

MEDICINE



**Enfermedades
Infecciosas:
Parasitosis**

MEDICINE 2010;10(54)

MEDICINE 2010;10(55)

INDICE

MEDICINE 2010;10(54)

Amebosis, giardosis y tricomonosis	3609
Infecciones por protozoos hemoflagelados I: leishmaniasis	3621
Infecciones por protozoos flagelados hemotisulares II. Enfermedad de Chagas. Tripanosomosis Africana	3632
Malaria	3642
Infecciones por otros protozoos: criptosporidiosis, isosporosis, ciclosporosis, microsporidiosis y toxoplasmosis	3654
Tratamiento Antiparasitario	3664
Profilaxis de las infecciones en viajeros Internacionales	3673
Protocolo de evaluación clínica y tratamiento de la diarrea importada	3679
Protocolo de actuación clínica en la fiebre Importada	3685
Protocolo de actuación clínica en las alteraciones hematológicas Importadas	3690
Criterios de sospecha clínica y diagnóstico de protozosis	3696
Criterios de sospecha clínica y diagnóstico de helmintosis	3700
Varón inmigrante de 15 años con convulsiones y síndrome nefrítico	3705

INDICE

MEDICINE 2010;10(55)

Infecciones por Cestodos	3707
Infecciones por Trematodos	3717
Nematodosis I: Filariosis	3729
Geohelminosis y nematodosis tisulares	3739
Artrópodos y enfermedades	3747
Manejo general y extrahospitalario del paciente con parasitosis	3757
Lesiones dermatológicas importadas	3767
Lesiones cardíacas y pulmonares importadas	3771
Lesiones digestivas y/o esplenomegalia Importadas	3776
Lesiones importadas del sistema nervioso	3780
Enfermedades de transmisión sexual importadas	3785
Otras enfermedades importadas	3790
Refugiado de Sierra Leona con eosinofilia	3795



Amebosis, giardosis y tricomonosis

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, C. Carranza-Rodríguez^{a,b},
B. Vicente-Santiago^c y A. Muro^c

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Amebosis

De forma estricta se denomina amebosis a aquella enfermedad producida en personas por amebas de la especie *Entamoeba histolytica*¹⁻⁴. Hay que tener en cuenta que no deben considerarse amebosis las infecciones producidas por otras especies de *Entamoeba* morfológicamente distintas como *E. coli*, *E. chattoni*, *E. gingivalis*, *E. hartmanni*, *E. polecki* o similares como *E. dispar* y *E. moshkovskii* ni por otras amebas parásitas como *Endolimax nana* y *Iodamoeba butschlii* (fig. 1). Es esencial señalar que estas amebas no ocasionan enfermedad, aunque su detección en las heces es de interés, ya que indican un consumo de agua o alimentos contaminados. Tampoco se pueden englobar bajo esta definición las infecciones producidas por amebas de vida libre, ya que originan cuadros clínicos muy diferentes⁵.

Biología y estructura de *E. histolytica*

E. histolytica es el principal protozoo parásito del *subphylum Sarcodina* cuya principal característica es la presencia de pseudópodos como elemento básico para su movilidad. Se describen dos formas principales en el ciclo biológico de *E. histolytica*: los trofozoitos (forma invasiva) y los quistes (principal forma infectiva)¹⁻⁴. Los trofozoitos tienen un tamaño entre 20-40 μm , residen en el colon en un ambiente anaeróbico, no disponen de mitocondrias y obtienen la energía por fermentación. Presentan estructuras citoplasmáticas semejantes a las vacuolas que pueden contener bacterias, detritus y glóbulos rojos. Se dividen por fisión binaria presentando un único núcleo con cariosoma central pequeño y denso, rodeado de una membrana nuclear doble, interrumpida por abundantes poros nucleares. La descripción del genoma del protozoo⁶ y los estudios bioquímicos han permitido identificar, entre otras, a varios tipos de moléculas con importantes funciones biológi-

PUNTOS CLAVE

Concepto. Las tres protozoosis revisadas en este artículo (amebosis, giardosis y tricomonosis) presentan como datos comunes su elevada prevalencia, la presencia de ciclos biológicos sencillos y la respuesta terapéutica a nitroimidazoles (mebendazol o tinidazol).

Características clínico-biológicas. Las tres protozoosis consideradas en esta revisión presentan varias peculiaridades biológicas: a) existen dos formas biológicas (quistes y trofozoitos), excepto en la tricomonosis en la que únicamente se ha observado la presencia de trofozoitos; b) las manifestaciones principales de la amebosis se deben a la afectación del colon, las de la giardosis corresponden a la afectación del intestino delgado y las de la tricomonosis al tracto genitourinario y c) únicamente las amebosis pueden ocasionar manifestaciones viscerales profundas (principalmente el absceso hepático).

Patogenia. Cada una de las protozoosis descritas presenta mecanismos de agresión y evasión particulares, así como una respuesta inmunológica diferente.

Diagnóstico. El diagnóstico de estas protozoosis se basa en técnicas microscópicas asociadas a métodos de detección antigénica. La serología exclusivamente tiene valor en la amebosis. Las técnicas de cultivo y reacción en cadena de la polimerasa desempeñan un papel complementario en el diagnóstico.

Tratamiento. El tratamiento suele ser farmacológico, debiendo comprobarse la curación debido a la presencia de formas resistentes.

Prevención. La prevención de estas protozoosis se basa en el conocimiento de sus formas de transmisión. No existen vacunas eficaces en ninguna de estas entidades.

cas: a) la lectina galactosa N-acetilgalactosamina (Gal-GalNAc) implicada en la adhesión a células del hospedador; b) las proteínas formadoras de poro o amebaporos, involucradas en la lisis bacteriana o de células eucariotas; c) cisteinproteasas cuya función es romper proteínas de la matriz extracelular, facilitando la invasión de la mucosa colónica y d) proteínas

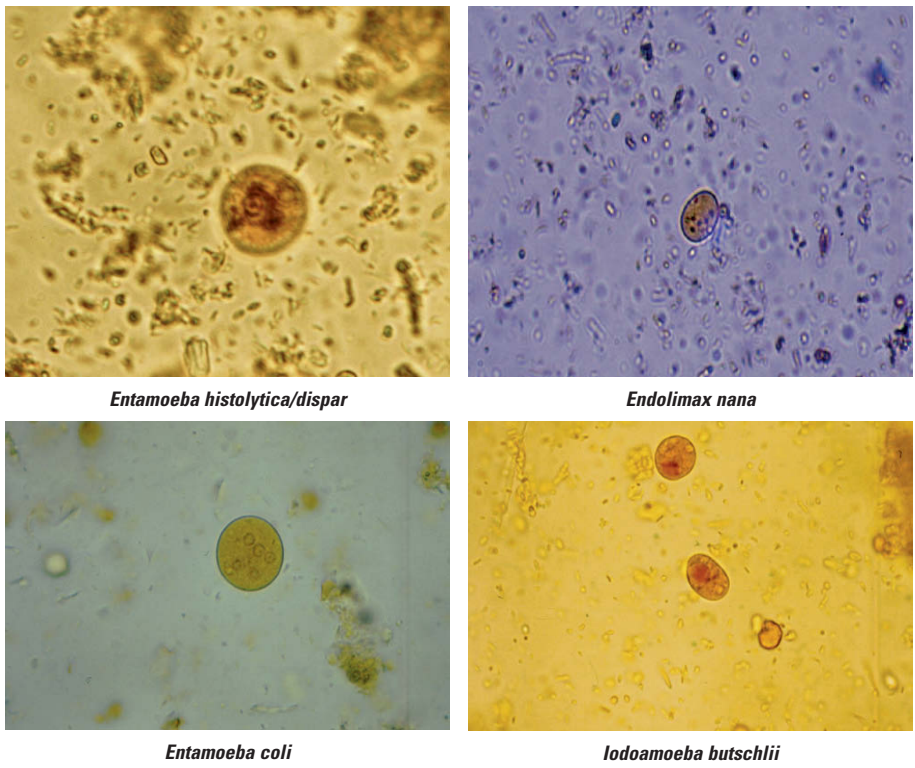


Fig. 1. Amebas intestinales patógenas y no patógenas.

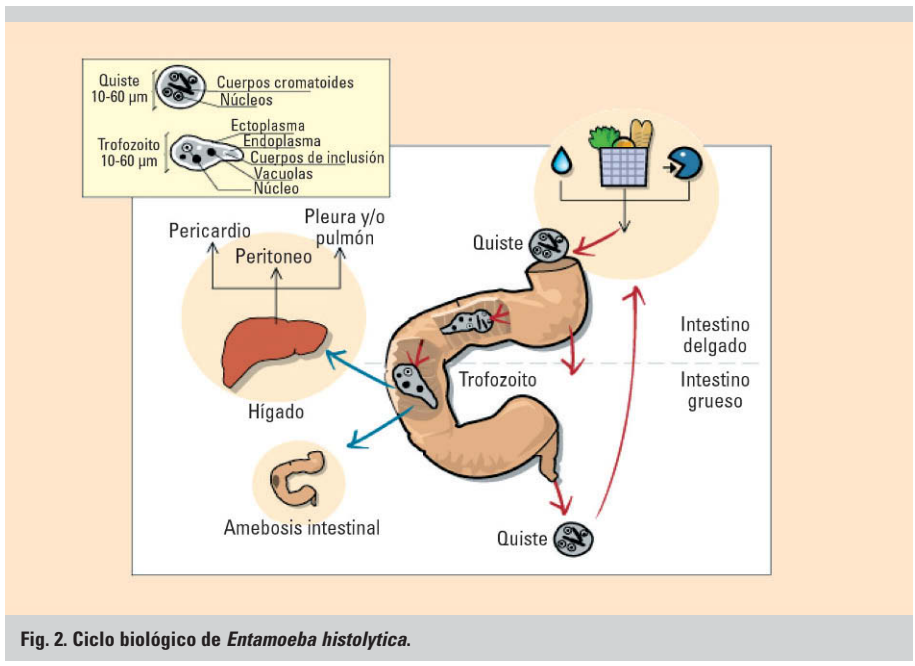


Fig. 2. Ciclo biológico de *Entamoeba histolytica*.

El ciclo biológico de *E. histolytica* (fig. 2) se inicia habitualmente por la ingestión de alimentos y/o bebidas contaminadas con quistes del parásito o por contacto directo feco-oral. Los quistes atraviesan la luz gástrica sin modificaciones, teniendo lugar la exquistación en el intestino delgado, donde emergen trofozoitos móviles y potencialmente invasivos. En la mayoría de las infecciones por *E. histolytica*, los trofozoitos sufren un nuevo proceso de enquistación sin afectación de la mucosa, eliminándose los quistes con las heces, resultando el proceso limitado y asintomático. En algunas ocasiones y dependiendo de diferentes factores, los trofozoitos se adhieren a células del epitelio del colon iniciando su invasión (amebosis intestinal). Tras la invasión, los parásitos pueden diseminarse al hígado inicialmente y desde esta viscera a otros tejidos (por ejemplo, pleura, peritoneo, pericardio o pulmón) dando lugar a la amebosis extraintestinal.

Epidemiología

Aproximadamente 500 millones de personas en el mundo (un 10% de la población) están infectados por *E. histolytica/E. dispar*, aunque sólo un 10% presentan síntomas¹⁻⁴. De ellos, se calcula que anualmente mueren entre 40.000 y 100.000 personas como consecuencia de esta enfermedad. El reservorio principal de la enfermedad es el hombre, aunque se han encontrado amebas similares morfológicamente, pero sin capacidad invasiva, en monos, perros, gatos y ratas.

La enfermedad es transmitida por los portadores asintomáticos (más importantes desde el punto de vista epidemiológico) o por los pacientes con diarrea aguda. La forma de transmisión es diversa: consumo de agua contaminada; ingesta de alimentos crudos o mal cocinados en contacto con aguas negras; manipuladores de alimentos y contactos sexuales (principalmente relaciones oro-anales). La forma infectiva habitual son los quistes, aunque en situaciones excepcionales (por ejemplo, enemas contaminados) los trofozoitos pueden ocasionar lesión directa⁷.

La amebosis presenta dos patrones epidemiológicos diferentes:

1. En países en vías de desarrollo, en los que existen importantes deficiencias de saneamiento, la amebosis es una enfermedad endémica⁷. Las principales áreas de riesgo son Méjico, la zona oeste de Sudamérica, el oeste de África, Sudáfrica (particularmente entre la población de raza negra) y zonas del Oriente Medio e India⁷. La prevalencia detectada de la infección por *E. histolytica/dispar* depende de varios factores como la edad (son excepcionales las formas invasivas entre 5-15 años), el sexo (predominando las formas invasivas en varones con una relación 2:1 en la amebosis intestinal y una relación 8:1 en los abscesos amebianos), características geográficas y temporales (más frecuente en la estación lluviosa y en zonas costeras) y el método de estudio (estudios morfológicos, serología, detección antigénica o reacción en cadena de la polimerasa [PCR])⁷.

2. En países desarrollados, la amebosis aparece principalmente en cuatro grupos de población: inmigrantes procedentes de países con baja renta; viajeros a países en vías de desarrollo (particularmente Méjico y Nepal); hombres homosexuales y sujetos ingresados en residencias para enfermos mentales.

En España, el patrón de la amebosis es el característico de los países desarrollados, habiéndose descrito principalmente en inmigrantes y viajeros⁸. Sin embargo, *en los últimos años existe una descripción progresiva, aunque limitada, de casos de amebosis autóctona⁹, por lo que la no estancia en áreas en vías de desarrollo no excluye este diagnóstico.*

Patogenia y fisiopatología

En la patogenia de la amebosis existen tres tipos de mecanismos relacionados: la agresión del protozoo, la defensa del hospedador y la evasión del parásito^{1,10,11}.

Mecanismos de agresión

De forma patocrónica, pueden distinguirse varias fases en la interacción entre los trofozoitos de *E. histolytica* y las estructuras del hospedador. En la fase de invasión se produce inicialmente en el colon (principalmente en el ciego), y como respuesta a los productos de secreción del protozoo se origina una hiperplasia glandular con aumento de la producción de moco y edema mucosal. Posteriormente tiene lugar la desaparición de la capa de moco, requisito previo para que los trofozoitos de *E. histolytica* puedan adherirse a la mucosa intestinal. La ulceración superficial se inicia con la interacción de trofozoitos con células del epitelio intestinal mediante la unión de una adhesina principal (Gal-GalNAc). Esta unión genera señales inductoras de cambios moleculares en *E. histolytica*. De esa manera se inicia la secreción de amebaporos (proteínas formadoras de poros en la membrana lipídica de las células del hospedador) o de cisteinproteasas, enzimas con actividad proteolítica. El resultado del proceso es el daño o la muerte de las células epiteliales del intestino, activándose factores de transcripción nuclear como NF- κ B e induciendo la síntesis de citocinas como IL-1 β , IL-8 y otros mediadores inflamatorios como ciclooxigenasa-2 (COX-2) u óxido nítrico sintasa inducible (ONSi)¹². Estos mediadores atraen células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos), alterando la barrera intestinal en su proceso migratorio. Cuando

llegan a la superficie de la mucosa y se ponen en contacto con las amebas, los neutrófilos son destruidos, liberando mediadores que dañan aún más las células epiteliales. Desde el punto de vista práctico ésta es la explicación de la ausencia de neutrófilos en las heces de pacientes con disentería amebiana. Una vez destruido el epitelio intestinal se produce la emigración de los trofozoitos hacia el interior de la mucosa desencadenando lesiones profundas. En segundo lugar, se produce una fase de diseminación de los trofozoitos a diferentes órganos o tejidos. Los trofozoitos pueden acceder al sistema venoso portal, pudiendo llegar hasta el hígado, donde se unen a los hepatocitos mediante la adhesina Gal-GalNAc. Posteriormente se reclutan neutrófilos que se dirigen hacia el foco inflamatorio, allí son destruidos, liberando su contenido y ocasionado una zona de necrosis, base morfológica del absceso amebiano. Aún son desconocidos los mecanismos exactos que condicionan la aparición de un absceso hepático, aunque algunos autores han indicado como posibles inductores a un grupo de genes que codifican para proteínas KERPs¹³. Desde el hígado, los trofozoitos pueden alcanzar zonas próximas como pericardio, pleura o pulmón.

Mecanismos de defensa

Aunque los mecanismos de la inmunidad innata desencadenados contra *E. histolytica* no están totalmente definidos, existen datos que apuntan hacia una participación eficaz de este tipo de respuesta defensiva¹⁴. Los mecanismos implicados en este tipo de inmunidad pueden ser: liberación de mucinas a la luz intestinal, bloqueando la fijación de las amebas; inducción de la expresión de *toll-like receptors* tipo 2 (TLR-2) por adhesina Gal-GalNAc que modifica la expresión de receptores innatos durante la amebosis y *E. histolytica* resiste a la acción del complemento, mientras que *E. dispar* es sensible a la acción del mismo. La respuesta inmune adaptativa humoral parece ejercer un efecto importante en la resistencia a nuevos episodios. Los anticuerpos más eficaces en la prevención de la infección se dirigen contra la adhesina. En cuanto a la inmunidad celular, los datos experimentales sugieren que tanto los linfocitos T como los macrófagos activados participan en la destrucción de *E. histolytica* mediante la destrucción directa de las amebas por linfocitos CD8 o activando los macrófagos mediante la producción de interferón alfa (IFN- γ). Los macrófagos activados pueden destruir al parásito mediante la producción de radicales libres de oxígeno o la producción de óxido nítrico.

Mecanismos de evasión

E. histolytica evade la respuesta inmune utilizando diferentes estrategias. La adhesina Gal-GalNAc tiene secuencias similares y antígenos de reactividad cruzada con CD59, de esta manera evita la acción del sistema del complemento inhibiendo la formación de C5b-C9 para formar el complejo de ataque. También las cisteinproteasas facilitan la evasión de la respuesta inmune al destruir varios isotipos de inmunoglobulinas como IgA e IgG, inactivando también las principales anafilotoxinas del sistema del complemento (C3a y C5a). Por último, otras moléculas menos caracterizadas de *E. histolytica* son capaces de suprimir la generación macrofágica e inhibir la presentación antigénica por moléculas HLA de clase II.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

El periodo de incubación de la amebosis oscila entre unos días y varios años, siendo una de las parasitosis que pueden presentar un periodo de latencia de décadas. Existen tres formas principales de infección por *E. histolytica*: la infección asintomática, la amebosis intestinal y la amebosis extraintestinal^{1-4,15,16}. En todos los casos, el diagnóstico se basa en la presencia o no de manifestaciones clínicas, el empleo de pruebas complementarias habituales (hemograma, velocidad de sedimentación globular [VSG] y bioquímica hepática), el uso de pruebas de laboratorio específicas y la utilización de pruebas de imagen.

Infección intestinal asintomática

La presentación más frecuente de la amebosis es la infección intestinal asintomática con excreción de quistes de *E. histolytica*. Aunque algunos pacientes con esta situación refieren molestias gastrointestinales vagas, en la mayor parte de los casos no existe ninguna manifestación clínica.

Amebosis intestinal

La amebosis intestinal se manifiesta clínicamente de varias formas diferentes: una diarrea crónica invasiva sin características especiales (la forma más frecuente), la disentería amebiana aguda caracterizada por un inicio subagudo (semanas) de dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. La presencia de fiebre no es frecuente (aproximadamente un 10%), siendo otros datos clínicos asociados la pérdida de peso y el tenesmo rectal (presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes). Mucho más infrecuente es la colitis fulminante, que se debe a la coalescencia de úlceras, siendo su cuadro clínico indistinguible de la colitis ulcerosa fulminante. En estos casos, el paciente presenta un aspecto muy grave, con fiebre elevada y dilatación intestinal, particularmente en la zona del colon transversal. Las formas de colitis fulminante son más frecuentes en niños, personas malnutridas, mujeres embarazadas y sujetos tratados con corticoides. Otra forma de presentación más infrecuente es el ameboma (1% de los casos) caracterizado por la presencia de una masa inflamatoria que afecta a una porción corta del intestino grueso. La localización más frecuente de los amebomas es el ciego (40%) y la unión rectosigmoidea (20%), pudiendo ocasionar datos sugerentes de obstrucción intestinal e incluso palpase en la exploración abdominal. Finalmente otras complicaciones más infrecuentes de la amebosis intestinal son la perforación intestinal (sobre todo en niños), la hemorragia digestiva por perforación arterial, la apendicitis amebiana, las fístulas recto-vaginales y la amebosis cutánea. Como hemos mencionado previamente, en la amebosis no existen leucocitos en heces debido a la destrucción de estas células por el parásito.

Los exámenes complementarios habituales en la amebosis intestinal pueden ser totalmente normales en formas moderadas, apareciendo leucocitosis en las formas graves. *Como en la práctica totalidad de las protozoosis, no existe eosinofilia.*

La exploración endoscópica de elección es la colonoscopia, ya que las lesiones pueden localizarse exclusivamente en

las primeras porciones del intestino grueso. Debe evitarse el uso de catárticos o enemas en la preparación del paciente, ya que pueden interferir con la detección del parásito. Desde el punto de vista macroscópico es característica la presencia de úlceras de dos tipos (nodulares e irregulares), y la afectación difusa del resto de la mucosa entre las úlceras, que aparece congestiva y edematosa. En los casos más avanzados pueden observarse úlceras de bordes prominentes, denominadas clásicamente en botón de camisa, de tamaño variable en las que la necrosis se detiene al llegar a la *muscularis mucosae* extendiéndose en sentido lateral. La toma de muestras deberá hacerse con un instrumento metálico o de cristal (ya que los trofozoitos se adhieren al algodón), siendo el fondo de las úlceras el lugar más indicado para el diagnóstico. En el material fresco obtenido deberá estudiarse la presencia de trofozoitos y de adhesina Gal-GalNac. Los estudios histológicos ponen de manifiesto los datos ya mencionados en el apartado de patogenia. Debe indicarse que la tinción hematoxilina-eosina, habitual en el estudio histopatológico convencional, no es muy adecuada en la identificación de trofozoitos. Por ello, si se sospecha amebosis intestinal debe realizarse sistemáticamente una tinción de PAS.

Amebosis extraintestinal

Dentro de las manifestaciones extraintestinales de la amebosis, la más frecuente es el absceso hepático. El perfil característico del paciente con un absceso amebiano es el de un varón, con una edad media de 20 a 40 años, con frecuencia consumidor de alcohol, procedente de un área endémica o con historia de viajes a regiones tropicales. Existen dos patrones de presentación principales: agudo, con fiebre elevada y dolor en hipocondrio derecho, con hipersensibilidad a la palpación en la región intercostal suprayacente (signo de Durban) y subagudo, en el que predomina la pérdida de peso, siendo menos frecuente el dolor abdominal y la fiebre. No es frecuente que coexistan las manifestaciones del absceso amebiano hepático y la disentería amebiana (sólo existe diarrea asociada en un 20% de los casos). Por otro lado, ni la ausencia de antecedentes de disentería ni la existencia de un intervalo largo de tiempo entre la estancia en un área endémica y la aparición de la clínica permiten descartar este diagnóstico.

Las complicaciones del absceso amebiano hepático se producen habitualmente por contigüidad. La complicación más frecuente es la amebosis pleuropulmonar¹⁷ que aparece en la cuarta parte de los pacientes con absceso hepático y que se caracteriza por la presencia de dolor pleurítico y tos. La forma más frecuente es la pleuritis inespecífica debida a la irritación por un absceso subfrénico, que da lugar a una parésia hemidiafragmática refleja y a la aparición de un exudado pleural casi siempre escaso. Si el absceso se abre a la cavidad pleural se produce un cuadro de empiema pleural. Más rara vez la afectación pulmonar puede ser hematogena desde un foco hepático. Ocasionalmente aparecen fístulas hepatobronquiales que se manifiestan con tos productiva, apareciendo en el esputo material necrótico y amebas. La segunda complicación en frecuencia que puede causar el absceso hepático es la amebosis peritoneal, causada por la rotura de un absceso. La complicación más grave es la amebosis pericárdica, producida por contigüidad a un absceso hepático de lóbulo izquier-

do. Aunque es raro, puede producirse un taponamiento cardiaco por una rotura en el saco pericárdico de un absceso amebiano. Finalmente, otras complicaciones muy infrecuentes de la amebosis son las genitourinarias y las cerebrales (que deberán ser sospechadas cuando un paciente con amebosis presente alteraciones difusas del sistema nervioso central).

La mayor parte de los pacientes con absceso amebiano presentan leucocitosis con neutrofilia, anemia con características de enfermedad crónica y aumento de la VSG (de hecho se afirma que una VSG normal descarta este diagnóstico). Las principales pruebas hepáticas que se alteran en el absceso amebiano hepático son la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. La radiología simple de tórax es anormal en la mayor parte de los casos, siendo las alteraciones más frecuentes la elevación del hemidiafragma derecho con disminución de movilidad y atelectasia de la base pulmonar derecha. Las pruebas de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada [TAC]) son muy sensibles en la detección de abscesos hepáticos, pero no existen datos unívocos que permitan distinguir si se trata de un absceso amebiano o piogénico. En ambos casos, es mucho más frecuente la localización en el lóbulo hepático derecho (debido a la llegada de los trofozoitos por vía portal). En la ecografía la imagen habitual es la de una masa redonda u oval hipoeoica y homogénea. En la TAC con contraste los abscesos amebianos aparecen como lesiones redondeadas, bien definidas, cuya pared se realza con contraste. En algunos casos el contenido es homogéneo, pudiendo aparecer también septaciones o niveles hidroaéreos. *La gammagrafía con ⁶⁷Ga permite la diferenciación entre absceso amebiano y piogénico, ya que en el primero el radiofármaco capta contraste en la región periférica (en donde se acumulan los neutrófilos y macrófagos activados), mientras que el absceso piogénico el isótopo es captado en la región central*¹⁸.

Diagnóstico etiológico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de las amebosis son, como en otras parasitosis, de tres tipos: diagnóstico directo (micro/macrocópico), detección antigénica y estudios serológicos^{19,20}. Además, existen otras técnicas que serán mencionadas posteriormente.

Técnicas de diagnóstico morfológico

Un aspecto básico en este apartado consiste en diferenciar el tipo de muestra estudiada: heces o material obtenido de abscesos viscerales. En el caso de las heces, el procedimiento básico consiste en el estudio coproparasitario, que como es la regla en las parasitosis debe realizarse en tres muestras obtenidas en días diferentes. Desde un punto de vista técnico puede realizarse en muestras en fresco, concentradas o fijadas. Teniendo en cuenta la fragilidad de los trofozoitos no se recomienda la refrigeración de la muestra sino el empleo de fijadores (por ejemplo, Schaudinn, mertiolato, SAF o formalina) y el empleo de tinciones permanentes (por ejemplo, tricrómico, hematoxilina férrica o Ziehl-Neelsen). No obstante, incluso empleando todas las consideraciones previas, la sensibilidad y especificidad del estudio coproparasitario es baja por las siguientes razones: puede dar falsos positivos al

confundir macrófagos con trofozoitos o neutrófilos con quistes; puede dar falsos positivos al observar otras amebas no patógenas, en este sentido la eritrofagocitosis (dato característico de la infección por *E. histolytica*) puede aparecer también en la colonización por *E. dispar* y pueden darse falsos negativos en casos de baja parasitación. En los abscesos viscerales el aspecto macroscópico es bastante característico, presentando un color rosado o marrón que se oscurece en contacto con el aire y con un aspecto (no olor) de "pasta de anchoas". La rentabilidad del estudio microscópico en los abscesos amebianos es baja, ya que las amebas se localizan en las paredes, no en el centro del mismo.

Técnicas de detección antigénica

En los últimos años se han desarrollado técnicas diferentes que permiten la identificación en muestras biológicas de antígenos de *Entamoeba* spp. Las diferentes técnicas comerciales difieren en la técnica empleada (ELISA o inmunocromatografía), el tipo de muestra en el que pueden ser aplicadas (heces frescas o fijadas, suero, material de abscesos) así como la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección por *E. histolytica*²⁰.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

La presencia de anticuerpos frente a *E. histolytica* es una prueba útil en el diagnóstico de amebosis, principalmente de absceso amebiano importado, ya que en áreas endémicas un elevado número de personas presentan una serología positiva. Dentro de las pruebas serológicas comercializadas, las más sensibles, específicas y sencillas son la inmunofluorescencia indirecta y sobre todo la técnica ELISA²⁰.

Otras técnicas

Además de las pruebas mencionadas, es preciso citar otras técnicas empleadas en el diagnóstico de amebosis. Así, es posible realizar cultivos amebianos tanto en medios con flora (xénicos mono o bifásicos) como sin otros elementos celulares (axénicos). Los cultivos amebianos no están recomendados para su uso en la práctica clínica, ya que son técnicas laboriosas, caras y duran varias semanas. El estudio de los patrones electroforéticos enzimáticos que definen una cepa de amebas (zimodemas) era el patrón oro en la diferenciación de *E. histolytica* y *E. dispar*. Sin embargo, en la actualidad no se utilizan en la práctica clínica, ya que presentan inconvenientes semejantes a los cultivos amebianos. Finalmente, se han desarrollado técnicas de biología molecular (PCR convencional, PCR a tiempo real o microarrays)²⁰ que incrementan la sensibilidad en el diagnóstico²¹, aunque no son de empleo rutinario.

Tratamiento

Farmacológico

El tratamiento de la amebosis es principalmente farmacológico, reservándose el tratamiento quirúrgico para formas concretas^{19,22,23}. El tratamiento farmacológico se basa en el empleo de dos tipos de amebicidas: lumbales (eficaces frente a las amebas presentes en la luz intestinal) y tisulares (que

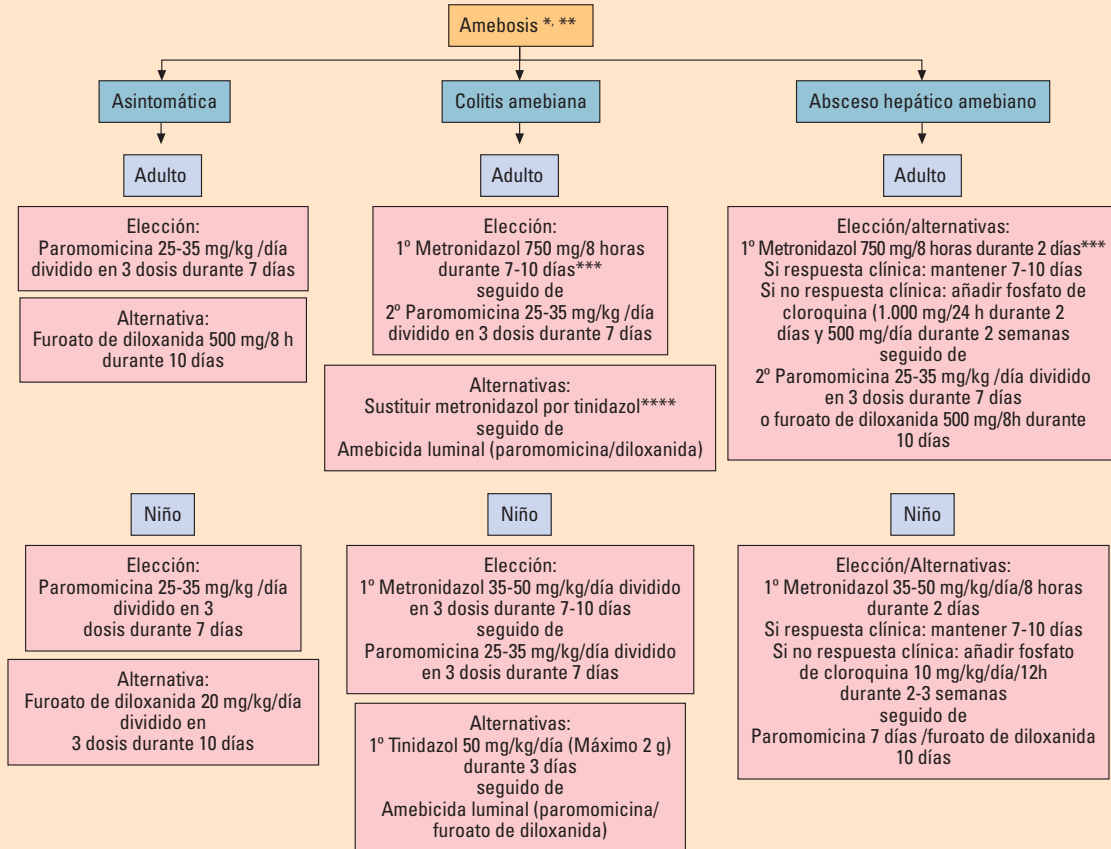


Fig. 3. Tratamiento de la amebosis. *Excluyendo amebas no patógenas y *Entamoeba dispar*. **Excluyendo formas complicadas (digestivas o extradigestivas) que pueden requerir tratamiento antimicrobiano asociado y/o manejo quirúrgico (ver texto). ***En situaciones en las que no pueda utilizarse la vía oral, el metronidazol puede administrarse por vía intravenosa (500 mg cada 8 horas). ****1 g cada 12 horas durante 5 días.

actúan sobre las amebas presentes en el interior de los tejidos). Dentro de los amebicidas luminales se distinguen aquellos que actúan de forma directa frente a las amebas (furoato de diloxanida y diyodohidroxiquinoleína) y los que ejercen su efecto amebicida de forma indirecta, eliminando las bacterias necesarias para el desarrollo amebiano (paromomicina y tetraciclinas parcialmente absorbidas). También existen diferencias entre los amebicidas tisulares, actuando algunos en todos los tejidos (por ejemplo, metronidazol o dihidroemetina) mientras que otros (cloroquina) son únicamente eficaces sobre la afectación hepática.

La colonización por *E. dispar* no requiere tratamiento, mientras que todas las formas de infección por *E. histolytica* deben ser tratadas (fig. 3). Las formas de infección intestinal asintomática por *E. histolytica* deben tratarse únicamente con un agente intraluminal. En la forma invasiva los fármacos de elección son los nitroimidazoles (metronidazol o tinidazol), debiendo finalizar el tratamiento con un amebicida luminal (habitualmente paromomicina) para eliminar las amebas presentes en la luz. También en el caso del absceso amebiano el tratamiento inicial es con un nitroimidazol, valorando cuidadosamente la respuesta clínica. Habitualmente esta respuesta (disminución de la fiebre) se produce antes de las 72 horas.

Si no es así es conveniente añadir cloroquina y valorar el drenaje por vía percutánea. Independientemente del tratamiento empleado en la fase inicial del absceso amebiano se deberá finalizar el tratamiento con un amebicida luminal. Tiene interés señalar que la resolución ecográfica puede tardar meses después de un tratamiento eficaz. En todos los casos se recomienda comprobar la curación parasitológica de la enfermedad (detección de adhesina en heces y/o suero).

Quirúrgico

Las técnicas quirúrgicas se reservan para 3 situaciones: complicaciones locales de la infección intestinal (megacolon o apendicitis), pudiendo tratarse la perforación intestinal con amebicidas y antimicrobianos; abscesos hepáticos de gran tamaño localizados en el lóbulo izquierdo (con riesgo de rotura a pericardio) y complicaciones de los abscesos amebianos hepáticos.

Prevención y control

En áreas endémicas deben utilizarse medidas colectivas como evitar la contaminación fecal del agua y los alimentos, así

como incrementar la educación sanitaria. Individualmente deben diagnosticarse rápidamente los casos de enfermedad y utilizar un tratamiento eficaz. En áreas no endémicas está indicada la detección y tratamiento de portadores asintomáticos. Finalmente es importante extremar las medidas higiénicas en instituciones cerradas y manipuladores de alimentos. Aunque aún no hay una vacuna comercial contra la infección por *E. histolytica*, existen razones para ser optimistas en los próximos años²⁴.

Giardosis

Se denomina giardosis a la enfermedad producida en personas y otros mamíferos por protozoos flagelados intestinales del género *Giardia*. El principal agente causal es *Giardia duodenalis*, también denominada *G. intestinalis* o *G. lamblia* (debido a su descripción por Vilem Lambl en 1859)²⁵. La mayoría de los autores considera en la actualidad que es una zoonosis ya que existen ciclos de transmisión directa o vehiculada por agua o alimentos entre humanos, animales domésticos y salvajes²⁶.

Biología y estructura de *Giardia duodenalis*

Los microorganismos del género *Giardia* son protozoos flagelados que presentan un metabolismo anaerobio²⁵. De forma similar a *Entamoeba histolytica*, se describen dos fases en el ciclo biológico: trofozoitos y quistes (fig. 4). Los trofozoitos tienen forma de pera invertida con un tamaño que oscila entre 5-20 μm . Presentan dos núcleos simétricos y diploides, cuatro pares de flagelos que surgen de un cuerpo basal y un disco de adherencia característico que utiliza para contactar con las células del epitelio intestinal y que está compuesto principalmente de tubulina, giardinas y otras proteínas contráctiles. Los cuerpos medianos, únicos en este género, se encuentran en la mitad del cuerpo. Tienen forma de uña y están formados por microtúbulos que dan soporte al citoesqueleto. Además existen ribosomas, aparato de Golgi y vacuolas periféricas que contiene cisteinproteasas. Tiene interés señalar la existencia de dos tipos de proteínas de membrana: las proteínas variables de superficie (VSP) y una proteína de shock térmico (hsp) que se comporta como antígeno inmunodominante. Los quistes, de forma ovoide, son más pequeños que los trofozoitos. Se pueden ver entre 2-4 núcleos, dos en los quistes inmaduros y cuatro en los maduros. En su interior presentan restos de estructuras similares a las del trofozoito. Poseen una capa externa cubierta de filamentos, quitina, N-acetilgalactosamina y otras proteínas estructurales.

El ciclo biológico se inicia con la entrada de quistes por vía oral. En el duodeno se produce la exquistación mediada

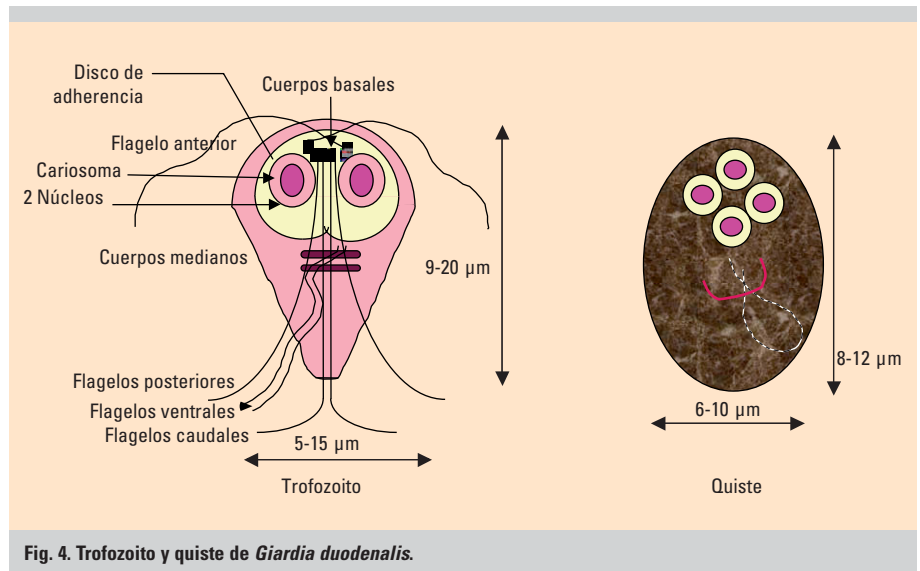


Fig. 4. Trofozoito y quiste de *Giardia duodenalis*.

por el pH ácido, proteasas intestinales y proteasas producidas por el propio parásito. En el intestino proximal se produce la multiplicación de los trofozoitos por división binaria, los cuales se fijan a las microvellosidades del epitelio intestinal mediante el disco de adherencia. Los mecanismos implicados en este proceso son la actividad hidrodinámica flagelar, la acción microtubular, la interacción con proteínas contráctiles o de lectinas con glúcidos superficiales. A lo largo del íleon se realiza la enquistación atribuida al descenso de la concentración de sales biliares y a la disminución de concentración de colesterol. Finalmente, los quistes salen al medio ambiente a través de las heces pudiendo transmitirse a un nuevo hospedador por mecanismos directos o indirectos.

Se han descrito siete diferentes genovariedades de *Giardia duodenalis*, identificadas con letras entre la A y la G²⁷. Aunque no está totalmente aclarado, las genovariedades aisladas en seres humanos son la A y la B, asociándose la genovariedad A a infecciones asintomáticas y la B a manifestaciones clínicas, principalmente diarrea.

Epidemiología

La giardosis es una de las parasitosis más frecuentes en el mundo tanto en países en vías de desarrollo (con una prevalencia entre el 7-20% de la población) como en países industrializados y, con certeza, la protozosis más frecuentemente diagnosticada en países desarrollados (incluida España). Los grupos de población más afectados son: niños (0-5 años), viajeros internacionales y personas con inmunodeficiencia.

Existen tres formas fundamentales de transmisión de la giardosis: persona-persona, a través de los alimentos y por contacto con agua contaminada. La transmisión interpersonal es la responsable de la elevada prevalencia de esta parasitosis en niños que acuden a guarderías, en residencias de ancianos (debido a la incontinencia fecal) y en hombres ho-

mosexuales que practican sexo anal. La transmisión por alimentos se da especialmente en viajeros (particularmente a India y Nepal) que no siguen las recomendaciones dietéticas e ingieren alimentos contaminados crudos o mal cocinados. La transmisión por agua tiene lugar en viajeros y en brotes autóctonos relacionados con la contaminación con aguas fecales o deyecciones de animales.

Como se ha mencionado previamente, la giardosis es más frecuente en niños, no existiendo diferencias en su prevalencia entre varones y mujeres. En países desarrollados es más frecuente al final del verano y al inicio del otoño coincidiendo con las actividades al aire libre.

Patogenia y fisiopatología

Mecanismos de agresión

G. duodenalis puede ocasionar infección con una baja cantidad de inóculo (hasta 10 quistes). Como se ha señalado previamente, la exquistación tiene lugar en el estómago y los trofozoitos se encuentran principalmente en el intestino delgado. Las dos fases clave en la patogenia y la fisiopatología de la giardosis son la adhesión al epitelio intestinal y la lesión del mismo. En la adhesión del trofozoito intervienen diferentes factores²⁸: a) físicos, generados por la presión negativa que ejerce el disco de adherencia al actuar como una ventosa y la fuerza hidrodinámica desarrollada por los flagelos y b) moleculares, se han descrito proteínas contráctiles en el disco como giardinas, actina, miosina, vinculina y diferentes lectinas como taglina que se unen a receptores de membrana que contienen residuos de manosa. Las lesiones ocasionadas por el parásito se deben a diferentes mecanismos²⁹. Por un lado, los trofozoitos consumen sales biliares y nutrientes, por lo que se altera la absorción de sustancias liposolubles y disminuye la cantidad de otros nutrientes en la luz intestinal. En segundo lugar, proteínas de *G. intestinalis* lesionan la estructura de la mucosa intestinal de varias maneras: rotura de las uniones intercelulares del epitelio intestinal a nivel de ZO-I (proteína involucrada en la unión de claudina con F-actina); destrucción de la α -actinina enterocitaria con lo que se altera el flujo transcelular en el epitelio intestinal e inducción de apoptosis y generación de radicales libres de oxígeno por los enterocitos. En tercer lugar, no sólo el parásito sino la respuesta mediada por los linfocitos T citotóxicos desempeña un papel importante en las lesiones, induciendo apoptosis de los enterocitos y deficiencia de disacaridasas (por ejemplo, en ratones atímicos la infección por *Giardia* spp. no desencadena lesiones). Todos estos hechos llevan a los dos fenómenos básicos de la giardosis: malabsorción y diarrea.

Mecanismos de defensa

Existen datos directos e indirectos que sugieren la efectividad de los mecanismos de defensa frente a la infección por *Giardia duodenalis*^{30,31}. Los dos principales mecanismos de defensa son la inmunidad innata y la respuesta humoral local. En lo que respecta a la inmunidad innata, la mucina intestinal, las defensinas y la lactoferrina inhiben la adhesión del protozoo. Por otro lado, estudios experimentales y datos clí-

nicos (elevada frecuencia de infección en inmunodeficiencias humorales como la enfermedad de Bruton o inmunodeficiencia variable común) indican el papel esencial de la IgA y la modulación de su síntesis por linfocitos CD4 en la defensa frente a la giardosis.

Mecanismos de evasión

Los principales mecanismos de evasión de *Giardia duodenalis* son³⁰⁻³²: inhibición de la producción de óxido nítrico tanto por consumo de arginina (disminución de sustratos) como por inhibición enzimática (por una flavoproteína tipo A del protozoo); destrucción de las inmunoglobulinas mediante tialoproteasas y diversión de la respuesta inmune por recambio en las VSP.

Manifestaciones clínicas y exploraciones complementarias

El periodo de incubación habitual de la giardosis es de 7 a 21 días, aunque puede oscilar entre 3 días y varios meses. La mayor parte de los casos (más del 60%) son asintomáticos, distinguiéndose en los casos sintomáticos dos patrones: la infección aguda y la infección crónica. La infección aguda suele cursar inicialmente con diarrea de inicio brusco, no infrecuentemente acuosa, siendo los síntomas posteriores flatulencia, diarrea de características esteatorreicas (color amarillento, maloliente, con escasas deposiciones pero abundantes, con heces que flotan en el agua), distensión abdominal, borborigmos y eructos frecuentes. Es excepcional la presencia de fiebre o sangre en heces. La infección crónica puede ser posterior a las manifestaciones agudas o cursar sin el inicio brusco. Añade a las manifestaciones descritas en la fase aguda los datos correspondientes a una malabsorción global, incluyendo pérdida de peso y retraso de crecimiento. Los exámenes complementarios pondrán de manifiesto, en formas crónicas, las consecuencias de la malabsorción. La eosinofilia en este contexto debe hacer sospechar una helmintosis asociada.

Diagnóstico etiológico

Técnicas de diagnóstico morfológico

La prueba más utilizada es el estudio coproparasitario siguiendo los mismos procedimientos indicados previamente en el diagnóstico de la amebosis. Las características morfológicas de quistes y eventualmente trofozoitos permitirá el diagnóstico. Sin embargo, en casos sospechosos en los que no se detecta el protozoo, se han desarrollado algunas técnicas para la obtención directa de contenido duodenal para su posterior estudio microscópico. Entre ellas se incluye el aspirado duodenal y el Enterotest[®]. Esta última técnica consiste en la deglución de una cápsula de gelatina que contiene en su interior un hilo. Se fija a la cara un extremo del hilo y se procede a la deglución de la cápsula que será digerida en el estómago, progresando el extremo distal hasta el duodeno. Tras recuperar el hilo (que estará pigmentado con sales biliares) se extiende en un porta y se realizan las tinciones es-

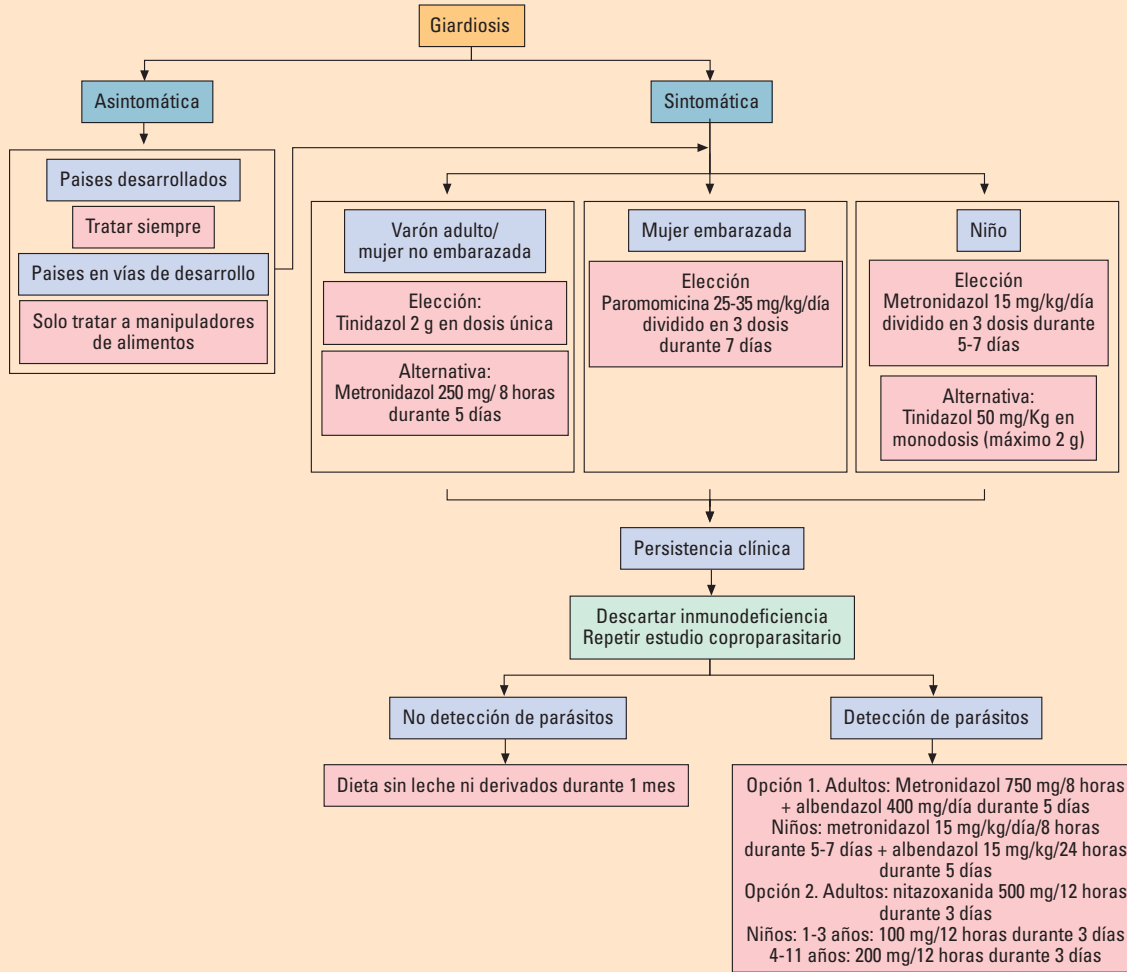


Fig. 5. Tratamiento de la giardosis intestinal.

pecíficas. Debemos señalar que estas técnicas de obtención de contenido intestinal son poco empleadas en la práctica habitual.

Técnicas de detección antigénica

Estas técnicas constituyen en la actualidad el método de elección de la giardosis, ya que su sensibilidad es superior al estudio coproparasitario y son más sencillas técnicamente. Se han comercializado varias de ellas³³, difiriendo en el tipo de anticuerpos empleados (mono o policlonales), el procedimiento técnico (tiempo de incubación, número de lavados), la sensibilidad y la especificidad.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

La serología no tiene, en la actualidad, valor en el diagnóstico de la giardosis.

Otras técnicas

Se han descrito varias técnicas de PCR en muestras fecales, amplificando ADN de genes de glutamato deshidrogenasa, triosa fosfato isomerasa o la subunidad pequeña de ARN

ribosomal. En la actualidad no tienen valor en la práctica diaria.

Tratamiento

El tratamiento de la giardosis, tanto inicial como en las formas refractarias, se resume de forma esquemática en la figura 5^{34,35}.

Prevención

Las medidas preventivas irán encaminadas a evitar la transmisión interhumana (difícil en guarderías y residencias de ancianos, posible en la transmisión sexual), la transmisión por alimentos (siguiendo las normas básicas en los viajes internacionales) y la transmisión por agua. En este sentido, la ebullición, la filtración y el empleo de halógenos (principalmente yodo, siendo el cloro menos eficaz) son medidas útiles en la prevención.

En la actualidad, no hay una vacuna para seres humanos a pesar de que en el año 2000 se comercializaba en Estados Unidos una vacuna de *Giardia* para perros y gatos³⁶.

Tricomonosis

Se denomina tricomonosis a la infección del tracto genitourinario por el protozoo *Trichomonas vaginalis* que pertenece a la familia *Trichomonadidae*³⁷.

Biología y estructura de *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado en el que únicamente se ha observado la forma de trofozoitos, no habiéndose observado formas quísticas³⁷. Su morfología es variable dependiendo de su localización (forma de pera en secreciones, ameboide en la vagina) y un tamaño variable (7-32 μm de largo por 5-12 μm de ancho). Tiene cuatro flagelos anteriores libres y uno recurrente que forma parte lateralmente de la membrana ondulante. Desde el inicio de los flagelos se forman láminas de microtúbulos laterales originando una estructura denominada costa. Homóloga a ésta aparece el complejo pelta-axostilo, compuesto por microtúbulos que forman un abanico que abraza al núcleo. No tiene mitocondrias o están transformadas en hidrogenosomas, estructuras esféricas de doble membrana encargadas de la producción de energía.

El ciclo biológico es simple, ya que el trofozoito se transmite vía sexual de persona a persona. El trofozoito se divide por fisión binaria y coloniza la superficie mucosa de la vagina y la uretra en la mujer, así como la uretra y la próstata del varón.

Epidemiología

En general se considera que la tricomonosis es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) no vírica más frecuente en el mundo y la que presenta mayores posibilidades de curación^{38,39}. Es preciso señalar que, aunque *T. vaginalis* puede sobrevivir en fómites, en la práctica sólo se transmite por contacto sexual. La prevalencia exacta de la infección por *T. vaginalis* es difícil de conocer, ya que los datos varían atendiendo al método de estudio (microscopía, cultivo, PCR), área geográfica (países desarrollados o en vías de desarrollo), tipo de población estudiada (comunidad, estudios antenatales, clínicas de ETS) y edad de los sujetos. En general, puede afirmarse que es más frecuente en mujeres que en varones, en países en vías de desarrollo que en áreas industrializadas, en mayores de 25 años que en adolescentes, en personas de raza negra que en caucásicos y evidentemente en personas que se dedican a la prostitución.

Patogenia y fisiopatología

Mecanismos de agresión

Como en todas las infecciones, el primer evento patogénico de la tricomonosis es la adhesión del protozoo a la mucosa

genital. En este proceso están implicados al menos dos elementos: cisteinproteasas que rompen la capa de moco y adhesinas que se unen a los receptores específicos del epitelio (principalmente laminina). La expresión de adhesinas del parásito se adapta a las características del epitelio durante el ciclo menstrual, siendo un elemento básico la concentración de hierro, que a su vez depende de la concentración de lactoferrina. En este sentido, la concentración local de lactoferrina es mínima en el periodo premenstrual y máxima en el postmenstrual.

Tras la adhesión *T. vaginalis* ocasiona lesiones por varios mecanismos: producción de citocinas que lesionan el epitelio genital, alteración de la flora natural de la vagina, por competición metabólica y/o producción de toxinas, de tal forma que disminuye la concentración de *Lactobacillus vaginalis* y consumo de arginina que es utilizada por el protozoo para la obtención de energía. En este proceso se genera putrescina en grandes cantidades, lo que condiciona una elevación del pH responsable del olor fétido que presenta el fluido vaginal.

Mecanismos de defensa

Los mecanismos inmunológicos puestos en marcha frente a *T. vaginalis* son débiles, principalmente locales y predominantemente no adaptativos. Dos datos clínicos sustentan esta afirmación: la importante tasa de reinfecciones y la evolución similar de la tricomonosis en pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los principales mecanismos protectores son: el recambio epitelial que elimina los protozoos adheridos, la actividad de los neutrófilos y del sistema de complemento y la presencia de IgA secretora.

Mecanismos de evasión

Los principales mecanismos de evasión de *T. vaginalis* son las técnicas de interferencia y las técnicas de enmascaramiento. Así, las cisteinproteasas degradan las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas inmediatamente por debajo de los puentes disulfuro, por lo que los anticuerpos no pueden activar al complemento ni opsonizar al parásito. Además *T. vaginalis* posee en su superficie receptores para las proteínas $\alpha 2$ -microglobulina ($\alpha 2$ - μg) y α -1-antitripsina ($\alpha 1$ -PI) del hospedador, por lo que el parásito recubierto de estas moléculas del hospedador evita el ataque inmunológico.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

El periodo de incubación exacto de la infección por *T. vaginalis* es desconocido, aunque estudios *in vitro* sugieren que oscila entre 4 y 28 días. En la mujer, prácticamente la mitad de las infecciones cursan de forma asintomática. En el resto, los datos más frecuentes son la leucorrea, con flujo espumoso, purulento y maloliente, el prurito vulvar y signos inflamatorios locales. Un dato característico en la exploración colposcópica es la visualización del cuello uterino con aspecto de fresa. Otros datos clínicos asociados son la disuria (por afectación uretral concomitante) y el dolor abdominal bajo.

En varones, la mayor parte de las infecciones son asintomáticas. En los casos sintomáticos las manifestaciones clínicas son las de una uretritis inespecífica.

Diagnóstico etiológico

Técnicas de diagnóstico morfológico

Constituyen el método clásico para el diagnóstico y consiste en la observación al microscópico de secreciones vaginales o uretrales (preferentemente tras masaje prostático) en fresco diluidas en solución salina. El dato característico es la presencia de formas móviles, acompañadas de neutrófilos y con pH superior a 4,5. Aunque son técnicas sencillas, su sensibilidad es baja.

Técnicas de detección antigénica

Existen dos pruebas comercializadas, OSOM *Trichomonas Rapid Test* (Genzyme Diagnostics) una técnica inmunocromatográfica para detección de *T. vaginalis* y Affirm VP III (Becton Dickinson), una técnica de detección de ácidos nucleicos para *T. vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* y *Candida albicans*. Ambas se realizan en secreciones vaginales, siendo la técnica inmunocromatográfica más rápida (10 minutos frente a 45), siendo la sensibilidad y especificidad de ambos superior al 83 y 97%, respectivamente.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

La serología no tiene, en la actualidad, valor en el diagnóstico de la tricomonosis.

Otras técnicas

Las técnicas de cultivo eran las más sensibles hasta la puesta a punto de técnicas moleculares. El medio clásico es el *Diamond*, aunque en la actualidad el más utilizado es el *In Pouch TV*, un medio preparado en el que se inocula directamente la muestra vaginal. Los cultivos se evalúan diariamente por microscopía y suelen ser positivos a los dos días. Por otro lado, la PCR, empleando diferentes cebadores tiene una gran sensibilidad y especificidad, especialmente en muestras de fluido vaginal (menor en orina). También sirve para evaluar la curación tras la aplicación del tratamiento, negativizándose a las dos semanas del inicio del mismo.

Tratamiento

El fármaco de elección en el tratamiento de la tricomonosis es un nitroimidazol en dosis única (2 g de metronidazol o tinidazol). En todos los casos debe tratarse a los compañeros sexuales con el mismo fármaco y monitorizar la resolución de la infección (debido a la presencia de cepas resistentes).

Prevención

Las medidas de prevención de la tricomonosis son similares a las empleadas en otras ETS, siendo especialmente eficaz el uso de métodos de barrera.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ● Pérez-Arellano JL, Muro A, Hernández M, Martín AM. Amebosis. *Medicine*. 2002;8:3731-41.
2. ●● Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA. Amebosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-73.
3. ●● Stanley S. Amoebiasis. *Lancet*. 2003;361:1025-34.
4. ●● Pritt BS, Clark CG. Amebosis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1154-216.
5. Schuster FL, Visvesvara GS. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *Intern J Parasitol*. 2004;34:1001-27.
6. Loftus B, Anderson I, Davies R, Alsmark UC, Samuelson J, Amedeo P, et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature*. 2005;433:865-8.
7. Jackson TFHG. Epidemiology. En: Ravdin JI, editor. Amebiasis. London: Imperial College Press. 2000; 47-63.
8. García-Forcada A, Sans M, Gascon J, Valls ME, Bru C, Corachan M. Absceso amebiano hepático. Revisión de 13 casos. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:537-40.
9. Gutiérrez Cisneros MJ, Martín-Rabadán P, Menchén L, García-Lechuz JM, Fuentes I, Gárate T, et al. Absceso hepático amebiano autóctono en España: ¿Una enfermedad emergente? Descripción de 2 nuevos casos clínicos y de una técnica diagnóstica basada en la reacción en cadena de la polimerasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:326-30.
10. Ackers JP, Mirelman D. Progress in research on *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:367-73.
11. Stanley SL. Pathogenesis of amoebiasis. *TRENDS Parasitol*. 2001;17:280-5.
12. Pérez-Fuentes R, Sánchez-Guillén MC, Velázquez-Rojas M, Salgado-Rosas H, Enrique Torres-Rasgado E, Talamás-Rohana P. Increased nitric oxide levels in patients with acute intestinal amebosis. *Arch Med Res*. 2000;31:587-8.
13. Baxt LA, Singh U. New insights into *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:489-94.
14. Campos R, Jarillo A. The pathogenicity of *Entamoeba histolytica* is related to the capacity of evading innate immunity. *Parasite Immunol*. 2005;27:1-8.
15. Virk A. Amebosis, giardosis and other intestinal protozoal infections. En: Jong E, Sanford C, editors. The travel and tropical medicine manual. 4.^a ed. 2008:448-66.
16. Reed SL. Clinical manifestations and diagnosis. En: Ravdin JI, editor. Amebiasis. London: Imperial College Press. 2000. p. 113-26.
17. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebosis. *Clin Chest Med*. 2002;23:479-92.
18. Verma RC, Ngo C, Yaghamai I. Patterns of gallium uptake in amebic liver abscesses. *Clin Nucl Med*. 1989;14:523-5.
19. Petri WA, Singh U. Diagnosis and management of amebosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1117-25.
20. ● Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:511-32.
21. Stark D, van Hal S, Fotedar R, Butcher A, Marriott D, Ellis J, et al. Comparison of stool antigen detection kits to PCR for diagnosis of amebosis. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1678-81.
22. Sharma M, Ahuja V. Management of amebic liver abscess. *Arch Med Res*. 2000;31:54-5.
23. ● Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M, Castillo de Vera M, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Aparicio Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias-I. Protozoosis. *Inf Ter Sistema Nacional Salud*. 2007;31:3-16.
24. Snow JM, Stanley SL. Recent progress in vaccines for amebosis. *Arch Med Res*. 2006;37:280-7.
25. ●● Martínez-Fernández AR, del Aguila C. Infecciones por protozoos. Flagelados de cavidades abiertas. *Tratado SEIMC. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana;2006:1047-55.*
26. Hunter PR, Thompson RC. The zoonotic transmission of *Giardia* and *Cryptosporidium*. *Int J Parasitol*. 2005;35:1181-90.
27. Monis PT, Caccio SM, Thompson RCA. Variation in *Giardia*: towards a taxonomic revision of the genus. *Trends Parasitol*. 2009;25:93-100.
28. Müller N, von Allmen N. Recent insights into the mucosal reactions associated with *Giardia lamblia* infections. *Intern J Parasitol*. 2005;35:1339-47.
29. Buret A. Mechanisms of epithelial dysfunction in giardosis. *Gut*. 2007;56:316-7.
30. Faubert G. Immune Response to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:35-54.

31. Lindquist KR, Palm D, Reiner D, Ringqvist E, Svärd G. *Giardia* immunity – an update. *Trends Parasitol.* 2006;22:26-31.
32. Prucca CG, Slavin I, Quiroga R, Elías EV, Rivero FD, Saura A, et al. Antigen variation in *Giardia lamblia* is regulated by RNA interference. *Nature.* 2008;456:750-4.
33. Maraha B, Buiting AGM. Evaluation of four enzyme immunoassays for the detection of *Giardia lamblia* antigen in stool specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:485-7.
34. ● Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:114-28.
35. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, Subramanian G, Keiser P, Moore TA. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:22-8.
36. Olson ME, Ceri H, Morck DW. *Giardia* vaccination. *Parasitol Today.* 2000;16:213-7.

37. ●● Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:794-802.
38. Johnston J, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. *Curr Op in Infect Dis.* 2008;21:56-64.
39. ●● Wendel KA, Workowski KA. Trichomoniasis: Challenges to appropriate management. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S123-9.

Páginas web

www.dpd.cdc.gov/dpdx/
www.giardiadb.org/giardiadb/
www.homepages.lshmt.ac.uk/entamoeba/
www.tigr.org/tdb/e2k1/tvg/



Infecciones por protozoos hemoflagelados I: leishmaniosis

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, C. Carranza-Rodríguez^{a,b},
M. Cordero-Sánchez^{c,d} y A. Muro^e

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cDepartamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España. ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España. ^eLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción. Taxonomía

Las leishmaniosis son enfermedades ocasionadas por protozoos del género *Leishmania*, incluidos en la familia *Trypanosomatidae* del orden *Kinetoplastida*¹. La taxonomía de los microorganismos incluidos en el género *Leishmania* es compleja y cambiante (fig. 1). En la actualidad se distinguen dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*, que se diferencian por la localización del parásito en el intestino del vector. Dentro de cada subgénero existen complejos que se diferencian por el análisis de isoenzimas y finalmente dentro de cada complejo se identifican por técnicas moleculares las diferentes especies¹. Aproximadamente 21 de las 30 especies descritas de *Leishmania* afectan a los seres humanos^{1,2}. Las leishmaniosis se clasifican de tres formas diferentes¹⁻⁶ atendiendo a: a) las manifestaciones clínicas predominantes: formas cutáneas (localizadas, difusas o recidivantes), formas mucocutáneas y formas viscerales (clásica y viscerotrópica); b) localización geográfica: formas del Viejo Mundo (Europa, África y Asia) o formas del Nuevo Mundo (América) y c) el microorganismo causal. Aunque, en general existe una correlación entre estas clasificaciones, existen excepciones que serán señaladas posteriormente.

Biología y ciclo vital de *Leishmania* spp.

Los microorganismos del género *Leishmania* son parásitos que presentan dos estadios diferentes en su ciclo vital: una forma extracelular (promastigotes) en el hospedador inver-

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. Las leishmaniosis son enfermedades con importantes consecuencias en la morbilidad y mortalidad en las áreas endémicas.

Biología. Los protozoos responsables se clasifican en dos subgéneros (*Leishmania* y *Viannia*); cada uno de ellos comprende varios complejos en los que se incluyen las diferentes especies.

Ciclo biológico. El ciclo biológico habitual incluye la presencia de flebotomos como vectores (*Phlebotomus* en el Viejo Mundo, *Lutzomya* en el Nuevo Mundo) y en la mayor parte de los casos (excepto *L. donovani* y *L. major*) reservorio en mamíferos.

Manifestaciones clínicas. Existen tres formas principales de leishmaniosis: formas cutáneas (localizadas o difusas), formas mucocutáneas (espundia) y formas viscerales (principalmente el kala-azar).

Patogenia. En todas las formas de leishmaniosis, la respuesta inmune del hospedador y los mecanismos de evasión del parásito condicionan las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad.

Diagnóstico. Los métodos básicos para el diagnóstico son los estudios morfológicos asociados al cultivo y las técnicas moleculares. La detección antigénica y los estudios serológicos tienen valor complementario en la leishmaniosis visceral.

Tratamiento. El tratamiento se basa en medidas locales o fármacos sistémicos (principalmente antimoniales, anfotericina B o pentamidina) dependiendo del síndrome clínico y la especie responsable.

Prevención. La prevención de estas protozoosis se basa en el control de vectores y reservorios, el empleo de mosquiteros impregnados en insecticidas, así como en el diagnóstico y tratamiento rápido de los enfermos.

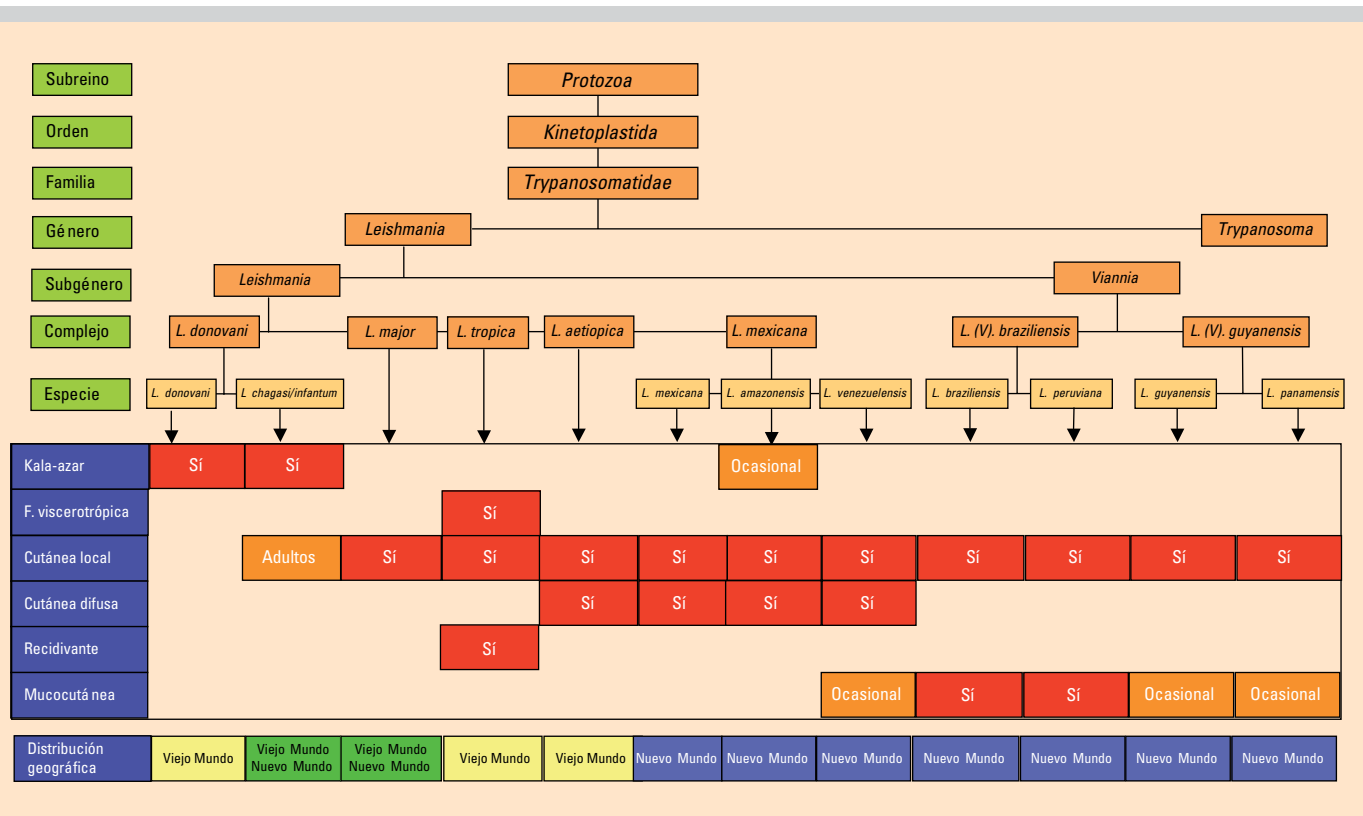


Fig. 1. Taxonomía y características de las principales especies de *Leishmania*.

tebrado (flebotomos) y una forma intracelular (amastigote) en el hospedador vertebrado. En el hospedador intermedio (invertebrado) se desarrollan los promastigotes, estructuras unicelulares móviles, elongadas (15-20 µm x 1,5-3,5 µm), con un flagelo prominente (15-28 µm). En los vertebrados (incluyendo los seres humanos) el protozoo adopta la forma de amastigote, de características ovoides, de 2-5 µm de diámetro y localización intracelular (vacuola parasitofora) de varias estirpes celulares (principalmente macrófagos).

El ciclo biológico se inicia cuando una hembra de flebótomo parasitada obtiene sangre de un hospedador vertebrado (fig. 2). En ese momento, los promastigotes con capacidad infectiva (promastigotes metacíclicos) penetran en la piel del hospedador a través de la probóscide del insecto. A continuación los promastigotes son fagocitados por los macrófagos y en el interior de los mismos se transforman en amastigotes que se reproducen por fisión binaria. Cuando se alcanza un límite de protozoos intramacrofágicos, la célula estalla y los amastigotes liberados colonizan células adyacentes. Dependiendo de la especie de *Leishmania* y de las características inmunológicas del hospedador, la infección queda limitada a la piel, se extiende por vía linfática local, accede a las mucosas o se disemina a órganos con un elevado contenido en macrófagos (bazo, hígado, médula ósea). El ciclo se cierra cuando un nuevo flebótomo ingiere sangre con macrófagos infectados. En diferentes porciones del intestino del artrópodo (dependiendo del subgénero de *Leishmania*) los amastigotes se transforman en promastigotes y se produce la división bina-

ria de los mismos. Los promastigotes emigran a la probóscide de los flebotomos pudiendo infectar a otros hospedadores.

Epidemiología

Aproximadamente se estima que la población mundial de riesgo para el desarrollo de leishmaniosis es de 350 millones de personas. La prevalencia de estas entidades es de 12 millones de personas y la incidencia de nuevos casos se calcula en 2 millones de personas al año¹⁻⁶. De ellos, aproximadamente 1 millón y medio corresponden a formas cutáneas y mucocutáneas y medio millón a formas viscerales. La mortalidad descrita corresponde principalmente a las formas viscerales y se cifra entre 50.000 y 70.000 casos al año. Por otro lado, la carga de enfermedad (mortalidad y morbilidad) se calcula en 2,4 millones DALYs.

Las *leishmaniosis cutáneas* son endémicas en más de 70 países del mundo, aunque la mayor parte de los casos (más del 90%) se describen en siete países del Viejo Mundo (Afganistán, Arabia Saudí, Argelia, Irán, Iraq, Paquistán y Siria) y en dos del Nuevo Mundo (Brasil y Perú) (fig. 3). En los últimos años ha aumentado el número de casos en los países mencionados y se han incorporado otros nuevos como Bolivia y Colombia. Entre las causas de este aumento de incidencia se incluyen los desastres naturales, los conflictos armados (en concreto la guerra de Afganistán) y el turismo⁷ que condicionan el acceso de la población susceptible a áreas endé-

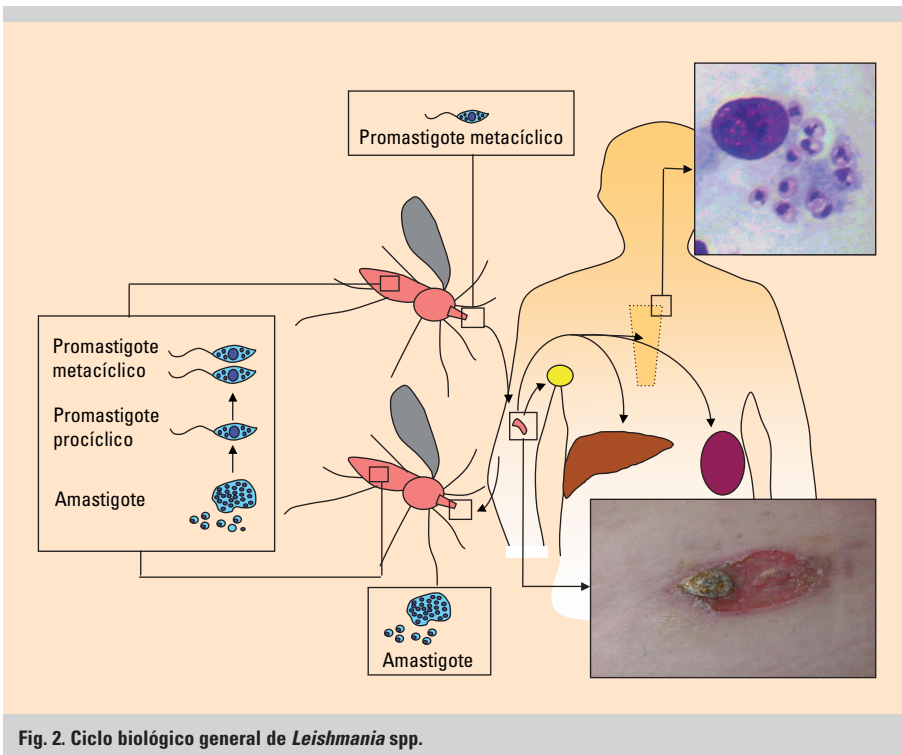


Fig. 2. Ciclo biológico general de *Leishmania* spp.

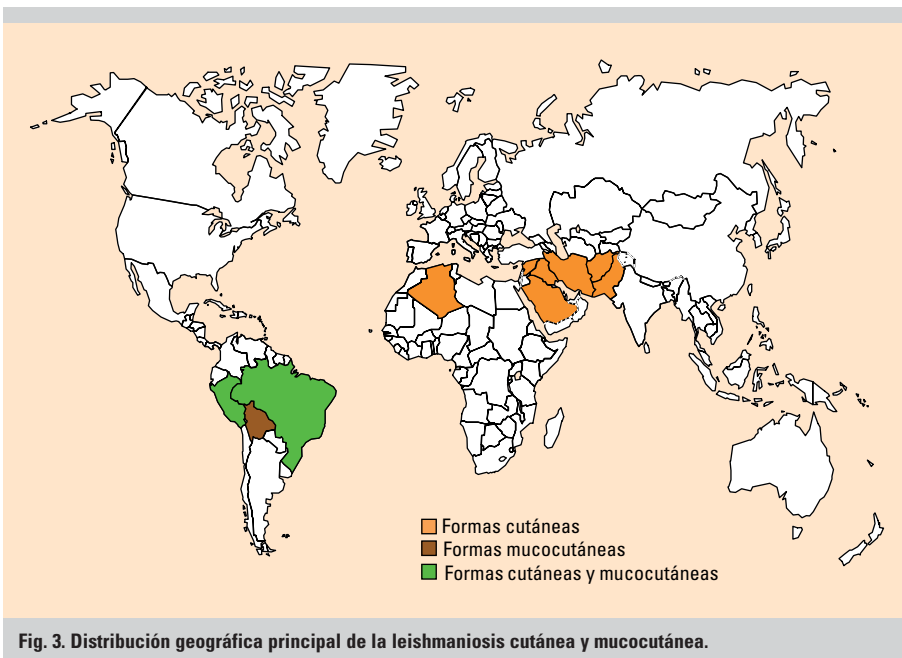


Fig. 3. Distribución geográfica principal de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

micas. Por lo que respecta a la leishmaniasis relacionada con los viajes es útil realizar algunas consideraciones: las formas más frecuentes son las cutáneas, aunque también se han descrito formas mucocutáneas y viscerales; dentro de las formas cutáneas la mayor parte son adquiridas en Latinoamérica y principalmente en Bolivia; existe un claro predominio en varones y el periodo de incubación medio es de 4 meses.

La mayor parte de los casos (más del 90%) de *leishmaniasis visceral* clásica (kala-azar) aparecen en seis países: tres en

Asia (India, principalmente en el estado de Bihar, Bangladesh y Nepal), dos en África (Sudán y Etiopía) y uno en América (Brasil) (fig. 4). También los casos de leishmaniasis visceral han aumentado en los últimos años en relación con tres hechos: la falta de medidas de control, los movimientos de población y la presencia de inmunosupresión (principalmente la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]⁸ y, en menor medida la relacionada con el trasplante de órganos⁹).

Transmisión

La forma de transmisión habitual de la leishmaniasis es vectorial, aunque también se han descrito casos de transmisión por agujas contaminadas¹⁰, trasplantes¹¹ y formas congénitas¹². Los vectores implicados en la transmisión de la leishmaniasis son los flebótomos (*sand flies*), específicamente las hembras, que requieren sangre de mamíferos para la oviposición. De los 6 géneros descritos únicamente dos de ellos tienen importancia médica: *Plebotomus* en el Viejo Mundo y *Lutzomyia* en el Nuevo. La ecología de ambos flebótomos es diferente, siendo el hábitat característico en el Viejo Mundo áreas semidesérticas e incluso desiertos, mientras que en el Nuevo Mundo aparece en áreas selváticas⁶. Estos artrópodos viven en lugares oscuros y poseen una escasa capacidad de vuelo (unos 50 m). A diferencia de los mosquitos vuelan en silencio y tienen un tamaño muy pequeño (2-3 mm) por lo que pueden atravesar las mosquiteras. En general pican al anochecer y al amanecer, aunque existen excepciones (por ejemplo, *Lutzomyia wellcomei*, vector de *L. (V.) braziliensis* pica durante las horas diurnas). De las 500 especies conocidas de flebótomos sólo 31 han sido identificadas positivamente como vectores de *Leishmania*. Estos artrópodos varían de una región geográfica a otra y, por otro lado, difieren en su capacidad vectorial. En algunos casos (por ejemplo, *Plebotomus papatasi*) son vectores restringidos a especies concretas mientras que otros como *Lutzomyia longipalpis* son vectores permisivos para diversas especies de *Leishmania*.

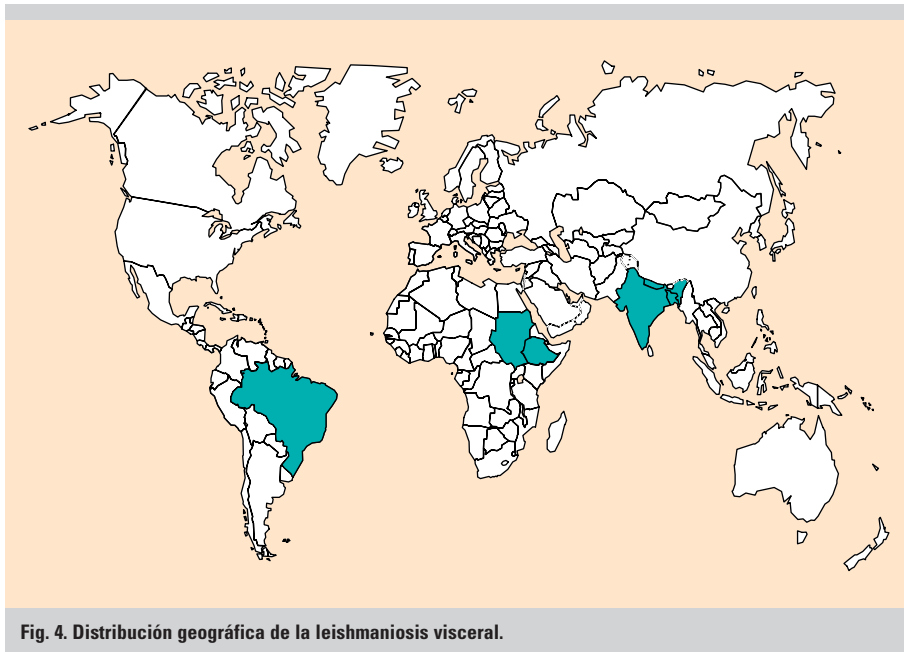


Fig. 4. Distribución geográfica de la leishmaniosis visceral.

En general, las leishmaniosis son ejemplos característicos de antroponosis, describiéndose tres ciclos epidemiológicos¹: a) un ciclo primitivo o selvático (por ejemplo, *L. (V.) braziliensis*), en el que la infección en el ser humano es accidental y la transmisión tiene lugar en focos concretos, b) un ciclo secundario o peridoméstico (por ejemplo, *L. infantum*), en el que los reservorios son animales domésticos (por ejemplo, perros) o peridomésticos (roedores) y el protozoo es transmitido a los seres humanos por flebótomos antropofílicos y d) un ciclo terciario, estrictamente antroponótico (por ejemplo, *L. donovani*) en el que el reservorio animal ha desaparecido (o no se ha identificado) y los flebótomos son totalmente antroponóticos.

Patogenia y fisiopatología

Los datos acerca de la patogenia y la fisiopatología son complejos por varias razones: a) las diferentes especies de *Leishmania* expresan diversos tipos de moléculas tanto cuantitativa como cualitativamente; b) las formas principales del ciclo biológico de *Leishmania* (promastigotes y amastigotes) exhiben diferentes características antigénicas; c) los estudios experimentales no tienen una correlación exacta con los datos obtenidos en seres humanos; y d) las características genéticas y adquiridas del hospedador modifican de forma notable las consecuencias de la infección. Teniendo en cuenta estos datos señalaremos esquemáticamente los mecanismos de agresión del parásito, las estrategias de defensa del hospedador y los métodos de evasión parasitaria.

Mecanismos de agresión

En todas las leishmaniosis la fase inicial consiste en la inoculación de promastigotes en el tejido subcutáneo y la respues-

ta inflamatoria local. El primer evento patogénico es la adherencia de los tripomastigotes a células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y/o la internalización de los protozoos en estas células. La adhesión de los promastigotes a las células presentadoras de antígenos depende de la expresión de moléculas en su superficie (siendo las mejor caracterizadas el lipofosfoglicano [LPG] y la leishmanolisina [GP63]) y de la presencia de receptores en las células del hospedador (particularmente receptores FC y CR3 en macrófagos y DC-SIGN en las células dendríticas)^{1,13}. Tiene interés señalar que la internalización de estos parásitos a través de las vías mencionadas, a diferencia de otras infecciones, no se asocia a una activación macrofágica. En los últimos

años se ha demostrado otra forma de internalización de *Leishmania* en macrófagos, mediada por los polimorfonucleares¹⁴. Así, los polimorfonucleares son reclutados hacia el punto de inoculación, como en cualquier agresión tisular y fagocitan a los promastigotes. En el interior de estas células una parte de los promastigotes entran en apoptosis y el resto permanecen viables. La fagocitosis de los neutrófilos parasitados por los promastigotes actúa como un “caballo de Troya” facilitando la internalización de los mismos. Es necesario señalar que es precisa la combinación de promastigotes apoptoicos y viables para que el proceso sea eficaz. Uno de los mecanismos que explica este fenómeno es la presencia de fosfatidilserina en la membrana de los promastigotes apoptoicos, que inhibe la activación macrofágica.

Una vez que tiene lugar la internalización en el fagolisosoma macrofágico, el siguiente proceso clave es la *transformación de promastigotes en amastigotes*¹⁵. En estudios experimentales se ha observado que para que se produzca este proceso únicamente son necesarias dos condiciones: un ligero aumento de la temperatura (a 32°-37° C) y un descenso del pH (5,5). Los mecanismos concretos no son totalmente conocidos, aunque se ha implicado a diversas MAP cinasas y a enzimas proteolíticas.

La siguiente fase patogénica es la *supervivencia y multiplicación* de los amastigotes en el fagolisosoma. Para ello, estos protozoos ponen en marcha mecanismos de evasión (ver más adelante) y obtienen nutrientes (principalmente aminoácidos) de los macrófagos por dos mecanismos fundamentales¹⁵: la expresión de permeasas en la membrana del fagolisosoma y de cistein-proteasas que degradan proteínas generando aminoácidos.

La proliferación de amastigotes en el interior de los fagolisosomas tiene un límite, produciéndose la muerte celular con *liberación de los amastigotes* al medio extracelular. Estos amastigotes son captados por otros macrófagos, siendo los mecanismos implicados en la internalización similares a los de

los tripomastigotes (por ejemplo, opsonización y captación a través de receptores FC) o diferentes (por ejemplo, a través de la expresión de fosfatidilserina o por un mecanismo mediado por caveolina).

Las lesiones producidas por las diferentes especies de *Leishmania* dependen de la expresión de moléculas patogénicas, diferentes en las distintas especies y de la respuesta inmune del hospedador (ver más adelante)¹⁵. Así, por ejemplo, la expresión de la proteína A2 es característica de las formas viscerotrópicas y no de las dermatotrópicas, de tal forma que la expresión transgénica en *L. major* permite la "visceralización" de la infección. Por otro lado, sólo los miembros del subgénero *Viannia* expresan ARN de interferencia, a diferencia de los pertenecientes al subgénero *Leishmania*. En las leishmaniosis cutáneas las lesiones histopatológicas de la piel siguen un curso característico⁵. Inicialmente aparece un infiltrado dérmico constituido principalmente por macrófagos llenos de amastigotes con pocos linfocitos y células plasmáticas. Posteriormente aumenta el número de células linfoides, la dermis se edematiza y la epidermis subyacente se convierte en hiperqueratósica y posteriormente desaparece formando una úlcera recubierta de detritus, exudado seco, células muertas y una mezcla de microorganismos vivos y muertos. En los meses siguientes disminuye progresivamente el número de parásitos, apareciendo un infiltrado granulomatoso con linfocitos, células epitelioides y multinucleadas. Los principales órganos afectados en la leishmaniosis visceral son el bazo, la médula ósea y el hígado. La histopatología del bazo en la leishmaniosis visceral demuestra varios datos¹⁶: a) frecuente detección de periesplenitis; b) granulomas y parásitos en la pulpa roja y atrofia, y c) alteración estructural de la pulpa blanca, con reducción del número y tamaño de los folículos linfoides, centros germinales y zona marginal. En la médula ósea se describen cinco patrones diferentes¹⁷: a) médula hiper celular con múltiples cuerpos de Leishman-Donovan (CLD), b) granulomas no caseificantes con escasos CLD, c) fibrosis difusa con escasos CLD, d) nódulos linfoides benignos con muchos CLD, y e) necrosis medular con muchos CLD. Estos patrones se han relacionado con la respuesta al tratamiento, siendo la presencia de médula hiper celular y los nódulos linfoides benignos los que mejor responden y la fibrosis y la necrosis los que peor responden, mientras que la presencia de granulomas condiciona una respuesta intermedia. Finalmente, las principales lesiones en el hígado son¹⁸: hiperplasia e hipertrofia de las células de Kupffer, balonización de los hepatocitos, fibrosis de las vénulas centrolobulillares y pericelular, así como trombosis sinusoidal. Aunque hace años se describió que la afectación hepática de la leishmaniosis visceral correspondía a una cirrosis (cirrosis de Roger), en la actualidad no hay datos que sustenten esta afirmación.

Mecanismos de defensa

Los principios generales de la respuesta inmune en las leishmaniosis son los siguientes:

1. Los mecanismos de defensa naturales y la respuesta humoral no desempeñan un papel importante en la protección

frente a estos protozoos. Este hecho no implica que no se produzcan anticuerpos contra los antígenos parasitarios. De hecho, en la leishmaniosis visceral, es frecuente detectar hipergammaglobulinemia, siendo uno de los antígenos dominantes la molécula K39 (un polipéptido de 39 aminoácidos codificado por un gen de la cinesina)¹.

2. La destrucción de los parásitos se debe a la activación de los macrófagos en los que se localizan por diversas citocinas.

3. La activación de los macrófagos se debe principalmente a la activación de los linfocitos T helper tipo 1 (Th1)¹⁻⁶. Así, en modelos animales, la producción de interferón gamma (característica de las respuestas Th1) actúa como mediador de la resistencia a la infección mientras que la producción de IL-4 (característica de las respuestas Th2) confiere susceptibilidad para el establecimiento de la parasitosis. Por otro lado la administración de IL-12 (que promueve la diferenciación de linfocitos T hacia Th1) es un adyuvante eficaz en la vacunación y tratamiento en modelos experimentales. En general, este principio general se observa en las leishmaniosis en seres humanos, aunque existen algunas diferencias con los modelos experimentales.

4. Existen datos de la participación de linfocitos T citotóxicos como mediadores de resistencia a la infección y linfocitos T reguladores (productores de factor de crecimiento transformante beta [TGFβ]) en la patogenia de las leishmaniosis.

Los datos de la respuesta inmune obtenidos en seres humanos son descriptivos o indirectos. Así, en las formas de leishmaniosis cutánea localizada se encuentran dos patrones diferentes. En las infecciones autorresolutivas, las células mononucleares sanguíneas estimuladas con antígenos de *Leishmania* proliferan y producen una alta concentración de interferón gamma. Además, existe una correlación entre el tamaño y número de las lesiones con la prueba de hipersensibilidad retardada a *Leishmania* (test de Montenegro). Sin embargo, en los pacientes con infecciones recurrentes, la respuesta de hipersensibilidad es menor y la estimulación de las células mononucleares sanguíneas con antígenos de *Leishmania* produce menos cantidad de interferón gamma y alta concentración de IL-4. En las leishmaniosis cutáneas difusas predominan claramente las respuestas Th2, con una reacción de hipersensibilidad retardada negativa, la ausencia de proliferación linfocitaria en respuesta a antígenos de *Leishmania* y elevada concentración sérica de IL-4 e IL-5. En las leishmaniosis mucocutáneas existe un patrón de activación de ambas respuestas (Th1 y Th2) con altos niveles de IL-2, interferón gamma, IL-4, IL-5 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), así como potentes respuestas de hipersensibilidad retardada. Esta situación explica la dificultad de resolución de las lesiones, ya que cuando ambos tipos de respuesta están activados, predominan los efectos de los Th2.

La leishmaniosis visceral constituye un paradigma del papel de la respuesta inmune en esta protozoosis. Así, parece bien establecido que no toda infección por *Leishmania* del complejo *donovani* da lugar a enfermedad. Así, la relación infección asintomática/enfermedad es de 1:2,6 en Sudán, 4:1 en Kenia, 5,6:1 en Etiopía, 13:1 en Irán, 18:1 en Brasil y 50:1 en España³. En todos los casos de enfermedad se observa una falta de respuesta linfocitaria a antígenos de *Leishmania* y elevados niveles de IL-10, una citocina Th2 con actividad antiinflamatoria. En-

tre los factores implicados en la escasa respuesta linfocitaria en la leishmaniosis visceral se encuentran factores adquiridos (por ejemplo, malnutrición, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], uso de inmunosupresores) y factores genéticos. Dentro de estos últimos, los mejor caracterizados son^{19,20}: polimorfismos del gen SLC11A1 (*solute carrier family 11 A 1*, previamente denominado NRAM-1), de la región promotora del gen del TNF- α y de la IL-4.

Mecanismos de evasión

Los microorganismos del género *Leishmania* evaden la respuesta inmune por múltiples mecanismos que señalaremos a continuación:

Técnicas que evitan la destrucción parasitaria por alteración de la inmunidad natural

Las dos mejor documentadas son la disminución de la inserción del complejo C5b-C9 del complemento²¹ y la inhibición de la quimiotaxis monocitaria²², siendo ambos procesos mediados por el lipofosfoglicano.

Técnicas que evitan la destrucción del parásito en el interior del fagolisosoma

En general, la destrucción de antígenos en el interior del fagolisosoma depende de mecanismos oxígeno-independientes (enzimas lisosomales) y oxígeno-dependientes (radicales libres de oxígeno). Diversas moléculas de *Leishmania* spp. inhiben ambos mecanismos^{13,23} facilitando la supervivencia del protozoo. Así, la GP63 posee actividad proteásica sobre las enzimas lisosomales²³, mientras que otras moléculas peor caracterizadas inhiben la unión de los componentes del complejo NADPH oxidasa, esencial en la generación de superóxido¹³.

Técnicas que alteran el eje IL-12/interferón gamma

Como se ha indicado previamente, el desarrollo de una respuesta Th1 es esencial en la defensa frente a *Leishmania* spp. En este sentido, se han comprobado múltiples modificaciones de este eje tras la infección por amastigotes¹³. Así, varias cistein-proteasas degradan NF- κ B, evitando la translocación de dímeros funcionales al núcleo y bloqueando de esta forma la producción de IL-12. Por otro lado, la infección parasitaria lleva a la degradación de Jak2 y STAT1 a través de fosfotirosina fosfatasas, lo que disminuye la producción de interferón gamma y además da lugar a una disminución de la expresión de receptores de interferón gamma (IFNGR1). Por otro lado, la infección por amastigotes da lugar a un aumento de la producción de IL-10 que desactiva los macrófagos. La consecuencia final es una disminución de la producción de óxido nítrico y de la destrucción parasitaria.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Existen cuatro formas clínicas principales de leishmaniosis: formas cutáneas, formas mucocutáneas, formas viscerales y una forma especial denominada leishmaniosis dérmica post-

kala-azar (PKDL). Además, los pacientes coinfectados por el VIH y *Leishmania* spp. presentan algunas peculiaridades clínicas que serán señaladas posteriormente.

Leishmaniosis cutáneas

Existen tres formas principales de enfermedad cutánea sin afectación mucosa: las leishmaniosis focales, las leishmaniosis difusas y las leishmaniosis recidivantes^{2,5,6,24}.

Leishmaniosis cutáneas focales

El cuadro clínico general de las leishmaniosis cutáneas focales se caracteriza por la aparición inicial de una pequeña pápula eritematosa, pruriginosa, localizada en zonas expuestas al cabo de un intervalo largo de tiempo tras la picadura de un flebotomo (en torno a 6 semanas). Posteriormente la pápula se transforma en un nódulo y posteriormente una lesión ulcerosa que progresa en los meses posteriores. Eventualmente se produce la curación espontánea de las lesiones, aunque este proceso varía atendiendo a la especie implicada. Así es más rápido en *L. major* (2-6 meses), intermedio en el complejo *L. mexicana* (3-9 meses) y más lento en el complejo *L. (V) braziliensis* y en *L. tropica*. Las características clínicas, biológicas y evolutivas de estas entidades difieren atendiendo a la distribución geográfica y al agente etiológico concreto.

Leishmaniosis cutáneas del Viejo Mundo. Están ocasionadas por cuatro especies: *L. major*, *L. tropica*, *L. aetiopica* y *L. infantum* en adultos. Estas formas reciben denominaciones locales diferentes como botón de Oriente, rosa de Jericó, furúnculo de Delhi o furúnculo de Aleppo. Las infecciones producidas por *L. major* se localizan en el norte y Oeste de África, Sudán, Oriente Medio y Asia Central. En general se trata de lesiones múltiples sobre un fondo húmedo y con tendencia a la curación espontánea. Esta leishmaniosis cutánea presenta un predominio rural, siendo una zoonosis en la que el reservorio animal está constituido por los roedores. La infección por *L. tropica* se localiza preferentemente en el norte de África, Oriente Medio y Asia Central. A diferencia de las lesiones producidas por *L. major*, suele cursar con lesiones únicas, secas, siendo la curación espontánea más lenta. En general, esta forma predomina en el ámbito urbano y clásicamente se admite que es una antroponosis, aunque en algunos casos se ha demostrado la presencia de un reservorio animal (mamíferos del género *Procyon*, similares a cobayas). La infección por *L. aetiopica* se ciñe a Etiopía y Kenia. Clínicamente se caracteriza por una úlcera de evolución muy indolente que puede evolucionar a lo largo de años. Habitualmente afecta a personas que viven en regiones montañosas rurales y el reservorio lo constituyen las procavias. En adultos (no en niños) la infección por *L. infantum* puede ocasionar lesiones nodulares. Las características epidemiológicas de esta infección se indican más adelante (leishmaniosis viscerales).

Leishmaniosis cutáneas del Nuevo Mundo. Están ocasionadas por las especies incluidas en el complejo *Leishmania*

mexicana y en el subgénero *Viannia*. La denominación local de estas infecciones varía según los países, siendo algunos de los nombres empleados úlcera del chiclero o picatura de pito. A diferencia de las formas del Viejo Mundo, las lesiones son de mayor tamaño, con un borde indurado y sobreelevado con una zona central ulcerada y costrosa. La distribución geográfica de las principales especies se indica en la figura 3. Atendiendo a la especie existen algunas diferencias clínicas. Así, la clásica infección por *L. mexicana* (úlcera del chiclero) suele ser única y de localización en el pabellón auditivo, pudiendo llegar a formas destructivas. Por otro lado, la infección por el complejo *L. (V.) guyanensis* [*L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) panamensis*] puede presentar un patrón esporotricóide debido a su diseminación linfática. Finalmente, en el caso de infección por complejo *L. (V.) braziliensis* pueden aparecer adenopatías que ocasionalmente alcanzan un gran tamaño (bubones).

Leishmaniosis cutáneas difusas

Están ocasionadas por *L. aetiopica* en el Viejo Mundo y por el complejo *L. mexicana* en el Nuevo Mundo. Aparecen en individuos con una escasa respuesta inmune y simulan una lepra lepromatosa, con extensas placas o nódulos rara vez ulcerados y depigmentación de las áreas afectadas.

Leishmaniosis recurrentes

Existe una variedad peculiar de afectación cutánea denominada leishmaniosis recurrente²⁴. Es una forma inhabitual, producida principalmente por *L. major* y se caracteriza por la nueva aparición de lesiones activas en áreas cicatriciales de lesiones previas. En su patogenia intervienen dos tipos de factores: la persistencia del protozoo en la zona y la presencia de elementos desencadenantes como traumatismos locales o uso tópico de corticosteroides.

Leishmaniosis mucocutáneas

Esta forma de leishmaniosis (también denominada espundia), más grave que las formas cutáneas, está producida principalmente por el complejo *L. (V.) braziliensis*, aunque se han descrito casos ocasionales por el complejo *L. (V.) guyanensis* y por *L. amazonensis*. El 90% de los casos de leishmaniosis mucocutánea se describen en Bolivia, Brasil y Perú. Las lesiones cutáneas iniciales se extienden localmente por vía linfática y las mucosas se afectan por diseminación hematogena o linfática. La zona mucosal más frecuentemente afectada inicialmente es la región nasal (con edema, eritema y ulceraciones del tabique nasal), pudiendo extenderse al paladar, faringe o laringe. El proceso es localmente destructivo afectando a tejidos blandos y cartilago, respetando las estructuras óseas. La perforación del tabique nasal y el colapso del puente nasal dan lugar a la denominada nariz en tapir.

Leishmaniosis viscerales

Leishmaniosis visceral (kala-azar)

Está producida por dos especies del complejo *Leishmania donovani*: *L. donovani strictu sensu* (en Asia y África del Este) y *L.*

infantum/chagasi (*L. infantum* en la cuenca mediterránea, *L. chagasi* en el Nuevo Mundo). Como se ha indicado previamente, la infección por *L. donovani strictu sensu* es una antroponosis, mientras que la infección por *L. infantum/chagasi* es una zoonosis, siendo un importante reservorio los cánidos y los roedores. Los pacientes con leishmaniosis visceral presentan un cuadro clínico común que se caracteriza por una lesión cutánea inicial (a menudo inadvertida por el enfermo) desarrollando al cabo de 2 a 6 meses manifestaciones sistémicas. Las más frecuentes son la fiebre (intermitente y con escalofríos), las manifestaciones generales (astenia, anorexia, pérdida de peso) relacionadas con la producción de citocinas, la esplenomegalia, que puede alcanzar formas masivas (asociado a molestias abdominales por compresión y ocasionalmente a dolor agudo por infartos esplénicos) y la hepatomegalia difusa, dura y no dolorosa. Otras manifestaciones más infrecuentes son tos y epistaxis. Por otro lado, y probablemente en relación con la situación de inmunodeficiencia, coexiste esta entidad con otras infecciones. En los exámenes complementarios es frecuente encontrar pancitopenia, eosinopenia, elevación moderada de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal (sobre todo con elevación de la IgG). Ocasionalmente pueden detectarse inmunocomplejos circulantes, responsables en algunos casos de afectación glomerular. Atendiendo al agente etiológico concreto y a la localización geográfica, el kala-azar presenta características diferenciales. Así, la presencia de lesión cutánea previa es más frecuente en formas africanas y asiáticas. La asociación con linfadenopatías es más frecuente en la cuenca mediterránea y en países del este africano, mientras que es excepcional en Asia. La hiperpigmentación responsable de la denominación de la enfermedad (kala-azar significa fiebre negra) es mucho más frecuente en la India, sobre todo en las series clásicas, lo que se atribuye a la duración de la enfermedad sin tratamiento. Finalmente, la leishmaniosis dérmica post kala-azar es especialmente frecuente en Sudán y más rara en otras localizaciones.

Leishmaniosis viscerotrópica

Además del kala-azar, otra forma de afectación visceral por *Leishmania* es la leishmaniosis viscerotrópica. Esta infrecuente forma se describió en soldados americanos que regresaron tras una estancia prolongada en Oriente Medio durante la Guerra del Golfo. La leishmaniosis viscerotrópica está ocasionada por *L. tropica* y cursa con fiebre y esplenomegalia, siendo infrecuentes otras manifestaciones del kala-azar.

Leishmaniosis dérmica post kala-azar

La leishmaniosis dérmica post kala-azar (PKDL) es una lesión cutánea crónica en pacientes sin afectación visceral por especies del complejo *Leishmania donovani*²⁵. Esta entidad aparece principalmente en Sudán y en la India, aunque con algunas diferencias. En Sudamérica únicamente aparece en pacientes con coinfección por el VIH. Así, en Sudán es más frecuente (50% de los casos frente al 10% en la India) y más precoz (1 año después del tratamiento del kala-azar

frente a 2-4 años en la India). Clínicamente se presenta como una combinación de máculas hipocrómicas y eritematosas con placas y nódulos indurados. La zona corporal más habitualmente afectada es la cara, siendo la piel y la mucosa genital otras regiones frecuentemente involucradas. Aunque existen diferencias entre las formas de Sudán y de la India, existe un infiltrado de células linfoides, plasmáticas y macrófagos, con ocasionales granulomas epitelioides. En general, el número de cuerpos de Leishman-Donovan es escaso. La identificación y tratamiento adecuado de la PKLD es esencial, ya que constituye, especialmente en Sudán, un importante reservorio de la enfermedad.

Virus de la inmunodeficiencia humana y leishmaniosis

Teniendo en cuenta la importancia de la respuesta inmune en el desarrollo y evolución de la infección por protozoos del género *Leishmania*, es lógico que la infección por el VIH presente características diferenciales con respecto a sujetos no infectados. Las principales características (detalladas en profundidad en la referencia 8) son: a) su elevada prevalencia, especialmente en Europa (25-70% de los casos de kala-azar están coinfectados por el VIH) y Etiopía (15-30% de los casos de kala-azar están coinfectados); b) los mecanismos involucrados son principalmente la transmisión mediante agujas intravenosas y la reactivación de infecciones preexistentes, c) las manifestaciones clínicas aparecen habitualmente cuando las cifras de CD4 son inferiores a 200/ μ l; d) la presentación clínica puede ser atípica, siendo un hecho característico en el paciente coinfectado la afectación del tracto digestivo (desde la boca al ano) y una manifestación frecuente la hemorragia digestiva; e) hasta disponer de tratamiento antirretroviral eficaz, la evolución era rápidamente progresiva; e) no es infrecuente la presencia de recidivas y de manifestaciones de reconstitución inmune en pacientes con infección por el VIH y f) además de las características mencionadas previamente en relación con la leishmaniosis visceral, se ha demostrado un incremento en pacientes coinfectados por el VIH de formas visceralizadas de leishmaniosis cutáneas y mucocutáneas.

Diagnóstico etiológico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de las leishmaniosis son, como en otras parasitosis, de tres tipos: diagnóstico directo (micro/macrocópico), detección antigénica y estudios serológicos. Además, existen otras técnicas que serán mencionadas posteriormente.

Técnicas de diagnóstico morfológico

El método clásico para el diagnóstico de leishmaniosis es la demostración en improntas tisulares o biopsias de la presencia de amastigotes de *Leishmania* spp. En el caso de las lesiones cutáneas deben obtenerse muestras por aspiración,

biopsia e improntas de material biopsico y directas. En la referencia 2 se detallan los procedimientos específicos. En la leishmaniosis visceral clásica, el método habitual es la aspiración/biopsia de médula ósea, aunque el rendimiento de la aspiración esplénica es mayor pero también el riesgo de complicaciones. La observación de la fracción mononuclear en sangre periférica puede ocasionalmente aportar resultados positivos. Las muestras deben ser teñidas con Giemsa y observadas con microscopio de inmersión. Los datos morfológicos característicos de los amastigotes (cuerpos de Leishman-Donovan) son el tamaño entre 2-4 μ m, la forma redondeada u oval y una morfología característica constituida por dos elementos: una zona redondeada de color púrpura oscuro (núcleo) y otra zona de menor tamaño en forma de barra teñida de rojo (kinetoplasto). Los principales problemas de los estudios morfológicos son la baja sensibilidad en aquellos síndromes en los que la carga parasitaria es baja y la imposibilidad para la detección de la especie implicada.

Técnicas de detección antigénica

La principal técnica para el diagnóstico de leishmaniosis visceral mediante la detección de antígenos específicos es la prueba de aglutinación de látex (Katex[®])^{26,27}. Esta técnica emplea como muestra biológica de estudio la orina (que previamente debe ser sometida a ebullición) y como sustrato de reacción partículas de látex en las que se han adsorbido anticuerpos policlonales frente a *Leishmania donovani*. En los estudios realizados se ha comprobado que es una técnica muy específica (siempre que se hierva la orina) aunque su sensibilidad es variable. Una ventaja adicional es la posibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

Las técnicas serológicas presentan varias limitaciones comunes: a) un número notable de individuos en áreas endémicas presentan una serología positiva en ausencia de enfermedad (oscilando entre el 10% en áreas de baja o moderada endemicidad y 30% en áreas de alta transmisión); b) aunque tras el tratamiento descienden los títulos, persisten positivos durante años, por lo que estas técnicas no son útiles en el diagnóstico de las recidivas, c) son poco útiles en el diagnóstico de formas cutáneas y mucocutáneas, así como en la forma viscerotrópica y d) en pacientes con inmunodepresión con frecuencia estas pruebas son negativas.

En países desarrollados, la técnica serológica más útil es el ELISA, específicamente el que detecta K39 con una sensibilidad de 93-100% y una especificidad del 97-98%. La inmunofluorescencia indirecta es igual de sensible pero menos específica. En áreas en vías de desarrollo y como pruebas iniciales en países desarrollados se han comercializado dos tipos de pruebas útiles: técnicas de aglutinación (DAT [*direct agglutination test*] y FAST [*fast agglutination screening test*]) y técnicas de inmunocromatografía (rK39 ICT).

El DAT es una prueba semicuantitativa en la que se mezclan en pocillos diluciones seriadas de suero del paciente con promastigotes muertos y teñidos de *L. donovani*. A las 18 horas se observa a simple vista la presencia de aglutinación titulándose la respuesta. Es una técnica muy sensible, específica, no influida por la zona geográfica ni por la especie. Una modificación de esta técnica es el FAST, en el que únicamente se realiza una dilución, con un punto de corte de 1:800 a 1:1600, obteniendo los resultados en 2-3 horas.

La técnica rK39 ICT es una prueba inmunocromatográfica que emplea antígeno K39 recombinante. La sensibilidad y especificidad son elevadas, aunque se han observado diferencias entre regiones geográficas (mejores resultados en India y Nepal que en Sudán). Es una prueba sencilla de realizar, rápida (10-20 minutos) y barata, por lo que presenta gran utilidad en los estudios de campo.

Otras técnicas

Además de las técnicas descritas, se utilizan en el diagnóstico de las leishmaniosis otras pruebas biológicas. Los *cultivos in medio axénico* son un complemento obligado a las técnicas morfológicas descritas previamente. Los dos medios empleados habitualmente son el NNN (Novy, McNeal, Nicolle) el medio de Schneider, siendo la temperatura adecuada para el cultivo de 26 a 28° C. Los promastigotes pueden observarse en los días o semanas siguientes, debiendo mantenerse en cultivo al menos 4 semanas. La *reacción en cadena de la polimerasa* es una prueba muy útil en el diagnóstico de todas las formas de leishmaniosis, siendo su sensibilidad superior a cualquiera de las otras pruebas mencionadas y su especificidad (para el diagnóstico de especie) muy elevada. Esta técnica es especialmente útil en el estudio de las leishmaniosis cutáneas del Nuevo Mundo, al permitir el diagnóstico de *L. braziliensis* y, por lo tanto, la posibilidad de aparición de una forma mucocutánea. La *prueba de Montenegro* (prueba de la leishmanina) consiste en la inoculación intradérmica de promastigotes muertos, observando la aparición de una respuesta de hipersensibilidad retardada. La lectura se realiza a las 48 horas y se considera una prueba positiva si la induración supera los 5 mm. La interpretación de esta prueba en las diferentes formas de leishmaniosis se ha indicado previamente.

Tratamiento

El tratamiento de las leishmaniosis es complejo debido a varios hechos: a) las diferentes formas clínicas (visceral [visceral clásica y viscerotrópica], cutáneas [localizada, difusa, recidivante] y mucocutánea); b) la influencia del estado inmunológico del hospedador, c) la resistencia de las diferentes especies a antiparasitarios concretos y d) las posibilidades económicas de cada país. En la tabla 1 se resume la actitud terapéutica en estas entidades clínicas^{28,29}.

El tratamiento de la *leishmaniosis visceral clásica* debe realizarse con fármacos sistémicos, principalmente antimoniales (estibogluconato sódico o antimoniato de meglumina) o anfotericina B (desoxicolato o en formulación liposomal)^{30,31}.

Una opción alternativa es el empleo de pentamidina por vía parenteral y, en casos adquiridos en la India, miltefosina por vía oral. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y el estado de inmunocompetencia. El tratamiento de la leishmaniosis viscerotrópica se basa en el empleo de antimoniales.

El tratamiento de las *leishmaniosis cutáneas localizadas* del Viejo Mundo depende de la extensión y gravedad local de las lesiones, así como de la posible evolución a formas más graves (leishmaniosis recidivante en *L. tropica*, formas cutáneas difusas en *L. aethiops*)³². En formas leves, no complicadas y por especies sin potencial complicación, puede optarse por la abstinencia terapéutica, la inyección intralesional de antimoniales, el uso de paromomicina tópica o el empleo de fluconazol por vía oral. En casos que no cumplan estas características, deberán emplearse fármacos por vía sistémica (antimoniales o pentamidina, especialmente esta última en la infección por *L. aethiops*). En las leishmaniosis localizadas del Nuevo Mundo es esencial el diagnóstico de especie, ya que la infección por *L. braziliensis* puede asociarse a formas mucocutáneas y siempre requiere tratamiento sistémico³³. En general, se aplican los mismos criterios que en el Viejo Mundo, empleando tratamiento sistémico en formas graves o complicadas y realizando el tratamiento de la infección por *L. guyanensis* con pentamidina. En algunas regiones (por ejemplo, Colombia) el tratamiento con miltefosina por vía oral ha resultado eficaz³⁴.

En los casos de *formas cutáneas difusas* está indicado el tratamiento sistémico con antimoniales o pentamidina (en el caso de la infección por *L. aethiops*).

Finalmente, el tratamiento de la *leishmaniosis recidivante* por *L. tropica* puede realizarse con antimoniales intralesionales asociados a itraconazol por vía oral.

El tratamiento de la leishmaniosis mucocutánea, enfermedad habitualmente producida por *L. braziliensis* se realiza con fármacos sistémicos.

Prevención y control

En ausencia de vacunas eficaces, los métodos para la prevención de las leishmaniosis incluyen el control de reservorios, el control de los vectores, la prevención de picaduras así como el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos detectados³.

El control de reservorios únicamente puede realizarse, por razones logísticas, en casos de animales domésticos (especialmente perros en el caso de *L. infantum/L. chagasi*). Las estrategias basadas en el sacrificio o el tratamiento de los perros infectados no han dado resultados positivos. Sin embargo, el uso de collares impregnados en deltametrina en perros ha disminuido significativamente la tasa de enfermedad tanto en los animales como en los niños de la zona estudiada.

Los flebótomos son sensibles a los mismos insecticidas útiles en el control del mosquito *Anopheles*. Las estrategias basadas en insecticidas residuales han resultado útiles en áreas en las que los flebótomos tienen predilección por el ámbito doméstico. Sin embargo, en áreas en las que los vectores se localizan en el exterior de las viviendas (por ejemplo,

TABLA 1
Tratamiento farmacológico de las diferentes formas de leishmaniosis

Afectación	Forma clínica	Agente/s causal/es	Opciones terapéuticas	
Visceral	Visceral clásica	Viejo Mundo ¹ : <i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	Elección Antimoniales ^{3,4} o anfotericina B (desoxicolato ⁵ o liposomal ⁶)	
		Nuevo Mundo ¹ : <i>L. chagasi</i> <i>L. amazonensis</i> ²	Alternativas Pentamidina ⁷ Miltefosina ⁸	
	Viscerotrópica	Viejo Mundo: <i>L. tropica</i>	Antimoniales ^{3,4}	
Cutánea	Localizada	Viejo Mundo: <i>L. major</i> <i>L. infantum</i>	Casos no complicados Abstinencia terapéutica Uso intralesional de antimoniales ⁹ Paromomicina tópica ¹⁰ Fluconazol oral ¹¹	
			Casos graves Antimoniales ¹²	
			<i>L. tropica</i> <i>L. aetiopica</i>	Antimoniales ¹² Pentamidina
		Nuevo Mundo: <i>L. mexicana</i> <i>L. venezolensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. panamensis</i>	Casos no complicados Abstinencia terapéutica Uso intralesional de antimoniales ⁹ Paromomicina tópica ¹⁰	
			Casos graves Antimoniales ¹²	
			<i>L. guyanensis</i>	Casos no complicados Abstinencia terapéutica Uso intralesional de antimoniales ⁹ Paromomicina tópica ¹⁰
		Casos graves Pentamidina ⁷		
		<i>L. braziliensis</i>	Antimoniales ¹²	
	Difusa	Viejo Mundo: <i>L. aetiopica</i>	Pentamidina ⁷	
		Nuevo Mundo: <i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i>	Antimoniales ¹²	
	Recidivante	<i>L. tropica</i>	Antimoniales intralesionales ⁹ + Itraconazol por vía oral ¹³	
Mucocutánea		<i>L. braziliensis</i>	Antimoniales ^{3,4} o anfotericina B (desoxicolato ⁵ o liposomal ⁶)	

¹Viejo Mundo: Europa, Asia y África; *Nuevo Mundo*: América.

²Menos frecuente que *L. chagasi*.

³Los dos compuestos utilizados son estibogluconato sódico (Pentostam®) y antimonio de meglumina (Glucantime®). Ambos se utilizan a dosis de 20 mg de antimonio/kg/día por vía intravenosa o intramuscular durante 28 días.

⁴1 ml de la solución de Pentostam® contiene 100 mg de antimonio y 1 ml de la solución de Glucantime® contiene 85 mg de antimonio.

⁵0,5-1 mg/kg/día vía intravenosa una vez al día o cada 2 días hasta 8 semanas.

⁶3 mg/kg/día vía intravenosa durante 5 días (1-5), repitiendo la misma dosis los días 14 y 21.

⁷4 mg/kg/día vía intravenosa una vez al día o cada 2 días con un total de 15-30 dosis.

⁸Se ha demostrado su utilidad en la India, por vía oral en dosis de 100 mg/día (2,5 mg/kg/día) durante 3-4 semanas.

⁹Inyección de 1-3 ml en la base de la lesión, debe de ser profunda y minuciosa hasta blanquear la base de la lesión. Repetir a intervalos de 1-2 días hasta la curación.

¹⁰Se recomienda la aplicación de paromomicina al 15%/cloruro de metilbenzetonio en parafina líquida dos veces al día durante 20 días.

¹¹En formas adquiridas en Arabia Saudí, la administración de fluconazol en dosis de 200 mg/día durante 6 semanas.

¹²Pentostam® o Glucantime® se utilizan a dosis de 20 mg de antimonio/kg/día por vía intravenosa o intramuscular durante 20 días.

¹³Dosis 400 mg/día por vía oral durante 8 semanas.

Sudán) o en las que los flebotomos desarrollan resistencia (por ejemplo, estado de Bihar en la India) estas medidas no son útiles.

Existen pocos datos acerca de la utilidad de las mosquiteras impregnadas en permetrina en la prevención de las leishmaniosis, aunque los resultados son prometedores.

Finalmente, el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz de los casos de leishmaniosis tienen una gran importancia en la prevención de nuevos casos en la comunidad, especialmente en Sudán, donde los casos de PKDL constituyen un importante reservorio de la enfermedad.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Bañuls AL, Hide M, Prugnolle F. *Leishmania* and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol.* 2007;64: 1-109.
2. ●● Herwaldt BL. Leishmaniosis. *Lancet.* 1999;354:1191-9.

3. ●● Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Rev.* 2007;5:S7-16.
4. Hailu A, Musa AM, Royce C, Wasunna M. Visceral leishmaniasis: new health tools are hended. *PLoS Med.* 2005;2:e211.
5. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exper Dermatol.* 2000;25(5):363-70.
6. ●● Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Primes C, Alexander B, Broker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:581-96.
7. Schwarz E, Hatz C, Blum J. New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:342-9.
8. ● Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:334-59.
9. Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C, et al. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect.* 2005;7:1370-5.
10. Cruz I, Morales MA, Nogueir I, Rodríguez A, Alvar J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet.* 2002;359:1124-5.
11. Barsoum RS. Parasitic infections in transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:490-503.
12. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:229-33.
13. Kima PE. The amastigote forms of *Leishmania* are experts at exploiting host cell processes to establish infection and persist. *Intern J Parasitol.* 2007;37:1087-96.
14. Laskay T, van Zandbergen G, Solbach W. Neutrophil granulocytes as host cells and transport vehicles for intracellular pathogens: Apoptosis as infection-promoting factor. *Immunobiology.* 2008;213:183-91.
15. McConville MJ, Handman E. The molecular basis of *Leishmania* pathogenesis. *Intern J Parasitol.* 2007;37:1047-51.
16. Santana CC, Vassallo J, de Freitas LAR, Oliveira GGS, Pontes de Carvalho LC, Dos Santos WLC. Inflammation and structural changes of splenic lymphoid tissue in visceral leishmaniasis: a study on naturally infected dogs. *Parasite Immunol.* 2008;30:515-24.
17. Kumar P. Visceral leishmaniasis: Bone marrow biopsy findings. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:77-80.
18. el Hag IA, Hashim FA, el Toum IA, Homeida M, el Kalifa M, el Hassan AM. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). *J Clin Pathol.* 1994;47:547-51.
19. Sakthianandeswaren A, Foote SJ, Handman E. The role of host genetics in leishmaniasis. *Trends Parasitol.* 2009;25(8):383-91.
20. Blackwell JM, Fakiola M, Ibrahim ME, Jamieson SE, Jerónimo SB, Miller EN, et al. Genetics and visceral leishmaniasis: of mice and man. *Parasite Immunol.* 2009;31:254-66.
21. Hall BF, Joiner KA. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defences. *Immunol Today.* 1991;12:A22-7.
22. Frankenburg S, Gross A, Leibovici V. *Leishmania major* and *Leishmania donovani*: effect of LPG-containing and LPG-deficient strains on monocyte chemotaxis and chemiluminescence. *Exp Parasitol.* 1992;75:442-8.
23. Chaudhuri G, Chang KP. Acid protease activity of a major surface membrane glycoprotein (gp63) from *Leishmania mexicana* promastigotes. *Mol Biochem Parasitol.* 1988;27:43-52.
24. Marovich MA, Lira R, Shepard M, Fuchs GH, Krutzer R, Nutman TB, et al. Leishmaniasis *recidivans*: recurrence after 43 years: A clinical and immunologic report after successful treatment. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1076-9.
25. Ramesh V, Singh R, Salotra P. Post-kala-azar dermal leishmaniasis – an appraisal. *Trop Med Intern Health.* 2007;12:848-51.
26. Attar ZJ, Chance ML, el-Safi SB, Carney J, Azazy A, El-Hadi M, et al. Latex agglutination test for the detection of urinary antigens in visceral leishmaniasis. *Acta Tropica.* 2001;78:11-6.
27. Riera C, Fisa R, López P, Ribera E, Carrió EJ, Falcó V, et al. Evaluation of a latex agglutination test (KAtex) for detection of *Leishmania* antigen in urine of patients with HIV-*Leishmania* coinfection: value in diagnosis and post-treatment follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23:899-904.
28. ●● Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M, Castillo de Vera M, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Aparicio Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias-1. Protozoosis. *Inf Ter Sistema Nacional Salud.* 2007;31:3-16.
29. Croft SL, Coombs GH. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.* 2003;19:502-8.
30. Murray HW. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71:787-94.
31. ●● Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:763-74.
32. ●● Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2007;335:e1-29.
33. ●● Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Machado-Siqueira A, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis – a systematic review with a meta-analysis. *Intern J Dermatol.* 2008;47:109-24.
34. Soto J, Arana BA, Toledo JN, Rizzo JN, Vega JC, Díaz A, et al. Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1266-72.

Páginas web

www.cri.crchul.ulaval.ca/proteome
www.icp.ucl.ac.be/~opperd/parasites/leish1.htm
www.ops-oms.org/Spanish/AD/DPC/CD/leishmaniasis-manual.htm
www.who.int/tdr/diseases/leish



Infecciones por protozoos flagelados hemotisulares II. Enfermedad de Chagas. Tripanosomosis africana

A. Muro^a, J. López Abán^a,
H.G. Ternavasio-de-la-Vega^b, J.L. Pérez-Arellano^c

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España. ^bServicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

^cDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

En esta revisión se consideran dos parasitosis de gran importancia: tripanosomosis americana o enfermedad de Chagas y tripanosomosis africana (TA) o enfermedad del sueño.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana es una zoonosis ocasionada por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* que pertenece al género *Trypanosoma*. Al igual que *Leishmania* se incluye en la familia *Trypanosomatidae* dentro del orden *Kinetoplastida*. La descripción original de esta entidad, la identificación en el principal vector (triatómidos), en reservorios animales (gatos) y seres humanos (la niña de 2 años llamada Berenice), la identificación de las formas clínicas aguda, cardíaca, digestiva y neurológica, así como los primeros casos de enfermedad congénita corresponden al médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas (1897-1934)¹.

PUNTOS CLAVE

Tripanosomosis americana. Enfermedad de Chagas. La enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana es una enfermedad endémica en Centro y Sudamérica, cuyo agente causal es *Trypanosoma cruzi*.

Transmisión. La forma vectorial se transmite principalmente por la inoculación del parásito a través de las heces de chinches pertenecientes a la subfamilia *Triatominae*. Además, en áreas no endémicas, la enfermedad puede transmitirse de madres a hijos, por transfusiones y por trasplantes de órganos. Por ello, la prevención se basa en la forma vectorial en el control sanitario de viviendas e insecticidas y en el cribado de gestantes así como el control de donaciones de sangre y órganos en las otras formas.

Clínica. Existen dos fases en la clínica de la enfermedad de Chagas: una aguda en la que predominan las manifestaciones locales y otra crónica donde se pueden producir graves manifestaciones cardiovasculares y problemas digestivos. Las complicaciones neurológicas se producen en asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Diagnóstico. El diagnóstico etiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi* se basa en la coexistencia de dos pruebas serológicas positivas, empleando diferentes antígenos.

Tratamiento. El fármaco de elección es el benznidazol, eficaz en fase aguda pero de menor efectividad en fase crónica.

Tripanosomosis africana. La tripanosomosis africana es una enfermedad endémica del África Subsahariana.

Clínica. Las dos fases clínicas importantes en la enfermedad se deben a la aparición de signos y síntomas tras la diseminación hemolinfática del parásito y a la invasión posterior del sistema nervioso central (enfermedad del sueño).

Diagnóstico y tratamiento. El correcto diagnóstico etiológico basado en técnicas clásicas de detección del parásito o de pruebas inmunológicas sencillas (CATT), junto con la aplicación de fármacos eficaces y seguros constituyen las principales herramientas para el control de esta parasitosis.

Biología y ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*

Trypanosoma cruzi presenta cuatro fases diferentes en su ciclo vital: epimastigote y tripanosoma metacíclico en el hospedador invertebrado (chinchas triatominas), amastigote y tripomastigote en el hospedador vertebrado (mamíferos, incluido el ser humano). Estas fases se diferencian morfológicamente por la disposición del flagelo y por la situación del cinetoplasto (típica estructura de estos protozoos localizada en una mitocondria gigante con ADN propio²). La fase de epimastigote se caracteriza por ser una fase de multiplicación en el intestino del vector. Presenta un flagelo que parte desde su cinetoplasto, situado en el centro del cuerpo del parásito y próximo al núcleo. El tripanosoma metacíclico es la fase de diferenciación del epimastigote y se localiza en la parte distal del intestino del vector. Es la forma infectiva y su tamaño es similar al epimastigote, entre 20-25 µm. La fase de replicación intracelular recibe el nombre de amastigote. Adopta una forma redondeada con un flagelo secuestrado dentro del parásito. Mide entre 2-5 µm de diámetro. Por último, el tripomastigote es una fase de diferenciación del amastigote. Infecta nuevas células o es ingerido por el vector transmisor desde la sangre circulante del hospedador vertebrado.

El ciclo biológico se inicia cuando un chinche vector obtiene sangre de un hospedador vertebrado. En ese momento, ingiere tripomastigotes que se transforman en epimastigotes en el intestino del vector. Se multiplican por fisión binaria longitudinal y a los diez días se transforman en tripanosomas metacíclicos, localizados en la porción distal del intestino del chinche. Cuando el vector ingiere sangre para alimentarse, a la vez defeca sobre la superficie externa del hospedador. En las heces se encuentran los tripanosomas metacíclicos infectivos que penetran a través de la piel o mucosas, una vez que el chinche con su probóscide las haya macerado. Dentro del hospedador vertebrado, los tripanosomas metacíclicos se transforman en tripomastigotes, los cuales se introducen en macrófagos u otros tipos celulares, cambiando a formas de amastigotes. Estas formas intracelulares se multiplican por fisión binaria cada diez horas, lisando la célula y saliendo al torrente circulatorio en forma de tripomastigote. Estas formas extracelulares pueden diseminarse por vía hemática alcanzando células de diferentes órganos o tejidos, a las que parasitan y lesionan. El ciclo biológico se completa cuando un chinche vector se alimenta de un hospedador vertebrado que tiene tripomastigotes en su sangre periférica.

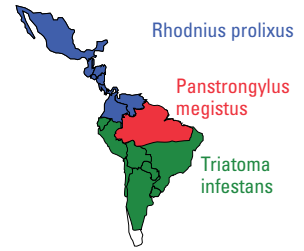
Epidemiología

Desde un punto de vista epidemiológico, la enfermedad de Chagas adopta varios patrones que dependen de la forma de transmisión y del estado de inmunocompetencia del indivi-

TABLA 1

Denominación popular de los vectores de la enfermedad de Chagas y distribución geográfica de los principales vectores de esta enfermedad

Nombre popular	País
Barbeiros/bicudos	Brasil
Vinchucas	Argentina, Uruguay, Bolivia, Chile, Perú
Churimacha	Perú
Chupasangre	Ecuador
Chinchona	Méjico
Chinchorro	Ecuador, Guatemala
Chincha-guasú	Paraguay
Telepate	Guatemala, El Salvador
Pito	Colombia
Kissing bugs	Estados Unidos de América



duo infectado. Así, la forma clásica de la enfermedad de Chagas, la más frecuente en el mundo, es debida a la transmisión vectorial. Las características principales de esta forma son las siguientes:

1. Está restringida al continente americano, incluyendo Méjico, Centroamérica y Sudamérica, de lo que deriva su denominación de tripanosomosis americana.

2. Supone un problema importante de Salud Pública en algunos países latinoamericanos, con una población de riesgo de aproximadamente 40 millones de personas, siendo responsable de la muerte de 21.000 personas, con una incidencia (nuevos casos) de aproximadamente 200.000³, siendo la carga global de enfermedad de 676.000 DALYs⁴.

3. Los vectores implicados en la transmisión de *T. cruzi* se incluyen en la familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*, siendo las principales especies responsables las siguientes: *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus*. El ecosistema característico de estos vectores incluye zonas de elevada humedad y con una temperatura media de 24 a 30° C, siendo el hábitat característico las grietas, orificios y tejas de paja o adobe en viviendas de zonas rurales. La denominación popular de los vectores varía atendiendo al país, como se indica en la tabla 1.

La enfermedad de Chagas transmitida de forma vectorial tiene dos patrones epidemiológicos diferentes. Así, en Méjico, Centroamérica y norte de Sudamérica los vectores se encuentran tanto en el interior como en el exterior de las viviendas, siendo más difícil su control. Por el contrario, en el Cono Sur, los vectores se encuentran de forma primordial en el interior de las viviendas. Este hecho se corresponde con el principal vector presente en cada zona geográfica (tabla 1).

Múltiples especies de mamíferos constituyen reservorios de *T. cruzi*, por lo que lógicamente esta enfermedad es considerada una zoonosis. Tanto los animales domésticos (en orden de frecuencia perros, gatos, ovino y vacuno) como animales salvajes (murciélagos, armadillos, zarigüeyas y ratas) han sido identificados como reservorios de esta parasitosis.

4. Afortunadamente, y gracias a las actividades del *Southern Cone Initiative*, en los países de la mitad sur de Sudamérica, la prevalencia de enfermedad de Chagas está disminuyendo de forma considerable. De cualquier forma, la prevalencia de infección por *T. cruzi* en países latinoamericanos sigue siendo elevada. Con las limitaciones derivadas de varios hechos (presencia de datos, ámbito de estudio, edad de los

sujetos, año de publicación) pueden indicarse cuatro patrones diferentes; a) baja prevalencia (inferior al 1%) como Méjico o Nicaragua, b) moderada prevalencia (1-5%) como Chile, Ecuador, Venezuela o Brasil, c) alta prevalencia (5-10%) como Colombia, Argentina, Honduras, Paraguay o El Salvador y d) muy alta prevalencia (más del 20%) como Bolivia. Con las limitaciones mencionadas, estos datos son esenciales, como señalaremos posteriormente en el manejo práctico de la enfermedad de Chagas en España.

En áreas endémicas y en países en los que no existe transmisión vectorial, la enfermedad de Chagas aparece en otros contextos. Así, la persistencia del parásito viable hace posible que sea transmitido a personas autóctonas que reciben transfusiones u órganos de personas infectadas⁵. Por ello es esencial la detección sistemática de la infección en donantes de sangre, hemoderivados y órganos sólidos. En segundo lugar, en las personas procedentes de áreas endémicas con inmunodepresión (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], uso de corticoides, inmunosupresores) debe estudiarse la presencia de infección por *T. cruzi*, ya que las manifestaciones clínicas son diferentes de las del paciente inmunocompetente⁶. Finalmente, la transmisión materno-fetal tiene una importancia esencial ya que permite un tratamiento precoz y eficaz⁷.

Patogenia

Existen aún muchas lagunas en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Chagas, fundamentalmente debidas a la complejidad y discrepancia de los datos que disponemos. No obstante, debemos señalar los siguientes aspectos: el estudio de la respuesta inmunológica en fase aguda se ha realizado principalmente en modelos experimentales murinos y los datos contradictorios existentes relacionados con la fase crónica de la enfermedad (en la que aparecen diferentes situaciones clínicas), indican la necesidad de establecer criterios clínicos comunes y bien definidos entre los diferentes grupos de investigación. Exponemos a continuación los mecanismos de agresión, de defensa y de evasión mejor estudiados.

Mecanismos de agresión

La inoculación de *T. cruzi* en el hospedador susceptible tiene lugar, en áreas endémicas, principalmente en niños, habitualmente en áreas faciales (mayor contenido en CO₂ kissing bugs) debido al rascado que permite la entrada de los tripanosomas metacíclicos presentes en las heces de los vectores tras la picadura. La inoculación del protozoo solamente da lugar a manifestaciones clínicas en un bajo número de sujetos infectados, desconociéndose los mecanismos responsables que determinan la aparición de manifestaciones clínicas o no tras la inoculación. Desde un punto de vista teórico, estos factores podrían corresponder al protozoo (presencia de dos líneas filogénicas claramente diferenciadas y diferentes) o a factores propios del hospedador. La forma aguda de la enfermedad de Chagas tiene lugar en 1 de cada 30 sujetos infectados. En los casos sintomáticos la entrada de los tripomastigotes desencadena una respuesta inflamatoria con reclutamiento de macrófagos y ulterior penetración intracelular. Las células para-

sitadas inicialmente son las del sistema mononuclear fagocítico, células dendríticas, células musculares y epiteliales, siendo los receptores tipo TLR 2 y 9 (*toll like receptor*) los mejor caracterizados⁸. Tras el proceso de invasión celular, el parásito sale desde la vacuola parasitófora hasta el citoplasma donde se replica en forma de amastigote. Aquí libera moléculas como proteínas de superficie ancladas a residuos GPI o transalidasas que en asociación con moléculas MHC de clase I son presentadas a los linfocitos CD8⁺. La segunda onda invasiva afecta a tres tipos celulares característicos: el sistema mononuclear fagocítico, las células de los plexos nerviosos y las células musculares. Una vez superada la fase aguda se desarrolla una fase indeterminada de la enfermedad, en la que no existen manifestaciones clínicas y únicamente es posible reconocer la infección protozoaria mediante técnicas serológicas y/o moleculares. Se considera que aproximadamente un 60% de los sujetos inmunocompetentes infectados por *T. cruzi* se mantendrán de forma indefinida en esta fase indeterminada, mientras que el resto desarrollará la fase crónica de la enfermedad. Los daños ocasionados en esta fase probablemente sean de origen multifactorial. Hasta la actualidad se han postulado cuatro teorías⁹: a) daño directo provocado por el parásito o por el proceso inflamatorio desencadenado a nivel local; b) disfunción neurogénica producida por el daño del parásito sobre las células del sistema parasimpático que inerva los órganos afectados, ocasionando una hiperestimulación del sistema simpático; c) alteraciones en la microcirculación y d) mecanismos inmunológicos de origen autoinmune provocados por la baja pero persistente infección sistémica. Esta última teoría se basa en la observación de respuestas en células mononucleares de pacientes chagásicos a antígenos autólogos, en el mimetismo molecular que existe entre componentes del parásito y del hospedador y en la detección de anticuerpos autorreactivos.

Mecanismos de defensa

En la fase aguda de la infección¹⁰ y una vez que los antígenos de los tripomastigotes han sido reconocidos por TLR macrófagos (TLR2 y TLR9), estas células producen interleucina 12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). También el parásito induce la estimulación macrofágica de quimiocinas como CCR5. La producción de IL-12, TNF- α y CCR5 facilita la migración y activación de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, capaces de producir interferón gamma (IFN- γ). Los macrófagos activados por TNF- α o IFN- γ producen óxido nítrico, mediador inflamatorio implicado en la eliminación del parásito. Los anticuerpos y linfocitos CD8⁺ también intervienen en el control de la infección. Además son necesarios elementos de control que regulen la respuesta inmunológica a la infección. Tanto la producción de IL-4 e IL-10, que inhiben las respuestas Th1, como la producción de quimiocinas por IFN- γ controlan esta respuesta. Si la respuesta es adecuada se elimina la infección, pero si es excesiva o descontrolada puede desencadenar los cuadros graves de la fase crónica de la enfermedad.

Los mecanismos de defensa en fase crónica han sido estudiados en pacientes chagásicos con el objetivo de dilucidar mecanismos responsables de lesiones graves como las responsables de la cardiomiopatía chagásica¹⁰. El papel de los

anticuerpos se ha puesto de manifiesto de diferentes formas: anticuerpos protectores que producen la lisis de tripomastigotes de *T. cruzi*; anticuerpos contra estructuras del hospedador, importantes en las alteraciones cardiacas y anticuerpos inductores de inmunidad celular, estimulando células CD5⁺B. Los linfocitos T tienen un papel relevante en la inmunopatología de esta enfermedad. Los datos obtenidos de los marcadores inmunológicos celulares para diferenciar lesiones graves no son concluyentes, aunque la baja expresión de CXCR4, la elevada detección de TNF- α y la expresión por CD8⁺ de V β 3.1 se asocia con lesiones graves, mientras que la alta expresión de CCR5, la elevada detección de IL-10 y la expresión conjunta de V β 3.1 y V β 5 se atribuye a lesiones leves.

Mecanismos de evasión

T. cruzi evade la respuesta inmune por múltiples mecanismos:

Técnicas que simulan mimetismo molecular con moléculas del hospedador¹¹. Una molécula estructural de los tripomastigotes denominada gp160 es similar al DAF (*decay activation factor*) humano, molécula reguladora del sistema del complemento que es capaz de unirse al fragmento C3b e inhibir la formación y estabilidad de la convertasa de la vía alterna.

Técnicas que evitan la destrucción del parásito en el interior de los macrófagos. Desde hace tiempo se conoce la capacidad de *T. cruzi* para inhibir el estallido respiratorio. Recientemente se ha involucrado a una fosfatidilserina presente en tripomastigotes de *T. cruzi* como responsable de la inhibición de la enzima óxido nítrico sintasa inducible, utilizando factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) y favoreciendo una translocación nuclear de Sma2¹². De esta manera se evita la muerte del parásito mediante la inhibición de la producción de óxido nítrico.

Técnicas que alteran la inmunorregulación modulando la producción de ciertas moléculas. Así, una mucina de *T. cruzi* denominada AgC10 es capaz de inhibir TNF α , IL-10 y ciclooxygenasa-2 en macrófagos, delimitando las funciones derivadas de su activación¹³.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Existen dos fases clínicas principales en la enfermedad de Chagas: aguda y crónica. Además, los pacientes inmunosuprimidos presentan algunas peculiaridades clínicas que serán señaladas posteriormente.

Chagas en fase aguda

La forma aguda de la enfermedad de Chagas tiene lugar en 1 de cada 30 sujetos infectados y sus manifestaciones clínicas incluyen datos locales y manifestaciones sistémicas. Predomina en niños y los tres signos locales característicos son el chagoma o chancro de inoculación, el edema palpebral unilateral (signo de Romaña) y la linfadenopatía regional. Las manifestaciones sistémicas son muy diversas e incluyen manifestaciones generales (síndrome constitucional, alteracio-

nes digestivas inespecíficas como náuseas, vómitos o diarrea, hipertrofia de órganos ricos en macrófagos como hígado o ganglios linfáticos) y localizadas (principalmente datos de miocarditis y afectación meningoencefálica).

Chagas en fase crónica

Forma asintomática-indeterminada. Una vez superada la fase aguda (con manifestaciones clínicas o no) se desarrolla una fase indeterminada de la enfermedad, en la que no existen manifestaciones clínicas y únicamente es posible reconocer la infección protozoaria mediante técnicas serológicas y/o moleculares. Se considera que aproximadamente un 60% de los sujetos inmunocompetentes infectados por *T. cruzi* se mantendrán de forma indefinida en esta fase indeterminada, mientras que un 30% desarrollarán manifestaciones cardiovasculares y un 10% problemas digestivos. No existe una explicación concreta, pero es poco frecuente la coexistencia de manifestaciones cardíacas y digestivas. Por otro lado, en diversas regiones geográficas predominan uno u otro tipo de manifestaciones.

Forma cardiovascular. La forma cardiovascular^{14,15} de la enfermedad de Chagas afectará aproximadamente a un 30% de las personas infectadas tras la fase indeterminada. Las lesiones histopatológicas básicas de la miocardiopatía chagásica son las siguientes: alteraciones del sistema de excitación; dilatación de las cavidades derechas; presencia de trombos murales y aneurisma apical del ventrículo izquierdo. Las manifestaciones clínicas, que pueden aparecer en cualquier combinación, derivan de tres mecanismos fisiopatológicos: las arritmias (palpitaciones, síncope, muerte súbita), la insuficiencia cardíaca izquierda (disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna) y/o derecha (hepatalgia) y la presencia de trombos que pueden ocasionar embolias pulmonares o sistémicas (accidentes cerebrovasculares). En el paciente con infección por *T. cruzi* (sintomático o asintomático) se recomienda de forma sistemática la realización de un electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma transtorácico. La detección de anomalías en estos estudios determinará la realización de estudios específicos cardiológicos (holter, estudios electrofisiológicos específicos, prueba de esfuerzo, cateterismo). Las principales alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas en la miocardiopatía chagásica se señalan en la tabla 2.

Forma digestiva. La forma digestiva de la enfermedad de Chagas afectará aproximadamente a un 10% de las personas infectadas tras la fase indeterminada. Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la afectación del esófago (disfagia progresiva, dolor retroesternal, regurgitaciones asociadas o no a neumonía por aspiración), colon (estreñimiento, dolor abdominal, presencia de fecalomas) y de la hipertrofia de las glándulas salivares.

Inmunosupresión y enfermedad de Chagas

Es posible que se reactive la infección por *T. cruzi* en pacientes inmunodeprimidos. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de inmunosupresión adquirida. En pacientes trasplantados es frecuente la aparición de linfadenopatías y

TABLA 2

Alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas de la enfermedad de Chagas

Frecuencia	Electrocardiograma	Ecocardiograma
Muy frecuentes	BCRDHH + HBAS Extrasístolia ventricular	Alteraciones segmentarias de pared posteroinferior del ventrículo izquierdo Aneurismas apicales del ventrículo izquierdo con trombos
Frecuentes	Alteración de repolarización ventricular Zonas eléctricas inactivas (ondas Q) Bloqueo A-V	Hipocinesia/acinesia de pared posteroinferior Afectación de porción basal del septo anterior Aneurismas subaórticos
Infrecuentes	BCRIHH Disfunción del nódulo sinusal Fibrilación auricular Otras taquiarritmias supraventriculares	Miocardiopatía dilatada Dilatación y alteración funcional del ventrículo derecho

BCRDHH: bloqueo completo de la rama derecha del haz de His; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; HBAS: hemibloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda.

miocarditis, siendo rara la afectación del sistema nervioso central. Sin embargo, pacientes coinfectados con el VIH desarrollan cuadros clínicos compatibles con meningoencefalitis y encefalitis multifocal¹⁶, siendo rara la presencia de miocarditis. En áreas endémicas la encefalopatía chagásica asociada al VIH ocupa el cuarto lugar en el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales ocupantes de espacio, tras el linfoma primario, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la encefalitis causada por *Toxoplasma gondii*.

Diagnóstico

Debemos considerar dos grandes apartados en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Por un lado el diagnóstico etiológico y por otro los escenarios de actuación.

Diagnóstico etiológico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi*¹⁷ puede realizarse por técnicas directas (detección del parásito o material genético del mismo) o indirecto (serología)¹⁸. Las tres principales técnicas directas son la visualización del parásito en sangre periférica o chancro de inoculación (difícil excepto en fase aguda), el xenodiagnóstico (sólo en centros de referencia, que consiste en colocar chinches libres de parásitos en el antebrazo del paciente durante 30 minutos, examinado posteriormente al vector para observar si está infectado) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada y/o a tiempo real¹⁹ (técnica más accesible en España y de resultados variables en fase crónica).

En la práctica, el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* se basa en la coexistencia de dos pruebas serológicas positivas, empleando diferentes antígenos. Es útil, además, el empleo de una técnica de PCR que ayudará en la decisión del tratamiento.

Escenarios de actuación y estudios de despistaje

Teniendo en cuenta las prevalencias de enfermedad de Chagas expuestas en el apartado de epidemiología, hay que hacer una prueba de despistaje en personas procedentes o residentes en área endémica que presenten manifestaciones clínicas.

Esta prueba consiste en realizar un ELISA. Si la prueba es positiva, se deberá confirmar con el test de ELISA utilizando un antígeno diferente. Si existen discordancias entre ambas pruebas, se debe realizar una tercera. Si no existen manifestaciones clínicas hay que realizar una prueba de despistaje a los siguientes grupos de riesgo: bolivianos por pertenecer a un país endémico con muy alta prevalencia, mujeres embarazadas e hijos de mujeres con Chagas, donantes de sangre u órganos e inmunodeprimidos (VIH, modificadores de respuesta biológica y trasplantados). En cada una de las circuns-

tancias, deberá confirmarse el diagnóstico etiológico y la actitud diagnóstica y terapéutica será diferente. En el primer caso se seguirá un protocolo diagnóstico como el indicado previamente. En presencia de alteraciones cardíacas o digestivas el paciente será derivado a los servicios correspondientes. El manejo de la enfermedad de Chagas en el periodo perinatal se resume en la figura 1. En donantes de sangre y/o donantes de órganos sólidos y tejidos, si el ELISA es positivo se descarta como donante. El resto del proceso diagnóstico es similar a inmigrantes y viajeros.

Tratamiento

El desconocimiento actual de la eficacia real del tratamiento es uno de los factores que aporta mayor confusión en la decisión final de tratar o no²⁰. Mientras que en la fase aguda de la enfermedad se establecen cifras serológicas de curación cercanas al 100% con el tratamiento, en la fase crónica de la enfermedad se habla de cifras de curación mucho más bajas, aunque muy variables, hasta de un 60% en menores de 12 años y entre un 8-25% en adultos.

El fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es el benznidazol^{17,21}. En adultos, la dosis recomendada en el tratamiento de la fase aguda o crónica es de 5 mg/kg/día cada 12 horas durante 60 días. No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 300 mg de benznidazol. En niños, la dosis de benznidazol es de 10 mg/kg/día cada 12 horas durante 30 días. Como fármaco alternativo se utiliza nifurtimox. En adultos, la dosis recomendada es de 8-10 mg/kg/día cada 6 horas durante 90 días. En niños entre 1-10 años la dosis de nifurtimox es 15-20 mg/kg/día cada 6 horas durante 90 días; en niños entre 11-16 años la dosis es 12,5-15 mg/kg/día cada 6 horas durante 90 días.

La principal contraindicación del benznidazol es la insuficiencia renal y no puede administrarse a mujeres gestantes. Los efectos secundarios²² en la primera semana son alteraciones digestivas y reacciones de hipersensibilidad (mialgias, artralgias, adenopatías, exantema, síndrome de Stevens-Johnson). Entre la segunda y la cuarta semana se puede producir agranulocitosis y trombopenia, siendo la polineuropatía el

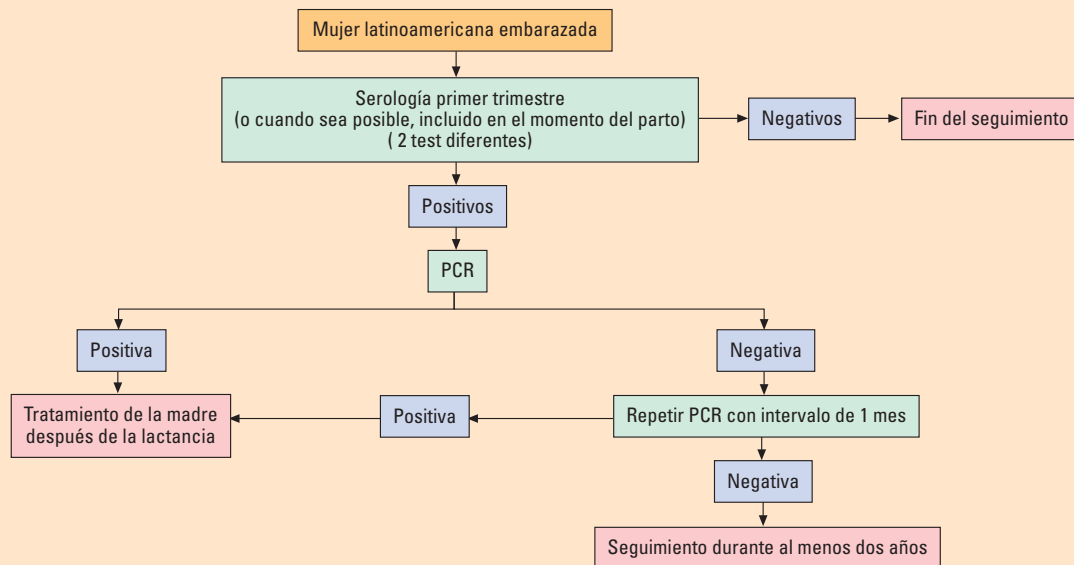


Fig. 1. Manejo de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

efecto secundario más frecuente a partir de la cuarta semana del inicio de la administración del fármaco. Aunque escasamente utilizado, el nifurtimox se asocia frecuentemente a efectos secundarios inespecíficos. Los más frecuentes son síntomas constitucionales (anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, alteraciones del sueño), alteraciones psíquicas y manifestaciones digestivas (náuseas o vómitos de forma más frecuente y diarrea o cólicos abdominales de forma menos frecuente).

Prevención y control

En personas que viven o procedan de áreas endémicas de Chagas se deben adoptar medidas preventivas encaminadas a la evaluación de la sangre transfundida, la utilización de insecticidas en domicilios con el fin de la eliminación de los chinches y la construcción de edificios seguros con el objetivo de minimizar el contacto con el vector.

Los viajeros que vayan a zonas endémicas deben conocer el riesgo de transmisión en la región concreta, así como el nombre común de los chinches. También deben evitar dormir en casas con grietas y agujeros y siempre utilizar mosquiteras. Por último deben conocer la sintomatología de la enfermedad e iniciar rápidamente el tratamiento en caso de necesidad. Si la enfermedad ha aparecido es importante establecer el seguimiento de la misma, dependiendo del periodo establecido. En la forma aguda o congénita la duración del seguimiento es entre 3-5 años, en la crónica reciente entre 5-10 años y en la crónica tardía entre 15-20 años.

En España la enfermedad de Chagas es un problema emergente. Las cifras de inmigración procedente de Latinoamérica están próximas al millón y medio de personas, con más de 700.000 mujeres en edad fértil. Desde el año 2005 existe en nuestro país una normativa estricta que obliga al cribado de los

donantes con potencial riesgo de infección por *T. cruzi*. Si no se puede realizar la prueba, se excluyen como donantes. También existe un compromiso para evitar la transmisión vertical²³. En este sentido, existen diferentes iniciativas para el manejo adecuado de esta enfermedad. Se han organizado grupos de trabajo y se han elaborado documentos de consenso avalados por la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) estableciendo criterios consensuados en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, cuyo control es un reto de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Tripanosomosis africana o enfermedad del sueño

La TA es una protozoosis causada por flagelados de la especie *Trypanosoma brucei*. Esta denominación se debe al investigador David Bruce que en 1899 lo identifica en una epidemia de nagana (tripanosomosis en animales). Esta entidad es endémica en el continente africano, siendo los microorganismos responsables de la enfermedad en los seres humanos: *Trypanosoma brucei gambiense* (en África del Oeste) y *Trypanosoma brucei rhodesiense* (en África del Este). Es transmitida por la picadura de moscas del género *Glossina*, conocidas comúnmente como tse-tsé. Se considera una parasitosis encuadrada dentro de las enfermedades olvidadas (*neglected diseases*), desatendida durante muchos años tanto por la industria farmacéutica como por los gobiernos mundiales²⁴.

Biología y ciclo vital de *Trypanosoma brucei*

Trypanosoma brucei presenta fases biológicas similares a las descritas en *T. cruzi*, excepto las formas intracelulares de

amastigote, ya que estos parásitos no penetran en ninguna célula. Los tripomastigotes se localizan en la sangre periférica de hospedadores como personas, ganado o animales silvestres (antílopes, búfalos, leones). Esta fase del ciclo biológico²⁵ se conoce como formas alargadas de tripomastigotes (*slender forms*) donde el cinetoplasto se localiza en la parte posterior de la célula. Existe una proteína de superficie que se expresa de forma mayoritaria en estas células. Esta molécula se denomina glicoproteína de superficie variante (VSG) y va a desempeñar un papel crucial en la patogenicidad de la enfermedad. Tras la multiplicación activa de esta fase biológica en sangre periférica se produce una diferenciación a formas de tripomastigotes más redondeadas (*stumpy forms*). Estas formas tienen características similares a las anteriores, excepto que pierden la capacidad de multiplicación, constituyendo formas de preadaptación susceptibles de ser ingeridas por el vector transmisor. Varias especies del género *Glossina* como *G. morsitans*, *G. pallidipes*, *G. palpalis* y *G. fuscipes* son las principales moscas transmisoras²⁶. En el vector se transforman en formas procíclicas ya que expresan proteínas de superficie diferentes a la VSG, denominadas prociclinas. Se establecen en el intestino y migran hacia las glándulas salivares donde se forman los epimastigotes con capacidad de multiplicación. Finalmente se produce un cambio a tripanosomas metacíclicos los cuales adquieren la capacidad para sintetizar de nuevo VSG. Estas formas no replicativas son transmitidas a un hospedador vertebrado cuando el vector se alimenta.

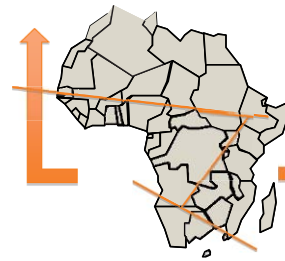
Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en 60 millones las personas que viven en áreas potenciales de transmisión, correspondientes a 36 países del África Subsahariana. En 1930 existían 65.000 casos al año de TA. Gracias a los programas de control desarrollados por la administración colonial, descendieron los casos de TA a menos de 500 al año en 1960. Con la llegada de la independencia de la mayoría de las naciones afectadas por TA, los nuevos gobiernos no consideraban prioritarias las medidas de control de la enfermedad. Esto supuso un aumento de casos de hasta 40.000 al año en la década de los 90. En 1995, la OMS inicia acciones para evitar la progresión de la parasitosis, pero las guerras en la zona, los movimientos de población existentes y la escasez de fondos sobre todo del sector privado impidió la reducción de casos. En 1997, la OMS dicta una resolución para el diagnóstico y control de la enfermedad. Entre 1995 y 2006 los casos de TA se han reducido en un 68%²⁷.

Existen dos formas clínico-epidemiológicas diferentes de la enfermedad²⁸, la causada por *T. brucei gambiense* y la originada por *T. brucei rhodesiense*. Las diferencias epidemiológicas entre las dos formas se detallan en la tabla 3.

TABLA 3
Características epidemiológicas de tripanosomosis africana

	<i>T. brucei gambiense</i>	<i>T. brucei rhodesiense</i>
Geografía	África subsahariana, oeste y central	África subsahariana, este y sur
Vectores	<i>Glossina palpalis</i> y <i>fuscipes</i>	<i>Glossina morsitans</i> y <i>pallidipes</i>
Hábitat vectorial	Selva	Sabana
Reservorio	Humanos	Animales silvestres Ganado
Población	Rural	Trabajadores de parques Turistas (safari)



Se han descrito alrededor de 50 casos al año en viajeros que van a zonas endémicas de TA²⁹. Las infecciones por *T. brucei gambiense* son más frecuentes en inmigrantes, refugiados y residentes que viven durante largos periodos de tiempo. Por el contrario, *T. brucei rhodesiense* se observa en turistas que visitan reservas animales en África del Este.

Patogenicidad

Como en el caso de la enfermedad de Chagas, los conocimientos patogénicos en la TA se deben a la realización de estudios en modelos experimentales. Siguiendo el mismo esquema estudiaremos los mecanismos de agresión, defensa y evasión originados por estos parásitos.

Mecanismos de agresión

Tres son las fases que se producen en la infección por *T. brucei*. Tras la inoculación de los tripomastigotes por el vector transmisor se produce una fase de multiplicación local originando una reacción inflamatoria local denominada chancro tripanosómico. A continuación los parásitos alcanzan los vasos linfáticos en 1-2 días y la circulación sanguínea en 5 días. Esta fase se caracteriza principalmente por la exposición de VSG en la superficie del parásito³⁰, desencadenando respuestas variables. Se expresan alrededor de 10⁷ moléculas de VSG con más de 100 moléculas por célula y por generación. En el genoma de *T. brucei* existe un repertorio de más de 1.000 genes de VSG, de los cuales sólo uno es expresado por célula en un momento determinado en un lugar de expresión. Una vez que se ha producido la diseminación hemolinfática, los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica. La composición de laminina de las membranas basales y la producción de IFN- γ son esenciales para la penetración y la distribución de los parásitos por el sistema nervioso central (SNC)³¹. Allí se producen infiltrados prerivascuales de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, así como la proliferación astrocitaria y de microglia, ocasionando destrucción neuronal y desmielinización cerebral.

Mecanismos de defensa

La respuesta inmunológica mejor caracterizada es la generación de anticuerpos con capacidad de lisar los tripanosomas³².

Esta actividad tripanolítica ha sido asociada recientemente con lipoproteínas de alta densidad (HDL) y específicamente con HDL3. Hasta el momento se desconoce el receptor de superficie del parásito que reconoce las HDL. Estudios recientes parecen indicar que la asociación de una apolipoproteína denominada APO-1 es imprescindible para el desarrollo de la actividad lítica. Esta apolipoproteína es introducida dentro del tripanosoma formando poros en las membranas lisosómicas del parásito. El flujo de iones y agua a través de la membrana aumentan la presión intracelular originando la ruptura de la célula.

Mecanismos de evasión

La táctica de evasión mejor estudiada es la de conmutación antigénica. Se caracteriza por la presencia en la superficie de *T. brucei* de VSG³⁰, produciéndose una respuesta inmunológica específica frente a una VSG concreta. De esta manera se destruyen el 99% de los parásitos, siendo los restantes (que poseen una VSG diferente) el origen de una nueva parasitemia. Para que se produzca este fenómeno deben concurrir algunos aspectos: a) el parásito debe producir grandes cantidades de antígeno de superficie inmunodominante sin determinantes expuestos comunes; b) el parásito debe cambiar las VSG expuestas en una subfracción antes de que toda la población parasitaria sea destruida; c) la expresión de antígenos superficiales debe hacerse en un cierto orden, evitando una gran heterogeneidad en la población que induzca anticuerpos contra todos los miembros del repertorio y d) el parásito debe ser capaz de nutrirse, reproducirse y alimentarse sin exponer indebidamente antígenos invariantes.

Otras tácticas de evasión descritas son las siguientes: la existencia de componentes en la saliva del vector con capacidad de inhibir la respuesta inmune innata, la reducción de citocinas macrofágicas y la débil inmunidad específica en fases iniciales³³. Además, *T. brucei rhodesiense* posee una variante defectuosa de VSG, denominada SRA que es capaz de unirse a APO-1 impidiendo la formación de poros en la membrana y por tanto la lisis del parásito³². Por último, *T. brucei* estimula la producción de IFN- γ por linfocitos CD8+. Entre otros efectos, el IFN- γ estimula la proliferación de los tripanosomas.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Hay que considerar tres aspectos esenciales en la clínica de la TA: a) sus tres fases (inicial, hemolinfática o fase temprana e invasión del sistema nervioso central o fase tardía)²⁴; b) las diferencias que existen entre la infección por *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* y c) la presentación clínica en viajeros, similar en las dos especies descritas³⁴.

Fase inicial

La lesión cutánea inicial se produce entre 5-15 días tras la picadura de la mosca tse-tsé. Entre el 5-20% de los pacientes presentan un nódulo rojizo, indurado, de 2-5 cm de tamaño, denominado chancro tripanosómico, que se resuelve espon-

táneamente al cabo de unas semanas. Es más común en la infección producida por *T. brucei rhodesiense*.

Fase hemolinfática o temprana

En esta fase se presentan manifestaciones sistémicas inespecíficas como fiebre (más alta y persistente en infecciones por *T. brucei rhodesiense*), cefalea, astenia, pérdida de peso, incluso vómitos. Muchas veces se puede confundir con episodios de malaria. Es característica la presencia de linfadenopatías, sobre todo la que se produce en el triángulo cervical posterior (signo de Winterbottom). Este signo es más común en la infección por *T. brucei gambiense*, así como la detección de hepatoesplenomegalia leve. Además se pueden presentar manifestaciones cutáneas (exantema, prurito), cardíacas (taquicardia, miocarditis, pericarditis), oculares (iritis, conjuntivitis, queratitis) y alteraciones endocrinas (impotencia, alteraciones menstruales y problemas de fertilidad, alopecia, ginecomastia, orquitis). El prurito es más común en las infecciones por *T. brucei gambiense*; sin embargo, la miocarditis y las alteraciones endocrinas son más frecuentes y graves en infecciones producidas por *T. brucei rhodesiense*.

Invasión del sistema nervioso central o fase tardía

Tras un periodo de meses, incluso años (este periodo es más corto en infecciones por *T. brucei rhodesiense*) se produce la invasión del SNC. En la fase inicial se producen manifestaciones neurológicas sutiles como irritabilidad, confusión, cambios de personalidad e hiperestesia profunda (signo de Kerandel: dolor intenso al presionar la palma de la mano o el nervio cubital). La fase final se inicia con alteraciones en el sueño con periodos de somnolencia por el día y cada vez más prolongados, alternando con insomnios nocturnos. Además se producen convulsiones y signos extrapiramidales (ataxia, rigidez acinesia, etc.) hasta producirse un gran deterioro de la consciencia y el coma. La enfermedad es mortal si no se realiza un tratamiento adecuado.

Manifestaciones clínicas en viajeros

Existen cuatro datos clínicos que caracterizan la tripanosomosis africana en viajeros. Estos son: fiebre elevada; chancro tripanosómico frecuente que se ulcera con facilidad y que se acompaña de linfadenopatías satélites; máculas eritematosas irregulares de hasta 10 cm de diámetro, localizadas en el tronco y cambiantes de lugar que aparecen después del primer episodio febril y pancitopenia.

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico etiológico³⁵ de la TA se basan en la visualización del parásito mediante técnicas parasitológicas (fig. 2) y la búsqueda de antígenos o anticuerpos específicos mediante técnicas serológicas. La prueba de aglutinación en tarjeta (CATT: *card agglutination test for trypanosomiasis*) se basa en la detección de anticuerpos mediante la observación macroscópica de la aglutinación producida por los antígenos del parásito teñidos con azul de Comassie. Tiene una sensibilidad entre 87-98% para *T. brucei gambiense*, pero no es válida para la detección de *T. brucei rhodesiense*. Se han utilizado otros test serológicos (CATT

prol-nifurtimox o eflornitina-nifurtimox.

Prevención y control

Las medidas utilizadas para el control de la TA se basan en el control vectorial y en el diagnóstico y tratamiento más eficaz de las personas que viven en áreas endémicas²⁷. Más esfuerzos se han puesto en la segunda medida, así la OMS firmó un convenio con el sector privado en el año 2001 que ha sido renovado hasta 2011. Las acciones más importantes han sido la formación de personal implicado en el programa de control, desarrollando actividades de manejo de técnicas

diagnósticas y aplicación y vigilancia de fármacos adecuados. En este sentido, se han distribuido gratuitamente 1.200.000 ampollas de fármacos para combatir la TA.

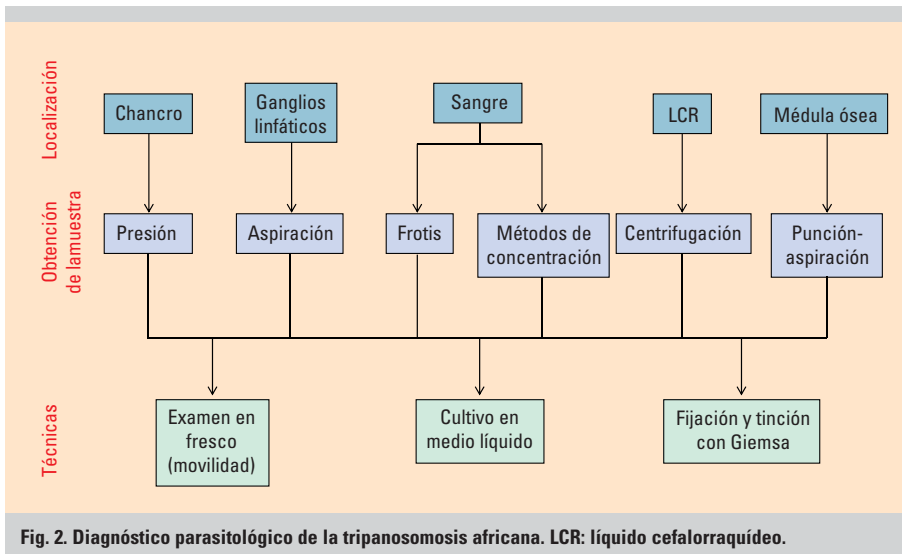


Fig. 2. Diagnóstico parasitológico de la tripanosomosis africana. LCR: líquido cefalorraquídeo.

para detección de antígenos circulantes, inmunofluorescencia y ELISA con antígenos nativos y recombinantes) de utilidad limitada. Los métodos moleculares están en desarrollo.

Tratamiento

La quimioterapia frente a la tripanosomosis africana tiene una serie de características propias que exponemos a continuación³⁶. Los fármacos de elección son medicamentos antiguos, excepto la eflornitina registrada en 1990 y utilizada de forma generalizada a partir del año 2000. Se utilizan distintos fármacos atendiendo a la fase de la enfermedad y a la especie causante. La única excepción la presenta el melarsoprol que es eficaz frente a infecciones por *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense*. Los fármacos utilizados en la fase hemolinfática son seguros; sin embargo, los usados en la fase de invasión del SNC presentan efectos adversos muy tóxicos. Se utilizan por vía intravenosa, excepto el melarsoprol que se administra por vía intramuscular. Actualmente se están ensayando fármacos de administración oral como pafuramidina y fexinidazol.

Las infecciones producidas por *T. brucei gambiense* se tratan en su fase hemolinfática mediante pentamidina en dosis de 4 mg/kg/día durante 7 días. En la fase de invasión del SNC se utiliza eflornitina a razón de 100 mg/kg/ cada 6 horas durante 14 días o melarsoprol en dosis de 2,2 mg/kg/día (máximo 180 mg/día) durante 10 días. Las infecciones por *T. brucei rhodesiense* se tratan durante la fase hemolinfática mediante suramina en dosis de 20 mg/kg/día, 5-7 dosis con intervalo de una semana entre las dosis. En la fase de invasión del SNC se utiliza melarsoprol con la posología anteriormente indicada para *T. brucei gambiense*.

Cuando existen recaídas se pueden utilizar tres alternativas diferentes. En primer lugar, administrar fármacos eficaces en fases de invasión del SNC a pacientes de estadios previos. En segundo lugar, se ha utilizado nifurtimox como fármaco alternativo. Por último, se han ensayado combinaciones de fármacos como melarsoprol-eflornitina, melarso-

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Umezawa ES, Simonsen AM, Corbett CEP, Shikanai MA. Chagas' disease. Lancet. 2001;357:797-9.
2. Motta MC. Kinetoplast as a potencial chemotherapeutic target of trypanosomatids. Curr Pharm Des. 2008;14:847-54.
3. World Health Organization. Control of Chagas diseases. Tech Rep Ser. 2002;905:1-109.
4. Morel CM. Reaching maturity. 25 years of the TDR. Parasitol Today 2000, 16: 522-5.
5. Flores M, Fernández B, Puente S, Torres P, Rodríguez M, Monedero M, et al. Transfusional changes disease: Parasitological and serological monitoring of fan infected recipient and blood donor. Clin Infect Dis. 2008;46:44-7.
6. Pittella JE. Central nervous system involvement in Chagas disease: a hundred-year-old history. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103(10):973-8.
7. Muñoz J, Portús M, Corachan M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101:1161-2.
8. Tarleton RL. Immune system recognition of *Trypanosoma cruzi*. Curr Opin Immunol. 2007;19:430-4.
9. Marin JA, Cunha E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas Heart Disease. Circulation. 2007;115:1109-23.
10. ●● Dutra WO, Rocha MOC, Teixeira MM. The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol. 2005;21:581-7.
11. Pérez-Arellano JL, Espinoza EY, Sánchez MM, Muro A. Evasion mechanisms of parasites. Res Rev Parasitol. 2001;61:4-16.
12. Damatta RA, Seabra SH, Deolindo P, Arnholdt AC, Manhães L, Goldenberg S, de Souza W. *Trypanosoma cruzi* exposes phosphatidylserine as an evasion mechanism. FEMS Microbiol Lett. 2007;266:29-33.
13. Alcaide P, Fresno M. AgC10, a mucin from *Trypanosoma cruzi*, destabilizes TNF and cyclooxygenase-2 mRNA by inhibiting mitogen-activated protein kinase p38. Eur J Immunol. 2004;34:1695-704.
14. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006;355: 799-808.
15. ●● Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas cardiaca en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. Rev Esp Cardiol. 2007;60:285-93.

16. Diazgranados CA, Saavedra CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation o fan evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:324-30.
17. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc).* 2005;125:230-5.
18. Riera C, Vergés M, López P, Piron M, Gascón J, Fisa R, et al. Desarrollo y evaluación de una técnica ELISA con antígeno crudo de *Trypanosoma cruzi* para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. *Enf Emerg.* 2009;11:22-9.
19. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, et al. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop.* 2007;103:195-200.
20. Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol.* 2003;19:495-501.
21. García S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1521-8.
22. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol.* 2006;25:471-9.
23. Gascón J, Pinazo MJ. Control de la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en España: principal reto de la patología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:607-8.
24. ●● Kennedy PGE. The continuing problem of human african trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol.* 2008;64:116-27.
25. Matthews KR. The development cell biology of *Trypanosoma brucei*. *J Cell Sci.* 2005;118:283-90.
26. Krafsur ES. Tsetse flies: genetics, evolution and role as vectors. *Infect Genet Evol.* 2009;9:124-41.
27. ●● Simarro PP, Jannin J, Cattand P. Eliminating human african trypanosomiasis: Where do we stand and what comes next. *PLoS Med.* 2008;5:174-80.
28. Fèvre EM, Picozzi K, Jannin J, Welburn SC, Maudlin I. Human african tripanosomiasis: Epidemiology and control. *Adv Parasitol.* 2006;61:167-221.
29. Lejon V, Boelaert M, Jannin J, Moore A, Büscher P. The challenge of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness diagnosis outside Africa. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:804-8.
30. Stockdale C, Swiderski MR, Barry JD, McCulloch R. Antigenic variation in *Trypanosoma brucei*: Joining the DOTS. *PLoS Biol.* 2008;6:185.
31. Masocha W, Rottenberg ME, Kristensson K. Migration of African trypanosomes across the blood-brain barrier. *Physiol Behav.* 2007;92:110-4.
32. Pays E, Vanhollenbeke B, Vanhamme L, Paturiaux F, Nolan DP, Pérez-Morga D. The trypanolytic factor of human serum. *Nature Rev Microbiol.* 2006;4:477-86.
33. Vincendeau P, Boutelle B. Immunology and immunopathology of African tripanosomiasis. *An Acad Bras Cienc.* 2006;78:645-65.
34. Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, van Thiel P, Bronner U, de Frey A, et al. Cluster of African tripanosomiasis in travelers to Tanzanian nacional Parks. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:634-5.
35. Franco JR. Tripanosomiasis humana africana. Avances en el diagnóstico. *Enf Emerg.* 2009;11:73-7.
36. Ruiz-Postigo JA. Avances en el tratamiento de la tripanosomiasis humana africana. *Enf Emerg.* 2009;11:78-80.

Páginas web

- www.apps.who.int/tdr/svc/diseases/chagas
- www.gatesfoundation.org/topics/Pages/neglected-diseases.aspx
- www.paho.org/spanish/hcp/hct/dch/chagas
- www.who.int/trypanosomiasis_african/en/



Malaria

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, C. Carranza-Rodríguez^{a,b},
J.V. Rojas^c y A. Muro^c

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

La infección del ser humano por varias especies del género *Plasmodium* se denomina paludismo o malaria¹⁻³. Aunque ambos términos son sinónimos, la literatura internacional emplea habitualmente para esta enfermedad la denominación de malaria, por lo que será la empleada en este artículo. La importancia de esta enfermedad en el mundo se pone de manifiesto por dos tipos de datos: su incidencia y su gravedad. Así, el número de casos anuales en el mundo oscila entre 300 y 500 millones al año, correspondiendo la mayor parte de los casos a áreas endémicas. Por otro lado, su gravedad se pone de manifiesto por la mortalidad global que, dependiendo de las circunstancias, oscila entre un 0,6 y un 3,8%, incrementándose en la mujer embarazada hasta un 13% y en el anciano hasta un 20%.

Biología y ciclo vital de *Plasmodium* spp.

La malaria es causada por protozoos incluidos dentro del *Phylum Apicomplexa*, parásitos que presentan un complejo apical, utilizado para la invasión en las células del hospedador. En este complejo desembocan una serie de estructuras especializadas del parásito denominadas roptrias, micronemas y gránulos densos. Un centenar de especies pertenecen al género *Plasmodium*. De ellas, cinco infectan al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y la última descrita *P. knowlesi*⁴. Dos características principales confieren a *P. falciparum* su elevada virulencia: su capacidad de exportar proteínas parasitarias a la superficie del glóbulo rojo infectado, permitiendo la adherencia de estos eritrocitos al endotelio (citoadherencia) y la formación de agregados de hematíes mediados por plaquetas (roseteo) y su capacidad para invadir diferentes poblaciones de glóbulos rojos, tanto jóvenes como maduros, lo que origina parasitemias mayores y, por tanto, una mayor destrucción de hematíes. A diferencia de *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale* sólo invaden eritrocitos inmaduros (reticulocitos), que únicamente suponen un 1-2% de los gló-

PUNTOS CLAVE

Biología y ciclo vital. La malaria en seres humanos está producida por 5 protozoos parásitos del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*). La forma natural de transmisión es vectorial, en concreto las hembras de algunas especies de *Anopheles*.

Epidemiología. Por su frecuencia y gravedad es una de las parasitosis más importantes del mundo, existiendo diferencias en la distribución de las especies • Existen 4 patrones epidemiológicos de malaria: endémica (la más importante por su frecuencia y consecuencias), importada (principalmente en viajeros y prevenible), inducida e introducida.

Patogenia. Los mecanismos de agresión, defensa y evasión en esta entidad son complejos, desempeñando las características genéticas del hospedador un papel esencial.

Clínica. Las manifestaciones clínicas de la malaria dependen de la fase eritrocitaria y de la respuesta inmunológica del hospedador. Se distinguen formas convencionales, graves y complicadas de malaria que requieren un manejo diferente.

Diagnóstico. El diagnóstico de la malaria se basa principalmente en el estudio de muestras de sangre periférica (gota gruesa y frotis fino). Las técnicas inmunocromatográficas tienen un papel progresivamente mayor. Otras técnicas (PCR, serología) presentan utilidad complementaria.

Tratamiento. El tratamiento debe ser ordenado y basado en manifestaciones clínicas y datos biológicos. Incluye además de los fármacos adecuados, medidas de soporte general y eventualmente técnicas especiales (por ejemplo, eritrocitaféresis).

Profilaxis. El desarrollo de vacunas eficaces es una de las principales estrategias para el control de esta enfermedad.

bulos rojos circulantes. La infección por *P. malariae* puede persistir durante décadas en el hospedador⁵.

El ciclo biológico de estos parásitos se desarrolla en dos hospedadores, uno vertebrado (humanos) en el que se producen sus fases asexuales y otro invertebrado (mosquitos) en el que ocurre el estadio sexual (fig. 1).

La fase asexual se inicia con la entrada de 100-200 esporozoitos tras la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. Los esporozoitos móviles acceden a la circulación sanguínea llegando rápidamente al hígado e invadiendo los hepatocitos (fase hepática)⁶. Las proteínas mayoritarias descritas en la superficie del esporozoito son la proteína del circunsporozoito (CSP) y la proteína adherente relacionada con la trombospondina (TRAP). Tras la invasión y en un plazo que oscila entre 5-15 días se generan esquizontes, cuya ruptura genera entre 2.000 y 30.000 merozoitos, dependiendo de la especie del parásito. *P. malariae* es el que menos merozoitos produce, siendo *P. falciparum* el más activo. Por otro lado, *P. vivax* y *P. ovale* pueden originar formas latentes intrahepáticas denominadas hipnozoitos. Estas formas parasitarias pueden permanecer silentes durante largos periodos de tiempo (meses-años) y ser responsables de las denominadas recidivas.

Los merozoitos invaden los glóbulos rojos (fase hemática) y se multiplican dentro de ellos durante 48-72 horas, con ciclos repetidos y a veces sincrónicos, pasando por fases de anillo, trofozoitos y esquizontes hemáticos. El proceso de invasión se produce en tres fases sucesivas: unión inicial y formación de la vacuola parasitófora e invasión. En estos procesos participan diferentes moléculas del merozoito localizadas en las roptrias (AMA: *Apical Merozoite Antigen*, RAP: *Rhoptry Associated Protein*, Rhop: *Rhoptry*), gránulos densos (RIMA: *Ring Membrane Antigen*, RESA: *Ring-infected Erythrocyte Surface Antigen*, PfSUB: *Plasmodium falciparum subtilisin*), superficie (MSP: *Merozoite Surface Protein*, VSA: *Variant Surface Antigen*), proteína apical (RBP: *Reticulocyte Binding Protein*) y micronemas (EBA: *Erythrocyte Binding Antigen*, EBL: *Erythrocyte Binding Ligand*). En la infección por *P. falciparum*, un elemento clave en la patogenia es la expresión de moléculas del parásito en la membrana eritrocitaria que forman protuberancias (*knobs*) nucleadas por una proteína denominada HRP-II (*histidin rich protein type II*) en la que se insertan varias copias de la proteína PfEMP (*Plasmodium falciparum Erythrocyte membrane protein*) (fig. 1). Tiene interés señalar que el parásito prácticamente siempre se encuentra en forma intracelular en el hospedador vertebrado, excepto los 15 minutos que transcurren antes de que un esporozoito invada el he-

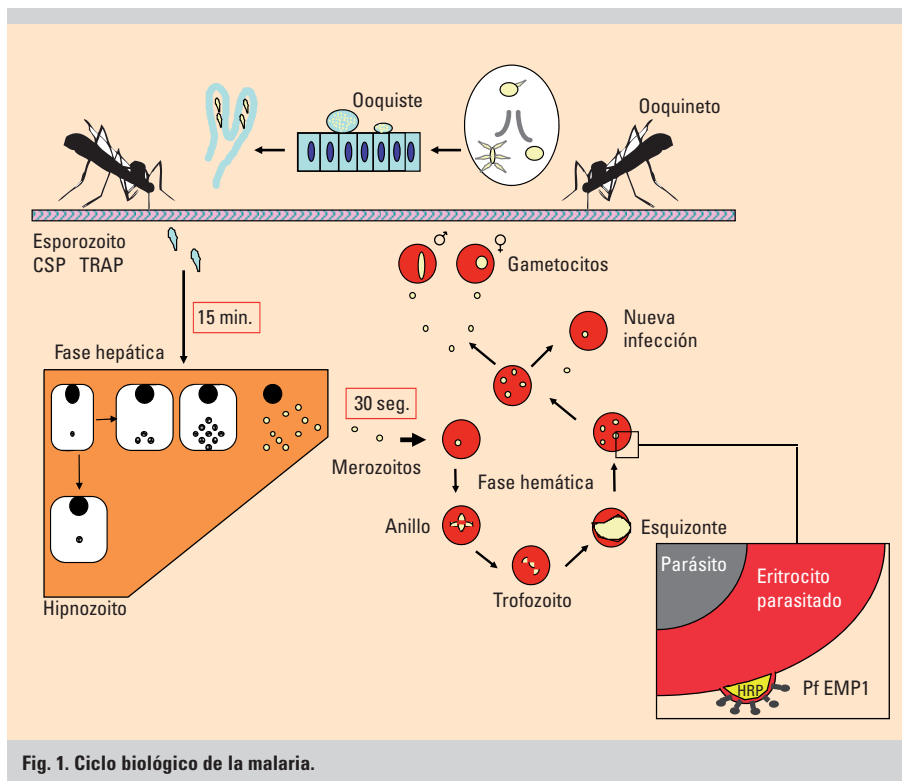


Fig. 1. Ciclo biológico de la malaria.

patocito o los 30 segundos que tarda cada merozoito en invadir un glóbulo rojo (fig. 1). Este hecho es muy importante en el diseño de las estrategias de vacunación (ver más adelante).

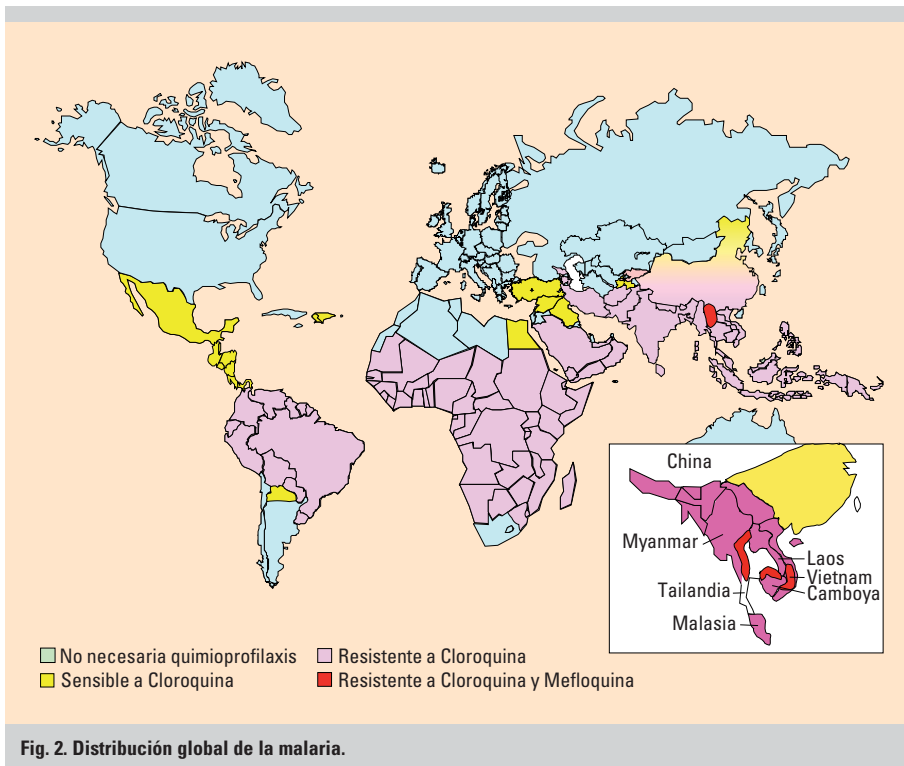
Un pequeño porcentaje de los merozoitos que invaden los hematíes se convierten en formas sexuales sin capacidad de multiplicación, denominados gametocitos. La fase sexual se inicia tras la ingesta de los gametocitos por parte del hospedador invertebrado (hembra de *Anopheles*). En el intestino medio del mosquito, el huevo o cigoto formado por la fusión de los gametocitos masculinos (microgametocitos) y femeninos (macrogametocitos), adquiere movilidad, denominándose ooqueto. Las dos proteínas de superficie mayoritarias del ooqueto son Pfs25 y Pfs 28 que tienen una función esencial en el desarrollo del ooqueto. Por último, el parásito se multiplica, diferenciándose en esporozoitos que emigran hacia las glándulas salivares del vector, iniciando un nuevo ciclo parasitario.

Epidemiología

Existen cuatro patrones principales dentro de la epidemiología de la malaria: endémica, importada, introducida e inducida.

Malaria endémica

Es la forma epidemiológica más importante en el mundo, y se caracteriza por la presencia de vectores eficaces y un elevado número de personas infectadas^{7,8}. En la figura 2 se indican las zonas endémicas de malaria, señalando las áreas en las que se ha documentado la resistencia a diferentes antipalúdicos. Así, *P. falciparum* se ha descrito en África, Latinoamérica,



Asia y Pacífico; *P. ovale* sólo se ha identificado en África; *P. vivax* se encuentra en Latinoamérica, Asia y Turquía; *P. malariae* es de distribución cosmopolita, similar a *P. falciparum* y *P. knowlesi* (difícilmente distinguible morfológicamente de *P. malariae*), se limita al Sudeste Asiático.

Malaria importada

Es aquella forma de enfermedad que es adquirida por vía vectorial en una región endémica y diagnosticada en países en los que no existen casos autóctonos. Es la forma epidemiológica más importante en España. En nuestro país el último caso de malaria autóctona se diagnosticó en mayo de 1961. No fue hasta 1964 cuando definitivamente se acredita oficialmente la erradicación de la malaria en España. La mayor serie descrita muestra un total de 1.579 casos detectados entre 1985 y 2005, con un incremento entre 2,4 y 3,5 casos por cada 100.000 habitantes en 1989 y 2005 respectivamente⁹. Es importante destacar la falta de una quimioprofilaxis completa en el 96% de los casos importados.

Malaria introducida

Es la aparición de esta enfermedad en un área en la que previamente no existía transmisión autóctona. Es evidente que para que se introduzca esta enfermedad en una región se requieren dos factores: la presencia de vectores eficaces y la existencia de personas infectadas por el parásito. La vigilancia y prevención de la malaria importada requiere el estudio de los vectores locales, la identificación y tratamiento precoz

de los casos de malaria en viajeros, inmigrantes y en formas locales adquiridas a través de mosquitos procedentes desde áreas endémicas en equipajes o medios de transporte (malaria de aeropuerto)¹⁰. Por último, no podemos olvidar la relación entre cambio climático y malaria, puesto de manifiesto por diferentes autores al inicio de esta década y con posibilidad de reemerger en países de latitudes superiores a las descritas y en la actualidad libres de transmisión.

Malaria inducida

Comprende principalmente las formas de esta enfermedad en las que la transmisión del parásito no es vectorial¹¹. Se incluyen en este apartado el paludismo postransfusional, el que ocurre tras la administración de drogas por vía parenteral, tras un pinchazo accidental, durante diálisis o por trasplantes. La malaria congénita es una forma peculiar de malaria inducida. En estos casos de malaria inducida existen dos características diferenciales: el periodo de incubación es corto ya que se introducen directamente formas hemáticas y no se generan hipnozoitos en aquellas especies con capacidad para desarrollar esta fase.

En estos casos de malaria inducida existen dos características diferenciales: el periodo de incubación es corto ya que se introducen directamente formas hemáticas y no se generan hipnozoitos en aquellas especies con capacidad para desarrollar esta fase.

Patogenia y fisiopatología

Las interacciones entre los protozoos del género *Plasmodium* y el hospedador constituyen un auténtico rompecabezas^{12,13}. Así, dependiendo de múltiples factores puede desarrollarse una forma clínica grave, una forma clínica no complicada o establecerse un estado de semi-inmunidad (habitualmente tras infecciones repetidas). En los siguientes apartados contemplaremos los aspectos principales.

Respuesta inmune

La respuesta inmune¹⁴ en la fase preeritrocitaria se debe principalmente a la producción de anticuerpos frente a proteínas de membrana del esporozoito y a la activación de linfocitos T citotóxicos (CD8) que destruyen los hepatocitos infectados. Otro factor importante en la protección de la infección hepática es la producción de interferón gamma por células CD4, *natural killer* y células $\gamma\delta$. En lo que respecta a la protección frente a la fase eritrocitaria, es esencial la respuesta celular mediada por CD4, capaz de activar a los macrófagos (para la destrucción de parásitos y de eritrocitos parasitados) y para generar diversos tipos de anticuerpos. Dentro de los anticuerpos fundamentales deben destacarse:

los dirigidos frente a antígenos de los merozoitos (MSP-2, MSP-3), los dirigidos frente a la proteína PfEMP (que impiden los fenómenos de citoadherencia y roseteo, responsables de las formas graves de malaria), los dirigidos frente a moléculas tóxicas (principalmente GPI glucosilfosfatidilinositol) y los dirigidos frente a las formas sexuales.

Formas graves

La respuesta inmune, por otro lado, es responsable de las formas graves de la enfermedad relacionadas con la infección por *P. falciparum*. Los datos característicos de las formas graves de malaria son la anemia intensa, la alteración del sistema nervioso central (malaria cerebral), la afectación placentaria y otras manifestaciones sistémicas (por ejemplo, hipoglucemia y coagulación intravascular diseminada)¹⁵. En la fisiopatología de la anemia grave intervienen varios factores: una disminución de la producción de eritrocitos (por la producción de citocinas proinflamatorias y disminución de la síntesis de eritropoyetina) y aumento de la destrucción de los hematíes (directa, por eritrofagocitosis y por citotoxicidad mediada por anticuerpos). En las alteraciones del sistema nervioso central influyen tres tipos de factores: a) obstrucción de los vasos por la adhesión de los eritrocitos parasitados (interacción entre PfEMP y ICAM-1) y por los agregados de eritrocitos (interacción entre PfEMP y la molécula CD36 de las plaquetas, que actúan como célula puente); b) liberación de mediadores inflamatorios por el hospedador (principalmente factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], óxido nítrico y ácido quinolínico) y c) moléculas tóxicas derivadas del parásito (GPI). La patogenia de la *afectación placentaria* es similar a la malaria cerebral, aunque la adhesión de los hematíes parasitados (que expresan PfEMP) se realiza con condroitin sulfato. La acidosis metabólica se debe a múltiples mecanismos: hipoxemia (por afectación de los vasos pulmonares); disminución del aporte tisular de oxígeno (por la disminución de la volemia, anemia y descenso del gasto cardíaco) y mala utilización del oxígeno (por toxinas parasitarias). También la hipoglucemia y la coagulación intravascular diseminada dependen de factores tóxicos y de la liberación de los mediadores proinflamatorios.

Mecanismos de evasión

Los protozoos del género *Plasmodium* disponen de múltiples mecanismos de evasión de la respuesta inmune que facilitan la infección parasitaria¹⁶. Los principales mecanismos son:

Técnicas de evitación

Así, excepto los esporozoitos y los merozoitos durante un breve periodo de tiempo, el resto de las fases del ciclo biológico de *Plasmodium* residen en el interior de las células (hepatocitos o eritrocitos), por lo que no son accesibles a la actuación de los anticuerpos. Por otro lado, los eritrocitos no expresan antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase I, por tanto los hematíes parasitados escapan a la acción de los linfocitos citotóxicos. Una forma especial de evitación es la citoadherencia al endotelio, por lo que los hematíes parasitados no acceden al bazo o hígado donde serían destruidos por las células del sistema mononuclear fagocítico.

Técnicas de diversión

En respuesta a un antígeno, y dependiendo de las características moleculares de éste, el sistema inmune puede desencadenar una producción de anticuerpos por dos tipos principales de mecanismos: respuestas T-independientes (en las que no es precisa la cooperación de los linfocitos T) y T-dependientes (que requieren la cooperación entre linfocitos B y linfocitos T). La respuesta T-independiente es mucho menos eficiente que la T-dependiente, ya que no da lugar a la maduración de la afinidad ni al establecimiento de memoria inmunológica. Teniendo en cuenta este hecho, se ha propuesto que la potente respuesta a antígenos inmunodominantes de *Plasmodium* como la proteína principal del circunsporozoito (CSP), o antígenos de superficie del eritrocito infectado (RESA) que poseen una estructura formada por elementos repetitivos, desencadenan potentes respuestas timo-independientes, que impiden la respuesta inmune eficaz frente a otros antígenos del parásito.

Técnicas de conmutación antigénica

Se trata de la alteración de la estructura del parásito que convierte en inefectiva la respuesta inmune producida frente a los antígenos previos. En este sentido se ha observado que diferentes poblaciones de *Plasmodium* presentan diferentes alelos de la proteína MSP, por lo que la respuesta inmune frente a un alelo no protegería de la reinfección. Por otro lado, la proteína PfEMP está codificada por el gen *var*, presente en más de 50 *loci* del genoma de *Plasmodium*. Los parásitos son capaces de cambiar la expresión de los diferentes *loci*, de tal forma que la expresión de nuevas moléculas de PfEMP hace ineficaz la respuesta previa.

Técnicas de interferencia

Finalmente, los protozoos del género *Plasmodium*, principalmente *P. falciparum* son capaces de poner en marcha tácticas de interferencia con el sistema inmune del hospedador. En este sentido, se ha demostrado que la incubación de hematíes parasitados por *P. falciparum* con células presentadoras de antígenos (CPA) que expresan CD36 disminuye la maduración de estas células, limitando por lo tanto una respuesta inmune eficaz. Por otro lado, moléculas de *P. falciparum* a través de un mecanismo peculiar (antagonismo mediado por alteración de la unión peptídica) desencadenan una respuesta inmunosupresora sistémica mediada por TGF- β .

Factores genéticos protectores

La frecuencia y gravedad de la infección por *Plasmodium* en los seres humanos ha condicionado la selección genética que evita la infección y/o condiciona la presencia de formas no complicadas de malaria. En este sentido, se ha comprobado la existencia de diferentes factores genéticos protectores¹⁷. Los más importantes son de dos tipos:

Alteraciones genéticas de los hematíes

Tanto por alteración de la hemoglobina (hemoglobinopatías C, S y E y talasemias), de sistemas enzimáticos (deficiencia de piruvato-cinasa y de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) como

de proteínas de membrana (elipsocitosis y ovalocitosis). En este apartado también se incluye la observación de que los individuos sin el grupo sanguíneo Duffy son resistentes a la infección por *P. vivax*, ya que esta molécula constituye el receptor eritrocitario para esta especie protozoaria.

Alteración de genes de la respuesta inmune

Pueden disminuir la frecuencia o gravedad de la malaria (por ejemplo, HLA B53, polimorfismos del gen del TNF α , interferón gamma, receptor Fc γ II, TLR-4 [*toll like receptor 4*], proteína fijadora de manosa 2, receptor de la trombospondina [CD36] y receptor para el complemento tipo 1) como aumentarla (polimorfismos de CD40L, IL-1, IL-4 o ICAM-1 [*intercellular adhesion molecule*]).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la malaria son muy variadas dependiendo, entre otros aspectos, de la forma epidemiológica (endémica, importada o inducida), de la especie responsable y de factores relacionados con la gravedad.

Características clínicas comunes

De forma esquemática, los datos comunes a las diferentes formas son: el acceso palúdico, la anemia, la esplenomegalia y la ictericia. Todos estos datos clínicos se deben a la fase eritrocitaria, siendo la afectación inicial de los hepatocitos asintomática.

Acceso palúdico típico

Se caracteriza por tres fases que se desarrollan en unas horas: la fase fría con escalofríos o tiritona franca, ascendiendo la temperatura rápidamente, la fase caliente, con vasodilatación generalizada, elevada temperatura y taquicardia y la fase húmeda en la que el cuadro se resuelve con una importante sudación, volviendo la temperatura a valores normales. El acceso palúdico se debe a la liberación de citocinas segregadas por los leucocitos en respuesta a pirógenos parasitarios. Independientemente de la especie, los primeros accesos palúdicos tienen un ritmo irregular, para posteriormente adoptar un patrón regular en las especies diferentes de *Plasmodium*. Así, en la malaria producida por *P. vivax* o *P. ovale*, la fiebre aparece cada dos días (fiebre terciana) y en *P. malariae* cada 3 días (fiebre cuartana). Sin embargo, en la malaria producida por *P. falciparum* la periodicidad es muy variable. Un aspecto que debe destacarse es que aunque la presencia de fiebre es característica de la malaria su ausencia no la descarta.

Anemia

Es debida a la combinación de supresión de la producción de eritrocitos y hemólisis. El componente hemolítico es más intenso en la malaria producida por *P. falciparum*, ya que se afectan tanto los hematíes maduros como las formas jóvenes.

Esplenomegalia

Se desarrolla progresivamente, siendo especialmente frecuente en áreas endémicas tras episodios repetidos. Existe un

síndrome clínico específico denominado esplenomegalia malarica hiperreactiva, una respuesta inmune excesiva a *P. falciparum*, cuyos criterios son: esplenomegalia masiva, ausencia de parasitemia (gota gruesa negativa), presencia de respuesta inmune frente a *Plasmodium* (anticuerpos), elevación de IgM e infiltración linfocitaria de los sinusoides hepáticos.

Ictericia

La ictericia, habitualmente moderada, puede aparecer en todos los tipos de malaria. En la malaria producida por *P. falciparum* la ictericia puede ser intensa debido a la combinación de hemólisis y alteración hepática.

Características diferenciales atendiendo al patrón epidemiológico

En áreas endémicas, predomina claramente en la edad pediátrica, la esplenomegalia es más frecuente y en la mayor parte de los casos el cuadro febril menos intenso e incluso ausente. Sin embargo, y por razones desconocidas, en algunos casos las infecciones son graves y letales. La malaria importada presenta habitualmente un cuadro clínico más florido, aunque ocasionalmente muestra manifestaciones atípicas (p. ej. diarrea o tos). El periodo mínimo de incubación de la malaria adquirida de forma vectorial es de 7 días, por lo que en el viajero que haya estado en área endémica y presente fiebre antes de este intervalo queda prácticamente descartado este diagnóstico. En las formas de malaria producidas por otras especies el periodo de incubación es mayor. Por el contrario, en cualquier paciente con fiebre que regrese de un área endémica tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Los datos clínicos clásicos son la fiebre, la cefalea intensa y las artromialgias. Sin embargo, la presencia de lesiones cutáneas y/o adenopatías es un hecho excepcional que debe hacer sospechar otro proceso asociado o el empleo de fármacos. En las formas de malaria inducida las manifestaciones de malaria son similares a las de la malaria importada con dos diferencias: el periodo de incubación es más breve (no es necesaria la fase hepática) y en la infección por *P. falciparum* o *P. malariae* no se generan hipnozoitos, por lo que la presencia de recidivas no tiene lugar, y por lo tanto la profilaxis terminal no debe realizarse (ver más adelante).

Características diferenciales según la especie de Plasmodium responsable

La infección por *P. falciparum*, al generar un número mayor de merozoitos, afecta a todos los tipos de eritrocitos (jóvenes y maduros) y promueve los fenómenos de citoadherencia y roseteo, responsable de las formas de malaria grave (ver más adelante). Ya se ha indicado previamente las diferencias clínicas de esta especie con respecto al resto. Por otro lado, esta forma de malaria no da lugar a recidivas (ya que no genera hipnozoitos) y los nuevos episodios de *P. falciparum* se deben a reinfecciones (en áreas endémicas) o a recrudescencias (debido a la persistencia del parásito). La infección por *P. vivax* y *P. ovale* presenta un periodo de incubación más largo y, en

general, las manifestaciones clínicas son más leves. Sin embargo, en pacientes del Sudeste Asiático se han observado formas graves de malaria por *P. vivax* con dos formas diferentes: un cuadro similar al producido por *P. falciparum* (alta parasitemia, anemia grave, distrés respiratorio del adulto, malaria cerebral) y un cuadro de shock hipovolémico por rotura del bazo. La patogenia de la malaria grave por *P. vivax* no se debe a los fenómenos de citoadherencia sino a la hiperproducción de citocinas. Tanto la infección por *P. vivax* como por *P. ovale* pueden presentar recidivas por la formación de hipnozoitos. La infección por *P. malariae* presenta un periodo de incubación más largo, cursa de forma más leve, puede complicarse con la aparición de un síndrome nefrótico y pueden aparecer recrudescencias. La infección por *P. knowlesi* se limita al Sudeste Asiático (sobre todo Borneo) y se caracteriza por un cuadro similar al ocasionado por *P. falciparum*, aunque la morfología del frotis sanguíneo es la característica de un *Plasmodium malariae*.

Criterios de gravedad

El tercer factor esencial en la expresión clínica de una malaria es la presencia de criterios de gravedad. En este sentido, tiene interés diferenciar dos situaciones de manejo diferente: la malaria complicada y la malaria grave. La malaria complicada implica la existencia de otro proceso asociado que puede llevar a una evolución fatal, a pesar de un correcto tratamiento de la malaria. Entre las circunstancias que se relacionan con una malaria complicada deben incluirse, por ejemplo, infecciones (pielonefritis, neumonía bacteriana), perforación intestinal o rotura de bazo. Un dato muy sugerente de malaria complicada es la presencia de leucocitosis (ver más adelante). La malaria grave depende directamente de la infección protozoaria y/o de la respuesta inflamatoria a la misma. Los agentes causales son, en orden descendente de frecuencia, *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. knowlesi*. Para la definición de malaria grave se emplean los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificados en dos grupos: criterios mayores y menores (tabla 1)^{18,19}.

Las características específicas de la malaria en grupos etarios específicos (niños²⁰, ancianos²¹), en situaciones fisiológicas especiales (embarazo²²) o en pacientes con enfermedades previas (por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]²³) exceden los límites de esta actualización.

Exámenes complementarios

En todo paciente con malaria deben solicitarse los siguientes exámenes complementarios: hemograma, estudio de hemostasia, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), bioquímica sanguínea que incluya pruebas hepáticas, gasometría y medida de ácido láctico, sistemático de orina, proteinograma e inmunoglobulinas, radiología simple de tórax y electrocardiograma (ECG).

En el hemograma, es característica la presencia de anemia normocítica normocromática arregenerativa (leve o moderada

TABLA 1

Criterios de la malaria grave

Criterios mayores

Incluyen la presencia de uno o más de los siguientes datos en el momento de admisión o en los tres días siguientes:

Coma con un índice de Glasgow ≤ 9 obtenido al menos 30 minutos después de una convulsión generalizada

Tres o más convulsiones generalizadas

Insuficiencia renal aguda definida por la presencia de oliguria (< 400 ml/24 horas) y/o creatinina plasmática > 3 mg/dl)

Anemia (< 5 g/dl)

Shock con TA sistólica < 80 mm Hg en presencia de una adecuada reposición hidroelectrolítica

Síndrome de distrés respiratorio del adulto

Sangrado espontáneo o criterios de coagulación intravascular diseminada

Hipoglucemia (glucemia < 40 mg/dl)

Acidemia (pH arterial $< 7,25$) o acidosis (bicarbonato < 15 mEq/l)

Hemoglobinuria macroscópica relacionada de forma inequívoca con la malaria

Criterios menores

Alteración del nivel de consciencia reversible

Postración extrema

Más del 5% de hematíes parasitados

Hiperpirexia ($> 40^{\circ}$ C)

Hiperbilirrubinemia ($> 2,5$ mg/dl)

en el viajero, intensa en áreas endémicas), con leucocitos normales o leucopenia y eosinopenia²⁴. La presencia de leucocitosis debe sugerir la aparición de una forma complicada de malaria, mientras que la eosinofilia concomitante sugiere la coexistencia con una fiebre de Katayama. La trombopenia es el dato hematológico más característico de la malaria y, en ausencia de una coagulación intravascular diseminada, habitualmente no se asocia a diátesis hemorrágica. Es frecuente encontrar una elevación moderada de los parámetros inflamatorios (VSG, PCR). En el estudio bioquímico sanguíneo pueden encontrarse algunas alteraciones, sobre todo en formas graves como la hiponatremia, la hipoglucemia (espontánea o inducida por la estimulación de la liberación de insulina por la quinina), una elevación de urea y creatinina, con aumento del cociente BUN (*blood urea nitrogen*) creatinina, un aumento de lactodeshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta (por la hemólisis) y una mínima elevación de las transaminasas. Uno de los datos más sensibles en la malaria aguda es la hipocolesterolemia. En el proteinograma, los datos más característicos son la hipoalbuminemia y la hipergammaglobulinemia policlonal. En el sistemático de orina puede aparecer proteinuria.

En todo paciente con malaria es obligado realizar una radiografía simple de tórax (para evaluar la presencia de un síndrome de distrés respiratorio del adulto) y un ECG para monitorizar los efectos del tratamiento.

Diagnóstico etiológico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de la malaria son, como en otras parasitosis, de tres tipos: diagnóstico directo (micro/macrocópico), la detección antigénica y los estudios serológicos²⁵. Además, existen otras técnicas que serán mencionadas posteriormente.

Técnicas de diagnóstico morfológico

El método clásico para el diagnóstico de malaria es el estudio de una extensión sanguínea²⁵. Las dos técnicas clásicas son la gota gruesa y el frotis fino. Los aspectos prácticos de ambas técnicas se indican en el video de procedimientos correspondiente a esta unidad temática. El estudio microscópico de una gota gruesa presenta tres ventajas fundamentales: permite el análisis de una mayor cantidad de sangre y la detección de bajas parasitemias y disminuye el tiempo de evaluación de la muestra (6 minutos). Sin embargo, presenta dos limitaciones importantes: exige una mayor destreza diagnóstica, ya que la morfología de los diferentes estadios parasitarios se altera con la rotura de los eritrocitos y pueden confundirse agregados plaquetarios con formas parasitarias y la evaluación de la parasitemia es difícil o imposible. Por ello, esta técnica es de elección en laboratorios que deben procesar un número elevado de muestras con sospecha de malaria, pero de escaso valor en la malaria importada. Por el contrario, el frotis fino, aunque requiere un mayor tiempo de evaluación (30 minutos), permite una mejor identificación de la/s especies presentes y una adecuada evaluación de la parasitemia (esencial en el manejo terapéutico). Las características que permiten la identificación concreta de la especie de *Plasmodium* exceden los límites de esta actualización. Una aproximación sencilla de los aspectos básicos de la morfología puede encontrarse en: www.rph.wa.gov.au/malaria/test.html.

Técnicas de detección antigénica

En la actualidad existen varias técnicas inmunocromatográficas muy útiles (aunque siempre complementarias al diagnóstico morfológico) para el diagnóstico de la malaria^{26,27}. Las más utilizadas son dos: BINAX (Pf/Pv)[®] y OptiMAL[®], indicándose la metodología concreta en el video de procedimiento antes mencionado. Ambas técnicas presentan varias ventajas: son fáciles de realizar, no requieren un equipamiento especial (en concreto microscopios), no requieren personal especializado y son estables a temperatura ambiente. Sin embargo, presentan algunos inconvenientes, por lo que su empleo debe ser complementario de las técnicas morfológicas señaladas previamente: presentan una baja sensibilidad en presencia de bajas parasitemias, no permiten evaluar el grado de parasitemia y no permiten valorar la existencia de parasitemias mixtas. Por otro lado, ambas técnicas son complementarias, ya que detectan diferentes antígenos. Así, en la técnica BINAX (Pf/Pv)[®] se emplean anticuerpos frente a dos antígenos diferentes: HRP-II, específica de *P. falciparum* y aldolasa común a todas las especies responsables de malaria en seres humanos (incluido *P. knowlesi*). Estos antígenos son estructurales, persistiendo tras la muerte del parásito; por ello esta técnica no es útil en la evolución de la respuesta al tratamiento. En la técnica OptiMAL[®] se emplean anticuerpos dirigidos frente a la LDH de *Plasmodium* spp. que no presentan reactividad cruzada con la LDH humana; en concreto anticuerpos específicos frente a LDH de *P. falciparum* (aunque con reactividad cruzada frente a *P. knowlesi*) y anticuerpos comunes frente a LDH de *Plasmodium* spp. Teniendo en cuenta que

sólo los parásitos vivos expresan LDH, esta técnica es más útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

Existen varias pruebas serológicas que permiten la detección de anticuerpos frente a *Plasmodium* spp. Ninguna de ellas es útil en el diagnóstico de enfermedad ni en la identificación del agente causal. Su principal valor consiste en descartar en viajeros o expatriados con historia de fiebre por malaria la infección por este protozoo.

Otras técnicas

Se han descrito múltiples técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en diferentes formatos para el diagnóstico de la malaria, varias comercializadas y validadas²⁸. Sus dos principales utilidades son: el diagnóstico en formas en las que la parasitemia es indetectable por los métodos convencionales y el diagnóstico de parasitemias mixtas.

Tratamiento

El tratamiento de la malaria depende lógicamente de los recursos sanitarios (farmacológicos y no farmacológicos disponibles)²⁹⁻³¹. En esta actualización nos centraremos exclusivamente en el manejo de la malaria en nuestro medio (fig. 3). Una vez realizado el diagnóstico de malaria, la primera pregunta que debe plantearse es si se trata de una malaria complicada o no. Evidentemente, la evaluación clínica es el dato fundamental (signos o síntomas de infección asociada, perforación intestinal, rotura de bazo, etc.). Un dato complementario de gran utilidad es la presencia de leucocitosis, inhabitual en la malaria no complicada (aunque revista criterios de gravedad). Descartada la malaria complicada, el segundo aspecto a considerar es la constatación de una malaria grave, empleando los criterios ya mencionados de la OMS. En presencia de malaria grave existen dos aspectos fundamentales: las medidas de soporte generales (fig. 3) y la realización o no de una eritrocitaféresis³⁰ (presencia de parasitemia > 10% en ausencia de otros datos de gravedad o parasitemia entre el 5-10% asociada a otro criterio de gravedad). A continuación debe considerarse la necesidad o no de una dosis de carga de quinina por vía intravenosa (fig. 3) para iniciar el tratamiento específico. En este contexto, un aspecto esencial es la posibilidad de empleo de la vía oral (si el paciente no presenta náuseas o vómitos) o la necesidad de tratamiento intravenoso en el caso contrario. El tratamiento intravenoso estándar en nuestro país (en el que la obtención de derivados de quinina presenta un retraso intolerable) incluye quinina y doxiciclina, debiendo sustituirse la doxiciclina por clindamicina en la mujer embarazada o en circunstancias sociales (por ejemplo, barcos retenidos en espera de pacientes). Si es posible el tratamiento oral, la elección de la medicación antimarial concreta depende del conocimiento exacto del área de

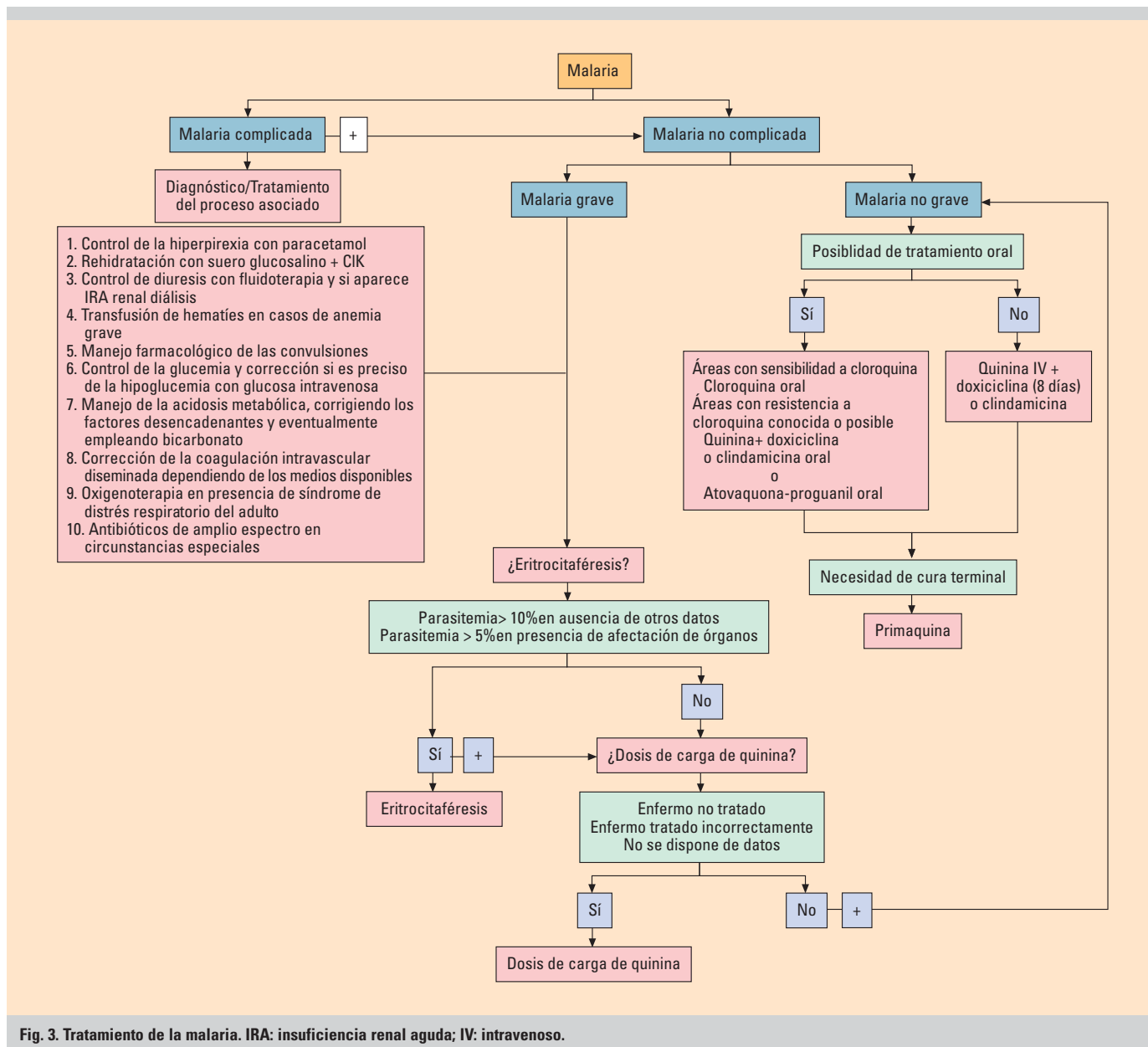


Fig. 3. Tratamiento de la malaria. IRA: insuficiencia renal aguda; IV: intravenoso.

adquisición y de otras circunstancias (por ejemplo, embarazo, necesidad de tratamiento rápido, etc.). La dosificación de estos fármacos se encuentra en la actualización "Tratamiento antiparasitario" en esta Unidad Temática. Un aspecto muy importante que requiere ser destacado en este contexto es la administración de quinina intravenosa. Siempre debe diluirse en suero glucosado (riesgo de hipoglucemia por estimulación de la liberación de insulina), monitorizando la glucosa plasmática a intervalos regulares y el ECG. Finalmente, en casos documentados de infección por *P. vivax* o *P. ovale* es esencial la cura terminal con primaquina para eliminar los hipnozoitos hepáticos, fuente de recidivas. Previamente a este tratamiento deben realizarse dos pruebas: por un lado descartar la presencia de embarazo (que contraindica este fármaco) y por otro la existencia de una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) (ya que el tratamiento con primaquina en formas graves puede desencadenar una hemólisis). Descartadas ambas

posibilidades, el tratamiento terminal con primaquina en el adulto con infección por *P. vivax* es de 30 mg/día y con *P. ovale* de 15 mg/día durante 15 días. En presencia de deficiencia de G6PDH el enfermo será remitido a un servicio especializado.

Prevención y control

Aunque disponemos en la actualidad de fármacos muy eficaces en el tratamiento de la malaria, es evidente que la prevención es preferible al desarrollo de la enfermedad, sobre todo porque en determinadas circunstancias su diagnóstico no siempre es sencillo, el acceso a la medicación adecuada no es fácil y la monitorización de la respuesta es imposible. Sin embargo, la prevención de la malaria plantea diferentes problemas dependiendo del contexto en el que se apliquen las diferentes estrategias.

En este trabajo distinguiremos las medidas útiles en la prevención de la malaria en el viajero y brevemente consideraremos las vacunas potenciales en la disminución de malaria en residentes en áreas endémicas.

Prevención de la malaria en el viajero

Las principales medidas preventivas en la malaria del viajero pueden resumirse en cinco aspectos que serán contemplados posteriormente. Tiene interés señalar, en este contexto, el acrónimo ABCD (de la OMS) en la prevención de la malaria importada: ser consciente del riesgo, los síntomas de la malaria y la gravedad de la misma (*be Aware of the risk, the symptoms and the understand that malaria is a serious infection*), evitar la picadura de mosquitos (*avoid mosquito Bites*), emplear quimioprofilaxis cuando sea apropiado (*take Chemoprophylaxis when appropriate*) y buscar atención médica inmediata (diagnóstico y tratamiento) si aparece fiebre durante o después del viaje (*Seek immediate Diagnosis and treatment if they develop fever during or after travel*). En los siguientes apartados revisaremos las medidas preventivas previamente señaladas.

Evitar el viaje a un país con riesgo de malaria

Con respecto al primer aspecto, la situación actual de los diferentes países del mundo con relación a la presencia de malaria y a la sensibilidad de los parásitos a los diferentes antipalúdicos se clasifica en 4 grupos: zonas en las que no se requiere quimioprofilaxis, zonas con *Plasmodium* spp. sensible a cloroquina, zonas con *Plasmodium* spp. resistente a cloroquina, sensible a mefloquina y zonas con *Plasmodium* spp. resistente a mefloquina. En la figura 2 se indican las diferentes regiones mencionadas. Aunque puede resultar evidente, esta información en ocasiones no es conocida por el viajero. A modo de ejemplo, la presencia de (pocos) casos de malaria en complejos turísticos en la República Dominicana en los últimos años no ha sido transmitida a la población para que, conociendo el hecho y los riesgos, decida hacer o no el viaje y la adopción de quimioprofilaxis.

Evitar el viaje a una región con riesgo de malaria

En segundo lugar, no en todos los países en los que existe riesgo de paludismo éste es idéntico en todas las zonas. Así, en algunas naciones, en las que globalmente se constatan casos de malaria, determinados recorridos no suponen riesgo de contraer esta enfermedad. Un ejemplo claro aparece en el Sudeste Asiático (fig. 2), de tal forma que los viajeros a Tailandia (excepto los que viajan a zonas limítrofes con Myanmar o Camboya) no tienen riesgo de desarrollar malaria. Teniendo en cuenta las variaciones temporales es importante comprobar la prevalencia de malaria en una región concreta, lo que puede realizarse consultando referencias *on-line* como: www.cdc.gov; www.who.int y www.viajarsano.com.

Disminución del número y contacto con los vectores

Este objetivo puede conseguirse de dos formas: disminuyendo el número de mosquitos y/o evitando el contacto con los mismos. Las principales medidas eficaces en este aspecto se

detallan en el protocolo: Profilaxis de las infecciones en viajeros internacionales.

Inhibición farmacológica del ciclo parasitario (quimioprofilaxis)

La adecuada quimioprofilaxis antimalárica requiere un conocimiento en profundidad de los fármacos útiles y disponibles, una información adecuada al viajero y la selección de diferentes estrategias atendiendo al tipo de viajero³²⁻³⁴.

Fármacos antipalúdicos útiles en la quimioprofilaxis. El arsenal de fármacos con actividad frente a una o varias fases del ciclo biológico de *Plasmodium* spp. es muy elevado. Sin embargo, en la práctica clínica en España, únicamente cuatro antimaláricos son útiles en la quimioprofilaxis (cloroquina, mefloquina, doxiciclina y atovaquona/proguanil). El resto de los fármacos no son útiles por una o varias de las razones siguientes: presentan una tasa de complicaciones inaceptable; sólo están disponibles (en algunos casos) como medicación extranjera, lo que supone una limitación práctica; su utilidad se limita al tratamiento de la malaria, no teniendo un papel en la quimioprofilaxis y no han sido comercializados.

En la tabla 2 se resumen las principales características de estos fármacos. En el término tolerancia se incluyen tres aspectos principales: los efectos secundarios, las contraindicaciones y la interacción farmacológica. En este sentido, atovaquona-proguanil es el antimalárico mejor tolerado, siendo los principales efectos secundarios la cefalea y el dolor abdominal (cuya incidencia disminuye si se administra con alimentos). Las dos contraindicaciones de su empleo son la insuficiencia renal grave y la hipersensibilidad a alguno de sus componentes. El empleo de algunos fármacos como rifamicinas o metoclopramida pueden disminuir significativamente la concentración de atovaquona. La cloroquina es un fármaco que presenta un mayor número de efectos secundarios. Uno de los más característicos es el prurito, que aparece en personas de piel negra y que a menudo se malinterpreta como alergia. Otros efectos secundarios son las alteraciones gastrointestinales (que se minimizan con la administración de comida) y la toxicidad retiniana (que requiere de una dosis acumulada de 100 g). Las principales contraindicaciones son la presencia de psoriasis, epilepsia, úlcera péptica y una rara enfermedad, la porfiria aguda intermitente. Las principales interacciones de este fármaco se producen con la vacuna oral de la fiebre tifoidea (que debe ser administrada tres días antes del empleo de cloroquina y con la vacuna antirrábica (exclusivamente si se emplean pautas intradérmicas). La doxiciclina es un fármaco muy eficaz en la prevención de la malaria (y de otras enfermedades del viajero como las rickettsiosis, leptospirosis y diarrea del viajero), aunque algunos efectos secundarios limitan su utilidad. Los principales son las alteraciones gastrointestinales (incluyendo ulceración esofágica), la fotosensibilidad y la aparición de candidosis oral y/o vaginal. Finalmente, la mefloquina es probablemente el antimalárico peor tolerado de forma global, aunque probablemente sin una base científicamente comprobada. Los principales efectos secundarios son las alteraciones neurológicas/psiquiátricas (frecuentemente leves como mareo, insomnio, pesadillas, etc.) y en menor medida las arritmias ventriculares. Por ello,

TABLA 2

Características de los antimaláricos usados en quimioprofilaxis

Fármaco	Tolerancia	Comodidad	Tipo de acción	Duración posible	Precio*
Atovaquona/ proguanil	+++	++	Profilaxis supresiva (4 especies) Profilaxis causal (<i>P. falciparum</i>) No hipnoitocida	Hasta 6 meses	7,92 euros
Cloroquina	++	+++	Profilaxis supresiva (4 especies excepto formas resistentes) No profilaxis causal No hipnoitocida	Hasta alcanzar dosis de 100 g (habitualmente con dosis profiláctica habitual supone 5-6 años)	6,76 euros
Doxiciclina	++	+	Profilaxis supresiva (4 especies) No profilaxis causal No hipnoitocida	Hasta 2 años	15 euros
Mefloquina	+	+++	Profilaxis supresiva (4 especies) No profilaxis causal No hipnoitocida	Hasta 3 años	23,9 euros

*Cálculo basado en los siguientes datos: número de comprimidos necesarios para la profilaxis completa en un viaje de 3 semanas (previaje, viaje, postviaje); precio y número de comprimidos por envase (2009).

Atovaquona-proguanil: 1, 21, 7, total 29 comprimidos.

Cloroquina: 2, 6, 8, total 16 comprimidos.

Doxiciclina: 1, 21, 30, total 52 comprimidos.

Mefloquina: 1, 3, 4, total 8 comprimidos.

Malarone®: envase de 12 comprimidos 2,64 euros.

Resochim®: envase de 50 comprimidos 6,76 euros.

Diferentes marcas: envase 12 comprimidos aproximadamente 3 euros.

Lariam®: envase de 8 comprimidos 23,9 euros.

durante poco tiempo), en sujetos con profesiones o aficiones de riesgo (pilotos, conductores, submarinistas) o en personas en tratamiento con anticoagulantes o ciclosporina es conveniente iniciar la quimioprofilaxis 3-4 semanas antes del viaje, ya que los efectos secundarios de este fármaco son precoces, no acumulativos; debe insistirse en la necesidad de evitar un alto consumo de alcohol y otras drogas sociales (en pacientes sometidos a este régimen profiláctico) y por último, especialmente en mujeres de bajo peso, la dosis de mefloquina debe ser menor que la convencional.

La comodidad de la quimioprofilaxis antimalárica implica dos aspectos, la dosificación semanal/diaria y el tiempo necesario que debe mantenerse la quimioprofilaxis al regreso (fig. 4). En este sentido, los fármacos con administración una vez por semana (cloroquina o mefloquina) se consideran los más có-

modos; atovaquona-proguanil, de administración diaria pero con necesidad de administración una semana posterior al viaje, de comodidad intermedia y doxiciclina, de administración diaria pero con necesidad de administración un mes posterior al viaje de comodidad baja. Tiene interés señalar que los antimaláricos de administración semanal deben comenzarse una semana antes del viaje, mientras que en los de administración diaria es suficiente comenzar el día previo.

El tipo de acción de los fármacos antimaláricos incluye tres aspectos fundamentales: profilaxis supresiva (esquizonticida hemático), profilaxis causal (esquizonticida hepático) y profilaxis terminal (hipnozoitocida). Todos los fármacos mencionados poseen una capacidad supresiva frente a las cuatro especies principales (con la excepción de cloroquina en cepas resistentes). Por lo que respecta a la profilaxis causal, el único fármaco activo es atovaquona-proguanil, lo que permite limitar la quimioprofilaxis a una semana tras el regreso. Finalmente, ninguno de los fármacos indicados es un hipnozoitocida eficaz, por lo que en pacientes que regresan de áreas con elevada incidencia de infección por *P. vivax* o *P. ovale* es preciso el empleo de profilaxis terminal con primaquina.

Otro aspecto importante es la duración posible de la profilaxis atendiendo a los estudios realizados en los que no se observan efectos secundarios.

Finalmente, el coste económico de la quimioprofilaxis puede ser un factor limitante. En la tabla 2 se indica el coste comparativo de cada fármaco en un viaje de 3 semanas. Tiene interés señalar que una de las principales limitaciones previas del uso de atovaquona-proguanil era su elevado precio, aunque desde diciembre de 2008, al ser incluido como aportación especial (punto negro), el coste se ha reducido notablemente.

las contraindicaciones para el empleo son la presencia de cardiopatía, en la que pueda existir un riesgo de arritmia ventricular, los antecedentes de epilepsia y los episodios previos de depresión y/o ansiedad. La incidencia de efectos secundarios con mefloquina se minimiza siguiendo algunas recomendaciones: asegurar que el usuario no posee ninguna de las contraindicaciones señaladas (lo que evita los raros brotes psicóticos, que aparecen en 1/10.000 sujetos); en los casos en que persiste la incertidumbre (por ejemplo, uso de ansiolíticos

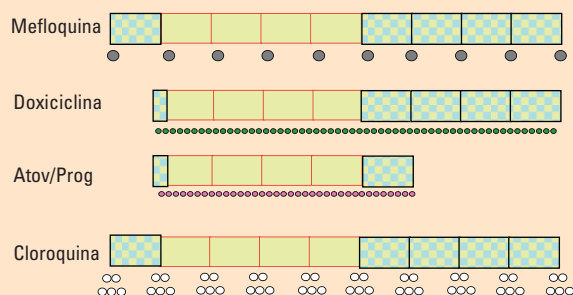


Fig. 4. Esquema de dosificación de quimioprofilaxis antimalárica. Los rectángulos grandes corresponden a una semana y los pequeños a un día. En color amarillo se indica el período del viaje y en color verde la duración de la profilaxis previa y posterior. La dosis habitual de mefloquina es de 250 mg (1 comprimido) a la semana. La dosis de doxiciclina es de 100 mg (1 comprimido) al día. La dosis de atovaquona/proguanil es de 1 comprimido (250 mg de atovaquona/100 mg de proguanil) al día. La dosis de cloroquina (base) es de 2 comprimidos de 150 mg (base) por semana en un peso inferior a 70 kg y 3 comprimidos de 150 mg (base) en un peso superior de 70 kg). Todos los fármacos deben administrarse con comida.

Eficacia global de la quimioprofilaxis antimalárica. Es unánimemente aceptado que la quimioprofilaxis es un procedimiento muy útil en la disminución de la incidencia y la gravedad de la malaria importada. Sin embargo, es preciso que el viajero sea consciente de que ningún esquema es eficaz al 100%, aunque existe la evidencia de que el empleo de quimioprofilaxis disminuye de forma clara las formas graves.

Elección de la profilaxis en el viajero convencional (corta estancia). La selección del fármaco específico se basa en la sensibilidad de los parásitos en cada zona concreta. Así, en las zonas donde existe *Plasmodium* spp. sensible a cloroquina, este antipalúdico constituye el fármaco de elección para la quimioprofilaxis. En situaciones en las que el empleo de cloroquina está contraindicado o ha presentado efectos indeseables, el fármaco de elección es mefloquina. Una opción alternativa a la mefloquina es la combinación atovaquona-proguanil, que en estudios controlados ha demostrado una eficacia similar a la mefloquina en la prevención de *P. vivax* y *P. falciparum*, con menores efectos secundarios. En áreas donde existe *P. falciparum* resistente a cloroquina, la quimioprofilaxis debe realizarse, de entrada, con mefloquina. En aquellos casos en los que existan contraindicaciones o el empleo previo haya ocasionado efectos secundarios la elección tradicional es doxiciclina. La combinación atovaquona-proguanil es también eficaz en este contexto, con la ventaja adicional de una duración post-viaje menor (1 mes con mefloquina o doxiciclina; 1 semana con atovaquona-proguanil). Finalmente, en las escasas zonas de *P. falciparum* resistente a mefloquina el fármaco de elección es atovaquona-proguanil o doxiciclina.

Elección de la profilaxis en el viajero con viajes repetidos de breve duración o estancias muy breves en áreas de malaria. En ambas situaciones, el fármaco de elección es atovaquona-proguanil, ya que por la menor duración de la administración del fármaco facilita el cumplimiento del esquema quimioprofiláctico.

Elección de la profilaxis en el viajero de larga estancia. Por convención se denomina viajero de larga estancia a aquel cuya duración del viaje supera los 6 meses. En este contexto existen tres opciones principales: quimioprofilaxis continua, quimioprofilaxis estacional y autotratamiento. La quimioprofilaxis continua es el método de elección en áreas de elevado riesgo. Sin embargo, posee tres limitaciones: el coste elevado, la dificultad de cumplimiento (sobre todo en fármacos de administración diaria) y las limitaciones temporales ya expuestas en la tabla 2. La quimioprofilaxis estacional es una opción en viajeros responsables a zonas en las que la transmisión de la malaria es claramente estacional (especialmente estación lluviosa) limitando el uso de fármacos a esas épocas del año. Esta alternativa tiene varios problemas: se requiere un conocimiento exacto de la epidemiología de la malaria en el destino, lo que no siempre es posible; la variación anual del clima puede modificar el patrón de transmisión de la malaria y requiere instrucciones detalladas y el uso complementario de autotratamiento. El autotratamiento consiste en la administración de fármacos en presencia de sintomatología sugerente, si no es posible una evaluación médica en menos de 24

horas. Esta opción puede salvar al paciente en algunas circunstancias, aunque presenta varios problemas: a) el diagnóstico clínico de malaria puede ser fácilmente confundido con otras enfermedades, se ha intentado solventar este problema con el uso de pruebas rápidas de malaria realizadas por el propio paciente, aunque los resultados no han sido globalmente eficaces; b) requiere instrucciones muy detalladas y viajeros responsables, para evitar errores en la dosis o en el esquema de administración; c) y por último, puede llevar al abuso de medicación y/o evitar la evaluación médica en presencia de un síndrome febril. Los fármacos utilizados en el autotratamiento de la malaria en áreas sensibles a cloroquina son: cloroquina si no recibía quimioprofilaxis y atovaquona-proguanil si la recibía. En áreas resistentes a cloroquina y a cloroquina y mefloquina las opciones terapéuticas son: atovaquona-proguanil y lumefantrina-artemeter.

Prevención de la malaria en áreas endémicas

Por los datos mencionados, es evidente la necesidad de disponer de una vacuna eficaz y segura contra la malaria, no sólo para la prevención en el viajero sino también (y principalmente) para la malaria endémica. En el momento actual no existe una vacuna ideal, aunque se están desarrollando diferentes opciones³⁵. Los distintos tipos de estrategias incluyen:

1. Vacunas anti-infección, dirigidas contra los estadios pre-eritrocíticos, impidiendo la entrada del parásito en los hepatocitos mediante anticuerpos o evitando la activación de linfocitos T citotóxicos capaces de destruir los hepatocitos infectados. Estas vacunas serían de gran utilidad para viajeros no inmunes a zonas endémicas o para habitantes de regiones de baja endemicidad.

2. Vacunas anti-enfermedad, dirigidas contra la fase hemática. Este tipo de vacunas se basa en la estimulación de anticuerpos capaces de inhibir la invasión eritrocitaria por merozoitos o de impedir la citoadhesión. Estas vacunas evitarían la morbimortalidad infantil, la de mujeres embarazadas y, en general, de personas que viven en zonas de elevada transmisión.

3. Vacunas que bloquean la transmisión, dirigidas contra las fases que se desarrollan en el vector. Estas vacunas limitarían la transmisión de la enfermedad en áreas endémicas, disminuyendo la carga global de la malaria.

4. Vacunas multi-estadio, basadas en la unión de moléculas clave de diferentes fases parasitarias.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT. Malaria. *Lancet*. 2005;365:1487-98.
2. ●● Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SH, Alonso PL, Collins FH, et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest*. 2008;118:1266-76.
3. ✓ Tuteja R. Malaria – an overview. *FEBS Journal*. 2007;274:4670-9.

4. White NJ. *Plasmodium knowlesi*: The fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis. 2008;46:172-3.
5. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. Clin Microbiol Rev. 2007;20:579-92.
6. Ménard R, Heussler V, Yuda M, Nussenzweig V. *Plasmodium* pre-erythrocytic stages: what's new? Trends Parasitol. 2008;24:564-9.
7. Carter N, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev. 2002;15:564-94.
8. Conway DJ. Molecular epidemiology of malaria. Clin Microbiol Rev. 2007;20:188-204.
9. ● Millet JP, García de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascón J, Treviño B, Muñoz J, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. Malar J. 2008;7:56-65.
10. Machin I, Martín Sánchez AM. Paludismo en países no endémicos. Revisión de la situación actual. Enf Infecc Microbiol Clin. 2001;19:270-2.
11. Rotaeche Montalvo V. Paludismo inducido en España. 1971-2000. Boletín Epidemiológico Semanal. 2001;9:137-8.
12. Heddi A. Malaria pathogenesis: a jigsaw with an increasing number of pieces. Intern J Parasit. 2002;32:1587-98.
13. Anstey NM, Russell B, Yeo TW, Price RN. The pathophysiology of vivax malaria. Trends Parasitol. 2009;25:220-7.
14. Beeson JG, Osier FHA, Engwerda CR. Recent insights into humoral and cellular immune responses against malaria. Trends Parasitol. 2008;24:578-84.
15. Mackintosh CL, Beeson JG, Marsh K. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. Trends Parasitol. 2004;20:597-603.
16. ● Hisaeda H, Koji Yasutomo K, Himeno K. Malaria: immune evasion by parasites. Intern J Biochem Cell Biol. 2005;37:700-6.
17. Verra F, Mangano VD, Modiano D. Genetics of susceptibility to *Plasmodium falciparum*: from classical malaria resistance genes towards genome-wide association studies. Parasite Immunology. 2009;31:234-53.
18. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti A, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the Intensive Care Unit Report of 188 cases in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:684-9.
19. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. Critical Care. 2003;7:315-23.
20. Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FA, Shingadia D. Imported malaria in children: a review of clinical studies. Lancet Infect Dis. 2007;7:349-57.
21. Gjørup IE, Rønn A. Malaria in elderly nonimmune travelers. J Travel Med. 2002;9:91-3.
22. Brabin BJ, Warsame M, Uddenfeldt-Wort U, Dellicour S, Hill J, Gies S. Monitoring and evaluation of malaria in pregnancy – developing a rational basis for control. Malaria Journal. 2008;7Suppl1:S6.
23. Herrero MD, Rivas P, Rallón NI, Ramírez-Olivencia G, Puente S. HIV and malaria. AIDS Rev. 2007;9:88-98.
24. McKenzie FE, Prudhomme WA, Magill AJ, Forney JR, Permpanch B, Lucas C, et al. White blood cell counts and malaria. J Infect Dis. 2005;192:323-30.
25. Moody AH, Chiodini PL. Methods for the detection of blood parasites. Clin Lab Haem. 2000;22:189-202.
26. ● Murray CK, Gasser RA, Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. Clin Microbiol Rev. 2008;21:97-110.
27. van Hellemond JJ, Rutten M, Koelewijn R, Zeeman A-M, Verweij JJ, Wismans PJ, et al. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. Emerg Infect Dis. 2009;15(9):1478-80.
28. Häscheid T, Grobusch MP. How useful is PCR in the diagnosis of malaria? Trends Parasitol. 2002;18:395-8.
29. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med. 2005;352:1565-77.
30. Fernández-Fuertes LF, Tapia-Martín M, Ángel-Moreno A, Pisos-Alamo E, Losada-Castillo MC, Díaz-Cremades JM, et al. Eritrocitaféresis automatizada en el tratamiento de la malaria grave: estudio de 6 pacientes Med Clin (Barc). 2008;13:298-301.
31. Pérez Arellano JL, Carranza Rodríguez C. Parasitosis en enfermos inmunocompetentes. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Haematologica (Ed esp). 2005;90Supl1:331-8.
32. Kain KC, Shanks D, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. Clin Infect Dis. 2001;33:226-34.
33. Shanks GD, Kain KC, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. Clin Infect Dis. 2001;33:381-5.
34. Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. Clin Microbiol Rev. 2008;21:466-72.
35. Matuschewski K, Mueller AK. Vaccines against malaria – an update. FEBS J. 2007;274:4680-87.

Webs de interés

www.cdc.gov/TRAVEL/yellowBookCh4-Malaria.aspx
 sites.huji.ac.il/malaria/
 www.mmv.org
 www.malariaivaccine.org
 www.rbm.who.int



Infecciones por otros protozoos: criptosporidiosis, isosporosis, ciclosporiasis, microsporidiosis y toxoplasmosis

A. Muro^a, L. Pérez-del-Villar Moro^a,
B. Vicente-Santiago^a y J.L. Pérez Arellano^{b,c}

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

En esta revisión estudiamos diferentes protozoosis, todas ellas relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), divididas en tres grandes bloques. En el primero se abordará el estudio de criptosporidiosis, isosporosis y ciclosporiasis, en el segundo se tratarán en conjunto las protozoosis producidas por diferentes especies de *Microsporidium* (microsporidiosis) y finalmente describiremos como entidad propia las características principales de la toxoplasmosis.

Criptosporidiosis, isosporosis y ciclosporiasis

Se pueden considerar tres etapas históricas en el conocimiento de estas protozoosis. Durante la primera etapa no se les concede gran importancia como parásitos humanos, siendo de interés exclusivamente veterinario y afectando a las personas de manera accidental. La segunda etapa se relaciona con la aparición del sida, en la que comienzan a identificarse nuevos parásitos intestinales y a detectarse con mayor frecuencia patógenos ya conocidos como causa de diarrea¹. De

PUNTOS CLAVE

Protozoosis e infección por el VIH. Las protozoosis tratadas en este tema presentan un denominador común que es la asociación con pacientes infectados por el VIH.

Protozoosis intestinales. *Cryptosporidium hominis*, *C. parvum*, *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* tienen un ciclo biológico similar pero presentan diferencias atendiendo a su localización en células del epitelio intestinal, tamaño, estructura y maduración en heces. Presentan distribución cosmopolita, siendo su principal vehículo de transmisión el agua y los alimentos contaminados.

Clínica. La manifestación clínica común de las anteriores parasitosis es la diarrea y el diagnóstico se basa en la detección de ooquistes en heces (técnica de Kinyoun en criptosporidiosis e isosporosis y autofluorescencia en *Cyclospora cayetanensis*).

Tratamiento. El tratamiento de elección de estas parasitosis es la reposición hidroelectrolítica y los fármacos (cotrimoxazol para isosporosis y ciclosporiasis, nitazoxamida en criptosporidiosis).

Microsporidiosis. Existen catorce especies de microsporidios que infectan a los seres humanos con manifestaciones clínicas diversas. Son parásitos pequeños, intracelulares, cuya infección se produce mediante la inyección de la espora en la célula diana. El diagnóstico etiológico se basa en el empleo de técnicas de tinción específicas, aunque el diagnóstico de especie se realiza por microscopía electrónica, técnica no utilizada de manera rutinaria y el tratamiento depende de la especie.

Toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii*, protozoo cosmopolita frecuente, se adquiere por ingestión de carne poco cocinada o de vegetales y hortalizas contaminadas, contacto con heces de gato e infección materno-fetal • Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis pueden ser de carácter sistémico o localizado (lesiones oculares) en individuos inmunocompetentes, cerebrales en inmunosuprimidos y congénita con cuadros muy graves • La prueba más utilizada para el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita en mujeres embarazadas es la serología y el tratamiento varía en función de la presentación clínica de la enfermedad.

forma global, *Cryptosporidium* spp. eran los parásitos intestinales detectados con más frecuencia, aunque en algunas series figuran los microsporidios como los más prevalentes. Por otro lado, también existían diferencias geográficas, por ejemplo, elevada prevalencia de infecciones por *Isospora* spp. en el Caribe, y específicamente de *Cyclospora* spp. en Haití. La tercera etapa se caracteriza por la detección de brotes epidémicos en países desarrollados, sin asociación específica con pacientes inmunodeprimidos. Dos epidemias ilustran el inicio de la misma. En 1993 se describe en Milwaukee (EE. UU.) una epidemia de criptosporidiosis que afectó a la mitad de la población y que se produjo como consecuencia del paso de ooquistes de *Cryptosporidium* a través de los sistemas de filtración de las plantas de tratamiento de agua². En 1996 se inicia una epidemia de ciclosporiasis que afectó a 1.465 personas, distribuidas en veinte estados de EE. UU. y dos provincias de Canadá. En estudios epidemiológicos retrospectivos se puso de manifiesto la probable asociación de este brote con el consumo de frambuesas procedentes de Guatemala³.

Taxonomía, biología y ciclo vital

Todos estos protozoos se incluyen dentro del *phylum Apicomplexa* (poseen un complejo apical para invadir las células del hospedador). Desde el punto de vista taxonómico, *Cryptosporidium* ha presentado problemas en la clasificación de sus especies; actualmente se admiten 13 especies válidas de este género⁴. En el caso de los seres humanos se comprobó que *Cryptosporidium parvum* presentaba dos genotipos o genovariedades diferentes: el genotipo 1 o humano, de carácter antroponótico y por tanto de transmisión entre personas, que en la actualidad se le denomina *C. hominis* y el genotipo 2 o bovino, de carácter zoonótico y por tanto de transmisión entre rumiantes y personas. Esta genovariedad sigue con la misma denominación que su ancestro *C. parvum*. Además se han descrito otras especies de *Cryptosporidium* que ocasionalmente han parasitado a personas como *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis*, *C. suis* o *C. muris*⁵.

Dentro de las otras entidades, *Isospora belli* y *Cyclospora cayatanensis* son las especies que parasitan a los seres humanos. El nombre de esta última se debe a su descripción en 1993 en la Universidad de Cayetano Heredia (Lima, Perú)⁶.

Existen diferencias en las características biológicas de estos protozoos, atendiendo a su localización en células del epitelio intestinal, tamaño, estructura y maduración en heces. *Cryptosporidium* presenta una localización intracelular

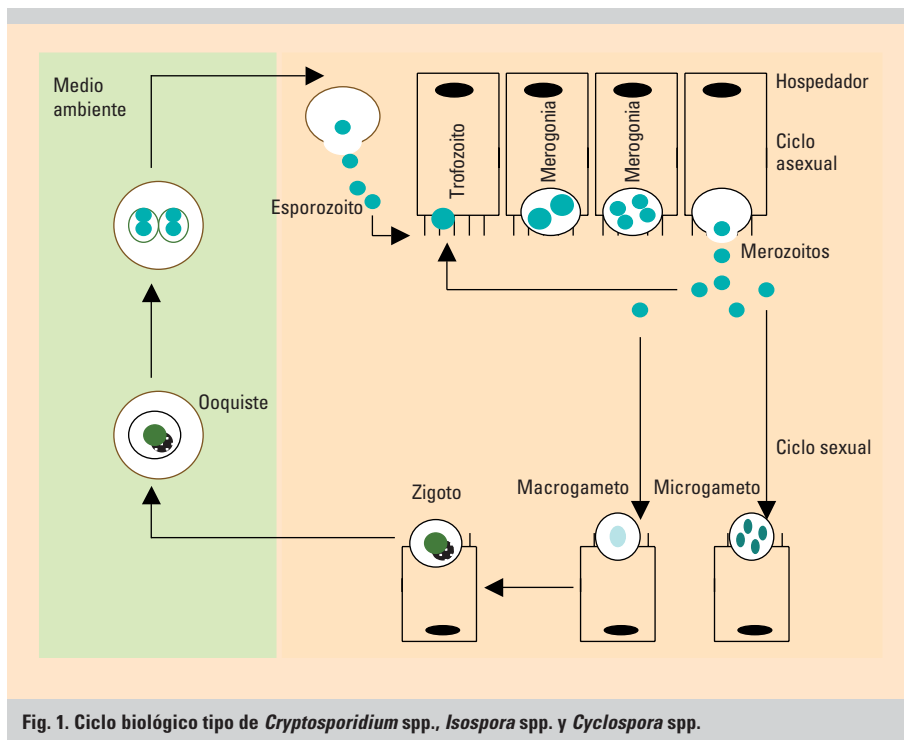


Fig. 1. Ciclo biológico tipo de *Cryptosporidium* spp., *Isospora* spp. y *Cyclospora* spp.

pero extracitoplasmática, mientras que *Isospora* y *Cyclospora* tienen una disposición exclusivamente intracelular. El más pequeño es *Cryptosporidium* (4-6µm), siendo aproximadamente el doble *Cyclospora* (8-10µm) y mucho mayor *Isospora* (20-30 x 10-19 µm), además de poseer este último una forma más ovalada que los anteriores. *Cryptosporidium* posee cuatro esporozoitos desnudos (sin membrana interna alrededor de ellos), *Cyclospora* presenta dos esporocistos con dos esporozoitos cada uno (4 esporozoitos en total, rodeados de membrana dos a dos) e *Isospora* tiene dos esporocistos con cuatro esporozoitos cada uno (8 esporozoitos en total). Los ooquistes de *Cryptosporidium* son infectivos cuando se eliminan con las heces, los de *Isospora* y *Cyclospora* no, necesitando un tiempo para esporular en el medio ambiente.

El ciclo de vida es similar en las distintas especies, considerando las características diferenciales que hemos señalado en su biología. Tras la ingestión de ooquistes esporulados a través de alimentos o agua contaminada o mediante la transmisión directa entre persona-persona y animal-persona (genotipo 2 de *C. parvum*) se inicia la fase asexual con formación de esquizontes y merontes. Posteriormente se produce la fase sexual con formación de gametos masculinos y femeninos. Una vez formado el cigoto sale al exterior y en el medio ambiente se desarrolla hasta ooquiste. Una representación del ciclo biológico se muestra en la figura 1.

Epidemiología

La epidemiología de estas parasitosis contempla aspectos comunes y no comunes⁷⁻⁹. Dentro de las características epidemiológicas comunes señalamos las siguientes: respecto a la localización geográfica son protozoosis de distribución mun-

dial; el principal mecanismo de transmisión es por consumo de agua o alimentos contaminados (frutas y verduras principalmente) con ooquistes procedentes de las diferentes especies parasitarias; son agentes etiológicos de la diarrea del viajero y están asociados a personas con infección por el VIH. En los últimos años la prevalencia de estas parasitosis ha descendido, debido a la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

Los aspectos diferenciales se pueden resumir en:

1. Respecto a la localización, algunos autores señalan diferencias geográficas encontradas entre las dos genovariedades de *Cryptosporidium*. Además, *Isoospora* y *Cyclospora* se han identificado con más frecuencia en áreas tropicales.

2. En cuanto a la transmisión, el único confirmado con potencial zoonótico es *Cryptosporidium*, no habiéndose demostrado en *Isoospora* y *Cyclospora*.

3. *Cryptosporidium* ha demostrado tener mayor poder de infección que los demás. Un dato significativo es la epidemia ya descrita producida por *C. hominis* que afectó a más de 400.000 personas en Milwaukee (EE. UU.). Esta alta tasa de infección puede atribuirse a varias razones: su pequeño tamaño lo hace accesible para atravesar plantas de tratamiento de agua sin modernos y adecuados sistemas de filtración. Por otro lado, con bajas dosis parasitarias se producen infecciones importantes. Por último, su resistencia a desinfectantes habituales (por ejemplo cloro) y su viabilidad a bajas temperaturas y por largos periodos de tiempo le hacen tener un mayor poder patógeno.

Patogenia

Aún quedan por resolver diferentes aspectos en la patogenia de estas protozoosis. La mejor estudiada ha sido la criptosporidiosis, la más desconocida la ciclosporosis. Exponemos a continuación los mecanismos de agresión, de defensa y de evasión mejor caracterizados.

Mecanismos de agresión

El elemento común dentro de los mecanismos de agresión producido por estos parásitos es la invasión de las células intestinales del hospedador¹⁰. El primer paso, previo al contacto con la célula intestinal, es la exquistación del ooquiste. No están aclarados los mecanismos implicados en este proceso, algunos autores señalan a los factores dependientes del hospedador (por ejemplo, tripsina) como responsables del proceso, otros lo atribuyen a la acción de determinadas enzimas parasitarias (serin y cisteinproteasas). Posteriormente inician el proceso de invasión poniéndose en contacto con la mucosa intestinal. En este proceso se han implicado moléculas tipo lectinas o glicoproteínas que funcionan como receptores para mucinas. Diferentes enzimas producidas por los esporozoitos degradan el moco intestinal y así se preparan para su tercera fase, la invasión de las células del epitelio intestinal. Proteínas de los micronemas como trombospondina o acuoporinas están implicadas en los fenómenos de adaptación y alteración de la membrana de la célula hospedadora. También se han relacionado a proteínas procedentes de las roptrias con los fenómenos de internalización y formación de la vacuola parasitífera. *Cryptosporidium*, a diferencia de

otros protozoos intracelulares, no invade el citoplasma celular, ya que reside entre la membrana plasmática y el citoplasma de la célula. En esta interfase existen unas estructuras en forma de túnel que utiliza el parásito para adquirir nutrientes que no puede sintetizar *de novo*.

Mecanismos de defensa

Los datos mejor estudiados respecto a la respuesta inmunológica originada por *Cryptosporidium* se pueden resumir en los siguientes aspectos¹¹: a) se produce una respuesta inicial con producción de quimiocinas como CXCL-10 y CXCL-8, atrayendo células efectoras al sitio de la infección; b) es importante la activación de IL-15 para el control inicial de la infección; c) tanto los linfocitos CD4⁺ como el interferón gamma (IFN- γ) desempeñan un papel importante en la memoria inmunológica; d) la respuesta inflamatoria intestinal está involucrada en la producción de diarrea; e) la producción de IgA secretoras así como de TGF β e IL-10 son importantes para prevenir la reinfección y f) el estudio de la inmunidad a nivel de mucosas será de gran trascendencia para comprender la respuesta inmune desarrollada contra estos protozoos intestinales.

Mecanismos de evasión

Son escasos los mecanismos de evasión estudiados en estos parásitos. Se han observado señales apoptóticas y anti-apoptóticas en la infección inicial producida por *Cryptosporidium*¹¹, comprobándose que en las primeras 6-24 horas se generan señales antiapoptóticas por activación de la vía NF- κ B mediante señales Bcl-2. Posteriormente, entre 24-48 horas estas señales se invierten con la consiguiente inducción de apoptosis a través de las vías Fas y caspasa 3, generando la muerte del parásito. Estos mecanismos permiten al parásito completar su ciclo biológico (entre 24-48 horas) antes de que las células infectadas mueran. Estudios recientes han relacionado este efecto con la expresión del gen para la osteoprotegerina¹².

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

La manifestación clínica común en estas protozoosis intestinales es la presencia de diarrea, con diferentes características dependiendo del sistema inmunológico del hospedador. En individuos inmunocompetentes la diarrea es autolimitada y se puede asociar a manifestaciones intestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso e incluso producir un cuadro de malabsorción intestinal. La infección producida por *Cyclospora cayentanensis* ocasiona diarrea persistente¹³. Un dato muy sugestivo es el inicio de forma explosiva como diarrea acuosa y la astenia intensa posterior. En pacientes inmunodeprimidos la diarrea se cronifica con numerosas deposiciones diarias y una duración de hasta veinte semanas. Solamente se han observado manifestaciones extraintestinales en criptosporidiosis asociada al VIH. Se producen cuadros clínicos con sintomatología respiratoria, hepática, biliar y pancreática.

El único dato de laboratorio que diferencia estas entidades es la presencia de eosinofilia periférica, detectada exclusivamente en individuos diagnosticados de isosporosis.

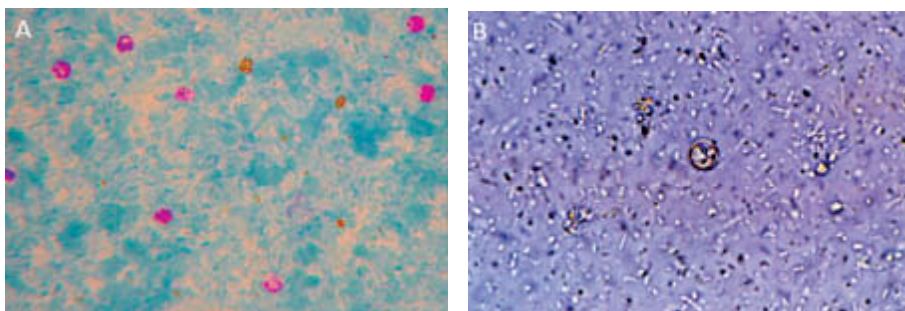


Fig. 2. Tinción de Kinyoun. Ooquistes de *Cryptosporidium* spp. (A) y *Cyclospora cayetanensis* (B).

Diagnóstico etiológico

Las técnicas parasitológicas no invasivas son las más utilizadas para el diagnóstico directo de la criptosporidiosis⁵ y consisten en la detección de ooquistes en muestras de heces, esputos o bilis. Es fundamental concentrar los ooquistes por métodos de flotación, centrifugación o una combinación de ambos, sobre todo en infecciones poco intensas. Dado el pequeño tamaño de estos parásitos y por tanto la posible confusión con otros microorganismos es imprescindible la utilización de métodos para teñir los ooquistes de *Cryptosporidium*. No todos son adecuados, específicamente se usa la técnica de Ziehl-Neelsen (utiliza calor para favorecer la penetración del colorante fucsina en el interior del ooquiste) o más frecuentemente se utiliza la técnica de Kinyoun (fig. 2A). La utilización de sustancias fluorescentes como auramina-rodamina y naranja de acridina es menos frecuente que la técnica de Kinyoun.

También se han desarrollado técnicas inmunológicas como inmunofluorescencia, ELISA de captura de antígenos e incluso inmunocromatografía. Existen algunas de ellas comerciales, válidas además para la detección de *Giardia*. Por último, se están usando técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), principalmente en laboratorios de investigación o de referencia. Respecto al diagnóstico de la isosporosis se utilizan técnicas similares a las de la criptosporidiosis.

Cyclospora presenta dificultades a la hora de realizar un diagnóstico etiológico relacionado con su tinción, ya que sus ooquistes no se tiñen adecuadamente con los colorantes habituales (fig. 2B). Sin embargo, este protozoo presenta una característica propia que lo diferencia de los demás, su capacidad para emitir espontáneamente autofluorescencia bajo luz ultravioleta. Esta peculiaridad permite su diagnóstico de manera sencilla, simplemente utilizando un microscopio de fluorescencia con un filtro de 340-380 nm de longitud de onda. Algunos autores han utilizado la citometría de flujo para la detección de la fluorescencia¹⁴.

Tratamiento

La reposición hidroelectrolítica es la medida a adoptar en el adulto inmunocompetente infectado con *Cryptosporidium*¹⁵. Además, se puede administrar nitazoxanida en dosis de 500 mg cada 12 horas durante 3 días en el adulto inmunocompe-

te. En niños inmunocompetentes está indicado el tratamiento con nitazoxanida en dosis de 100 mg cada 12 horas durante 3 días en edades comprendidas entre 1-3 años y 200 mg cada 12 horas durante 3 días en edades comprendidas entre 4-11 años. En pacientes inmunosuprimidos es necesario además de nitazoxanida (2-8 semanas), un tratamiento antirretroviral eficaz¹⁶. Como fármaco alternativo se puede utilizar paromomicina.

El tratamiento de elección de la isosporosis¹⁵ se realiza con cotrimoxazol (160 mg TMP/800 mg SMX cada 12 horas durante 7-10 días en adultos; 5 mg TMP/kg 25 mg SMX/kg cada 12 horas durante 7-10 días en niños). En inmunosuprimidos puede ser necesario aumentar la dosis y la duración. Si se producen recidivas se requiere repetir el tratamiento y a veces realizar profilaxis con el mismo fármaco. Como fármaco alternativo se utiliza pirimetamina 75 mg/día durante 3 semanas. El fármaco de elección y la pauta de tratamiento en la ciclosporiasis es similar a la de isosporosis. En este caso se utiliza ciprofloxacino como fármaco alternativo en dosis de 500 mg cada 12 horas durante 7 días.

Prevención y control

Además de las medidas generales de higiene que hay que tener en cuenta en todas las parasitosis intestinales (lavados de mano, contacto con animales, etc.), debemos vigilar estrechamente las medidas de actuación frente a las vías de transmisión por agua y alimentos. Con respecto a la transmisión a través del agua se debe prestar especial atención a la utilización de métodos de diagnóstico eficaces en plantas de abastecimiento de aguas de consumo, y algunos autores recomiendan sistemas de filtración especiales.

Microsporidiosis

Los microsporidios son protozoos muy extendidos en la naturaleza, ya que aproximadamente 1.200 especies componen el *phylum Microsporidia*. Estos microorganismos parasitan a un amplio espectro de animales, sobre todo insectos, peces y mamíferos. Solamente catorce de estas especies infectan a los seres humanos (tabla 1), presentando diferentes cuadros clínicos, principalmente en asociación con pacientes infectados por el VIH o trasplantados¹⁷.

Biología, estructura y ciclo vital de microsporidios

Desde que en 2001 se publicó el genoma completo de *Encephalitozoon cuniculi*¹⁸, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología de estos protozoos. Los microsporidios

TABLA 1

Nombre, localización y año de identificación de las diferentes especies de microsporidios en seres humanos

Especie	Localización	Año de identificación
<i>Anncaliia algeraea</i>	Ocular/músculo esquelético	1999
<i>Anncaliia connori</i>	Sistémica	1993
<i>Anncaliia vesicularum</i>	Muscular	1996
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	Sistémica/ocular/respiratoria Urinaria/hepática/peritoneal/ sistema nervioso	1984
<i>Encephalitozoon hellem</i>	Sistémica/ocular/respiratoria/ urinaria	1990
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	Sistémica/respiratoria/intestinal biliar/ósea/cutánea	1991
<i>Enterocytozoon bienewisi</i>	Respiratoria/intestinal/biliar vía biliar	1985
<i>Microsporidium africanum</i>	Ocular	1981
<i>Microsporidium ceylonensis</i>	Ocular	1973
<i>Nosema ocularum</i>	Ocular	1991
<i>Pleistophora roneae</i>	Muscular	1985
<i>Trachipleistophora anthrapoptera</i>	Sistémica, ocular	1996
<i>Trachipleistophora hominis</i>	Muscular, ocular	1996
<i>Vittaforma corneae</i>	Ocular/urinaria	1990

son parásitos intracelulares obligados, pequeños (1-3 µm x 1,5-4 µm) cuya forma infectiva se denomina espora. Morfológicamente la espora es una célula rodeada de tres capas: cubierta externa o exospora, cubierta interna o endospora y membrana plasmática. Su estructura más característica es un enorme tubo o filamento polar enrollado en espiral que ocupa toda la célula. Este filamento se encuentra anclado en un disco en la parte anterior y termina en el esporoplasma en su parte posterior. Estos protozoos no poseen mitocondrias.

El ciclo biológico se inicia con la ingesta, inhalación o contacto de la forma infectiva (esporas), resistente a las condiciones medioambientales. En el interior del organismo las esporas invaden las células a través de la inyección del filamento polar, producida por cambios de presión o pH. De esta manera, introducen su contenido (esporoplasma) en la célula diana. Las distintas especies de microsporidios parasitan diferentes tipos de células donde se inician ciclos de reproducción asexual, originándose esporoblastos que finalmente forman esporas.

Epidemiología

Consideraremos tres aspectos esenciales en la epidemiología de estas parasitosis¹⁹.

1. Con respecto a su distribución geográfica se trata de infecciones cosmopolitas, y en diferentes estudios se ha estimado una prevalencia global media del 15% en pacientes con sida y de hasta un 8% en personas no infectadas por el VIH²⁰. También se han realizado estudios de prevalencia en sujetos con infecciones corneales, no detectándose diferencias entre sujetos infectados o no por el VIH.

2. En cuanto a los grupos de riesgo, además de la asociación descrita con pacientes infectados por el VIH y trasplan-

tados, se ha observado esta infección en viajeros, niños malnutridos, ancianos y pacientes que utilizan lentes de contacto.

3. Los mecanismos de transmisión son diversos. En primer lugar, la infección horizontal se puede producir por transmisión oral, feco-oral, inhalación por aerosoles, ingestión de agua y alimentos contaminados, así como contacto con aguas infectadas (piscinas). La transmisión vertical, aunque ha sido descrita en animales, no se ha descrito en seres humanos. Existen datos que confirman la transmisión directa o indirecta desde los animales, por lo que se puede afirmar que la microsporidiosis es una zoonosis²¹. Por último, diferentes estudios sugieren la posibilidad de transmisión vectorial, principalmente en las infecciones originadas por *Anncaliia algeraea*.

Patogenia

Al ser parásitos intracelulares obligados los mecanismos patogénicos están en relación con los procesos de activación e invasión celular²². Los más estudiados son:

1. Activación de la espora y proceso de inyección del tubo polar producidos por el aumento de la presión osmótica, la existencia de un movimiento rápido del esporoplasma a través del tubo polar y la formación de una membrana plasmática que rodea al esporoplasma tras su inyección.

2. Con respecto al proceso de invasión celular, los primeros estudios apuntaban a un fenómeno directo, como si se inyectara una aguja intradérmica. Posteriormente se ha señalado que la invasión puede producirse mediante fagocitosis. En este sentido, se ha observado que los compartimentos donde existen esporas fagocitadas posteriormente maduran a lisosomas. Además, se ha visto que los microsporidios usan su tubo polar para evadirse de los fagosomas maduros y de esta manera infectar el citoplasma de la célula hospedadora.

3. Por último, se conoce que muchas especies de microsporidios no tienen vacuola parasitófora, mientras que otras sí la presentan (por ejemplo, *Encephalitozoon*). Hasta el momento, se desconocen los mecanismos implicados.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

El cuadro clínico²³ más frecuente observado en pacientes infectados por el VIH es una diarrea crónica, con hasta veinte deposiciones diarias, que a menudo cursa con malabsorción. La especie más común detectada es *Enterocytozoon bienewisi*. La infección entérica causada por *Encephalitozoon intestinalis* es mucho menos frecuente, aunque causa más a menudo infecciones diseminadas o de localización extraintestinal. Otras especies (tabla 1) causan manifestaciones oculares (conjuntivitis, queratitis e incluso úlceras corneales), musculares (miositis) y sistémicas (bronquitis, hepatitis, colangitis, etc.).

Diagnóstico etiológico

El patrón oro es la microscopía electrónica, ya que presenta la ventaja de realizar el diagnóstico a nivel de especie, aten-

diendo al número de vueltas que presenta el filamento polar, la inclusión o no dentro de una vacuola parasitófora o el número de núcleos celulares. Es obvio que es difícil utilizar la microscopía electrónica como diagnóstico de rutina. La microscopía óptica a partir de heces, orina o diferentes tejidos, utilizando tinciones (trícromico modificado de Weber) o fluorescencia (calcofluor), se utiliza con frecuencia²⁴. Su pequeño tamaño y la experiencia del observador influirán en su rendimiento diagnóstico. La serología no se usa de manera rutinaria debido a la variabilidad de anticuerpos detectados en sujetos inmunosuprimidos. Por último, se están desarrollando técnicas moleculares (PCR), algunas mediante la detección de cuatro especies a la vez. Estas técnicas se utilizarán de forma rutinaria en un futuro inmediato.

Tratamiento

El tratamiento de la microsporidiosis intestinal se basa en tres aspectos¹⁵: a) medidas de soporte hidroelectrolítico, b) tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH y otras medidas de corrección inmunológica en otras inmunodeficiencias y c) tratamiento mediante albendazol y fumagilina. Albendazol es el fármaco de elección contra *Entercephalitozoon* spp., difiriendo su dosis dependiendo del estado de inmunocompetencia. Fumagilina es activo frente a *Enterocytozoon bieneusi*, aunque su toxicidad limita su acción en pacientes inmunosuprimidos.

Prevención y control

Se basa en medidas generales para evitar su transmisión, mejorando la higiene personal y los servicios sanitarios. Las esporas pueden ser destruidas por cocción de alimentos y por métodos de ebullición y congelación de agua.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una enfermedad cosmopolita y zoonótica causada por la infección por *Toxoplasma gondii* (el nombre del género deriva de la palabra griega *toxon* que significa arco y *plasma* que significa forma). El hospedador definitivo son los gatos y otros felinos donde se desarrolla el ciclo sexual del parásito.

Biología, estructura y ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma es un protozoo del phylum *Apicomplexa* que invade las células mediante dos organelas apicales secretoras llamadas roptrias y micronemas. Alrededor del 95% de las infecciones por *Toxoplasma gondii* se deben a tres cepas denominadas tipo I, tipo II y tipo III. Cada cepa del parásito abarca una línea clonal cuyos miembros poseen una secuencia de ADN idéntica. La mayoría de las cepas aisladas en pacientes con sida son de tipo II, mientras que los pacientes que desarrollan

enfermedad congénita poseen cepas tipo I y II. El genotipo III se aísla mayoritariamente en animales. El genoma de *Toxoplasma gondii* contiene 8×10^7 pares de bases y es haploide, excepto durante la división sexual en los gatos²⁵.

Existen tres fases importantes del ciclo biológico: a) ooquiste (10-12 μm), fase en la que *T. gondii* está presente en el medio externo y que después de un periodo de maduración tiene capacidad infectiva; b) taquizoito (2-4 μm de ancho y 4-8 μm de largo), es la fase del ciclo biológico de multiplicación rápida responsable de la patología y c) bradizoito, fase del ciclo biológico de multiplicación lenta, cuya morfología es idéntica a los taquizoitos y que también tiene capacidad infectiva.

El ciclo biológico de *T. gondii* en seres humanos se inicia tras la ingesta de ooquistes (estructuras esporuladas que contienen esporozoitos) o de quistes tisulares (estructuras que contienen cientos de bradizoitos). Los ooquistes pueden adquirirse de dos formas principales. Por el contacto directo con las heces del hospedador definitivo o, lo que es más frecuente, por ingesta de verduras contaminadas con heces. Hay que señalar que tras la eliminación fecal deben transcurrir 5 días, durante los cuales los ooquistes esporulan, para que se vuelvan infectivos; además pueden mantenerse viables en el medio ambiente durante meses. La otra forma clásica de infección en seres humanos es la ingesta de quistes tisulares presentes en la carne mal cocinada de otros hospedadores intermediarios (principalmente de ganado porcino u ovino). Esta forma de transmisión es diferente a otros protozoos del phylum *Apicomplexa*, ya que no requiere completar el ciclo sexual del parásito (lo que únicamente tiene lugar en el hospedador intermediario).

Tanto los ooquistes como los bradizoitos ingeridos por el hospedador intermediario dan paso a la fase de taquizoito que es capaz de penetrar de forma activa en todas las células nucleadas del organismo donde se replica rápidamente. La replicación asexual en esta fase se realiza en una estructura intracelular, la vacuola parasitófora. La ruptura de la célula hospedadora determina la liberación de los taquizoitos al medio para infectar a las células vecinas. La diseminación del parásito se vehicula a través del torrente sanguíneo infectando diversos tejidos, en los que se incluye el sistema nervioso central (SNC), el ojo, el músculo esquelético, el músculo cardíaco y la placenta. El taquizoito es el responsable de la respuesta inflamatoria, de la destrucción de los tejidos y por lo tanto de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis. Los taquizoitos se transforman en bradizoitos que expresan moléculas de superficie distintas, se multiplican muy lentamente y persisten durante toda la vida del individuo dentro de quistes localizados en los diferentes tejidos. Los bradizoitos son capaces de volver a la fase de taquizoito, causando una recrudescencia de la enfermedad en individuos inmunosuprimidos.

Existen dos formas especiales de infección en seres humanos: la transmisión materno-infantil que tiene lugar cuando una mujer se infecta durante el embarazo y los taquizoitos acceden al feto por vía transplacentaria y la transmisión en el contexto de trasplantes de órganos en los que el donante presenta bradizoitos en el tejido trasplantado que se reactivan en el receptor sometido a inmunosupresión.

Epidemiología

Toxoplasma gondii tiene una distribución cosmopolita que afecta a un tercio de la población mundial. La prevalencia de esta enfermedad varía en función del grupo de población, las medidas higiénicas, los hábitos de consumo de carne y la localización geográfica. Solamente en EE. UU. se estima que el número de personas infectadas está entre 90 y 150 millones²⁶. Aunque la mayoría de los individuos infectados están asintomáticos y no son transmisores, las consecuencias de la toxoplasmosis pueden ser graves en dos grupos de riesgo: pacientes inmunosuprimidos y madres que adquieren la infección durante el embarazo.

Existen cuatro vías de transmisión: ingestión de carne poco cocinada que contenga quistes tisulares, ingestión de verduras y hortalizas contaminadas con ooquistes, contacto directo con heces de gato que contengan ooquistes e infección materno-fetal mediante el paso de taquizoitos de la madre al feto.

Patogenia

Mecanismos de agresión

Toxoplasma gondii tiene capacidad para infectar cualquier célula nucleada del organismo incluidos macrófagos y células dendríticas, mediante un proceso complejo y regulado²⁷. En primer lugar, *Toxoplasma* se adhiere a la superficie de la célula mediante moléculas de las roptrias y micronemas del complejo apical del parásito. Los micronemas liberan adhesinas implicadas en el reconocimiento y adhesión, y las roptrias poseen proteínas que contribuyen a la formación y modificación de la vacuola parasitófora constituida a partir de lípidos de la membrana plasmática de la célula hospedadora. Este proceso finaliza con la formación de una vacuola que constituye un nicho donde el parásito puede desarrollarse, ya que no se funde con compartimentos endosomales y por lo tanto no acidifica el medio. Una vez formada, *Toxoplasma* empieza a modificar la estructura de esta vacuola creando una serie de poros que permiten la difusión de pequeñas moléculas como azúcares, aminoácidos y diferentes cofactores, esenciales para la alimentación del parásito.

La toxoplasmosis cerebral es la afectación más frecuente en pacientes infectados por el VIH. En la mayoría de los casos se debe a una reactivación de una infección endógena adquirida previamente. La presencia de lesiones multicéntricas y la afectación de plexos coroideos sugieren la diseminación hematológica del parásito. Además de la afectación estructural, productos protozoarios (por ejemplo, recientemente las hidroxilasas) pueden ocasionar alteraciones funcionales al alterar la biosíntesis de serotonina y dopamina.

Mecanismos de defensa

La infección por *Toxoplasma gondii* determina una respuesta inmune fuertemente polarizada hacia una respuesta Th1. Los datos inmunológicos mejor caracterizados son expuestos a continuación²⁸. En primer lugar, las células dendríticas y otras células del sistema inmune innato reconocen moléculas conservadas de *Toxoplasma* induciendo altos niveles de IL-12 me-

dante la ruta de señalización MyD88 dependiente de TLR. Posteriormente la IL-12 va actuar de puente entre la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo, ya que es la citocina responsable de la secreción de IFN- γ por las células *natural killer* y los linfocitos T. Por último, los altos niveles de IFN- γ inducen una serie de mecanismos efectores capaces de controlar la infección. Los mejor estudiados son la producción de óxido nítrico como mediador inflamatorio responsable de la acción efectora y el desarrollo de una respuesta CD8⁺ citotóxica contra las células infectadas con *T. gondii*. Sin embargo, estos mecanismos no llegan a eliminar al parásito y la infección se mantiene en un estadio crónico o persistente.

Mecanismos de evasión

El éxito de la expansión de *Toxoplasma gondii* estriba en su capacidad de transmitirse entre hospedadores intermediarios mediante relaciones carnívoras o de depredación y en su capacidad para evadir la respuesta inmune del hospedador. Entre los mecanismos de evasión²⁹ se pueden destacar dos. En primer lugar *T. gondii* genera enzimas que inactivan o neutralizan moléculas efectoras del sistema inmune, como por ejemplo las peroxiredoxinas que inactivan la acción del óxido nítrico. En segundo lugar *Toxoplasma* induce factores antiinflamatorios que inhiben la acumulación de células efectoras y su activación *in situ*, favoreciendo el escape del patógeno de la respuesta inmune y el desarrollo de la enfermedad crónica.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

La infección por *Toxoplasma gondii* presenta diferentes manifestaciones clínicas dependiendo de la forma de adquisición y del estado inmunológico del paciente (fig. 3).

Toxoplasmosis adquiridas por vía oral

La mayor parte de las formas de toxoplasmosis adquiridas por vía oral (niños, adultos, embarazadas) son asintomáticas. Sólo un 10% de los casos presentan manifestaciones clínicas, siendo las más frecuentes el síndrome mononucleósico y la coriorretinitis e infrecuentes la miocarditis y la miositis. El síndrome mononucleósico relacionado con la infección aguda por *Toxoplasma gondii* habitualmente cursa con adenopatías cervicales u occipitales aisladas, sin faringitis ni fiebre y con escasa repercusión sistémica, datos que clínicamente permiten diferenciarlo del ocasionado por otros agentes etiológicos (virus de Epstein Barr, citomegalovirus). La coriorretinitis puede aparecer tanto en la infección aguda postnatal, como en la toxoplasmosis congénita y en la reactivación parasitaria en el contexto de una inmunosupresión. Las imágenes características consisten en exudados blanquecinos retinianos con una intensa reacción inflamatoria vítrea, ocasionando en casos graves una imagen definida gráficamente como de "faro en la niebla".

Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis congénita³⁰ aparece cuando la mujer embarazada (o hasta los tres meses previos a la concepción) se infecta por el protozoo. La frecuencia de la infección congénita y

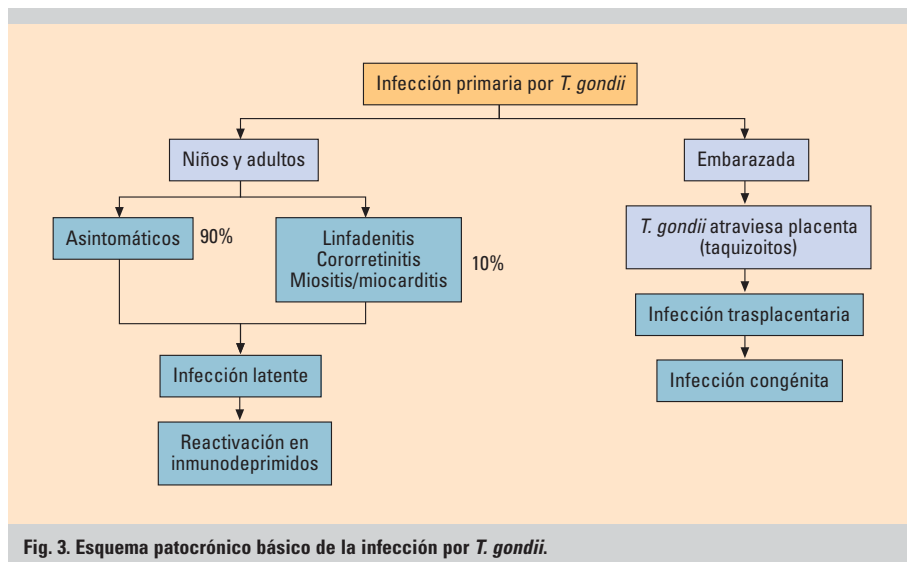


Fig. 3. Esquema patocrónico básico de la infección por *T. gondii*.

su gravedad están inversamente relacionadas. Así, desde estudios clásicos se conoce que es más frecuente en el último trimestre del embarazo, pero las formas con afectación fetal (mortalidad y morbilidad) son mayores en el primer trimestre. La tríada clásica de la toxoplasmosis congénita, poco frecuente en la actualidad, incluye coriorretinitis, calcificaciones cerebrales e hidrocefalia; sin embargo, las manifestaciones pueden ser muy variadas con signos oculares (microftalmia, atrofia del globo ocular, catarata, estrabismo, nistagmo), signos neurológicos (encefalomielitis, hipertonia muscular, convulsiones, parálisis, hiperreflexia tendinosa) e incluso lesiones viscerales (miocarditis, hepatitis, neumonía, esplenomegalia).

Toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido

Habitualmente se manifiesta por afectación del sistema nervioso central y, de forma más infrecuente, en forma de coriorretinitis. La afectación del sistema nervioso central es una encefalitis focal, con variables manifestaciones sistémicas (fiebre, síndrome constitucional) y excepcional afectación meníngea. Los datos más frecuentes son las alteraciones motoras (hemiparesia) y los trastornos del lenguaje. En los estudios de neuroimagen, el dato más característico es la presencia de lesiones focales (habitualmente múltiples en resonancia magnética nuclear [RMN], pudiendo ser únicas en la tomografía axial computarizada [TAC]), con captación de contraste en anillo.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico de toxoplasmosis se basa en los mismos tipos de pruebas utilizados en cualquier parasitosis, aunque la utilidad de cada tipo de prueba es diferente dependiendo del síndrome clínico.

Técnicas de diagnóstico morfológico

Su utilidad es escasa por la localización del parásito. Únicamente en formas no sospechadas de toxoplasmosis cerebral,

interpretadas como neoplasia en estudios de imagen, los estudios histopatológicos pueden hacer sospechar esta entidad.

Técnicas de detección antigénica

No presentan utilidad en el diagnóstico de ninguna forma de toxoplasmosis.

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

Constituyen la base práctica para el diagnóstico de la toxoplasmosis. La prueba clásica, de difícil acceso en nuestro país, es el test de Sabin-Feeldman, que requiere la presencia de protozoos vivos. Brevemente, se basa en incubar secuencialmente una suspensión de protozoos primero con suero del

paciente inactivado, suero fresco (como fuente de factores del complemento) y un colorante de exclusión vital (azul de metileno). Si el paciente posee anticuerpos (IgG) frente a *Toxoplasma gondii*, y en presencia de componentes del complemento, tendrá lugar la muerte del parásito y, por lo tanto, los protozoos muertos serán teñidos con el colorante. En ausencia de anticuerpos, los protozoos no aparecerán coloreados.

En la mayor parte de los centros (no de referencia), el método inicial de diagnóstico es la determinación de IgG e IgM frente a *Toxoplasma gondii* mediante ELISA o inmunofluorescencia indirecta. Excepto en el contexto de la toxoplasmosis congénita, estas técnicas permiten el diagnóstico de infección aguda o pasada por este protozoo. Sin embargo, en el manejo de la toxoplasmosis congénita y, en concreto en presencia de IgM +, es necesario recurrir a otras técnicas serológicas³⁰. Las más útiles son los estudios de avidéz de IgG (una alta avidéz sugiere infección previa), la prueba de aglutinación diferencial (AC/HS) y el ISAGA (IgM *immunosorbent agglutination assay*), que permiten en este contexto distinguir entre infección actual y pasada.

Otras técnicas

En el paciente asintomático o con síndrome mononucleósico, sin inmunosupresión, no es preciso el empleo de otras pruebas. En el paciente inmunodeprimido (principalmente con infección por el VIH avanzada) los estudios de neuroimagen y una serología de infección previa por *Toxoplasma gondii* (IgG positiva) son datos suficientes para el inicio de un tratamiento empírico. En ausencia de respuesta clínica, el estudio mediante PCR³¹ en muestras del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede permitir el diagnóstico etiológico. Además de los hallazgos, en el examen del fondo de ojo los métodos moleculares en muestras locales pueden ayudar en el diagnóstico etiológico de la coriorretinitis toxoplásmica. Finalmente, la determinación en líquido amniótico de material genético de *Toxoplasma gondii* y los datos ecográficos permitirán el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

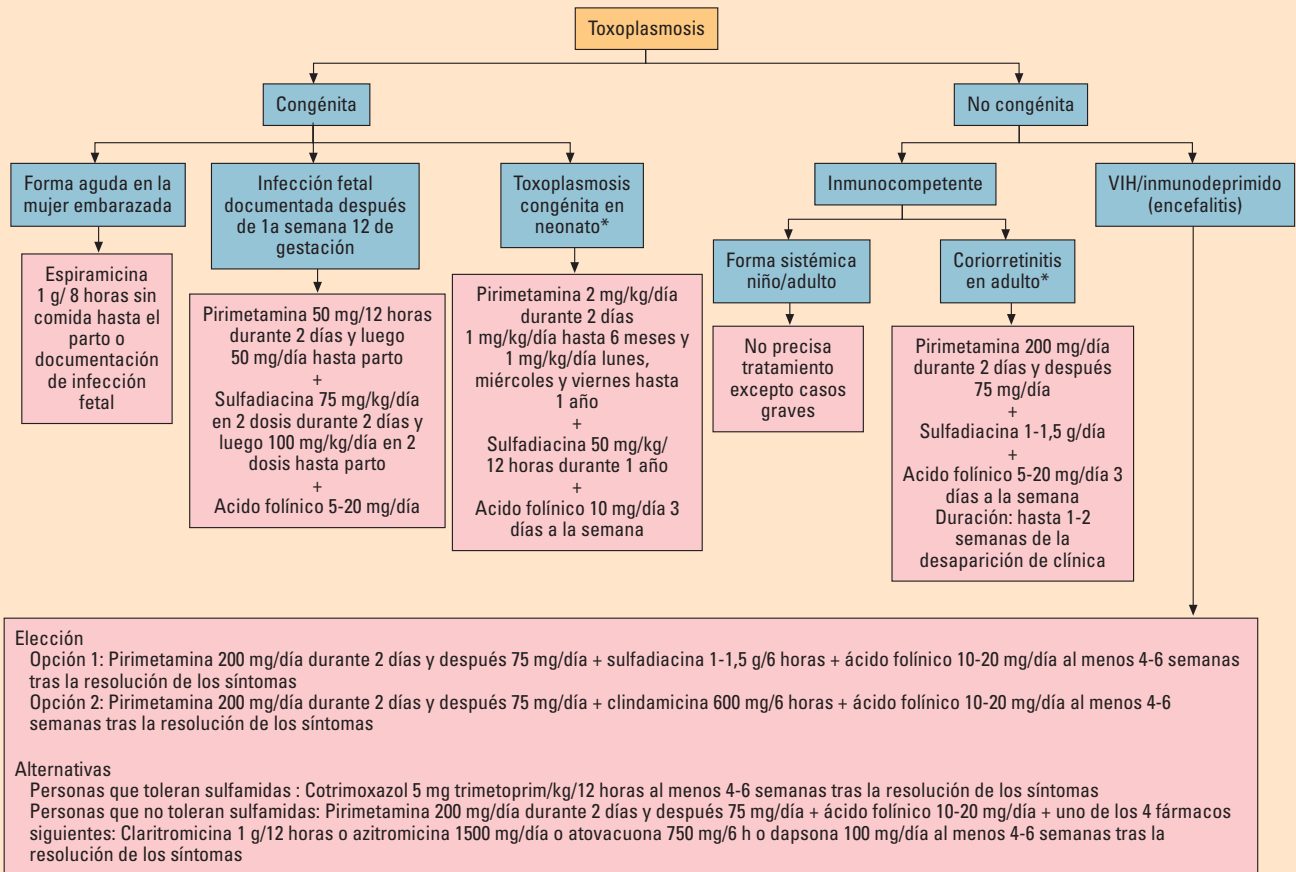


Fig. 4. Esquema del manejo de la toxoplasmosis. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Puede ser necesario el empleo de prednisona 1 mg/kg hasta la resolución de los síntomas.

Tratamiento

El tratamiento de la toxoplasmosis varía en función de la presentación clínica de la enfermedad y el tipo de paciente¹⁵. En la figura 4 se indica un esquema práctico del manejo de esta protozoosis.

Prevención

Ante la ausencia de una vacuna efectiva³² en los seres humanos que sea capaz de inducir una respuesta protectora tanto a nivel sistémico como de la mucosa intestinal, las principales opciones preventivas son: higiene personal, familiar y ambiental para evitar la ingestión de ooquistes presentes en la tierra o en deyecciones de gatos; evitar comer carne poco cocinada (especialmente de ganado porcino u ovino) y lavarse las manos antes de manipularla, de hecho, en revisiones recientes se considera que la prevención de la toxoplasmosis requiere el mismo nivel que la salmonelosis o campilobacteriosis dentro de las enfermedades transmitidas por alimentos³³; extremar los cuidados con los gatos domésticos, evitando su contacto con personas embarazadas e implantar un

cribado serológico (aunque con esquemas muy diferentes dependiendo de países o sociedades científicas).

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Lewthwaite P, Gill GV, Hart CA, Beeching NJ. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:427-35.
2. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med.* 1994; 331:161-7.
3. Herwaldt BL, Ackers ML, Cyclospora Working Group. An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med.* 1997;336:1548-56.
4. Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton SJ. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17:72-97.
5. ● Sunnotel O, Lowery CJ, Moore JE, Dooley JS, Xiao L, Millar BC, et al. *Cryptosporidium*. *Lett Appl Microbiol.* 2006;43:7-16.
6. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, Cama VA, Diaz F. *Cyclospora* species – a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med.* 1993;328:1308-12.

7. ●● Tzipori S, Widmer G. A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. *Trends Parasitol.* 2008;24:184-9.
8. ● Mansfield LS, Gajadhar AA. *Cyclospora cayetanensis*, a food and waterborne coccidian parasite. *Vet Parasitol.* 2004;126:73-90.
9. Vignesh R, Balakrishnan P, Shankar EM, Murugavel KG, Hanas S, Ceceilia AJ, et al. High proportion of isosporiasis among HIV-infected patients with diarrhea in Southern India. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:823-4.
10. ● Borowski H, Clode PL, Thompson RCA. Active invasion and/or encapsulation?. A reappraisal of host-cell parasitism by *Cryptosporidium*. *Trends Parasitol.* 2008;24:509-16.
11. ● Patenburg B, Dann SM, Wang HC, Robinson P, Castellanos A, Lewis DE, et al. Intestinal immune response to human *Cryptosporidium* sp. infection. *Infect Immun.* 2008;76:23-9.
12. Castellanos A, Yancey LS, Wang HC, Pantenburg B, Liscum KR, Lewis DE. *Cryptosporidium* infection of human intestinal epithelial cells increases expresión of osteoprotegerin: a novel mechanism for evasion of host defenses. *J Infect Dis.* 2008;197:916-23.
13. ● Karanja RM, Gatei W, Wamae N. Cyclosporiasis: an emerging public health concern around the world and in Africa. *African Health Sci.* 2007;7:62-7.
14. Dixon BR, Bussey JM, Parrington LJ, Parenteau M. Detection of *Cyclospora cayetanensis* oocysts in human fecal specimens by flow cytometry. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2375-9.
15. ● Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias: Protozoosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:3-16.
16. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:387-93.
17. Didier ES. Microsporidiosis: An emerging and opportunistic infection in human and animals. *Acta Trop.* 2005;94:61-76.
18. Katinka MD, Duprat S, Cornillot E, Méténier G, Thomarat F, Prensier G, et al. Genome sequence and gene compaction of the eukaryote parasite *Encephalitozoon cuniculi*. *Nature.* 2001;414:450-53.
19. Didier ES, Stovall ME, Green LC, Brindley PJ, Sestak K, Didier PJ. Epidemiology of microsporidiosis: sources and modes of transmission. *Vet Parasitol.* 2004;126:145-66.
20. del Aguila C, Rueda C, de la Camara C, Fenoy S. Seroprevalence of anti-*Encephalitozoon* antibodies in Spanish immunocompetent subjects. *J Eukaryot Microbiol.* 2001;Suppl:S75-8.
21. Mathis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic potencial of the Microsporidia. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:423-45.
22. Franzen C. Microsporidia: how can they invade other cells? *Trends Parasitol.* 2004;20:275-9.
23. ● Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:485-92.
24. García LS. Laboratory identification of Microsporidia. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1892-901.
25. Volkman SK, Hartl DL. Parasitology. A game of cat and mouse. *Science.* 2003;299:353-4.
26. ●● Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-76.
27. Plattner F, Soldati-Favre D. Hijacking of host cellular functions by the Apicomplexa. *Annu Rev Microbiol.* 2008;62:471-87.
28. Blader IJ, Saeij JP. Communication between *Toxoplasma gondii* and its host: impact on parasite growth, development, immune evasion and virulence. *APMIS.* 2009;117:458-76.
29. Aliberti J. Host persistence: exploitation of anti-inflammatory pathways by *Toxoplasma gondii*. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:162-70.
30. ● Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554-66.
31. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2002;185 Suppl1:S73-82.
32. García JL. Vaccination concepts against *Toxoplasma gondii*. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:215-25.
33. Kijlstra A, Jongert E. Control of risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *Int J Parasitol.* 2008;38:1359-70.

Páginas web

- www.cdc.gov/crypto/
- www.cdc.gov/ncidod/dpd/.../cyclospora/default.htm
- www.cdc.gov/toxoplasmosis/
- www.microsporidiosis.blogspot.com/



Tratamiento antiparasitario

C. Carranza-Rodríguez^{a,b}, F. Mateos-Rodríguez^c,
A. Muro^d y J.L. Pérez Arellano^{a,b}

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete. España. ^dLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Salamanca. España.

Introducción

Las parasitosis, entendidas como las enfermedades producidas por protozoos, helmintos o ectoparásitos, constituyen un importante problema de salud mundial y afectan a más de la mitad de la población del planeta, fundamentalmente a las poblaciones de países en vías de desarrollo. La ausencia de vacunas frente a parásitos hace que la farmacoterapia siga siendo el método más eficaz para controlar las parasitosis. Los esfuerzos realizados mediante campañas mundiales dirigidas a eliminar determinadas parasitosis (filariosis, esquistosomosis) se han visto obstaculizados por la aparición de resistencias a los fármacos, la escasa aparición de nuevos antiparasitarios así como a desplazamientos de la población, la deforestación y los problemas climáticos. A pesar de todo ello se han realizado notables progresos en la disminución de la carga parasitaria mediante el incremento significativo de recursos económicos por iniciativas globales de salud que representan una promesa.

Algunas de estas enfermedades son endémicas en España, siendo las más frecuentes la giardiasis (dentro de las protozoosis) y la enterobiosis (entre las helmintosis)¹. En las últimas décadas, el aumento de viajeros, la inmigración, el uso de inmunosupresores y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han ocasionado un aumento de las enfermedades parasitarias en nuestro país. Así, por ejemplo, el número de viajes realizado por españoles a países no europeos ni de América del Norte durante el año 2007 alcanzó aproximadamente los 2.300.000². Por otro lado, el número de extranjeros empadronados en España ha aumentado de forma exponencial, alcanzando a principio de 2009 un número aproximado de 5.598.000, de los que 2.340.000 son comunitarios³.

En esta actualización, nos centraremos en las características generales de los antiparasitarios, aunque no se considerarán fármacos antibacterianos (por ejemplo, nitroimidazoles como metronidazol o tinidazol y aminoglucósidos como paromomicina)

PUNTOS CLAVE

Concepto. El método más eficaz en la actualidad en el control de las infecciones parasitarias es el empleo de fármacos, debido principalmente a la ausencia de vacunas frente a estos agentes causales.

Estructura química. La estructura química de la mayor parte de los antiparasitarios presenta como rasgos comunes la presencia de escasos elementos orgánicos (carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno) y estructuras cerradas (por ejemplo, anillo de benceno, anillos nitrogenados).

Mecanismo de acción. Las principales dianas de acción de los antiparasitarios son: la síntesis de cofactores, la generación de ácidos nucleicos, el metabolismo no energético, la estructura o función de los microtúbulos, el metabolismo energético y la función neuromuscular (en helmintos).

Espectro antiparasitario. El espectro de acción de cada uno de los antiparasitarios es diferente, existiendo fármacos útiles frente a géneros o especies concretas y otros con espectro amplio (principalmente los antihelmínticos).

Efectos adversos. Todos los fármacos antiparasitarios tienen toxicidad potencial y se pueden clasificar en dos grupos: con escasa toxicidad (albendazol, autovacuona, ivermectina, mebendazol, miltefosina, nitazoxanida, permetrina, praziquantel, proguanil y triclabendazol) y de toxicidad moderada o alta (antimoniales, benznidazol, cloroquina, dietilcarbamacina, eflornitina, fumagilina, halofantrina, melarsoprol, mefloquina, nifurtimox, primaquina, quinina y suramina).

Disponibilidad. En España, aunque algunos de los antiparasitarios se obtienen de forma convencional, la gran mayoría de estos fármacos deben ser adquiridos a través de medicación extranjera mediante solicitud al Ministerio de Sanidad y Política Social a través de las Comunidades Autónomas.

ni antifúngicos (como anfotericina B) empleados en el manejo de varias parasitosis. No se incluirán fármacos antiparasitarios de difícil o imposible adquisición en España, cuando existan opciones terapéuticas alternativas (por ejemplo, derivados de

TABLA 1

Características estructurales y farmacocinéticas de los principales antiparasitarios

Fármaco	Grupo	Biodisponibilidad	Pico sérico	Semivida de eliminación	Fijación proteica	Volumen de distribución aparente (Vd)	Metabolismo	Eliminación
Albendazol	Carbamato benzimidazol	< 5%	0,04-1,14 mg/l ¹	8-9 horas	70%		Hepático	Biliar 90%
Antimoniato de meglumina	Antimonial pentavalente	0%	10-12 mg/l ²	76 horas		0,22 l/kg	Hepático	90%
Atovacuona	Naftoquinona	15-23%	3-8 mg/l ³	55 horas	99%	5 l/kg	No	Renal 2-5% Fecal: resto 30-60%
Beznidazol	Nitroimidazol	92%	2,5 mg/l ⁴	12 horas	45%			
Cloroquina	4-aminoquinoleína	90%	0,07-0,3 mg/l ⁵	3-10 días	50%	1,3 l/kg	Hepático (30%)	Renal 95% Fecal: 5%
Dietilcarbamacina	Derivado piperacínico		0,08-0,2 mg/l ⁶	9-13 horas	No	2,5-5 l/kg	Escaso	Renal 50%
Eflornitina	Difluorometil-orinitina	50%	500 mg/l ⁷	3 horas	No	0,3-0,35 l/kg	No	Renal 80%
Estibogluconato sódico	Antimonial pentavalente	0%	11-12 mg/l ⁸	< 2 horas		0,22 l/kg	Escaso	Renal 80-85%
Halofantrina	9-fenantrenometanol	Variable	Variable	24-48 horas		4,18 l/kg	Hepático	Fecal
Ivermectina	Lactona macrocíclica	60%	8,4 µg/l ⁹	12 h	90%	0,6 l/kg	Escaso	Renal < 2%
Mebendazol	Carbamato benzimidazol	20%	0,3 mg/l ¹⁰	2-5 h	90%	1,2 l/kg	Hepático	Renal 2%
Mefloquina	4-metanolquinoleína	-	0,3 mg/l ¹¹	15-33 días	99%	20 l/kg	Hepático	Renal 5%
Melarsoprol	Derivado arsenical	0%	4,7-6,7 mg/l ¹²	35 h		> 1,66 l/kg		Hepático/Renal
Miltefosina	Hexadecil fosfocolina		0,3 mg/l ¹³	100 h	98%	4,7 l/kg	Hepático	
Nifurtimox	Nitrofurano		0,75 mg/l ¹⁴	3 h		12,5 l/kg	Hepático	Renal 1%
Nitazoxanida	Nitrotiazolil-salicilamida		2 mg/l ¹⁵	1-1,6 h	98%		Pared intestinal Hígado	Renal 30% Biliar: 60%
Permetrina	Piretroide sintético							
Praziquantel	Pirazinoquinolina	80%	0,2-2 mg/l ¹⁶	1-1,5 h	80%	10 l/kg	Hepático	Renal
Primaquina	8-aminoquinoleína	96%	0,057 mg/l ¹⁷	6 h		3 l/kg	Hepático	Renal
Proguanil	Biguanida		80-150 µg/l ¹⁸	24 h	75%	30,7 l/kg	Hepática	Renal 50%
Quinina	Alcaloide de la quina	80%	3-5 mg/l ¹⁹	11 h	70-90%	1,7 l/kg	Hepático	Renal
Suramina	Derivado arsenical	0%		45 días	99%	0,5-0,76 l/kg	No	Renal 80%
Triclabendazol	Derivado benzimidazólico		8,48 mg/l ²⁰	11-17 h	99%		Hepático	

¹Con 400 mg por vía oral; ²con 10 mg/kg por vía intramuscular; ³con 750 mg por vía oral; ⁴con 100 mg por vía oral; ⁵con 300 mg por vía oral; ⁶con 50 mg por vía oral; ⁷con 5 g por vía oral; ⁸con 10 mg/kg por vía intramuscular; ⁹con 12 mg por vía oral; ¹⁰con 200 mg vía oral 3 días; ¹¹con 250 mg vía oral; ¹²con 3,6 mg/kg por vía intravenosa; ¹³con 250 mg por vía oral; ¹⁴con 15 mg/kg por vía oral; ¹⁵con 500 mg vía oral; ¹⁶con 20-40 mg/kg por vía oral; ¹⁷con 15 mg de base por vía oral; ¹⁸con 100 mg por vía oral; ¹⁹con 600 mg por vía oral; ²⁰con 10 mg/kg por vía oral.

quinaosho en el manejo de la malaria). Por último, la clasificación de los antiparasitarios no va a seguir el esquema «habitual» (antiprotozoarios, antihelmínticos o ectoparasiticidas), ya que varios son activos frente a varios grupos de parásitos (por ejemplo, albendazol es útil en helmintosis y en protozoosis, mientras que la ivermectina, además de su acción antihelmíntica, tiene también actividad ectoparasiticida), de esta forma, nos referiremos a los fármacos, ordenados alfabéticamente, señalados en la tabla 1. El manejo concreto de cada parasitosis excede los límites de este artículo, remitiendo al lector al resto de las actualizaciones de estos números monográficos y a trabajos recientes de nuestro grupo^{4,5}. Finalmente, en esta revisión no se contemplará el uso de estos fármacos en la infancia.

Características químicas y farmacocinéticas de los antiparasitarios

El análisis de la estructura de estos fármacos permite realizar algunas generalizaciones⁶:

1. Como todos los compuestos orgánicos, están formados por pocos elementos: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Otros elementos forman parte de diversos antiparasitarios como el azufre (por ejemplo, nifurtimox), el flúor, el cloro, el yodo, el

fósforo (en antihelmínticos fenólicos y organofosforados), el arsénico (tripanosomicidas) y el antimonio (leishmanicidas).

2. Las estructuras químicas anulares son muy comunes. Así, el anillo de benceno está presente en casi la mitad de todos los antiparasitarios, y muchos otros tienen anillos nitrogenados (por ejemplo, de pirimidina, imidazol, quinolina o piperacina).

3. Como sustitutos en los anillos aparecen con frecuencia los grupos metilo, metoxi, hidroximetil y amino. Los grupos con nitrógeno son muy comunes, mientras que los sulfidrilo son inhabituales entre los fármacos antiparasitarios.

Las principales características estructurales se especifican en la tabla 1. También se incluyen en esta tabla las principales características farmacocinéticas útiles en el manejo de estos fármacos, con excepción de la fumagilina (por ausencia de datos) y la permetrina (por ser de uso tópico).

Mecanismos de acción de los antiparasitarios

Los principales puntos de acción en los que actúan los antiparasitarios son: la síntesis de cofactores, la generación de ácidos nucleicos, el metabolismo no energético, la estructura

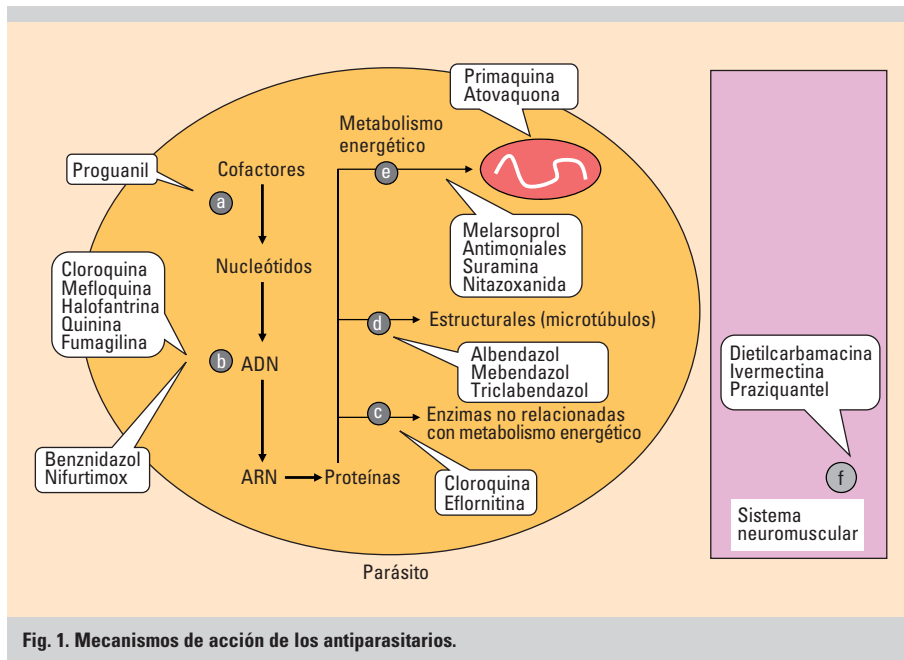


Fig. 1. Mecanismos de acción de los antiparasitarios.

o función de los microtúbulos, el metabolismo energético y la función neuromuscular. De forma genérica, podemos señalar que la mayoría de los fármacos antiprotozoarios afectan al metabolismo biosintético, mientras que los antihelmínticos afectan al metabolismo energético, a las proteínas estructurales o la función neuromuscular (fig. 1). A continuación indicaremos de forma más concreta los mecanismos de acción.

Inhibidores de la síntesis de cofactores

Un ejemplo de este mecanismo de acción es *proguanil*. Los plasmidios necesitan sintetizar los cofactores de folato, ya que no pueden incorporar el ácido fólico presente en la dieta. El proguanil inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, necesaria en la síntesis del ácido fólico en estos parásitos.

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

Los fármacos que interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos lo hacen insertándose en la secuencia de pares de bases (por ejemplo, *cloroquina*, *mefloquina*, *halofantrina*, *quinina*, *fumagilina*) alterando su funcionamiento, aunque algunos autores opinan que el mecanismo de acción de la cloroquina está basado en la inhibición de la polimerasa hemo del parásito. Otros medicamentos que actúan frente a la enfermedad de Chagas (*benznidazol* y *nifurtimox*) activan el grupo nitrógeno alquilando el ADN.

Inhibidores de enzimas no relacionadas con el metabolismo energético

Parece que la *cloroquina* inhibe la enzima hemopolimerasa, encargada de destoxificar el hematíe del grupo hemo una vez

digerido, en concreto, de la ferriprotoporfirina IX presente en la vacuola alimentaria del parásito que es citotóxica. La *eflornitina* interfiere en la biosíntesis de las poliaminas, pues bloquea irreversiblemente la enzima ornitina-descarboxilasa, por lo que no se puede metabolizar la ornitina, sustrato imprescindible en la formación de aquellas.

Inhibidores de proteínas no enzimáticas (microtúbulos)

Los benzimidazoles (*albendazol*, *mebendazol* y *triclabendazol*) se desarrollaron en los años 70 para uso veterinario, comprobándose después su eficacia en la Medicina. Estas moléculas actúan fijándose selectivamente a la tubulina beta libre de los nematodos, inhibiendo la

polimerización de la tubulina y la captación de glucosa dependiente de los microtúbulos, provocando daño irreversible en las células gastrointestinales del nematodo, dando como resultado la inanición, muerte y expulsión por el hospedador.

Inhibidores de enzimas relacionadas con el metabolismo energético

Los arsenicales trivalentes (melarsoprol) y los antimoniales pentavalentes (*estibogluconato sódico*, *antimoniato de meglumina*) parecen bloquear las quininas de la glucólisis, especialmente la piruvatoquinasa del citoplasma, aunque hay autores que piensan que es una alteración en la reducción del tripanotión. La *suramina* actúa sobre enzimas glucolíticas del parásito de manera más eficaz que sobre las correspondientes enzimas del hospedador. La *nitazoxanida* actúa inhibiendo enzimas clave en el metabolismo anaerobio como la piruvato-ferredoxina oxidoreductasa, ocasionando importantes alteraciones estructurales tanto en la membrana celular como en el citoplasma de diversos protozoos. Además, algunos fármacos con actividad frente a los esporozoarios (por ejemplo, *primaquina*, *atovaquona*), bloquean el transporte mitocondrial de electrones interfiriendo la cadena respiratoria.

Alteración del sistema neuromuscular

Es un mecanismo común a varios antihelmínticos de uso habitual. Así, la *dietilcarbamacina* inhibe los receptores musculares colinérgicos del parásito, lo que produce inmovilización. Por otro lado, la *ivermectina* y el *praziquantel* aumentan la permeabilidad de la membrana creando canales neuromusculares de cloro, lo que produce hiperpolarización y parálisis muscular.

Espectro, efectos secundarios y contraindicaciones de los diferentes antiparasitarios

Indicaciones

En la tabla 2 se indican las principales indicaciones antiparasitarias de los fármacos mencionados, junto con la vía de administración, los principales efectos tóxicos y la seguridad para el uso durante el embarazo y la lactancia⁷⁻¹⁰.

Efectos secundarios

Con respecto a los efectos secundarios, de forma simple podemos clasificarlos en dos grupos: aquellos con escasa toxicidad y los que presentan efectos secundarios moderados o graves. Se incluyen entre los antiparasitarios con escasa toxicidad: *albendazol*, *atovacuna*, *ivermectina*, *mebendazol*, *miltefosina*, *nitazoxanida*, *permectrina*, *praziquantel*, *proguanil* y *triclabendazol*. En la mayor parte de los casos, de aparecer, los efectos secundarios son gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y/o alteración de las pruebas hepáticas. Estos efectos secundarios son más frecuentes cuando se emplean en dosis prolongadas y/o periodos prolongados de tiempo (hecho especialmente evidente en *albendazol* y *praziquantel*). Otros efectos secundarios son característicos de algunos antiparasitarios como la alopecia (*albendazol*, *proguanil*), coloración amarillenta de la esclerótica (*nitazoxanida*), úlceras orales (*proguanil*) o descamación palmoplantar (*proguanil*). Entre las contraindicaciones de estos fármacos se incluyen las reacciones de hipersensibilidad previas, el embarazo o la lactancia en algunos fármacos y la intolerancia al ácido acetilsalicílico (en el caso de la *nitazoxanida*).

En este apartado, señalaremos algunos datos particulares de interés de cada uno de los fármacos antiparasitarios de uso actual.

Albendazol

Es un fármaco eficaz frente a varios tipos de protozoos y helmintos¹¹. Dentro de las protozoosis, es útil en el tratamiento de las microsporidiosis (principalmente por *Encephalitozoon intestinalis*)¹² y constituye una alternativa en el tratamiento de las giardiosis¹³. Además, albendazol es muy útil en el tratamiento de varios tipos de helmintosis. En concreto, es muy eficaz en la mayor parte de las helmintosis (uncinariosis, ascariosis y enterobiosis)¹⁴ siendo un fármaco de segunda elección en la infección por *Trichuris trichura* y *Strongyloides stercoralis*¹¹. El albendazol también es efectivo en nematodosis tisulares como la larva cutánea migrans, la toxocariosis visceral, la triquinelosis o la infección por *Mansonella perstans*. Además, el uso concomitante con ivermectina o dietilcarbamacina disminuye la microfilaremia en las filariosis linfáticas y en la loaisis¹⁵. En las cestodosis, es muy útil en el manejo pre y postoperatorio de la hidatidosis, o cuando no es posible la cirugía

por la localización anatómica o por la presencia de quistes múltiples, existiendo también datos no controlados de su eficacia en la equinococosis alveolar¹⁴. Finalmente, en el tratamiento de la neurocisticercosis es una opción alternativa al praziquantel, probablemente porque el uso combinado con glucocorticoides disminuye la concentración plasmática de praziquantel, mientras que aumenta la de albendazol¹⁴.

Antimoniales (antimoniato de meglumina y estibogluconato sódico)

Son fármacos de primera línea en todo el mundo para combatir todas las formas de leishmaniosis (visceral, cutánea y mucocutánea)¹⁶ principalmente porque son baratos y eficaces. Sin embargo, presentan frecuentes efectos secundarios. Los más habituales son las náuseas y vómitos, así como la elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, aunque la aparición de pancreatitis o hepatitis es rara. Aparecen artralgias en la mitad de los pacientes tratados con antimoniales que responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Los efectos más graves dependen de las alteraciones del sistema de excitación cardíaca, siendo necesaria la monitorización electrocardiográfica semanal. Son signos de gravedad el alargamiento del intervalo QT corregido superior a 500 ms, así como la presencia de inversión de ondas T asociadas a concavidad del espacio ST.

Atovacuna

Es un fármaco que presenta una potente actividad antiprotozoaria contra toxoplasmosis y babesiosis cuando se combina con pirimetamina y azitromicina, respectivamente. La combinación atovaquona-proguanil es muy eficaz en la prevención y tratamiento de todas las infecciones producidas por *Plasmodium* spp. incluyendo cepas resistentes a cloroquina y mefloquina¹⁷.

Benznidazol

Es un antiparasitario con un espectro limitado a la infección por *Trypanosoma cruzi* y, en concreto, a diferentes fases de la enfermedad y en algunos enfermos concretos¹⁸. Los efectos secundarios se clasifican en tres grupos principales atendiendo a su cronología¹⁹. Los más precoces aparecen en la primera semana y corresponden a alteraciones digestivas y reacciones de hipersensibilidad (exantema, linfadenopatía, artralgias, mialgias, síndrome de Stevens Johnson). A partir de la segunda semana pueden aparecer complicaciones hematológicas, principalmente agranulocitosis y trombopenia. Finalmente, a partir de la cuarta semana de tratamiento, el efecto principal es la polineuropatía.

Cloroquina

Es un fármaco empleado principalmente como antimalárico (tanto en profilaxis como tratamiento) en zonas en las que las especies de *Plasmodium* spp. son sensibles. Debemos señalar que esta molécula presenta, además de su actividad antiinfec-

TABLA 2

Vías de administración, espectro, efectos secundarios y seguridad en el embarazo y durante la lactancia de los antiparasitarios

Fármaco	Vía de administración	Aspectos de la administración	Espectro	Efectos secundarios	Embarazo/lactancia
Albendazol	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas	Ascariosis Capilariosis Enterobiosis Equinococosis alveolar (pocos datos) Estrongiloidosis (opción alternativa) Filariosis linfática (asociado a ivermectina) Giardiosis (opción alternativa) Gnatostomosis Hidatidosis Larva cutánea <i>migrans</i> Mansonelosis Microsporidiosis Neurocisticercosis Toxocariosis Tricostrongiloidosis Tricurosos (opción alternativa) Triquinelosis Uncinariosis	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, aumento de transaminasas. Raros: leucopenia, exantema, alopecia	Containdicada
Antimoniato de meglumina	Parenteral (IM o IV)	Es preferible la administración intramuscular profunda. Si debe administrarse por vía IV diluir en 500 ml de suero fisiológico	Leishmaniosis	Fiebre, náuseas, diarrea, artromialgias, elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, cambios en el ECG (prolongación de QT, aplanamiento o inversión de la onda T)	No hay datos
Atovacuona	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas. Si diarrea grave evitarla	Babesiosis (asociada a azitromicina) Malaria (profilaxis y tratamiento asociada a proguanil)	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y cefalea	Evitar si existe otra alternativa
Beznidazol	Oral		Tripanosomosis americana	Malestar general, náuseas, vómitos, exantema, artralgiás, mialgias (7-10.º día), discrasias sanguíneas (2.ª-4.ª semana), polineuropatía	Evitar si existe otra alternativa (especialmente en el primer trimestre)
Cloroquina	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas	Malaria (profilaxis y tratamiento de formas sensibles)	Prurito, náuseas, vómitos, cefalea, alopecia, fotosensibilidad; patología oftálmica y retinopatía	Puede emplearse
Dietilcarbamacina	Oral		Filariosis linfáticas Loaosis	Fiebre, cefalea, mareos, artromialgias. Reacción de hipersensibilidad secundaria a la muerte de las microfilarias	Evitar si existe otra alternativa
Eflornitina	Oral Intravenosa		Tripanosomosis africana (fase crónica <i>T. brucei gambiense</i>)	Náuseas, vómitos, diarrea. Trombocitopenia. Alopecia. Convulsiones. Disminución de la audición	Contraindicada
Estibogluconato sódico	Parenteral (IM o IV)	Mejor tolerado, aunque debe administrarse lentamente. Se han descrito paradas cardíacas en pacientes con sida. La inyección IM debe realizarse lentamente, al menos en 5 minutos. Si se administra por vía IV debe suspenderse la infusión si aparece dolor torácico, tos o vómitos	Leishmaniosis	Fiebre, náuseas, diarrea, artromialgias, elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, cambios en el ECG (prolongación de QT o inversión de la onda T)	Evitar si existe otra alternativa
Fumagilina	Tópica (ocular) Oral		Microsporidiosis	Neutropenia, trombocitopenia	No hay datos
Halofantrina	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas (evitarlo)	Malaria (tratamiento)	Cardiotoxicidad (alargamiento intervalos PR y QT)	No hay datos
Ivermectina	Oral	No ingerir comida hasta 2 horas después de su administración	Estrongiloidosis Filariosis (excepto <i>Mansonella perstans</i>) Sarna (formas diseminadas)	Fiebre, prurito, cefalea, adenopatías dolorosas, mialgias, linfedema, taquicardia, náuseas, diarrea, irritación conjuntival leve	Evitar si existe otra alternativa
Mebendazol	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas	Enterobiosis Tricurosos	Dolor abdominal, diarrea	No emplearse durante el primer trimestre de embarazo

(Continúa)

TABLA 2

Vías de administración, espectro, efectos secundarios y seguridad en el embarazo y durante la lactancia de los antiparasitarios (continuación)

Fármaco	Vía de administración	Aspectos de la administración	Espectro	Efectos secundarios	Embarazo/lactancia
Mefloquina	Oral	Evitar ingerir alcohol y consumir hashis de forma concomitante	Malaria resistente a cloroquina (prevención y tratamiento)	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, mareo, alteraciones del equilibrio, trastornos del sueño, brotes psicóticos, convulsiones y alteraciones del ECG	Evitar si existe otra alternativa
Melarsoprol	Intravenosa	La inyección IV es fleboirritante y puede ocasionar necrosis tisular	Tripanosomosis africana (fase crónica)	Fiebre, cefalea, complicaciones neurológicas (encefalopatía, convulsiones, coma, alteraciones psicóticas)	Evitar si existe otra alternativa Lactancia: no hay datos
Miltefosina	Oral	Los efectos secundarios disminuyen si se administra tras la comida	Leishmaniosis visceral	Náuseas, vómitos. Leucocitosis, trombocitosis, trastornos visuales	Contraindicada
Nifurtimox	Oral	La ingesta de alcohol aumenta los efectos secundarios	Tripanosomosis americana	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, insomnio, psicosis	Contraindicada Lactancia no hay datos
Nitazoxanida	Oral	Los efectos secundarios disminuyen si se administra con la comida	Criptosporidiosis Giardiosis	Trastornos gastrointestinales, cefalea, hipotensión, coloración amarillenta de la esclerótica	Contraindicada
Permetrina	Tópica (cutánea)		Sarna (formas leves)	Irritación local	Puede emplearse
Praziquantel	Oral	Aumenta la absorción con la comida	Cestodosis intestinales Trematodosis (excepto fasciolosis)	Malestar, cefalea, mareos, dolor abdominal, náuseas, somnolencia	Evitar si existe otra alternativa. Lactancia: puede emplearse
Primaquina	Oral		Malaria (cura terminal)	Molestias gastrointestinales. Hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PDH	Contraindicada. Lactancia puede emplearse
Proguanil	Oral		Malaria (profilaxis y tratamiento asociado a otros fármacos)	Trastornos gastrointestinales, aftas bucales, cefalea, alopecia. Descamación palmoplantar	Evitar si existe otra alternativa. Lactancia: puede emplearse
Quinina	Oral Intravenosa	Tomar con alimentos. Diluir en suero glucosado, infundir lentamente y con monitorización electrocardiográfica	Malaria (tratamiento)	Cinchonismo (acúfenos, hipoacusia, cefalea, náuseas, vértigo), trastornos hematológicos y cardiovasculares	Evitar si existe otra alternativa. Lactancia: puede emplearse (excepto si el lactante tiene déficit de G6PDH)
Suramina	Intravenosa	Previamente a su administración IV debe realizarse una prueba de tolerancia administrando 0,1 g	Tripanosomosis africana (fase precoz <i>T. brucei rhodesiense</i>)	Letargia, astenia, anemia, neutropenia, hipocalcemia, hiperglucemia, lesiones cutáneas, neurotoxicidad	Evitar si existe otra alternativa.
Triclabendazol	Oral	Aumenta la absorción con la comida	Fasciolosis	Dolor abdominal, cefalea	No hay datos

ECG: electrocardiograma; IM: intramuscular; IV: intravenoso.

cosa (no sólo frente a parásitos)²⁰, otros efectos terapéuticos como su capacidad inmunomoduladora. La toxicidad de la cloroquina depende principalmente de la dosis administrada y su acumulación (su eliminación terminal puede durar 1-2 meses)²¹. En el tratamiento y/o profilaxis de la malaria, las dosis administradas son bajas, por lo que los efectos secundarios más importantes son los digestivos (aproximadamente en un 20% de los individuos que reciben este fármaco) y el prurito en personas de raza negra o tras el empleo de dosis elevadas. En tratamientos crónicos (empleados en enfermedades reumáticas), la toxicidad de la cloroquina es mayor y afecta a la piel (hiper e hipopigmentación²²), estructuras oculares (depósitos corneales y retinopatía por acumulación del fármaco²³), sistema nervioso (convulsiones, por lo que si es posible debe evitarse en personas con antecedentes de epilepsia o uso de medicación concomitante²⁴) y otros órganos.

Dietilcarbamacina

El uso de dietilcarbamacina se limita a las filariosis, aunque presenta efectos secundarios en presencia de elevada microfilaremia, y en ocasiones es difícil su obtención. Sin embargo, este fármaco presenta una interesante utilidad diagnóstica en

las oncocercosis, tanto si se administra por vía oral (la clásica prueba de Mazzoti) como tras su aplicación tópica. La toxicidad se relaciona de forma directa con la carga parasitaria (filaremia o microfilaremia) y en la dosis empleada²⁵ y se manifiesta habitualmente por fiebre, cefalea, mareos, artralgias, anorexia, náuseas, vómitos, urticaria, descompensación del asma en pacientes que lo padecen y exacerbación transitoria de la linfangitis. Un efecto secundario grave que merece especial atención y que aparece en pacientes con microfilaremia intensa es la toxicidad neurológica, simulando una meningoencefalitis. El mecanismo de producción se relaciona con el depósito de las filarias moribundas en los capilares cerebrales. Aparece aproximadamente en el 1,25% de los pacientes con loasis tratados con este fármaco y obliga a la suspensión inmediata del tratamiento, pues de no hacerlo la mortalidad es del 50%. Para disminuir los efectos secundarios se comienza con dosis bajas que se incrementan de forma progresiva.

Eflornitina

Un fármaco con menor toxicidad que el resto de los antitripanosomicidas africanos, sólo es efectivo en la fase crónica de la tripanosomosis producida por *Trypanosoma brucei gambiense*; sin

embargo, no tiene efecto frente a *Trypanosoma brucei rhodensien-*se. Los efectos secundarios son frecuentes, aunque en general reversibles tras suspender el tratamiento²⁶. En orden descendente de frecuencia se describen alteraciones digestivas como náuseas, vómitos o diarrea (10-40%), citopenias (25-50%), alopecia (5-10%), convulsiones (7%) e hipoacusia (5%).

Fumagilina

Es efectiva en el tratamiento de infecciones por microsporidios. Además de su empleo tópico en lesiones oculares, estudios recientes comprueban su eficacia en la infección por *Enterocytozoon bieneusi*, el agente causal más frecuente de la microsporidiosis. La administración oral se ha asociado en algunos casos a neutropenia o trombopenia²⁷.

Halofantrina

Se ha empleado en el tratamiento de la malaria, aunque los efectos secundarios han motivado que, al menos en el adulto, sea un fármaco poco utilizado al disponer de alternativas eficaces menos tóxicas²⁸. El principal efecto secundario es la alteración del sistema de excitación-conducción cardíaco, con aparición de fibrilación ventricular. Este efecto secundario es especialmente frecuente en presencia de un alargamiento preexistente del intervalo QT, aunque también puede aparecer en personas sin esta alteración.

Ivermectina

Es un antiparasitario que tiene actividad contra nematodos y ectoparásitos. En concreto, es el fármaco de elección para tratar las filariosis (con excepción de la infección por *Mansonella perstans*), la estrongiloidosis y la sarna, principalmente en formas diseminadas (por ejemplo, sarna noruega)²⁹.

Mebendazol

Es un fármaco muy bien tolerado, con un espectro de acción similar, aunque más limitado, al del albendazol. Sus indicaciones son similares a las del albendazol en las formas leves de la enfermedad, aunque su eficacia es similar o mayor (y su precio menor) al del albendazol en dos situaciones: infección por *Trichuris trichura* y enterobiosis¹⁴.

Mefloquina

Es un excelente fármaco, si se emplea adecuadamente en la prevención y tratamiento del paludismo inducido por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La comodidad de su administración (un comprimido en adultos una vez por semana) y la seguridad de su empleo si se descartan contraindicaciones justifican que los CDC consideren a este fármaco de primera elección en la profilaxis de malaria en áreas de resistencia a

cloroquina. Los principales efectos secundarios son de tres tipos: psiquiátricos, neurológicos y cardíacos³⁰. Así, la administración en la quimioprofilaxis antipalúdica está formalmente contraindicada en personas con antecedentes psiquiátricos, y de forma práctica en cualquier persona que haya recibido medicación ansiolítica o antidepresiva. Por otro lado, la mefloquina está contraindicada en personas con historia de epilepsia, ya que su potencial convulsionante es elevado²⁴. Finalmente, la mefloquina también prolonga el intervalo QT con el riesgo de inducción de fibrilación ventricular, por lo que está contraindicada en pacientes con arritmias.

Miltefosina

Es un fármaco recientemente incorporado en el tratamiento de las leishmaniasis³¹ tanto viscerales como algunas formas mucocutáneas. Como en todos los fármacos de nueva introducción, son precisos más estudios para ajustar su indicación específica.

Nifurtimox

Es un fármaco de difícil obtención en nuestro país, utilizado de forma prácticamente exclusiva en la enfermedad de Chagas aguda. Se asocia frecuentemente a efectos secundarios inespecíficos³². Los más frecuentes son: síntomas constitucionales (anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, alteraciones del sueño), alteraciones psíquicas y manifestaciones digestivas (náuseas o vómitos de forma más frecuente y diarrea o cólicos abdominales de forma menos frecuente).

Nitazoxanida

Recientemente introducida en la terapéutica antiparasitaria, presenta un amplio espectro con actividad antiparasitaria y antibacteriana³³. La actividad frente a protozoos intestinales (*Cryptosporidium* spp., *Giardia* spp., *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora* spp., *Isoospora* spp.), helmintos (por ejemplo, *Ascaris* spp., *Trichuris trichura*, *Hymenolepis* spp.) y bacterias (*Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*) sugiere un gran potencial terapéutico en las alteraciones digestivas importadas, especialmente en coinfecciones o en pacientes en los que los estudios parasitológicos son negativos.

Permetrina

Es útil en la prevención de picaduras de artrópodos y en el tratamiento de ectoparasitosis³⁴.

Praziquantel

Es un fármaco muy útil en el tratamiento de cestodosis y trematodosis³⁵. Se emplea en el tratamiento de todas las trematodosis (todas las formas de esquistosomosis, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus* sp., *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*), excepto *Fasciola he-*

TABLA 3

Antiparasitarios comercializados de forma convencional o a través del servicio de medicación extranjera en España

Fármaco	Obtención	Nombre comercial	Fabricante	Presentaciones
Albendazol	Financiado SS	Eskazole®	Morrith	Comprimidos con cubierta pelicular 400 mg (envase de 60)
Antimoniato de meglumina	Financiado SS	Glucantime®	Sanofi-Aventis	Ampollas 1,5 g/5 ml (envase de 10)
Atovaquona/proguanil	Financiado SS	Malarone®		Comprimidos 100/250 mg
		Malarone pediátrico®	Glaxo Smith Kline	Comprimidos 25/62,5 mg
Beznidazol	Medicación extranjera	Rochagan®	Roche Pharna	Comprimidos 100 mg
Cloroquina	Financiado SS	Resochin®	Kern Pharma	Comprimidos 150 mg (base) 250 mg sal
Dietilcarbamacina	Medicación extranjera	Notezine®	Aventis Pharma	Comprimidos 100 mg
Eflornitina	Medicación extranjera	Ornidyl®	Aventis Pharma	Ampollas de 20 mg/100 ml
Estibogluconato sódico	Medicación extranjera	Pentostan®	Wellcome	Vial 10 g/100 ml
Fumagilina	Medicación extranjera			
Halofantrina	Medicación extranjera	Halfan®	Glaxo Smith Kline	Comprimidos 250 mg
Ivermectina	Medicación extranjera	Mectizan®	MSD	Cápsulas 6 mg
Mebendazol	Financiado SS	Lomper®	Esteve	Suspensión 100 mg/5 ml/comprimidos 100 mg
		Mebendan®	Tedec Meiji Farma	Cápsulas 100 mg
		Sufil®	Elfar-Drug S:A	Comprimidos 500 mg
Mefloquina	Medicación extranjera	Lariam®	Hoffman-La Roche	Comprimidos 250 mg
Melarsoprol	Medicación extranjera	Arsobal®	Rhone Poulenc	Ampollas 210 mg/6 ml
Miltefosina	Medicación extranjera	Impávido®	Zentaris	Cápsulas 50 mg
Nifurtimox	Medicación extranjera	Lampit®	Bayer	Comprimidos 120 mg
Nitazoxanida	Medicación extranjera	Alinia®	Romark	Suspensión 100 mg/ml
Permetrina	Financiado SS	Permetrina OTC®	OTC Ibérica	Crema 5%
		Sarcop®	Unipharma	Crema 5%
Praziquantel	Medicación extranjera	Biltricide®	Bayer	Comprimidos 600 mg
Primaquina	Medicación extranjera	Primaquine®	Genérico	Comprimidos 13,2 mg (7,5 mg base)
Proguanil	Medicación extranjera	Paludrine®	Astra Zeneca	Tabletas 100 mg
Quinina	Medicación extranjera	QuinineLafran®	Lafran	Comprimidos 500 mg
		Quinimax®	Sanofi Synth	Ampollas 500 mg/4ml
Suramina	Medicación extranjera	Germanin®	Bayer	Ampollas 1 g
Triclabendazol	Medicación extranjera	Egaten®	Novartis	Comprimidos 250 mg

SS: Seguridad Social.

pática y en muchas infecciones por cestodos (*Taenia* sp., *Hymenolepis* sp., *Diphyllobothrium latum* y *Dipillidium caninum*).

Primaquina

Se ha empleado fundamentalmente en la erradicación de las formas intrahepáticas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, por su actividad frente a los hipnozoitos³⁶. También existen estudios que sustentan su empleo en la prevención de malaria, con la ventaja de disminuir el periodo de administración posterior al viaje. Los dos principales efectos secundarios son la teratogenicidad y la inducción de crisis hemolíticas en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa³⁷. Por ello, es evidente que antes de administrar este fármaco es preciso realizar una prueba de embarazo y una detección de la actividad enzimática mencionada.

Proguanil

Es un medicamento útil en la prevención y el tratamiento de la malaria, muy activo frente a las formas preeritrocíticas intrahepáticas de *P. falciparum*, siempre combinado con otro principio activo: cloroquina o atovaquona, como se ha señalado previamente.

Quinina

Se trata de un fármaco clásico que sigue siendo el tratamiento de elección en nuestro país (debido a la dificultad para la obtención rápida de derivados del quingaochu) de todas las formas de malaria, por vía oral o intravenosa, habitualmente combinada con otras moléculas, principalmente tetraciclinas o clindamicina. Aunque es muy eficaz, pues actúa rápidamente contra las etapas asexuales y hemáticas de todos los tipos de plasmodios, los efectos secundarios³⁸ limitan su empleo en circunstancias concretas. Entre los más importantes debe destacarse el cinconismo (un síndrome que incluye náuseas, dolor abdominal, acúfenos y vértigo), la hipoglucemia debida a la estimulación de la producción de insulina, la trombopeenia y las arritmias tras la administración intravenosa, por lo que debe monitorizarse la glucemia, la frecuencia y el ritmo cardíaco en este contexto.

Suramina

Es un fármaco con una indicación antiparasitaria muy concreta, el tratamiento de la fase precoz de la tripanosomosis africana producida por *T. brucei rhodesiense*³⁹. Tiene múltiples efectos secundarios, en general reversibles y dosis depen-

dientes: letargia, astenia, anemia, neutropenia, hipocalcemia, hiperglucemia, lesiones cutáneas características y neurotoxicidad.

Triclabendazol

Es en la actualidad, el fármaco de elección en el tratamiento de la fasciolosis⁴⁰.

Posología de los antiparasitarios

Las tres vías principales de administración de antiparasitarios son la oral, la intravenosa y la tópica. En la tabla 2 se indican las vías principales de administración y las precauciones que deben adoptarse⁴⁻⁸.

Otros aspectos prácticos

Aunque muchos antiparasitarios pueden ser obtenidos de forma convencional, al ser comercializados en nuestro país, un número importante de ellos deben obtenerse a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Política Social. En la tabla 3 se indican los principales fármacos comercializados en nuestro país y los fármacos accesibles como medicación extranjera y sus presentaciones habituales. Para la obtención de medicamentos extranjeros se deben rellenar los impresos de solicitud de medicamentos extranjeros A2 y A3, adjuntar un pequeño informe y una receta médica, y solicitar la medicación al Ministerio de Sanidad y Política Social a través de las unidades correspondientes de las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas. En general, estas unidades disponen de reservas de algunos de estos fármacos.

La descripción de las interacciones de los antiparasitarios mencionados en este trabajo escapa a los límites del mismo.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Pérez-Arellano JL, Carranza-Rodríguez C, Mateos-Rodríguez F. Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas y emergentes. *Rev Esp Quimioter.* 2009; 22(2):93-105.
2. <http://www.iet.tourspain.es/Index.aspx>
3. INE. Avance del Padrón Municipal a 1 de enero de 2009. Datos provisionales. Nota de prensa del instituto nacional de epidemiología a 1 de enero de 2009.
4. ●● Pérez-Arellano JL, Hernández-Cabrera M, Pisos-Álamo E, Carranza-Rodríguez C, Castillo de Vera M, Aparicio-Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias (I): Protozoosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:3-16.
5. ●● Pérez-Arellano JL, Pisos-Álamo E, Castillo-de Vera M, Hernández-Cabrera M, Carranza-Rodríguez C, Aparicio-Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias (II): Helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:55-64.

6. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:579-94.
7. ●● Mensa J, Getell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, et al. *Guía de terapéutica antimicrobiana.* 17.^a ed. Barcelona: Elsevier-Doyma; 2007.
8. ●● Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 37th ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy. 2007.
9. Rosenblatt JE. Antiparasitic agents. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:1161-75.
10. Savioli L, Crompton DWT, Neira M. Use of anthelmintic drugs during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:5-6.
11. Venkatesan P. Albendazole. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41:145-7.
12. Gross U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol Res.* 2003;90Suppl1:14-8.
13. Petri WA. Treatment of giardiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8:13-7.
14. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology.* 2000;121Suppl:113-32.
15. Klion AD, Horton J, Nutman TB. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin Infect Dis.* 1999;29:680-2.
16. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.* 2004;10:307-15.
17. Baggish AL, Hill DR. Antiparasitic agent: atovaquone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1163-73.
18. Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:3-24.
19. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc).* 2005;125:230-5.
20. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7.
21. Winstanley P. Modern chemotherapeutic options for malaria. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:242-50.
22. Selvaag E. Skin depigmentation due to antimalarial prophylaxis with chloroquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:683.
23. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-82.
24. Schiemann R, Coulaud JP, Bouchaud O. Seizures after antimalarial medication in previously healthy persons. *J Travel Med.* 2000;7:155-6.
25. Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, Magnaval JF. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann Pharmacother.* 2004;38:383-8.
26. Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res.* 2003;90Suppl1:49-52.
27. Molina JM, Tournier M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, et al. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 090 Study Group. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1963-9.
28. Touze JE, Fourcade L, Peyron F, Heno P, Deharo JC. Is halofantrine still advisable in malaria attacks? *Ann Trop Med Parasitol.* 1997;91:867-73.
29. Burnham G, Mebrahtu T. The delivery of ivermectin (Mectizan). *Trop Med Int Health.* 2004;9:A26-44.
30. Croft A, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *BMJ.* 1997;315:1412-6.
31. More B, Bhatt H, Kukreja V, Ainapure SS. Miltefosine: great expectations against visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med.* 2003;49:101-3.
32. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol.* 2006;25:471-9.
33. White CA Jr. Nitazoxanide: a new broad spectrum antiparasitic agent. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:43-9.
34. Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies. *Am Fam Physician.* 2004;69:341-8.
35. Cioli D, Pica-Mattocchia L. Pica-Mattocchia. Praziquantel. *Parasitol Res.* 2003;90:S3-9.
36. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1336-45.
37. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:402-15.
38. Price RN, Dorsey G, Ashley EA, Barnes KI, Baird JK, d'Alessandro U, et al. World Antimalarial Resistance Network I: clinical efficacy of antimalarial drugs. *Malar J.* 2007;6:119.
39. Docampo R, Moreno SNJ. Current chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res.* 2003;90:S10-3.
40. Caminal Montero L, Fernández Fernández C, de Quiros JF, Parra F. Tratamiento de la fascioliasis humana con triclabendazol. *Rev Clin Esp.* 1999;199:333-5.

Páginas web

- www.medletter.com/freedocs/parasitic.pdf
- www.merck.com/mmhe/sec17/ch196/ch196a.html
- www.rxlist.com



Profilaxis de las infecciones en viajeros internacionales

E. Pisos-Álamo^{a,b}, E. Espinosa Vega^c, A. Muro^d y J.L. Pérez-Arellano^{a,b}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cServicio de Sanidad Exterior. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

Los seres humanos han viajado desde el inicio de las civilizaciones, exponiéndose a las características diferentes del entorno en lo que respecta a múltiples variaciones tanto en los aspectos físicos (temperatura, humedad, altura), químicos (tóxicos ambientales, deficiencias vitamínicas) o biológicos (virus, bacterias, hongos o parásitos). Sin embargo, los medios de transporte no permitieron, hasta los años 50 del siglo pasado, que el número de viajeros internacionales comenzara a ser cuantificable. Desde esas fechas y hasta la actualidad, el número de viajeros internacionales, incluyendo países en vías de desarrollo, se ha incrementado notablemente. Este hecho ha condicionado la necesidad de establecer medidas preventivas para disminuir la incidencia de enfermedades importadas. Aunque las principales enfermedades relacionadas con los viajes son de causa infecciosa, en este protocolo también incluiremos otras medidas útiles en la prevención global de problemas relacionados con los viajes internacionales.

Desde un punto de vista práctico, las medidas preventivas para el viajero internacional son de tres tipos: normas y consejos generales, inmunoprofilaxis (vacunaciones) y quimioprofilaxis antimálarica. Estas medidas tienen una cadencia temporal diferente. Así, varios tipos de normas y consejos, las vacunaciones y la quimioprofilaxis antipalúdica deben realizarse previamente al viaje. Un segundo tipo de medidas se relacionan directamente con el medio de transporte empleado en el viaje. En tercer lugar, es esencial adoptar precauciones en el destino relacionadas con las formas de transmisión de enfermedades infecciosas concretas. Finalmente, deben indicarse algunas recomendaciones al viajero que regresa.

Estructuraremos este protocolo en cuatro bloques principales: la historia clínica dirigida, las normas y consejos generales, las vacunaciones recomendables y la quimioprofilaxis antimalárica.

Historia clínica previa al viaje

La realización de una breve historia clínica dirigida es esencial para efectuar correctamente la profilaxis de enfermedades en el viajero (fig. 1). En esta historia se incluirán varios aspectos de interés: datos de filiación, características del viaje, hábitos y antecedentes epidemiológicos, antecedentes patológicos e historia de vacunaciones previas y quimioprofilaxis.

Los datos de filiación esenciales son la *edad* (ya que determinadas vacunas o fármacos antipalúdicos presentan limitaciones o contraindicaciones en edades extremas), la fecha exacta de nacimiento (por ejemplo, en personas nacidas entre 1967 y 1976 en España es recomendable la vacuna frente al sarampión si no existe evidencia de haberlo padecido) y el sexo (específicamente la posibilidad de embar-

zo). Otros aspectos de interés en este apartado son el estado civil, la profesión, la dirección del usuario y un teléfono de contacto.

En cuanto a las características del viaje es muy importante conocer el país o países de destino de la forma más concreta posible (ya que el riesgo de determinadas enfermedades depende de este aspecto), la zona concreta del país (por ejemplo, no hay malaria por encima de alturas superiores a 2.500 metros ni mal de altura por debajo de los mismos), el recorrido exacto (ya que la realización de escalas puede condicionar modificaciones en las recomendaciones), el motivo y duración del viaje (siendo, en general, más frecuentes las enfermedades en viajes prolongados, viajes de cooperación o en VFR [*visiting friends and relatives*]) y la fecha de inicio (esencial en la planificación de vacunaciones y quimioprofilaxis). Otro aspecto importante es el *medio de transporte* utilizado (avión, bar-

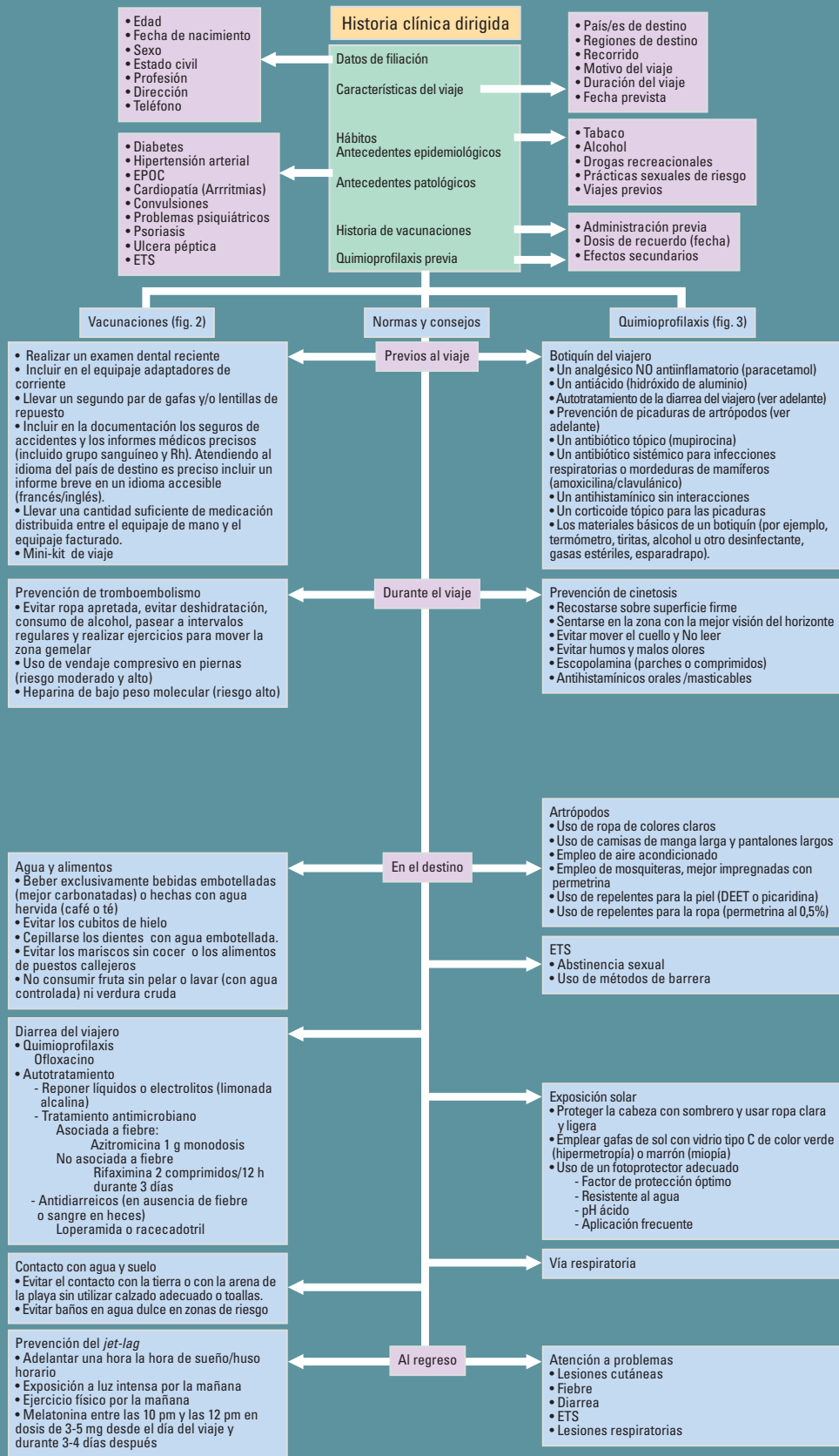


Fig. 1. Normas y consejos generales en el viajero que parte.

DEET: dietiltoluanida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETS: enfermedad de transmisión sexual.

co, bicicleta) ya que algunas entidades se asocian de forma característica a ellos (por ejemplo, infección por norovirus y viajes en crucero).

Un tercer aspecto que debe considerarse en la evaluación previa al viaje es el referido a los hábitos y antecedentes epidemiológicos. Así, por ejemplo, en personas que consumen hachís el empleo de mefloquina puede ocasionar alteraciones psicológicas graves. Por otro lado, la existencia de prácticas sexuales de riesgo indica la necesidad de vacunación frente a la hepatitis B. Finalmente, la historia de viajes previos permitirá conocer la vacunación y/o quimioprofilaxis previa.

En los antecedentes patológicos deberá considerarse la presencia de enfermedades de elevada prevalencia como la diabetes, la hipertensión arterial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los pacientes deberán llevar consigo un informe de la enfermedad y su tratamiento y una cantidad suficiente de la medicación, indicándose las modificaciones de la misma (por ejemplo, de insulina durante el viaje). Además, deberá interrogarse acerca de antecedentes de arritmia, fármacos antiarrítmicos o problemas psiquiátricos (que contraindican el empleo de mefloquina), psoriasis o úlcus gástrico (que contraindican el uso de cloroquina) o convulsiones (que contraindican el empleo de cloroquina o mefloquina). Finalmente el antecedente de enfermedades de transmisión sexual (ETS) indica la necesidad de vacunación frente al virus B de la hepatitis.

Normas y consejos generales

En la figura 1 se indican las principales normas y consejos útiles en la prevención de las enfermedades adquiridas durante el viaje¹⁻⁴.

Entre los consejos previos al viaje se incluyen unas medidas generales, entre las que destacamos la realización de un examen dental reciente (para evitar problemas relacionados con los cambios de presión en viajes en avión y la necesidad de consultas odontológicas en el destino, con el riesgo de transmisión de infecciones) y el empleo de un mini-botiquín para el tratamiento de problemas menores que son frecuentes en el viaje (paracetamol, antiácidos, hipnóticos, taponés óticos y antifaz). Por otro lado, es esencial recomendar al viajero la necesidad de incluir en el equipaje un botiquín básico⁵.

La prevención de enfermedades relacionadas con los diferentes medios de transporte durante el viaje incluye, aunque de forma no exclusiva, dos aspectos básicos: la prevención del tromboembolismo pulmonar (básicamente en los viajes en avión)⁶ y la profilaxis de la cinetosis (principalmente en los viajes en barco).

Las medidas destinadas a prevenir las infecciones en el lugar de destino se indican de forma detallada en la figura 1.

Por último, tras regresar de un viaje internacional, es preciso indicar al usuario las medidas necesarias para evitar el *jet lag*⁷ e indicarle la necesidad de consultar con un servicio especializado si presenta algún nuevo problema médico potencialmente relacionado con el viaje.

Vacunaciones en el viajero internacional

Es tradicional clasificar las vacunas empleadas en los viajeros internacionales⁸ en tres grupos diferentes: obligatorias, recomendables y propias de la edad adulta (fig. 2). Uno de los aspectos más importantes en este contexto es la distribución geográfica de la enfermedad⁹.

Las vacunaciones obligatorias son aquellas que pueden ser requeridas por las autoridades de diversos países para autorizar la entrada en el mismo. En la actualidad las dos únicas vacunas consideradas obligatorias son la de fiebre amarilla en algunos países y la antimeningocócica en los viajeros a La Meca (Arabia Saudita) durante la peregrinación religiosa (Hajj). En un segundo apartado están las vacunaciones recomendables. Aunque a menudo el concepto “recomendable” es interpretado como optativo, estas vacunas son muy importantes en la prevención de enfermedades infecciosas, de tal forma que deberían recalificarse como “recomendadas”. A su vez, pueden ser clasificadas en dos grupos principales: de empleo frecuente en los viajeros y de empleo limitado en viajeros con riesgos específicos. En el primer grupo se incluyen las vacunas frente a la hepatitis A y B, la fiebre tifoidea y la enfermedad meningocócica (en otras circunstancias diferentes de las mencionadas previamente). Sin embargo, son de empleo más limitado la vacuna antirrábica, frente al virus de la encefalitis japonesa y frente a la encefalitis transmitida por garrapatas. Finalmente, debe considerarse el empleo de las vacunaciones propias de la edad adulta. La práctica de un viaje internacional puede y debe emplearse para actualizar el calendario vacunal del adulto, administrando las dosis de recuerdo (o la primovacuna si es preciso) de la vacunación antitetánica-antidiftérica y aplicar, cuando proceda, la vacunación antigripal y antineumocócica. También en este contexto deberá aplicarse, si es precisa, la vacunación o revacunación frente a la poliomieltitis y la triple vírica (frente al sarampión, rubéola y parotiditis). Este último apartado no será considerado en este protocolo.

Quimioprofilaxis antimalárica

Además de las medidas generales señaladas previamente en la figura 1, la prevención de la malaria en los viajes requiere la utilización de fármacos (fig. 3). En la actualidad los principales fármacos disponibles son cloroquina, mefloquina, atovaquona-proguanil y doxiciclina. El empleo de cloroquina-proguanil está restringido a la mujer embarazada que viaje a un área con riesgo de paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.

El adecuado uso de la quimioprofilaxis antimalárica requiere la consideración de varios aspectos¹⁰: país y zona del lugar visitado⁹, duración y tipo del viaje, características fisiológicas (por ejemplo, infancia o embarazo), enfermedades previas (por ejemplo, arritmias, convulsiones, antecedentes psiquiátricos, psoriasis, úlcus péptico) o efectos secundarios tras su administración previa). Una descripción más ampliada de las características de estos fármacos y su posología se incluye en la actualización sobre la malaria de esta unidad temática.

Prevención de enfermedades importadas

Vacunaciones

Normas y consejos (fig. 1)

Tipo	Componente activo	Vía y dosis	Protección	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Fiebre amarilla*	Virus atenuado	Dosis única (0,5 ml) Vía subcutánea	10 años	Frecuentes: síndrome gripal Raros y graves** Síndrome neurológico Síndrome viscerotrópico	Embarazo Niños < 4 meses Alergia al huevo Inmunodepresión
Meningococo*	Polisacáridos capsulares de <i>N. meningitidis</i> grupos A, C, Y, W135	Dosis única (0,5 ml) vía IM	4-5 años	Escasos y locales (dolor)	Hipersensibilidad en dosis previas
Hepatitis A	Virus inactivados	Vía IM 2 dosis: inicial y entre 6 y 12 meses ≤ 18 años. Dosis simple > 18 años. Dosis doble	Toda la vida	Escasos y locales (dolor)	Hipersensibilidad en dosis previas
Fiebre tifoidea	Cepa Thy21a atenuada de <i>Salmonella typhi</i>	Vía oral (1 cada 48 horas) x 3 dosis	3 años	Escasos y locales (náuseas)	Niños < 6 años Embarazo Inmunodeprimidos Uso concomitante de mefloquina o antibióticos
	Antígenos capsulares (Vi) purificados	Dosis única (0,5 ml) vía IM	2 años	Escasos y locales (dolor)	Niños < 2 años Hipersensibilidad en dosis previas
Hepatitis B	Proteínas de HBsAg	Vía IM en pauta acelerada: días 0, 7 y 21 con recuerdo al año	Toda la vida	Escasos y locales (dolor)	Hipersensibilidad en dosis previas
Encefalitis japonesa***	Virus cultivados en células Vero e inactivados	Vía IM en 2 dosis: días 0 y 28	Pendiente de evaluar	Escasos tanto locales (dolor) como sistémicos (cefalea, mialgias)	Edad < 18 años Hipersensibilidad en dosis previas
Encefalitis por garrapatas	Virus cultivados en embrión de pollo e inactivados	Vía IM en pauta acelerada: días 0, 7 y 21	3 años	Escasos tanto locales (dolor) como sistémicos (cefalea, mialgias)	Alergia al huevo Hipersensibilidad en dosis previas
Rabia	Virus cultivados en células humanas e inactivadas	Vía IM. Tres dosis: días 0, 7 y entre 21 y 28	Variable (requiere serología)	Frecuentes tanto locales (dolor) como sistémicos (cefalea, mialgias)	Hipersensibilidad en dosis previas



PROTOSCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 2. Vacunaciones en el viajero internacional.

*Vacunaciones obligatorias (en el caso de la meningitis meningocócica en viajeros a La Meca durante el Hajj).

**El síndrome neurológico es más frecuente en niños y el viscerotrópico en ancianos e inmunodeprimidos.

***Vacuna actual (Ixiaro®) no confundir con vacuna previa (JEVax®).

IM: intramuscular.

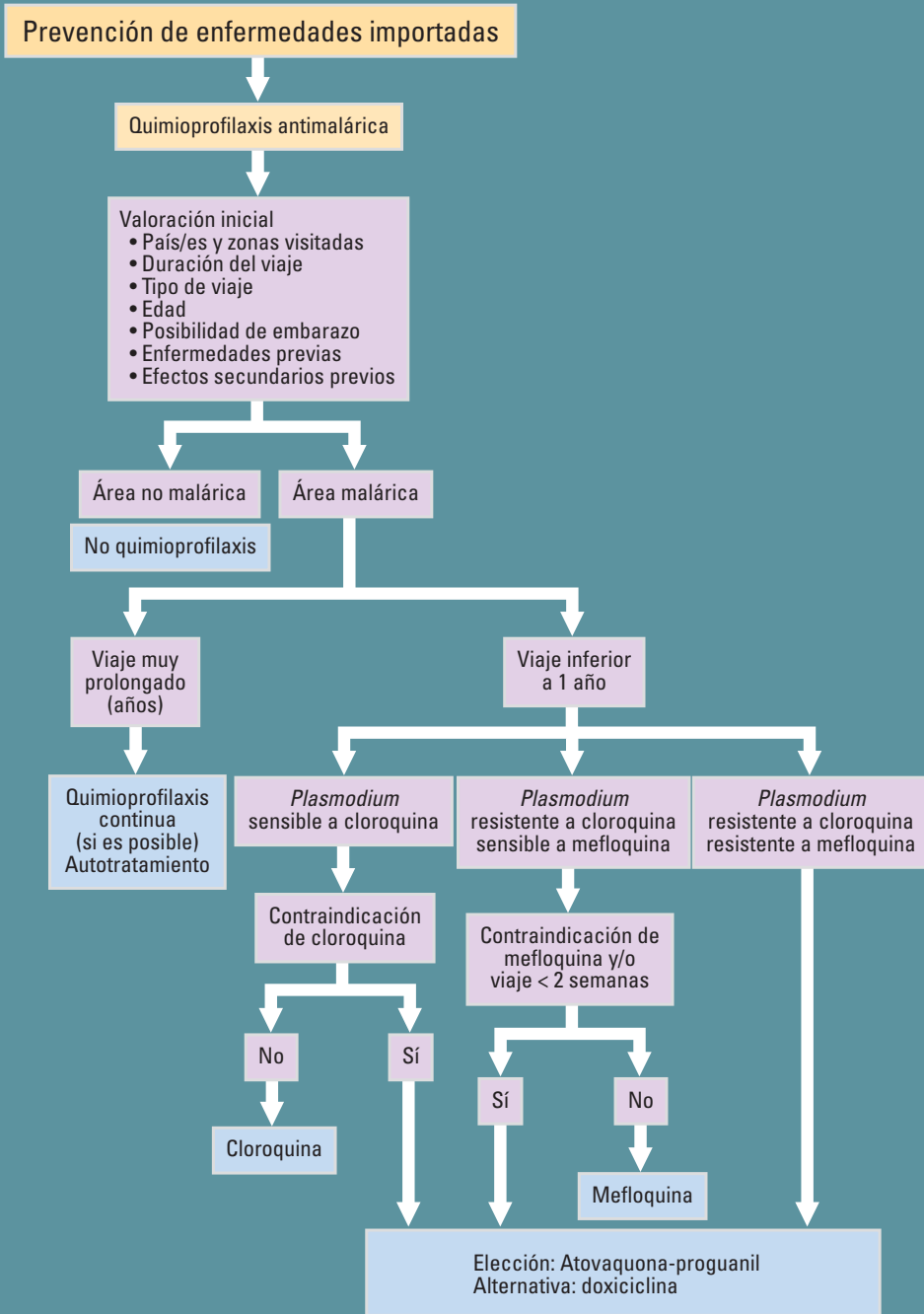


Fig. 3. Quimioprofilaxis antimalárica en el viajero.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Blair DC. A week in the life of a travel clinic. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:650-73.
2. ●● Virk A. Medical advice for international travel. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:831-40.

3. ● Zuckerman JN. Travel medicine. *BMJ.* 2002;325:260-4.
4. ●● Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43:1499-539.
5. Harper LA, Bettinger J, Dismukes R, Kozarsky PE. Evaluation of the Coca-Cola company travel health kit. *J Travel Med.* 2002;9:244-6.
6. ● Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial flights. *Lancet.* 2009;373(9680):2067-77.
7. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet.* 2007;369:1117-29.
8. ●● Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. *J Travel Med.* 2005;12:26-35.
9. ●● <http://www.who.int/ith/en/>
10. ●● Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI. Prevention of malaria in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:139-49.



Protocolo de evaluación clínica y tratamiento de la diarrea importada

E. Pisos-Álamo^{a,b}, J.E. Losa-García^c, A. Muro^d y J.L. Pérez-Arellano^{a,b}

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ²Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ³Sección de Enfermedades Infecciosas. Unidad de Medicina Interna. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España. ⁴Laboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Concepto

El término infección o enfermedad importada hace referencia a aquellos procesos patológicos que se adquieren en lugares donde son más o menos frecuentes y se diagnostican y se tratan en zonas donde no existen o son muy raros. En la práctica, los dos colectivos en los que se describen estas enfermedades son los viajeros internacionales y los inmigrantes. Aunque aparentemente resulta sencillo diferenciar ambas situaciones (infecciones en viajeros internacionales y en inmigrantes de áreas en vías de desarrollo), no siempre es así. Por ejemplo, en un viajero que resida durante mucho tiempo en una región tropical, el perfil de infecciones es más similar al del inmigrante. Por el contrario, en inmigrantes que residen en España durante mucho tiempo y viajan de nuevo a su país de origen (*visiting friends and relatives* [VFR]), a su regreso pueden presentar infecciones similares, aunque con algunas diferencias a las del viajero autóctono¹.

La clasificación de las enfermedades en estos colectivos se puede realizar atendiendo a uno o varios de los siguientes criterios: viajeros o inmigrantes, manifestaciones clínicas principales (aisladas o asociadas), paciente inmunocompetente o inmunodeprimido y enfermedad autóctona o importada. En este y otros protocolos clínicos de esta unidad temática integraremos estos criterios partiendo del dato clínico o biológico fundamental.

Diarrea importada

A diferencia de otros síndromes de la patología importada, en presencia de diarrea, el dato inicial para el diagnóstico diferencial es la existencia o no de una situación de inmunodepresión (fig. 1). En el paciente inmunodeprimido (principalmente en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])² puede aparecer diarrea por cuatro mecanismos diferentes: por las mismas causas que en la población autóctona siendo, en general, más frecuentes y/o complicadas al alterar la inmunodepresión los mecanismos defensivos del hospedador; por el propio agente causal (afectación directa por el VIH); por los fármacos utilizados en el tratamiento causal (varios antirretrovirales se asocian a la diarrea, particu-

larmente ritonavir) o de complicaciones infecciosas o coinfecciones y por infecciones oportunistas. Particularmente, en el contexto de la infección por el VIH, se ha relacionado el recuento de CD4 con infecciones por agentes causales específicos (fig 1). Lógicamente este planteamiento es similar, con algunos matices, tanto en el viajero como en el inmigrante.

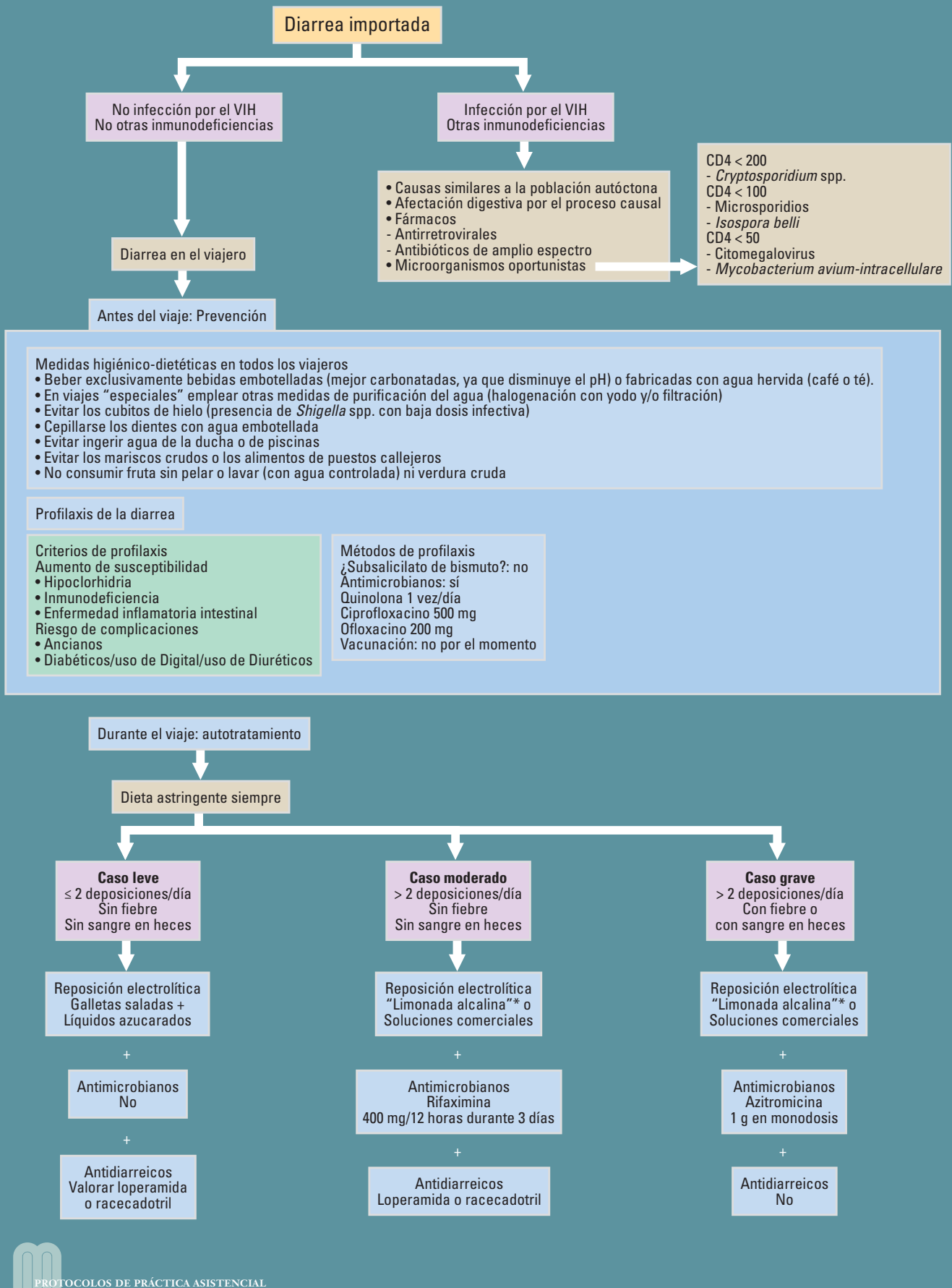
Sin embargo, en el sujeto inmunocompetente, la presencia de diarrea importada es excepcional en el inmigrante, siendo mucho más habitual en este contexto la presencia de estreñimiento. Por ello, en el resto del artículo nos referiremos exclusivamente a la diarrea en el viajero.

Diarrea en el viajero

Aunque no existe una definición estricta, se denomina diarrea “en” el viajero a la aparición de tres o más deposiciones diarias o a una alteración en el hábito intestinal (menos de 3 deposiciones diarias) asociada a alguna de las siguientes alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, retortijones, flatulencia o alteraciones orgánolepticas de las heces) que aparece en personas que viajan desde países desarrollados a áreas menos desarrolladas. En el viajero internacional la aparición de diarrea es muy frecuente y se presenta en dos contextos relacionados, aunque diferentes: la diarrea durante el viaje (a menudo descrita como diarrea “del” viajero) y la diarrea que aparece al regreso del viaje.

Diarrea durante el viaje (diarrea del viajero)

De forma global, se considera que un 20-50% de los viajeros a países en vías de desarrollo presentan diarrea, lo que supone que aproximadamente 11 millones de personas presentan este problema³. En general, este aparece poco tiempo después de la llegada (2-3 días), la duración es corta (3-5 días) y la evolución favorable³. Sin embargo, las consecuencias negativas son importantes, ya que hasta un 40% deben modificar las actividades planificadas, un 20% de los pacientes deben permanecer en reposo 1-2 días y hasta un 1% deben ingresar en un hospital³. Por otro lado, hasta en un 5-10% de los viajeros que presentan diarrea durante el viaje este cuadro persiste más de 15 días³ (ver epígrafe posterior).



Medidas higiénico-dietéticas en todos los viajeros

- Beber exclusivamente bebidas embotelladas (mejor carbonatadas, ya que disminuye el pH) o fabricadas con agua hervida (café o té).
- En viajes "especiales" emplear otras medidas de purificación del agua (halogenación con yodo y/o filtración)
- Evitar los cubitos de hielo (presencia de *Shigella* spp. con baja dosis infectiva)
- Cepillarse los dientes con agua embotellada
- Evitar ingerir agua de la ducha o de piscinas
- Evitar los mariscos crudos o los alimentos de puestos callejeros
- No consumir fruta sin pelar o lavar (con agua controlada) ni verdura cruda

Profilaxis de la diarrea

Criterios de profilaxis

- Aumento de susceptibilidad
- Hipoclorhidria
- Inmunodeficiencia
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Riesgo de complicaciones
- Ancianos
- Diabéticos/uso de Digital/uso de Diuréticos

Métodos de profilaxis

¿Subsalicilato de bismuto?: no

Antimicrobianos: sí

Quinolona 1 vez/día

Ciprofloxacino 500 mg

Ofloxacino 200 mg

Vacunación: no por el momento

Caso leve

≤ 2 deposiciones/día
Sin fiebre
Sin sangre en heces

Reposición electrolítica
Galletas saladas +
Líquidos azucarados

+

Antimicrobianos
No

+

Antidiarreicos
Valorar loperamida
o racecadotril

Caso moderado

> 2 deposiciones/día
Sin fiebre
Sin sangre en heces

Reposición electrolítica
"Limonada alcalina"* o
Soluciones comerciales

+

Antimicrobianos
Rifaximina
400 mg/12 horas durante 3 días

+

Antidiarreicos
Loperamida o racecadotril

Caso grave

> 2 deposiciones/día
Con fiebre o
con sangre en heces

Reposición electrolítica
"Limonada alcalina"* o
Soluciones comerciales

+

Antimicrobianos
Azitromicina
1 g en monodosis

+

Antidiarreicos
No



Fig. 1. Actitud general en la diarrea importada.

*Fórmula de la limonada alcalina: 1 litro de agua hervida o embotellada más el zumo de 2 limones, 2 cucharadas de azúcar, una punta de cuchillo de sal y una punta de cuchillo de bicarbonato.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En muchos estudios, el perfil etiológico de la diarrea del viajero incluye tres grupos principales. Aproximadamente en un tercio de los pacientes el agente etiológico es *Escherichia coli* enterotoxigénica, en otro tercio no se detecta ningún agente causal y en el tercio restante se detectan otros agentes causales, existiendo diferencias importantes de acuerdo a las características geográficas del viaje⁴.

Por los datos mencionados, es razonable inferir que uno de los aspectos esenciales en la diarrea del viajero es su prevención (cuando sea posible) y en aquellos en los que aparezca las instrucciones para su autotratamiento^{5,6}.

Prevención

En lo que respecta a la prevención, es preciso indicar a los viajeros una serie de normas y consejos (fig. 1) para evitar este problema (así como la transmisión de otras enfermedades por vía digestiva). La efectividad de las mismas es muy variable, pero en casos seleccionados pueden lograr el objetivo propuesto. En cuanto a la quimioprofilaxis, existen dos posibilidades teóricas: el uso de subsalicilato de bismuto (no antibiótico) y el empleo de antimicrobianos (fig. 1). El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®) es empleado frecuentemente en países anglosajones en la prevención de este síndrome. Sin embargo, los datos bibliográficos no sustentan su efectividad ya que confiere una tasa de protección inferior al 65%, no debe utilizarse más allá de tres semanas, debe administrarse cada 6 horas (tanto en forma de suspensión como tabletas), presenta efectos secundarios indeseables, aunque no graves como la pigmentación lingual o el estreñimiento y está contraindicado en personas con procesos frecuentes (gota), uso de anticoagulantes o antidiabéticos orales, niños y personas con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Con relación al uso de antimicrobianos, los datos sustentan claramente el empleo de quinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino) exclusivamente en las circunstancias indicadas en la figura 1. Teniendo en cuenta el coste y la ausencia de interacciones con la cafeína o teofilina, el uso de ofloxacino debe ser considerado como primera opción. Finalmente, el empleo de vacunas dirigidas frente al principal agente causal de la diarrea del viajero (*E. coli* enterotoxigénica) es un aspecto prometedor, aunque en la actualidad preliminar.

Autotratamiento

En el viajero que no es capaz de seguir las normas mencionadas y/o que no presenta indicaciones para la quimioprofilaxis antibiótica, es esencial detallar la conducta a seguir si aparece diarrea durante el viaje^{7,8}. Evidentemente, en todos los casos se recomendará una dieta astringente. Atendiendo a las características de la diarrea, el esquema de autotratamiento difiere tanto en la forma de reposición hidroelectrolítica, como en el empleo de antimicrobianos y el uso de antidiarreicos. Evidentemente, la persistencia o empeoramiento de los síntomas deberá llevar a una consulta médica reglada.

Diarrea al regreso del viaje

De forma convencional puede clasificarse la diarrea que aparece al regreso de un viaje en dos grupos, aguda y persistente, atendiendo a la duración de la misma⁹.

Diarrea aguda

La diarrea aguda es aquella cuya duración es inferior a dos semanas. En este contexto, la presencia o no de fiebre y/o sangre en las heces puede establecer una primera aproximación diagnóstica como se indica en la figura 2. En presencia de diarrea aguda es obligada la realización de un protocolo diagnóstico que incluye, además de una adecuada anamnesis y exploración física, varios exámenes complementarios. En este sentido, nunca debe olvidarse realizar pruebas para la detección de malaria (si el viaje se ha realizado a áreas endémicas) y hemocultivos (si el paciente presenta fiebre). Respecto a los exámenes complementarios, deberá efectuarse un estudio microscópico directo de las heces que permitirá visualizar formas móviles de parásitos y detectar la presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (que indican un proceso invasivo). Una opción alternativa para evaluar la presencia de leucocitos en heces es una prueba rápida que detecta la presencia de lactoferrina (por ejemplo, Leuco-Test®). Debe realizarse además un coprocultivo empleando medios y condiciones de cultivo que permitan la detección de las bacterias más frecuentemente relacionadas (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio* spp.). En presencia de heces sanguinolentas es importante la detección de la shigatoxina de *E. coli* O157:H7. Aunque menos frecuentes en este contexto que en el de la diarrea persistente se debe realizar un estudio coproparasitario (por triplicado) y realizar tinciones específicas que permitan la visualización de los principales protozoos responsables. También es útil la detección de antígenos protozoarios que aumenta la sensibilidad del estudio microscópico. Un aspecto básico en el tratamiento de la diarrea es la reposición hidroelectrolítica que se efectuará siguiendo los principios mencionados previamente. Por otro lado, el empleo de fármacos dependerá de la gravedad e intensidad de los síntomas. En casos leves es preferible esperar a los resultados de las pruebas diagnósticas y efectuar un tratamiento etiológico. En casos graves puede realizarse un tratamiento empírico, siendo el antimicrobiano de elección azitromicina. De acuerdo con el país de destino puede añadirse un nitroimidazol (que incluye en su espectro *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*). Es preciso señalar que otros protozoos menos frecuentes no son sensibles a esta pauta terapéutica (por ejemplo, el tratamiento de elección de la infección por *Cyclospora cayetanensis* debe realizarse con cotrimoxazol).

Diarrea persistente

Es aquella cuya duración es superior a dos semanas. Las causas de esta situación son diferentes (fig. 3) e incluyen cuatro grupos principales. Las causas infecciosas son principalmente las protozoosis, mientras que las bacterias revisten una importancia menor. Tiene interés señalar la posibilidad de infección por *Clostridium difficile* en pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo. También es posible la presencia de diarrea persistente como fenómeno transitorio debido a la deficiencia de disacaridasas secundario a una diarrea aguda y al consumo de leche o derivados que perpetúa el problema. Aunque infrecuente, es posible que enfermedades no infecciosas (por ejemplo, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria crónica intestinal o neoplasias di-

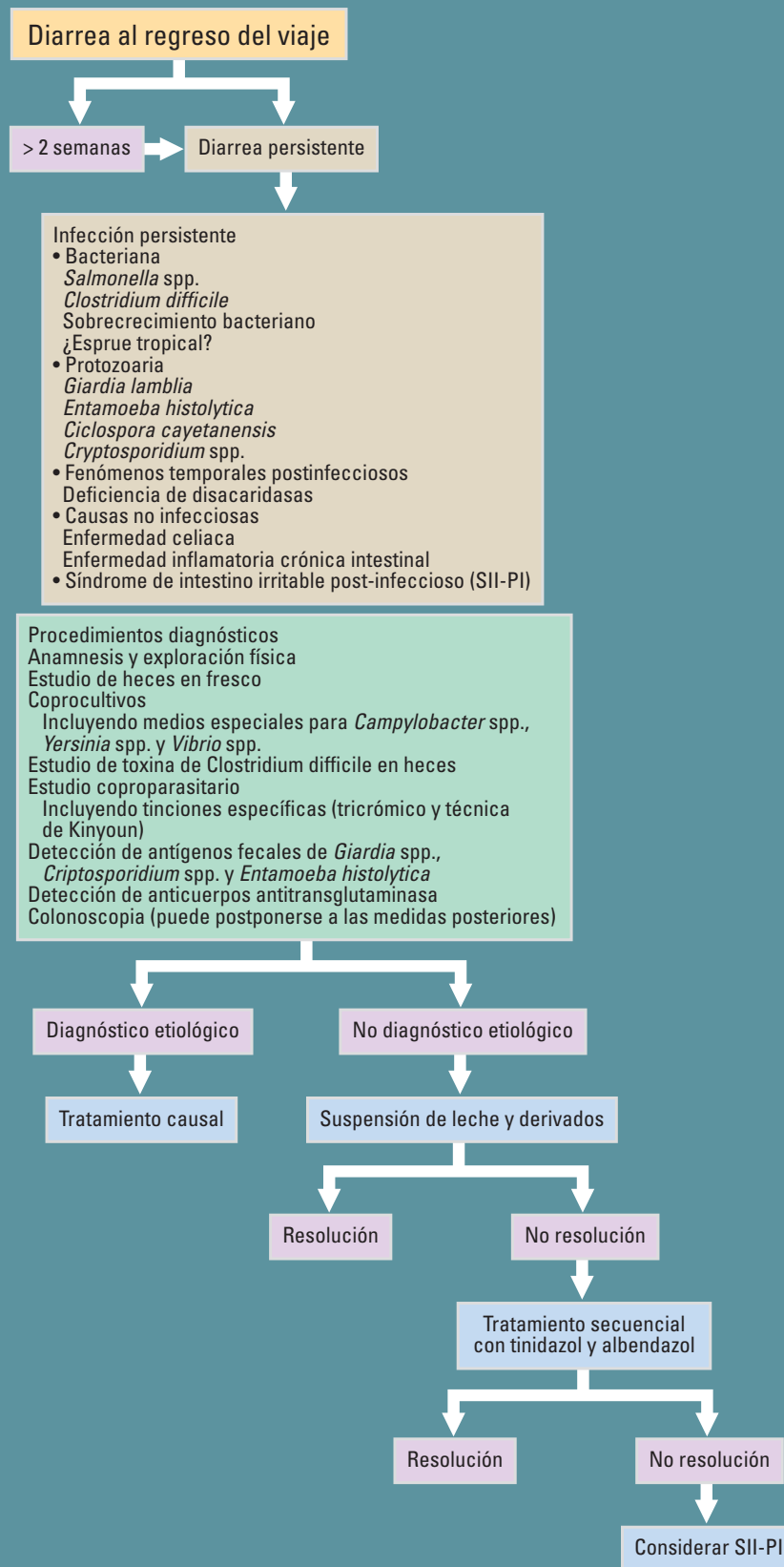


Fig. 3. Actitud en el paciente con diarrea persistente al regreso del viaje.

SII-PI: síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

gestivas) se manifiesten por primera vez vinculadas con el viaje. Finalmente, también se ha identificado un síndrome de intestino irritable post-infeccioso relacionado con la diarrea del viajero, aunque su patogenia y manejo no son bien conocidos en la actualidad¹⁰. El diagnóstico de una diarrea persistente al regreso del viaje incluye muchas de las pruebas mencionadas en la diarrea aguda. En este contexto, no está indicada la realización de hemocultivos, pruebas de detección de malaria o detección de shigatoxina, y es mucho menos útil el coprocultivo. Sin embargo, está indicada la detección de toxina de *Clostridium difficile*, así como la evaluación de anticuerpos antitransglutaminasa y, eventualmente, la realización de endoscopias digestivas. El tratamiento de esta situación se basa inicialmente en los estudios etiológicos. Si no se llega a un diagnóstico concreto está indicado suspender durante unas semanas el consumo de leche y derivados observando la respuesta. Si no desaparece la diarrea, el siguiente paso consiste en administrar antiparasitarios, inicialmente tinidazol (2 g al día durante 3 días) y si no hay respuesta albendazol (400 mg cada 12 horas durante 7 días). En ausencia de respuesta, el diagnóstico más probable es un síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ✓ Pérez Arellano JL, Ternavasio de la Vega HG, Carranza Rodríguez C, Pisos Álamo, Hernández Cabrera M, Mateos Rodríguez F. Infecciones importadas por inmigrantes que regresan a su país para visitar a amigos y familiares. Una situación frecuente. *Emergencias*. 2008;4:23-5.
2. ✓ Bhdelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med*. 2007;120:574-80.
3. ✓ ● Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye FJ. Traveller's diarrhoea. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:349-60.
4. ✓ Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:609-14.
5. Gascon J. Profilaxis de la diarrea del viajero. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:447-9.
6. ✓ ●● DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, et al. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16:149-60.
7. ✓ ●● DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, et al. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16:161-71.
8. ✓ ●● Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1007-14.
9. ✓ Schwartz E, Connor BA. Approach to patients with post-travel diarrhea. En: Schwartz E, editor. *Tropical diseases in travelers*. 1.ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 361-9.
10. Ilnyckyj A, Balachandra B, Elliott L, Choudhri S, Duerksen DR. Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:596-9.



Protocolo de actuación clínica en la fiebre importada

M. Hernández-Cabrera^{a,b}, H.G. Ternavasio-de-la-Vega^c, A. Muro^d y J.L. Pérez-Arellano^{a,b}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cServicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

^dLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Fiebre importada

En España, en donde la determinación de la temperatura en el adulto se realiza en la axila, se define fiebre como la elevación de la temperatura igual o superior a 38° C. En todo paciente con fiebre es preciso (y sencillo) considerar en la anamnesis inicial la presencia de viajes internacionales o una procedencia de países en vías de desarrollo (fig. 1). Por otro lado, en la anamnesis y exploración física es básico identificar en los pacientes con posible fiebre importada la presencia de un foco aparente de infección, lo que permitirá una adecuada clasificación inicial. En este protocolo únicamente se considerará la orientación inicial ante un paciente con fiebre sin datos localizadores. En tercer lugar, es importante, tanto en viajeros como en inmigrantes, evaluar la posibilidad de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras situaciones de inmunodeficiencia¹. En este contexto, la fiebre sin foco aparente presenta algunas peculiaridades²: es menos frecuente que en el individuo inmunocompetente; las causas importadas (tanto globalmente como específicamente la malaria) son menos frecuentes que en el inmunocompetente; dentro de las causas cosmopolitas destacan, como causa de fiebre, las infecciones respiratorias (y específicamente la tuberculosis, infección por *P. jiroveci* o histoplasmosis diseminada) y las enfermedades de transmisión sexual y por último, la tasa de hospitalización, la duración de hospitalización y la duración de la fiebre son mayores en los sujetos inmunodeprimidos.

Para finalizar este apartado es preciso señalar dos consideraciones: a) en el inmigrante con fiebre sin foco aparente y sin inmunodepresión evidente la primera posibilidad diagnóstica es una tuberculosis y b) el problema más frecuente y complejo es la fiebre en el viajero que regresa, sin focalidad aparente y sin inmunodepresión constatada.

Fiebre en el viajero sin focalidad aparente ni inmunodepresión constatada

La frecuencia de fiebre en el viajero que regresa depende de múltiples factores, aunque globalmente se estima entre un 2 y un 12%³⁻⁸.

Aproximadamente, la mitad de los casos de fiebre en el viajero corresponden a enfermedades similares a las de la población autóctona, en las que las circunstancias propias del viaje (por ejemplo, cambio de las condiciones climáticas, exposición a diferentes ecosistemas, dificultades de higiene, consumo de antimicrobianos, diferentes tipos de alimentación) facilitan el desarrollo de infecciones respiratorias, urinarias o digestivas.

Las causas “exóticas” comprenden el resto de los casos, siendo elevado el número de agentes causales. En general, dentro de estas causas exóticas se incluyen bacterias poco frecuentes en España (por ejemplo, *Salmonella typhi*, *Leptospira interrogans*, *Brucella* spp., rickettsiales, *Borrelia* spp.), virus (por ejemplo, virus A de la hepatitis, arbovirus), hongos (agentes de las micosis primarias) y parásitos, tanto protozoos (*Plasmodium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Leishmania* spp., *Trypanosoma* spp.) como helmintos.

Un aspecto que siempre debe tenerse en cuenta es que la presencia de fiebre no siempre indica una infección. A modo de ejemplo señalaremos el golpe de calor (infrecuente como enfermedad importada, pero posible durante el viaje), el tromboembolismo relacionado con los viajes prolongados (síndrome de la clase turista), las enfermedades autoinmunes desencadenadas por diferentes factores durante el viaje (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), las reacciones a fármacos y otros procesos no relacionados con el viaje⁹.

La elevada frecuencia, las manifestaciones polimorfas (por ejemplo, diarrea, tos, etc.) y la potencial gravedad de la malaria en un paciente que regresa de un área palúdica mantienen la vigencia del aforismo “*todo paciente procedente de un área endémica con fiebre tiene malaria hasta que no se demuestre lo contrario*”. De cualquier forma, también es preciso ser crítico con este diagnóstico, reevaluando minuciosamente el intervalo de tiempo entre la entrada en el área palúdica y la aparición de fiebre (es imposible este diagnóstico si la clínica aparece antes de 7 a 9 días tras la estancia en área endémica), las manifestaciones clínicas (por ejemplo, no aparece exantema en la malaria, excepto como reacción medicamentosa) y los métodos diagnósticos (por ejemplo, sin pruebas complementarias o con diagnósticos genéricos).

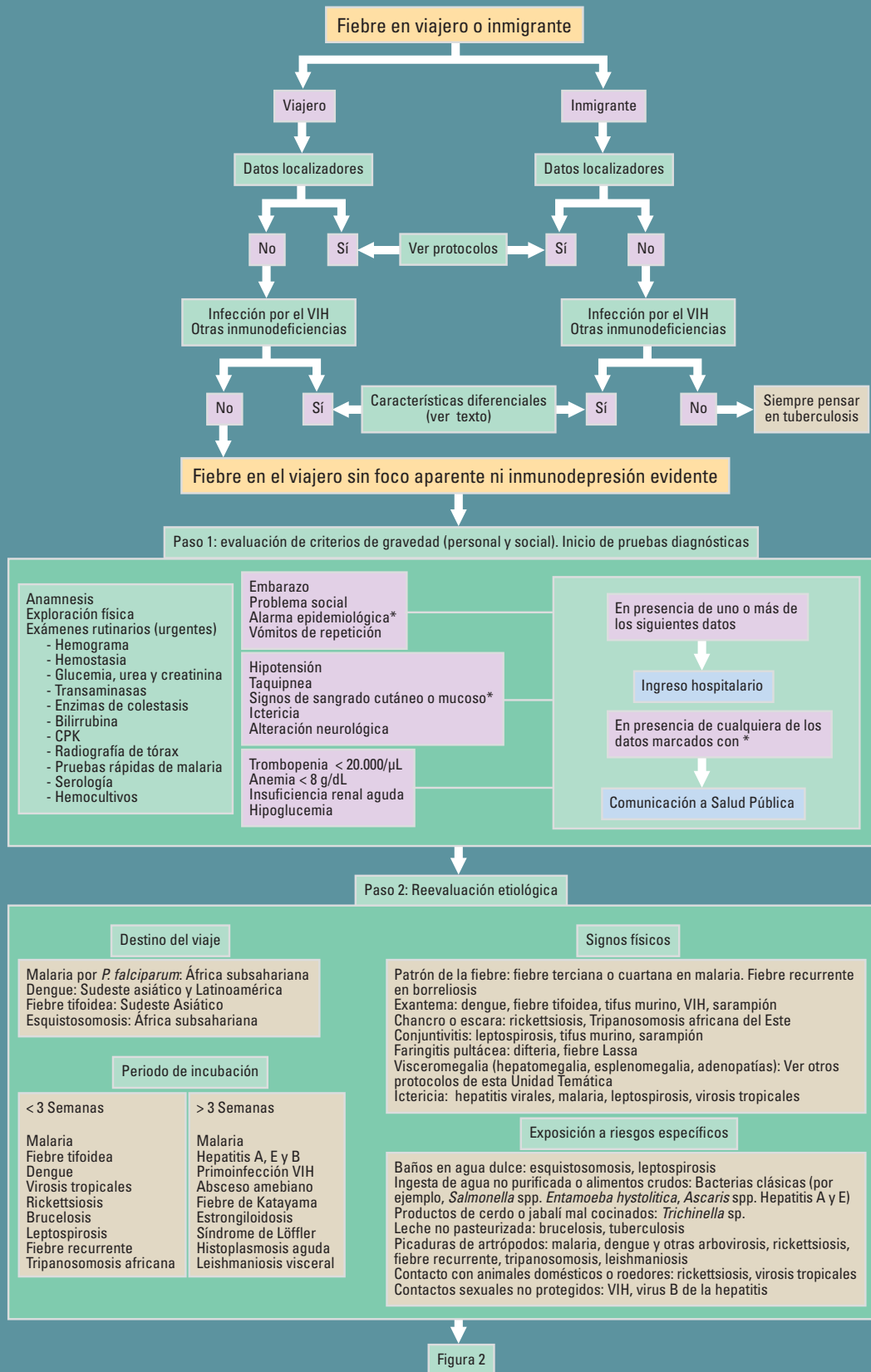


Fig. 1. Actitud inicial ante un paciente con fiebre importada.

CPK: creatinfosfocinasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

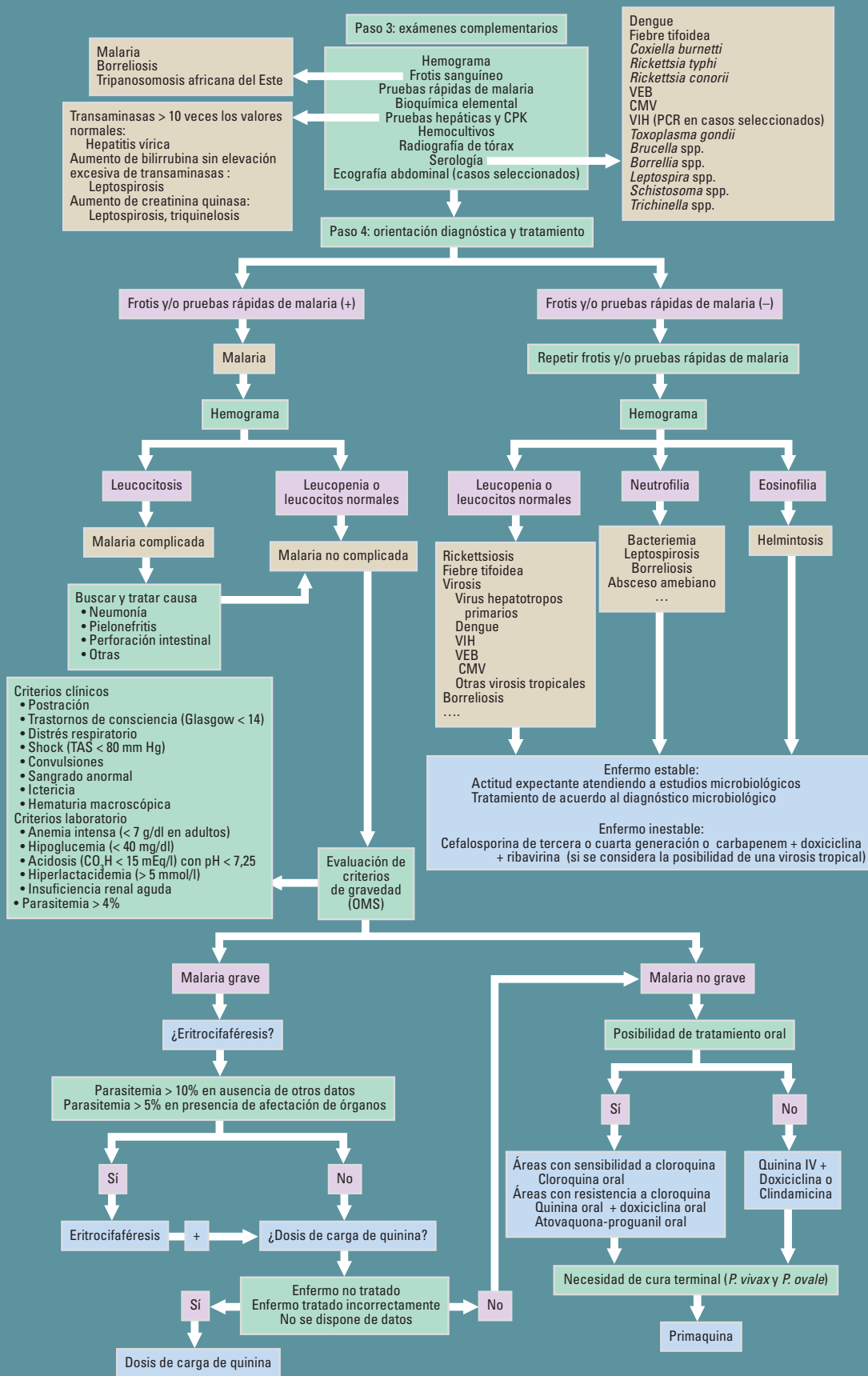


Fig. 2. Exámenes complementarios y manejo terapéutico en el paciente con fiebre importada.

CMV: citomegalovirus; IV: intravenoso; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TAS: tensión arterial sistólica; VEB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Criterios de hospitalización y riesgo de transmisión

La actitud general ante un paciente que presenta fiebre al regreso de un país exótico incluye una evaluación inicial de la necesidad de hospitalización y el posible riesgo de transmisión a la población autóctona (limitado a unas escasas virosis tropicales como el Ébola, Marburg, Lassa y Congo-Crimea) (fig. 1). Para ello, además de la evaluación clínica, se requieren varias pruebas complementarias urgentes.

Anamnesis y exploración física dirigidas

En un segundo nivel, debe realizarse una anamnesis detallada y una exploración física dirigida que permitirán una orientación inicial (fig. 1). En este aspecto, tiene especial interés incidir en cuatro aspectos resumidos en el acrónimo VISE (destino del viaje, periodo de incubación, signos físicos y exposición a riesgos específicos). En cuanto al destino del viaje, algunas infecciones son cosmopolitas, pero otras, como se indica en la figura 1 aparecen de forma característica en viajeros a áreas concretas. Con respecto al período de incubación, debe señalarse inicialmente la amplia variabilidad del mismo en infecciones concretas (por ejemplo, 3-60 días en la fiebre tifoidea). Por otro lado, en la mayoría de los casos es imposible conocer la fecha de exposición concreta. Por ello, se definen dos conceptos operativos: el tiempo mínimo de incubación, que comprendería desde el regreso hasta el inicio de la fiebre y el tiempo máximo que comprendería desde el inicio del viaje hasta el inicio de las manifestaciones clínicas. Con estas limitaciones, es útil diferenciar las infecciones que aparecen con un periodo de incubación mínimo de 3 semanas del resto, ya que este intervalo temporal permite excluir claramente las virosis tropicales (con excepción de las producidas por hantavirus) de otros procesos (fig. 1). En cuanto a los signos clínicos y a la exposición a riesgos específicos, en la figura 1 se indican algunos aspectos que permiten una orientación etiológica.

Pruebas complementarias

Es preciso realizar una serie de estudios complementarios para realizar el diagnóstico etiológico concreto. En la figura 2 se indica el protocolo básico, que debe ser matizado por los datos previos señalados. Dentro de estos estudios, los que poseen una mayor rentabilidad diagnóstica y orientadora inicial son el estudio del frotis sanguíneo, el hemograma y los hemocultivos. Por ello, en la figura 2 se indica un algoritmo de actuación de acuerdo a estos datos, así como algunas claves orientadoras.

Frotis de sangre periférica

De acuerdo con los datos mencionados, la prueba complementaria fundamental es el estudio del frotis sanguíneo com-

plementada con las pruebas rápidas de malaria. Es necesario insistir en que en presencia de bajas parasitemias pueden aparecer falsos negativos, por lo que siempre deberán repetirse antes de descartar esta protozoosis.

Hemograma

En presencia de malaria no complicada, el hemograma suele mostrar valores de leucocitos normales o leucopenia, por lo que la coexistencia de malaria y leucocitosis debe alertar acerca de una malaria complicada¹⁰. En la figura 2 se indica de forma esquemática el tratamiento de la malaria atendiendo a la presencia o no de criterios de gravedad, la posibilidad de administrar la medicación por vía oral, el área geográfica de adquisición y la necesidad de administrar primaquina para eliminar hipnozoitos. Una versión ampliada de este protocolo se incluye en la actualización 4. En ausencia comprobada de hemoparásitos, el hemograma puede orientar hacia determinado tipo de infecciones que deberán ser comprobadas mediante estudios específicos (fig. 2).

Tratamiento empírico

En el paciente estable lo adecuado es esperar estas pruebas complementarias y realizar un tratamiento etiológico. En el paciente inestable que presente criterios de gravedad puede instaurarse un tratamiento empírico que incluya una cefalosporina de tercera generación o carbapenem (eficaces frente a bacterias clásicas), doxiciclina (útil en las rickettsiosis, leptospirosis, borreliosis y con actividad frente a *Brucella* spp.) y eventualmente ribavirina (útil en algunas fiebres hemorrágicas).

Finalmente, debemos señalar que hasta en una cuarta parte de los casos de fiebre importada no es posible llegar a un diagnóstico definido. Afortunadamente estos casos tienen una evolución clínica favorable.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Pérez Arellano JL, Ternavasio de la Vega HG, Carranza Rodríguez C, Pisos Álamo, Hernández Cabrera M, Mateos Rodríguez F. Infecciones importadas por inmigrantes que regresan a su país para visitar a amigos y familiares. Una situación frecuente. *Emergencias*. 2008;4:23-5.
2. Bottieau E, Florence E, Clerinx J, Vlieghe E, Vekemans M, Moerman F, et al. Fever after a stay in the tropics: clinical spectrum and outcome in HIV-infected travelers and migrants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):547-52.
3. ●● D'Acremont V, Burnand B, Ambresin AE, Genton B. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med*. 2003;10Suppl2:S25-52.
4. ●● Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1560-8.

5. Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, Calattini S, Piazza M, Morelli P, et al. Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997-2001. *J Travel Med.* 2004;11:135-42.
6. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med.* 2006;166:1642-8.
7. Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P. Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999-2003. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4:61-70.
8. Ansart S, Pérez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med.* 2005;12:312-8.
9. Miller S, Gabel K, Lee CH. Fever in returning travellers due to a noninfectious disease: Two case reports. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19:253-5.
10. Fernández-Fuertes LF, Tapia-Martín M, Ángel-Moreno A, Pisos-Alamo E, Losada-Castillo MC, Díaz-Cremades JM, et al. Eritrocitaféresis automatizada en el tratamiento de la malaria grave: estudio de 6 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2008;131:298-301



Protocolo de actuación clínica en las alteraciones hematológicas importadas

J. Pardo-Lledias^a, I. Galindo^a, J.L. Pérez-Arellano^{b,c} y A. Muro^d

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Segovia. Segovia. España.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

El hemograma es probablemente la prueba complementaria más utilizada en la práctica, tanto en la evaluación clínica como en los estudios de despistaje. En el contexto de las enfermedades importadas, esta afirmación sigue siendo válida y, tanto en viajeros como en inmigrantes (sintomáticos o asintomáticos), es frecuente disponer de esta información analítica. Existen varios aspectos complementarios que deben ser indicados en este contexto: las alteraciones hematológicas son muy frecuentes tanto en viajeros como en inmigrantes¹; los procedimientos diagnósticos son similares a los que se realizan en la población autóctona, aunque con algunos matices peculiares y la pancitopenia (anemia, leucopenia,

trombopenia) en este contexto debe sugerir malaria (sobre todo en el viajero), leishmaniosis visceral (principalmente en el inmigrante) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tanto en viajeros como en inmigrantes.

Las alteraciones hematológicas más frecuentes detectadas en el viajero o inmigrante son la eosinofilia, la neutropenia, la anemia y la trombopenia. La frecuencia tanto global como relativa de cada una de estas anomalías es variable dependiendo del tipo de paciente (siendo más frecuentes en el inmigrante que en el viajero) y de la procedencia de éste (siendo más frecuentes en los procedentes de África subsahariana y Sudeste Asiático).

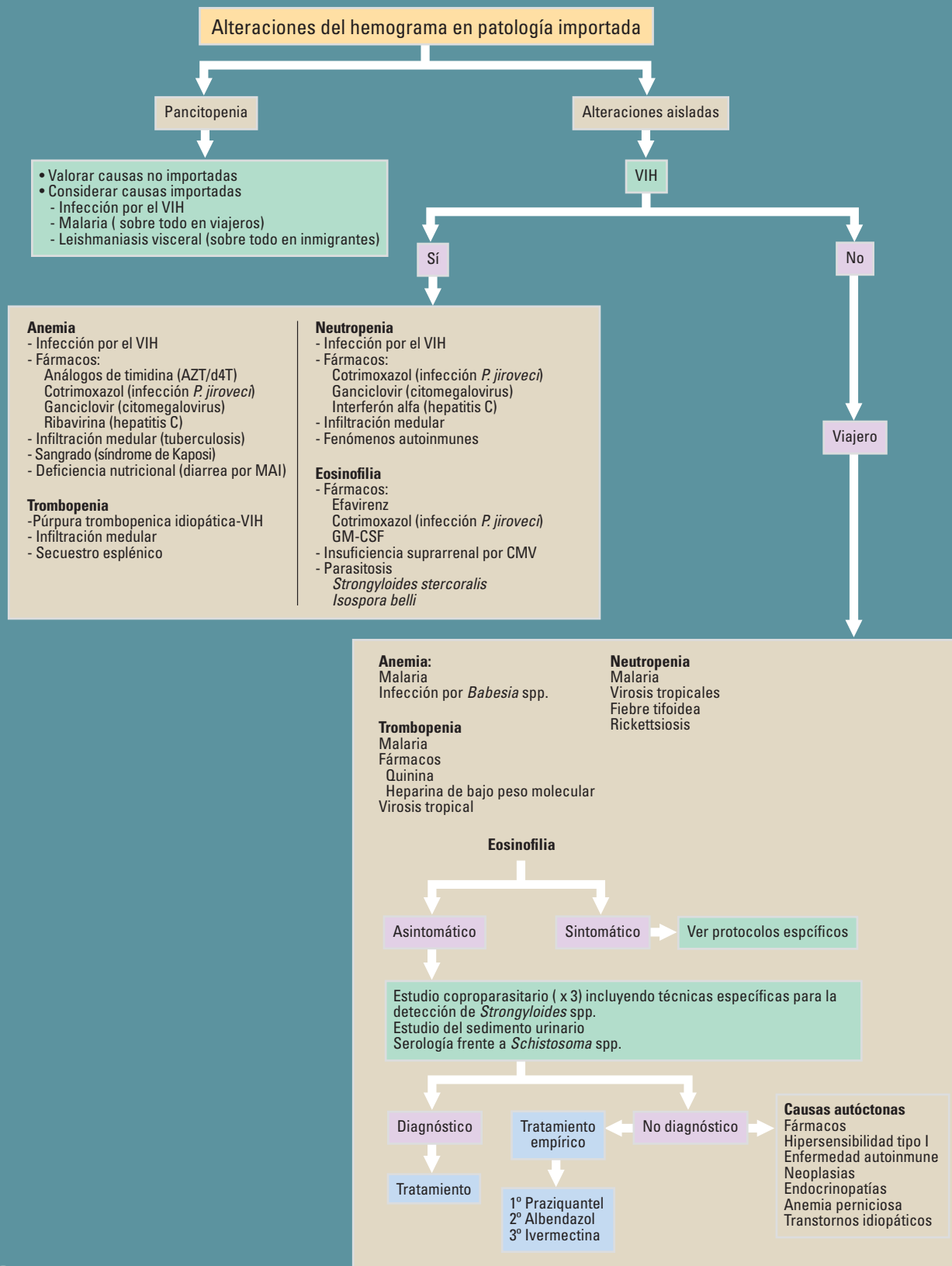
Orientación inicial

Descartar infección por el VIH

La detección de una o varias de las alteraciones analíticas mencionadas en relación con la patología importada debe ser estudiada de forma protocolizada (fig. 1). Siguiendo el esquema general de los protocolos de esta unidad temática, un aspecto inicial consiste en valorar y/o confirmar la presencia de una infección por el VIH. La prevalencia de esta infección es más frecuente en la población inmigrante y, debido a las relaciones sexuales sin protección, la incidencia es mayor en el viajero que en la población autóctona. En el paciente con infección por el VIH, la presencia de alteraciones hematológicas se debe a varios mecanismos: a) la propia infección, habitualmente en fases avanzadas, que altera la generación de precursores hematopoyéticos; b) el empleo de fármacos tanto utilizados en el tratamiento antirretroviral como en la profilaxis/tratamiento de infecciones oportunistas o coinfecciones; c) las alteraciones que generan fenómenos de autoinmunidad (siendo especialmente relevante la púrpura trombopénica idiopática [PTI] asociada al VIH) y d) otros procesos (infecciosos o tumorales asociados a la infección por el VIH) e indicados en la figura 1.

Evaluación según citopenia predominante

Una vez descartada de forma razonable la infección por el VIH, el espectro etiológico responsable de las alteraciones hematológicas difiere claramente en el viajero y en el inmigrante (ver siguiente epígrafe). En el viajero, la principal causa de anemia (exceptuando la presencia de enfermedades previas) es la malaria y, excepcionalmente, la infección por hemoparásitos del género *Babesia* (relacionados con picaduras de garrapatas). La leucopenia es una alteración hematológica característica de las principales causas de fiebre en el viajero no presentando un carácter orientador concreto. La trombopenia es un dato analítico frecuente en el paciente con malaria (con o sin tratamiento con quinina) y, por otro lado, un dato sugerente de fiebre hemorrágica en el paciente que no presente esta parasitosis. La eosinofilia (aumento del número total de eosinófilos superior a $450/\mu\text{l}$)² es probablemente la alteración hematológica más frecuente en los viajeros. En la evaluación de la eosinofilia en el viajero deben realizarse varias consideraciones. En primer lugar, es importante distinguir si esta alteración de laboratorio aparece de forma aislada o forma parte de síndromes concretos revisados en otros apartados de estas monografías (fiebre, diarrea,



lesión cutánea, alteración respiratoria, meningitis, hepatopatía, etc.) lo que limita las posibilidades diagnósticas. En segundo lugar, señalar que en el viajero la principal posibilidad diagnóstica es una helmintosis (principalmente una esquistosomosis o una geohelmintosis) y por ello es obligada la realización de un estudio coproparasitario (incluyendo estudios específicos para *Strongyloides* spp.), un estudio del sedimento urinario y un estudio serológico para la detección de anticuerpos frente a *Schistosoma* sp. (hay que recordar que en la fase aguda de la esquistosomosis no aparecen huevos en heces u orina)³. En tercer lugar, indicar que el número de posibles helmintos implicados aumenta en algunos tipos de viajeros especiales como VFR (*visiting friends and relatives*) y expatriados. Finalmente, en el paciente en el que no se encuentre ninguna causa parasitaria, es obligado reevaluar causas de eosinofilia presentes en la población autóctona y posteriormente plantear un tratamiento empírico secuencial con praziquantel, albendazol e ivermectina^{3,4}. En la figura 1 se indica un algoritmo sencillo en el manejo de la eosinofilia en viajeros.

Alteraciones hematológicas en inmigrantes

Aunque las alteraciones hematológicas en inmigrantes son frecuentes⁵, existen pocos estudios en los que se evalúe la mejor estrategia para su diagnóstico.

Neutropenia

La leucopenia es un hallazgo frecuente en algunos inmigrantes (aproximadamente el 20% de los inmigrantes procedentes de África subsahariana presentan esta alteración)¹. Este hecho es bien conocido en la literatura, denominándose neutropenia étnica, una anomalía de laboratorio sin consecuencias clínicas (por ejemplo, en el número de infecciones). El mecanismo responsable de la menor concentración de leucocitos circulantes en esta población depende fundamentalmente de la disminución del número de progenitores de esta serie, más que de una excesiva marginación leucocitaria. No están completamente aclarados los mecanismos responsables de esta disminución de progenitores, aunque se ha sugerido tanto la presencia de factores genéticos como exógenos (por ejemplo, la dieta).

Anemia

La anemia es un motivo muy frecuente de consulta en los inmigrantes (con datos que oscilan entre el 11 y el 40% dependiendo de múltiples factores). Desde un punto de vista epidemiológico, es más frecuente en mujeres que en hombres, siendo la edad pediátrica la más afectada. La orientación diagnóstica ante una anemia en un paciente inmigrante sigue los mismos principios generales aplicables al paciente autóctono, es decir, la determinación del volumen corpuscular medio (VCM) y la medida de reticulocitos

(en forma de índice de producción reticulocitario [IPR]). Así una anemia con elevado IPR (> 3) siempre corresponde a un problema hemorrágico activo o a una alteración hemolítica. En este contexto y descartadas clínicamente las anemias hemorrágicas, la hemólisis debe sugerir una alteración cuantitativa (talasemia) o cualitativa (hemoglobinopatía) de la síntesis de hemoglobina, una alteración enzimática (especialmente la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) y menos frecuentemente una alteración de la membrana eritrocitaria. Todas estas anemias hemolíticas son especialmente frecuentes en áreas palúdicas; específicamente las talasemias en pacientes procedentes del Sur y Sudeste Asiático, mientras que la drepanocitosis o la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa son frecuentes en personas de África subsahariana. La determinación de los subtipos de hemoglobina, la detección de enzimopatías (técnicas bioquímicas o HPLC) o los estudios de biología molecular permitirán el diagnóstico exacto de la alteración.

Las anemias arreperativas (con IPR inadecuado) pueden presentar tres patrones atendiendo al VCM. Las más frecuentes son las anemias microcíticas (VCM < 80), cuya causa habitual es la ferropenia (en aquellos centros en los que no se realice la determinación de reticulocitos, la combinación de un VCM bajo con un número de eritrocitos elevado debe sugerir una hemoglobinopatía). La medida de la concentración plasmática de hierro, transferrina y ferritina permitirán el diagnóstico etiológico. La ferropenia en este colectivo se debe de forma aislada o combinada a varios factores: nutricionales, incremento de necesidades (niños y mujeres embarazadas), alteraciones del tracto digestivo superior relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*⁶ y aumento de pérdidas intestinales (principalmente por geohelmintosis y específicamente por uncinarias).

Las anemias arregenerativas (IPR < 2) con VCM normal (VCM: 80-100; normocíticas) o elevado (VCM > 100; macrocíticas) deben ser estudiadas siguiendo los mismos principios empleados en la población autóctona. Únicamente debemos señalar que existe una parasitosis específica (la infección por *Diphyllobothrium latum*) en la que el parásito consume directamente vitamina B₁₂, lo que da lugar a megaloblastosis.

Trombopenia

La orientación diagnóstica ante un inmigrante con trombopenia es similar, con algunos matices, a la del paciente autóctono. Tradicionalmente el enfoque de una trombopenia se basa en el origen central o periférico de la misma (dependiendo de la presencia o no de megacariocitos en médula ósea y, en menor medida, del volumen plaquetar medio) y, en segundo lugar, en el estudio de los mecanismos responsables de la destrucción plaquetaria. Sin embargo, en este contexto, parece más adecuado iniciar el diagnóstico atendiendo a la presencia o no de esplenomegalia. En un protocolo de esta unidad temática se indican las principales causas de esplenomegalia. En ausencia de esplenomegalia, la presencia de otras citopenias orienta a un origen

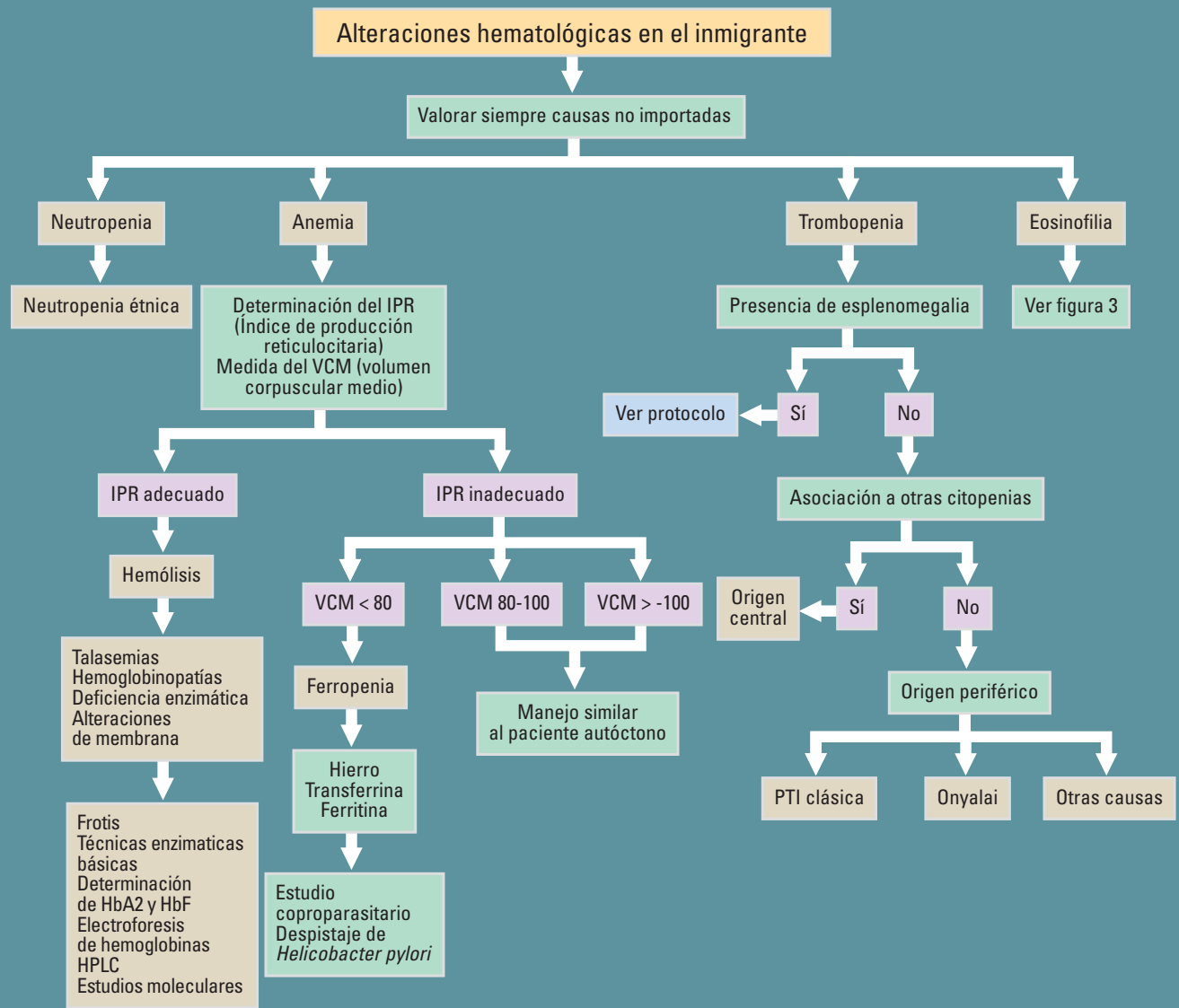


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de las alteraciones hematológicas en inmigrante sin infección por VIH.

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; VCM: volumen corpuscular medio; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

central, siendo la principal posibilidad diagnóstica la trombopenia aislada la PTI. Una forma peculiar de PTI en inmigrantes de determinadas regiones de África subsahariana (particularmente Kavango, Namibia) es el “onyalai”, siendo un dato clínico característico de esta entidad la presencia de bullas hemorrágicas en la región nasofaríngea y subconjuntival⁷.

Eosinofilia

Como se ha señalado previamente, se denomina eosinofilia (absoluta) a la presencia de un número o tanto por ciento de

eosinófilos circulantes en sangre periférica superior al de la población sana en un área geográfica, siendo el punto de corte más aceptado el de 450 eosinófilos/ μ l. Una situación relacionada es la eosinofilia relativa, que se define cuando el número total de eosinófilos es inferior a 450 eosinófilos/ μ l, pero el tanto por ciento es superior al 5%. En esta última situación las posibilidades etiológicas son más limitadas y, en el inmigrante, corresponden habitualmente a una geohelminthosis o a una esquistosomosis (fig. 3)⁸.

Existen tres aspectos clave en la evaluación de un inmigrante con eosinofilia. En primer lugar, se debe señalar que es un problema frecuente (por ejemplo, aparece hasta en el 30% en inmigrantes de África subsahariana) pero no es un

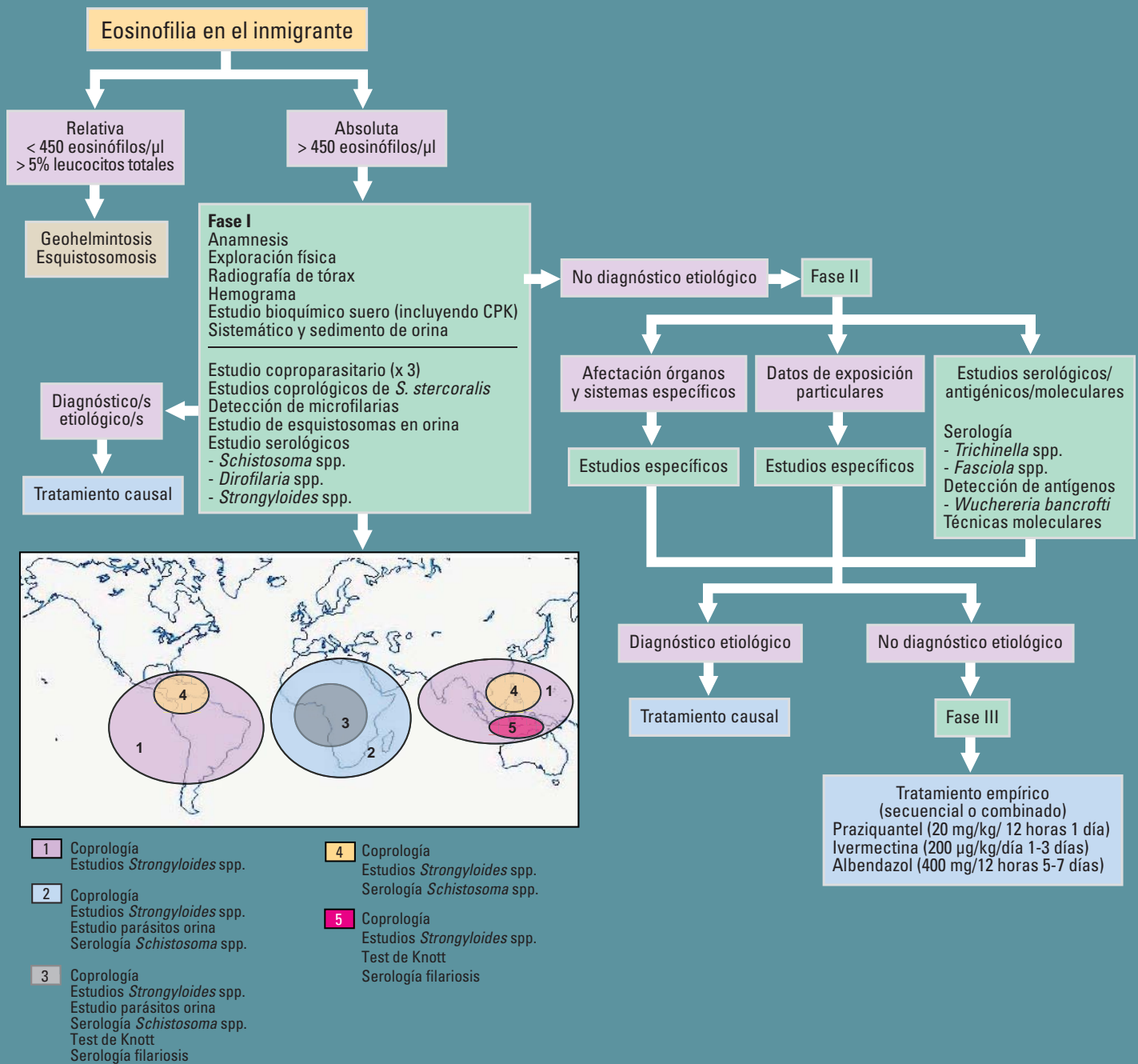


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico de la eosinofilia en el inmigrante.

CPK: creatin fosfocinasa.

hecho “normal” en esta población, por lo que siempre debe ser estudiado. En segundo lugar, la eosinofilia prolongada en esta población puede ocasionar lesiones tisulares (principalmente cardíacas). Finalmente, la detección de una eosinofilia tiene valor como marcador de infección importada.

La causa más frecuente de eosinofilia absoluta en un inmigrante son las enfermedades infecciosas, aunque deben

realizarse algunas matizaciones. Así, las infecciones víricas, bacterianas y fúngicas rara vez son causa de una eosinofilia importada salvo la infección por *M. tuberculosis* y por *Coccidioides immitis* (en pacientes procedentes del norte de Méjico y estados fronterizos de los EE. UU. de Norteamérica). Por otro lado, las protozoosis, con la excepción de la infección por *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis*, *Sarcocystis* spp. rara-



Criterios de sospecha clínica y diagnóstico de protozoosis

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, A.M. Martín-Sánchez^{c,d}, M. Gutiérrez-Mateos^e y A. Muro^e

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cServicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^dDepartamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^eLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

El médico debe sospechar la posibilidad de una protozoosis en dos contextos clínicos diferentes: el sujeto asintomático que presenta una enfermedad preexistente (principalmente una inmunodeficiencia) o características epidemiológicas concretas (viajeros de larga estancia o inmigrantes) y el enfermo que presenta algunas manifestaciones clínico-

biológicas concretas. En esta última situación, los dos principales datos orientadores son el síndrome concreto (datos sistémicos o localizados) y los aspectos geográficos (formas cosmopolitas o restringidas a áreas específicas). En la figura 1 se indican las circunstancias en las que deben sospecharse las principales protozoosis.

Sujeto asintomático

En el sujeto asintomático, las dos principales situaciones en las que debe sospecharse una protozoosis son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el paciente con estancia prolongada en un país en vías de desarrollo. En ambas circunstancias, la principal prueba diagnóstica es el estudio coproparasitario, para la detección de protozoos intestinales¹⁻³. Además, en el paciente con infección por el VIH es obligado el estudio serológico de la infección previa por *Toxoplasma gondii*. El estudio coproparasitario, de utilidad no sólo en el estudio de las protozoosis sino también en el de las helmintosis, requiere idealmente varios aspectos: preparación del sujeto, evitando en las 48 horas previas el consumo de frutas, verduras y grasas; la recogida correcta de las muestras en tubos limpios, de fondo ancho, obteniendo una cantidad suficiente (5 g) y manteniéndolas refrigeradas a 4° C (o añadiendo un fijador), evitando la contaminación con orina y rotulándolas correctamente; la obtención de un número adecuado de muestras, siendo la pauta más empleada la obtención de tres muestras a días alternos y el procesamiento adecuado de la muestra, incluyendo al menos un estudio directo tanto en fresco (añadiendo una gota de suero salino) como tras la adición de una gota de lugol y al menos una técnica de enriquecimiento (por ejemplo, la técnica de Ritchie). En el paciente inmunodeprimido o sintomático es útil la realización de técnicas especiales para la detección de protozoos específicos (por ejemplo, tinción de Kinyoun, tinción

de calcofluor, estudio de autofluorescencia o empleo de anticuerpos específicos).

Paciente con manifestaciones clínicas y/o biológicas

En el paciente con manifestaciones clínicas o biológicas (por ejemplo, eosinofilia), la orientación dependerá del dato clínico y de las características epidemiológicas. En presencia de diarrea y/o esteatorrea, las principales protozoosis incluidas en el diagnóstico diferencial son la infección por *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp., microsporidiosis, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica* y *Cyclospora cayentanensis*. El diagnóstico se basa en el estudio coproparasitario (incluyendo las pruebas específicas mencionadas previamente) y en la detección de antígenos parasitarios en heces. Existen pruebas específicas para la detección de antígenos concretos y pruebas que combinan la detección de los más frecuentes. Así el *Triage parasite panel*[®] (Biosite) utiliza anticuerpos monoclonales contra un antígeno de superficie de 29 kDa de *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*, una α -1 giardina de *Giardia* spp. y una isomerasa de *Cryptosporidium parvum*⁴. Se puede realizar en 15 minutos con heces frescas, congeladas o sin fijar pero no distingue entre *E. histolytica* y *E. dispar*. La presencia de un cuadro sistémico sin foco aparente, a menudo acompañado de anemia debe hacer incluir en el diagnóstico diferencial la malaria, la babesiosis y la leishmaniosis visceral. El frotis sanguíneo y el empleo de pruebas específicas (detec-

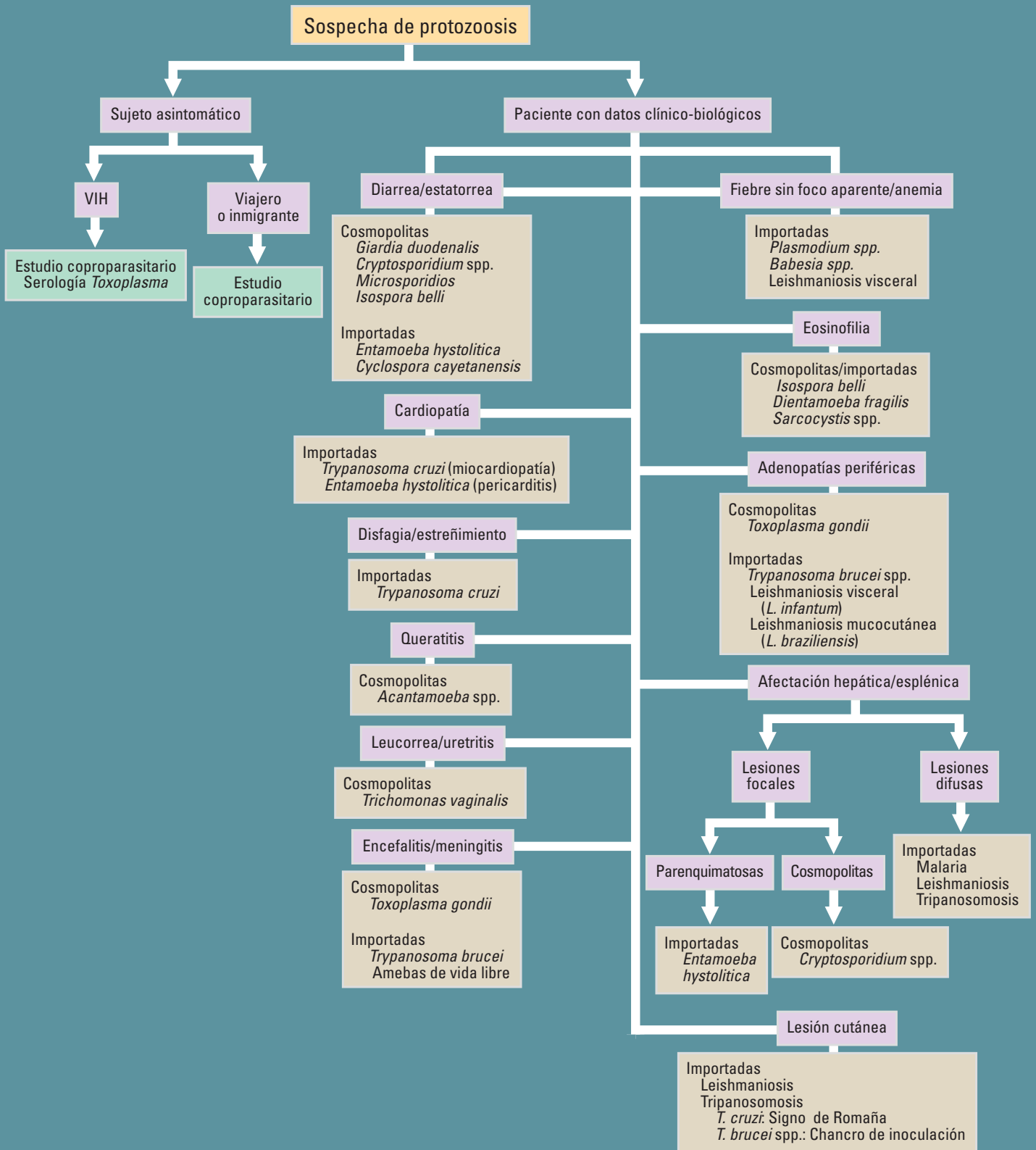


Fig. 1. Circunstancias de sospecha de protozoosis.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

TABLA 1
Métodos diagnósticos de protozoosis

Protozoo	Técnicas directas	Detección antigénica	Serología	Otras
<i>Entamoeba histolytica</i>	Colitis: Estudio coproparasitario	Colitis: Detección de adhesina	Colitis: ELISA	Colitis/abscesos: Cultivo Estudio de zimodemas PCR
	Abscesos: Estudio parasitario	Abscesos: Detección de adhesina en suero o aspirado del absceso	Abscesos: ELISA	Abscesos: Estudios de imagen
<i>Giardia duodenalis</i>	Estudio coproparasitario	Detección de Ag GSA 65 en heces	No útil	PCR
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Estudio coproparasitario Tinción de Kinyoun/ inmunofluorescencia	Detección de isomerasa	No útil	PCR
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Estudio coproparasitario Autofluorescencia/tinción de Kinyoun Tinción de safranina	No útil	No útil	PCR
<i>Isospora belli</i>	Estudio coproparasitario Tinción de Kinyoun/ inmunofluorescencia	No útil	No útil	No útil
<i>Balantidium coli</i>	Estudio coproparasitario	No útil	No útil	No útil
Microsporidios	Estudio coproparasitario Tinción de calcofluor/ inmunofluorescencia	No útil	No útil	PCR
<i>Trichomonas hominis</i>	Tinción exudado	Inmuncromatografía	No útil	Cultivo PCR en secreciones
Leishmaniosis cutáneas Viejo Mundo: <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> <i>L. aetiopica</i> Nuevo Mundo: complejos <i>L. mexicana</i> , <i>V. braziliensis</i> , <i>V. guyanensis</i>	Visualización de amastigotes en muestras cutáneas/cultivo	No útil	No útil	PCR en formas del Nuevo Mundo Prueba de Montenegro
Leishmaniosis mucocutáneas Complejos <i>V. braziliensis</i> , <i>V. guyanensis</i>	Visualización de amastigotes en muestras cutáneas/cultivo	No útil	No útil	PCR en formas del Nuevo Mundo Prueba de Montenegro
Leishmaniosis viscerales Complejo <i>L. donovani</i> ; <i>L. donovani</i> , <i>L. infantum/chagasi</i>	Visualización de amastigotes en médula ósea/bazo/sangre/cultivo	Katex® en orina	Técnicas de aglutinación (DAT/FAST) Técnicas inmunocromatográficas (rK39)	PCR Prueba de Montenegro
<i>Trypanosoma cruzi</i>	No útil (excepto en fase aguda)	No útil	Serología (dos técnicas diferentes)	PCR Xenodiagnóstico
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	Visualización de tripomastigotes en sangre/ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo	No útil	Técnicas de aglutinación (CAAT) en <i>T. brucei gambiense</i>	PCR
<i>Plasmodium</i> spp.	Examen sanguíneo (gota gruesa/frotis fino)	Técnicas inmunocromatográficas	Detección de Ac. frente a <i>P. falciparum</i>	PCR
<i>Babesia</i> spp.	Examen sanguíneo (gota gruesa/frotis fino)	No útil	No útil	No útil
<i>Toxoplasma gondii</i>	No útil (excepto en casos de biopsia)	No útil	Serología (IgM y estudios de avidez)	PCR y estudios de imagen (en inmunodeprimido y formas oculares)

Amarillo: técnica/s de elección; Naranja: técnicas complementarias/especiales; Rojo: técnicas experimentales y/o investigación.
Ac: anticuerpo; Ag: antígeno; CATT: *Card agglutination test Trypanosoma*; DAT: *Direct Agglutination Test*; FAST: *Fast Agglutination Screening Test*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

ción antigénica en orina, estudios serológicos) permitirán el diagnóstico etiológico. La eosinofilia es una manifestación rara de las protozoosis, apareciendo exclusivamente en tres parasitosis intestinales, por lo que el método diagnóstico más útil es el estudio coproparasitario. Pocas protozoosis cursan con afectación cardíaca: la enfermedad de Chagas, siendo la afectación cardíaca una miocarditis, y rara vez la amebiasis por rotura de un absceso hepático a la cavidad pericárdica. El diagnóstico de enfermedad de Chagas en fase crónica se basa en la serología y la detección de material genético por PCR. También la presencia de disfagia y/o estreñimiento deben hacer considerar la posibilidad de una enfermedad de Chagas. Otros datos clínicos como la queratitis o la leucorrea/

uretritis sugieren protozoosis concretas: *Acanthamoeba* spp. en personas con lentes de contacto en el primer caso y *Trichomonas vaginalis* en el último caso. La tinción con calcofluor y el cultivo en medios específicos son la base para el diagnóstico de la queratitis por *Acanthamoeba* spp., mientras que la visualización asociada a cultivo o las técnicas de detección antigénica son los métodos para el diagnóstico de tricomoniasis. En presencia de adenopatías periféricas, la causa parasitaria cosmopolita más frecuente es la toxoplasmosis. El diagnóstico de esta entidad se basa en la serología (IgM y técnicas de avidez). En el caso de patología importada la afectación ganglionar debe hacer sospechar una infección por hemoflagelados. Así, aparece en algunas formas de leish-

maniosis (forma visceral por *Leishmania infantum*, formas cutáneas por *Leishmania braziliensis*) y en las tripanosomosis africanas (con predominio en los ganglios cervicales [signo de Winterbottom] en las infecciones por *Trypanosoma brucei gambiense* y en otras localizaciones en las infecciones por *Trypanosoma brucei rhodesiense*). La visualización de amastigotes en medula ósea o en muestras cutáneas, la detección de antígenos en orina o las pruebas serológicas, complementadas con estudio mediante PCR en el caso de lesiones cutáneas permitirán el diagnóstico de leishmaniosis. La presencia de tripomastigotes en sangre, ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo y en las infecciones por *T. gambiense*, la determinación de anticuerpos mediante la técnica CATT (*card agglutination test for trypanosomes*) permiten el diagnóstico de tripanosomosis africana. La afectación del sistema nervioso central más frecuente de forma cosmopolita es la toxoplasmosis cerebral en el paciente infectado por el VIH. Otras lesiones menos frecuentes de meningitis o encefalitis relacionadas con protozoos son las tripanosomosis africanas, siendo la metodología diagnóstica la indicada previamente y algunas amebas de vida libre (*Acanthamoeba* spp., *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris* y *Sappinia diploidea*). En el caso de *Naegleria fowleri* el cuadro clínico es el de una meningoencefalitis, pudiendo realizarse el diagnóstico al detectar amebas en el líquido cefalorraquídeo. En el resto de las amebas de vida libre, el patrón de afectación es la encefalitis (granulomatosa en la infección por *Acanthamoeba* spp. y *Balamuthia mandrillaris*; no granulomatosa en la infección por *Sappinia diploidea*). El diagnóstico de la encefalitis amebiana se basa en la biopsia e identificación de las amebas por inmunofluorescencia directa.

La afectación hepatoesplénica por protozoos puede adoptar tres patrones diferentes. Así, las lesiones focales hepáticas (absceso) deben incluir en el diagnóstico diferencial la infección por *Entamoeba histolytica*. El diagnóstico se basa en los estudios de imagen y la detección de adhesina circulante y/o la serología compatible. Las formas difusas se encuentran en varias hemoparasitosis: malaria, leishmaniosis

visceral y tripanosomosis africana. Los métodos diagnósticos de estas entidades se han indicado previamente. Finalmente, la presencia de colestasis es característica de una protozoosis: la infección por *Cryptosporidium* spp. en el paciente con infección por el VIH o con otro tipo de inmunodepresión. El estudio coproparasitario y, eventualmente, la detección del parásito en muestras obtenidas en la vía biliar, permiten el diagnóstico. Las lesiones cutáneas más características relacionadas con las protozoosis aparecen en las leishmaniosis, la enfermedad de Chagas (signo de Romaña) y las tripanosomosis africanas (chancro de inoculación).

Métodos diagnósticos de las principales protozoosis

En la tabla 1 se indican los métodos diagnósticos de las principales protozoosis. Remitimos al lector a las diferentes actualizaciones incluidas en este número monográfico para una descripción más completa de estas técnicas.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Karp CL, Auaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal Pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1208-13.
2. Lewthwaite P, Gill GV, Hart CA, Beeching NJ. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis.* 18:427-35.
3. Toovey S, Moerman F, van Gompel A. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part II: infectious other than malaria. *J Travel Med.* 2007;14:50-60.
4. Sharp SE, Suárez CA, Duran Y, Poppiti RJ. Evaluation of the Triage micro parasite panel for detection of *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*, and *Cryptosporidium parvum* in patient stool specimens. *J Clin Microbiol.* 2001;39:332-4.



Criterios de sospecha clínica y diagnóstico de helmintosis

J. Pardo-Lledias^a, M. Belhassen-García^b, J.L. Pérez-Arellano^{c,d} y A. Muro^e

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Segovia. Segovia. España. ^bServicio de Medicina Interna III. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^eLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

El médico debe sospechar la posibilidad de una helmintosis en dos contextos clínicos diferentes: a) el sujeto asintomático que presenta una enfermedad preexistente (principalmente una inmunodeficiencia) o características epidemiológicas concretas (viajeros de larga estancia o inmigrantes) y b) el enfermo que presenta algunas manifestaciones clínico-biológicas concretas. En esta última

situación, los dos principales datos orientadores son el síndrome concreto (datos sistémicos o localizados) y los aspectos geográficos (formas cosmopolitas o restringidas a áreas específicas).

En la figura 1 se indican las circunstancias en las que deben sospecharse las principales helmintosis.

Sujeto asintomático

En el sujeto asintomático, las dos principales situaciones en las que debe sospecharse una helmintosis son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y el paciente con estancia prolongada en un país en vías de desarrollo, especialmente si coexisten ambas situaciones. En ambas circunstancias, la principal prueba diagnóstica es el estudio coproparasitario para la detección de helmintosis intestinales¹⁻³. Además, en el paciente con infección por el VIH es imprescindible el estudio específico de la infección por *Strongyloides* spp. La metodología del estudio coproparasitario se especifica en el protocolo anterior. Las técnicas para el diagnóstico específico de estrongiloidosis incluyen la prueba de Baermann, el cultivo en agar o la técnica de Harada-Mori.

Paciente con manifestaciones clínicas y/o biológicas

En el paciente con manifestaciones clínicas o biológicas, la orientación dependerá del dato clínico y de las características epidemiológicas. En presencia de diarrea y/o dolor abdominal, las principales helmintosis incluidas en el diagnóstico diferencial pueden ser de distribución cosmopolita (como la estrongiloidosis o la infección por *Anisakis* spp.) o corresponder a procesos importados (principalmente las geohelmintosis y las teniosis). El estudio coproparasitario, inclu-

yendo técnicas específicas para la detección de estrongiloides y eventualmente la endoscopia digestiva alta (para el diagnóstico directo de anisakiosis) constituye el procedimiento diagnóstico de elección. El prurito anal siempre debe hacer sospechar (incluso en adultos) la presencia de una infección por *Enterobius vermicularis*. La prueba de elección de esta parasitosis es el test de Graham (test de la cinta adhesiva anal). Tres tipos de lesiones oftalmológicas deben hacer sospechar una helmintosis: la presencia de granulomas retinianos unilaterales en niños, sugerente de toxocariosis ocular, la presencia de vermes subconjuntivales, característica de la loaosis y la afectación inicialmente corneal (queratitis) que puede progresar en sentido anteroposterior ocasionando ceguera, sugiere una oncocercosis. Los métodos diagnósticos se indican en la tabla 1. Dos tipos de helmintosis cursan con manifestaciones nefrourológicas: la más frecuente es la hematuria macroscópica, relacionada con la infección por *Schistosoma haematobium* y la quiluria, en casos evolucionados de filariosis linfática. El estudio del sedimento urinario y las técnicas de detección de microfilarias permitirán el diagnóstico etiológico. En presencia de afectación pulmonar, el patrón radiológico puede permitir sospechar helmintosis concretas. Así, un patrón de nódulo/masa puede sugerir una hidatidosis, los infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia aparecen en el síndrome de Löffler (en relación con el paso transpulmonar de *Ascaris* spp. o de uncinarias), la afectación intersticial y la eosinofilia intensa caracterizan al síndrome de eosinofilia pulmonar tropical y la afectación pleural orienta, en el contexto adecuado, al diagnóstico de paragonimosis. Los

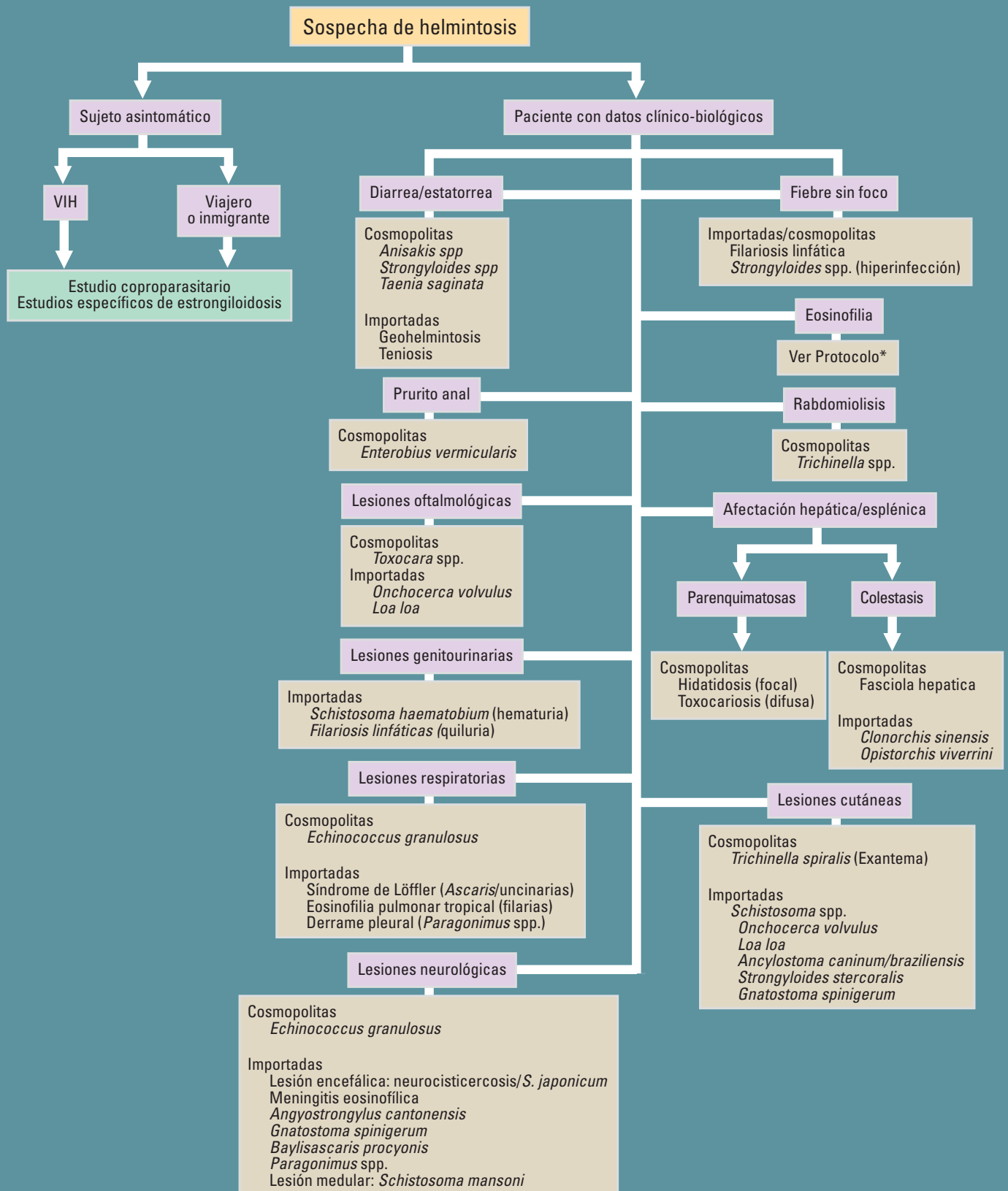


Fig. 1. Circunstancias de sospecha de helmintosis.

*Protocolo de actuación clínica en las alteraciones hematológicas importadas.

TABLA 1
Métodos diagnósticos de helmintosis

Helminto	Técnicas directas	Detección antigénica	Serología	Otras
Cestodos por adultos <i>Taenia saginata</i> <i>Taenia solium</i> <i>Diphyllobothrium latum</i> <i>Hymenolepis</i> sp. <i>Dipylidium caninum</i>	Estudio de huevos o proglótidos en heces	Detección de coproantígenos (<i>Taenia</i> spp.) por ELISA	Detección de anticuerpos frente a <i>T. solium</i>	Detección de ADN en heces (<i>Taenia</i> spp.)
Cisticercosis	No útil	No útil	EITB (<i>enzyme linked immunoelectrotransfer blot assay</i>) frente a antígenos fraccionados de <i>T. solium</i>	Estudios de imagen
Equinococosis	No útil	Detección de Ag en líquido de quistes o suero	ELISA o HAI frente a Ag crudos o específicos	Estudios de imagen Técnicas de PCR
<i>Fasciola hepatica</i>	Estudio coproparasitario	No útil	ELISA frente a antígenos género-específicos	Estudios de imagen (TAC y ERCP)
<i>Clonorchis sinensis</i> / <i>Opistorchis viverrini</i>	Estudio coproparasitario	No útil	ELISA frente a antígenos purificados	Técnicas de PCR en heces Estudios de imagen
<i>Paragonimus</i> spp.	Estudio parasitario de esputo (y heces)	Detección de Ag circulantes de <i>P. westermani</i>	ELISA o fijación de complemento frente a Ag en suero y LCR	Estudios de imagen
<i>Schistosoma</i> spp.	Estudio coproparasitario y estudio del sedimento urinario (según especies)	Detección de antígenos circulantes anódicos y catódicos	ELISA o HAI frente a antígenos de <i>Schistosoma</i> spp.	Detección por PCR en orina
<i>Enterobius vermicularis</i>	Test de Graham	No útil	No útil	No útil
<i>Ascaris</i> spp./ <i>Trichuris trichura</i> /Uncinarias	Estudio coproparasitario	No útil	No útil	No útil
<i>Strongyloides</i> spp.	Estudio coproparasitario convencional y técnicas específicas (Baermann/agar/Harada-Mori)	No útil	ELISA frente a diferentes antígenos (resultados variables)	No útil
Filariosis con microfilaremia <i>Wuchereria bancrofti</i> / <i>Brugia malayi</i> / <i>Brugia timori</i> /Loa Loa/ <i>Mansonella perstans</i> / <i>Mansonella ozzardi</i>	Detección de microfilarias circulantes (frotis/test de Knott)	Inmunocromatografía (<i>Wuchereria bancrofti</i>)	ELISA empleando antígenos (crudos o E/S) y determinación de isotipos (IgG4/IgE)	Detección por PCR en sangre y orina
Filariosis con dermofilaremia <i>Onchocerca volvulus</i> / <i>Mansonella streptocerca</i>	Detección de dermofilarias (pellizcos cutáneos) Visualización microfilarias en cámara anterior Biopsia de nódulos	Detección de antígenos en piel/suero/orina/lágrimas	ELISA (IgG4) e Inmunocromatografía frente a antígenos específicos	Detección de material genético por PCR en piel
<i>Trichinella</i> spp.	Biopsia muscular	No útil	ELISA frente a diferentes antígenos	PCR en muestras biópsicas para el diagnóstico de especie
<i>Toxocara</i> spp.	No útil	No útil	Larva visceral emigrante: ELISA frente a antígenos de <i>T. canis</i> Larva ocular emigrante: no útil	Larva ocular emigrante: fondo de ojo y contexto clínico
<i>Anisakis</i> spp.	Visualización del helminto regurgitado (infrecuente)	No útil	IgE total y Ac. específicos frente a <i>A. simplex</i> (formas alérgicas)	Endoscopia/estudio baritado (casos con clínica digestiva)
<i>Gnathostoma</i> spp.	No útil	No útil	ELISA	
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	No útil	No útil	ELISA	

Amarillo: técnicas de elección; Naranja: técnicas complementaria/especiales; Rojo: técnicas experimentales y/o investigación.
Ac: anticuerpos; Ag: antígenos; ERCP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HAI: hemaglutinación indirecta; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TAC: tomografía axial computarizada.

estudios serológicos, el análisis parasitológico del esputo y las determinaciones seriadas coproparasitarias permitirán el diagnóstico etiológico. Las principales lesiones neurológicas en las que debe incluirse en el diagnóstico diferencial una helmintosis dependen de la topografía. Así, la afectación encefálica debe hacer considerar, independientemente de la procedencia del paciente una hidatidosis (lesiones focales) o en casos importados, una neurocisticercosis o excepcionalmente una infección por *S. japonicum*. En todos estos casos, la serología y los estudios de imagen desempeñan un papel esencial en el diagnóstico. En el contexto de una meningitis (eosinofílica) debe considerarse como posible agente etiológico

la infección por los siguientes helmintos: *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Baylisascaris procyonis* y *Paragonimus westermani*. En todos los casos de afectación meníngea por helmintos el diagnóstico sindrómico debe ser sospechado por la presencia de un aumento de eosinófilos en el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico etiológico es complejo y habitualmente tardío, por lo que el tratamiento debe ser empírico, inicialmente empleando corticoides y posteriormente incluyendo los principales antihelmínticos (praziquantel, albendazol e ivermectina), siendo el orden de aplicación dependiente de los datos epidemiológicos y/o exposiciones de riesgo. Finalmente, la mielopatía es una ma-

nifestación, poco frecuente, de la infección por *S. haematobium*.

La presencia de un cuadro sistémico sin foco aparente debe hacer sospechar una filariosis linfática, sobre todo en las fases iniciales, y una hiperinfección por *Strongyloides* spp., en el paciente sometido a tratamiento con corticoides o con coinfección por HTLV-1. El diagnóstico de filariosis linfática se basa en la detección de microfilarias en sangre periférica (frotis o test de Knott). La eosinofilia es una manifestación frecuente de las helmintosis (ver el protocolo sobre alteraciones hematológicas). En el contexto de una eosinofilia mantenida, sobre todo en las infecciones crónicas por filarias, puede ocasionar por liberación de mediadores inflamatorios lesiones de las estructuras cardíacas. Estas lesiones pueden adoptar dos formas polares: fibrosis endomiocárdica de Davies (en áreas tropicales) o Löffler (en regiones templadas) y miocarditis eosinofílica. La causa más frecuente de afectación muscular esquelética por helmintos es la triquinosis, que puede ser diagnosticada por serología y, eventualmente, por biopsia muscular.

La afectación hepato-esplénica por helmintos puede adoptar dos formas principales: parenquimatosa o colestática. A su vez, la afectación parenquimatosa puede ser focal (siendo la causa más frecuente la equinococosis) o difusa (en cuyo caso la posibilidad más frecuente es la toxocariosis visceral). Además de los datos de imagen, para el diagnóstico de estas helmintosis se dispone de estudios serológicos. La afectación de la vía biliar aparece de forma característica en las trematodosis, de forma cosmopolita en la infección por *Fasciola* spp. y de forma importada en la infección por *Clonorchis sinensis* (China y Corea) o por *Opistorchis* spp. (Tailandia, Laos, Siberia). El diagnóstico de estas trematodosis se basa en la detección de huevos característicos en heces y, en el caso de *Fasciola* spp. complementado por los estudios serológicos.

Múltiples helmintos pueden cursar con lesiones cutáneas. En algunos casos, las lesiones son generalizadas (por ejemplo, exantema macular o petequial en la triquinosis, prurito generalizado, nódulos subcutáneos o diversas formas [dermatitis papular aguda, sordá, liquenificación, piel de leopardo] en la oncocercosis, las lesiones urticariformes en la fiebre de Katayama) o localizadas. Entre las formas localizadas algunas presentan características muy particulares, como el

edema de Calabar en la infección por *Loa Loa*, las lesiones serpiginosas de curso subagudo (larva cutánea *migrans*) en la infección por *Ancylostoma caninum* y *braziliensis* o en la gnatostomosis, las lesiones lineales de evolución rápida (larva cutánea *currens*) en la infección por *Strongyloides stercoralis* y las dermatitis por cercarias en áreas expuestas al agua dulce en la infección por algunas especies de *Schistosoma*.

Métodos diagnósticos de las principales helmintosis

En la tabla 1 se indican los métodos diagnósticos de las principales helmintosis. Remitimos al lector a las diferentes actualizaciones incluidas en el número monográfico siguiente para una descripción más completa de estas técnicas. Por otro lado, debemos señalar varios aspectos generales en lo que respecta a las técnicas diagnósticas en helmintosis⁴. Así, en muchos casos no es posible de forma habitual un diagnóstico parasitológico directo (por ejemplo, toxocariosis ocular, cisticercosis). En bastantes casos, las técnicas serológicas no están comercializadas y emplean diferentes antígenos, haciendo los resultados poco comparables. Finalmente, las técnicas de detección antigénica y molecular son de utilidad limitada debido a su difícil acceso en la clínica.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Karp CL, Auwaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. II. Helminthic, fungal, bacterial, and viral pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1214-20.
2. Lewthwaite P, Gill GV, Hart CA, Beeching NJ. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis.* 18:427-35.
3. Toovey S, Moerman F, van Gompel A. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part II: infections other than malaria. *J Travel Med.* 2007;14:50-60.
4. ● Pardo Lledías J, Pérez Arellano JL, Galindo I, Belhassem M, Cordero M, Muro Álvarez A. Diagnóstico de helmintosis importadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:329-35.



Varón inmigrante de 15 años con convulsiones y síndrome nefrítico

M. Hernández-Cabrera^{a,b}, L. Medina-Gens^{a,b}, A. Muro^c y J.L. Pérez-Arellano^{a,b}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Caso clínico

Varón de 15 años de edad, sin antecedentes de interés, que acudió al Servicio de Urgencias procedente del aeropuerto de Gran Canaria, donde acababa de llegar proveniente de Guinea Ecuatorial, acompañado de su tía, residente en nuestra población. El motivo de la consulta fue el deterioro del estado general del paciente, con astenia, anorexia y pérdida de peso, asociado a fiebre de hasta 39° C y dolor abdominal difuso de predominio nocturno. El paciente no presentaba antecedentes patológicos, ni hábitos tóxicos, antecedentes quirúrgicos, consumo de fármacos o alergias conocidas. No existían datos anormales en la anamnesis por aparatos.

En la exploración física el paciente presentaba un escaso desarrollo estatura-ponderal, impresionaba por la gravedad y las constantes eran: tensión arterial (TA) 130/80 mm Hg; frecuencia cardíaca (FC): 80 latidos por minuto (lpm); temperatura: 37,4° C. En la exploración de cabeza y cuello el único dato destacable era la presencia de un edema palpebral bilateral (fig. 1A). No se detectaron alteraciones en la inspección, palpación, percusión torácica ni en la auscultación cardíaca o pulmonar. La exploración abdominal era rigurosamente normal. No se observaron alteraciones en el examen físico de las extremidades. En la exploración neurológica no existían datos de focalidad.

En los exámenes complementarios iniciales el paciente presentaba una anemia microcítica (hemoglobina [Hb] 11, 4 g/dl; volumen corpuscular medio [VCM] 71 fl), con recuento leucocitario normal y valores de plaquetas normales. En el estudio bioquímico (incluyendo pruebas hepáticas y renales) únicamente mostraba una hiperproteinemia (9,5 g/dl), con valores de albúmina normales e hipergammaglobulinemia policlonal (fig. 1B), debida a un incremento de la concentración de IgG (3.160 mg/dl). Se realizó una radiografía de tórax, un electrocardiograma (ECG) y una ecografía abdominal que fueron rigurosamente normales. Se ingresó al paciente para su estudio.

Se solicitaron varios exámenes complementarios, incluyendo un examen sanguíneo (gota gruesa y frotis fino) y pruebas rápidas para la detección de malaria que fueron negativas. A las 24 horas del ingreso y a la espera del resultado de los estudios solicitados el paciente presenta una crisis comicial generalizada, con recuperación completa posterior.

Se realizaron diversas pruebas diagnósticas y se instauró un tratamiento, siendo dado de alta al cabo de dos semanas. Un mes después el enfermo vuelve a ingresar por un cuadro clínico de cefalea y vómitos de repetición sin otros datos en la anamnesis por aparatos. Específicamente no existían alteraciones de la diuresis (cantidad o calidad). En la exploración física, el paciente se encontraba afebril, taquicárdico (100 lpm) e hipertenso (170/120 mm Hg). Se observaba un importante edema palpebral bilateral y hepatoesplenomegalia moderada. En la analítica persistía la anemia microcítica (Hb 10,8 g/dl; VCM 71 fl), siendo el recuento leucocitario y plaquetario normales. Los datos bioquímicos sanguíneos mostraron una elevación de los niveles de colesterol total (337 mg/dl), un aumento moderado de enzimas de citolisis y colestasis (GOT: 58 U/l; GPT: 184 U/l; fosfatasa alcalina [FA]: 232 U/l y GGT: 216 U/l) y una modificación en el proteinograma (fig. 1C). En el sistemático de orina se detectó proteinuria, que fue cuantificada en el estudio de orina de 24 horas, siendo la eliminación diaria de proteínas de 3.660 mg.

A partir de la exposición clínica, ¿cuál sería el diagnóstico sindrómico inicial?

¿Qué pruebas complementarias estarían indicadas?

¿Cuál sería la sospecha diagnóstica actual y el diagnóstico diferencial?

¿Cuál fue el procedimiento diagnóstico de certeza?

¿Cuál sería el planteamiento terapéutico?

El caso completo se publica íntegramente en la página Web de Medicina www.medicineonline.es/casosclinicos

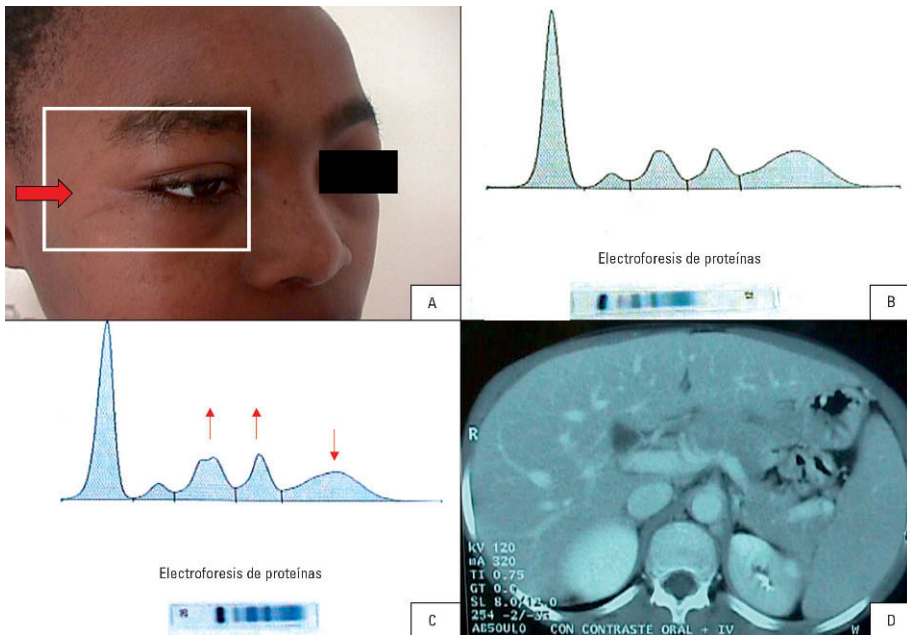


Fig. 1. A: edema palpebral; B: proteinograma inicial; C: proteinograma final; D: TAC abdominal.

¿Qué pruebas complementarias deben realizarse para el diagnóstico etiológico de convulsiones en un inmigrante?

El diagnóstico diferencial de una convulsión en un inmigrante debe incluir lógicamente las causas habituales en la población autóctona (tóxico/metabólicas o estructurales). Por ello, el estudio incluirá lógicamente pruebas bioquímicas, de neuroimagen y electrofisiológicas. Además en el inmigrante deben considerarse otras posibilidades diagnósticas. En este sentido, la aparición de convulsiones en ausencia de fiebre sugiere neurocisticercosis o esquistosomosis, mientras que la presencia de fiebre caracteriza a las encefalitis (víricas o bacterianas) o a la malaria cerebral.

En el caso clínico descrito, se realizaron pruebas bioquímicas sistémicas, descartándose hipoglucemia, alteraciones de la calcemia o magnesemia, datos de insuficiencia hepatocelular o uremia y presencia de tóxicos. En el ionograma únicamente se detectó una hiponatremia leve, que no justificaba las manifestaciones clínicas. Se realizaron dos tipos de estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC] y resonancia magnética nuclear [RMN]). En la TAC con y sin contraste no se observaron datos patológicos, mientras que en la RMN se detectaron varias áreas hipointensas en T1. El fondo de ojo fue normal, el ecocardiograma (trans-torácico y transesofágico) descartó la presencia de vegetaciones y el EEG mostró una desorganización intensa del trazado, con actividad δ bilateral asincrónica. Se realizó una punción lumbar sin complicaciones, siendo los datos del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) los siguientes: glucorraquia 66 mg/dl (> 50% de los valores séricos), proteinorraquia 46 mg/dl, células 18/ μ l (con predominio de

mononucleares), no observándose microorganismos en la tinción de Gram y siendo el cultivo bacteriano negativo. Los resultados del estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de herpesvirus en el LCR (herpesvirus tipo 1 y 2, varicela-zoster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y HHV tipo 6) fueron negativos. Se realizaron en varias ocasiones las pruebas para la detección de malaria descritas previamente y hemocultivos, siendo los resultados repetidamente negativos.

Teniendo en cuenta el estado crítico del paciente y tras la toma de muestras se inició un tratamiento empírico/sintomático con difenilhidantoína, metronidazol, ampicilina, gentamicina y aciclovir, suspendiendo secuencialmente los fármacos al obtener resultados negativos en los estudios etiológicos.

Como se indicaba previamente, el paciente fue dado de alta asintomático y con difenilhidantoína como único fármaco. Aunque el principal diagnóstico de sospecha era una malaria^{1,2}, la ausencia de datos objetivos en el diagnóstico y la buena evolución clínica (espontánea o relacionada con el tratamiento) condicionaron el que no se recurriera al tratamiento antipalúdico.

¿Qué pruebas complementarias deben realizarse para el diagnóstico etiológico de un síndrome nefrótico/nefritico en un inmigrante?

El diagnóstico diferencial de un síndrome nefrótico o nefrítico (que traduce una lesión glomerular) en un inmigrante procedente de áreas tropicales incluye las causas comunes en el paciente autóctono y, además, varias parasitosis excepcionales en nuestro medio³.

En el caso clínico descrito, se realizaron varios estudios que se detallan a continuación. Así, se descartaron enfermedades frecuentes no infecciosas (trombosis de la vena renal [estudios de imagen] y colagenosis [C3 normal, C4 elevado, factor reumatoide negativo, ANA negativo, ANCA negativo]), e infecciosas, tanto víricas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] negativo y virus de la hepatitis B [VHB] con serología de infección pasada), bacterianas (RPR y FTA [Fluorescent-Treponema antibody] negativos, ASLO [Anti Strepto Lysin O] negativo) como parasitarias (test de Knott negativo, estudio de parásitos urinarios negativo, serología frente a *Schistosoma* spp., *Fasciola* spp., *Trichinella* spp., *Dirofilaria* spp.). Se repitieron los estudios mencionados para la detección de *Plasmodium* spp., ya que constituyen una causa fre-

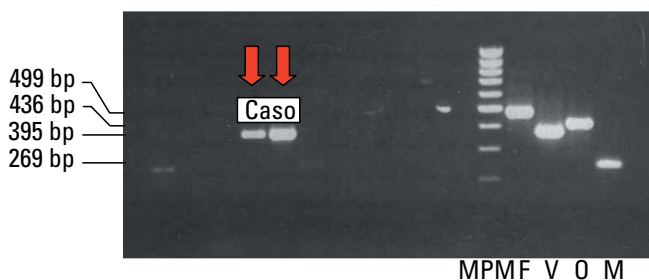


Fig. 2. Resultados del análisis mediante *nested*-PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Fuente: cortesía de J.M. Rubio y A. Benito. Instituto de Salud Carlos III (Madrid).

Las flechas indican las muestras del paciente.

F: *Plasmodium falciparum*; M: *Plasmodium malariae*; MPM: marcadores de peso molecular; O: *Plasmodium oval*; V: *Plasmodium vivax*.

cuenta de síndrome nefrótico en los trópicos, siendo la especie más frecuentemente implicada *P. malariae* y, excepcionalmente, *P. vivax*. La manifestación renal característica de la infección por *P. falciparum* es la insuficiencia renal aguda debida a la afectación vascular. Sin embargo, en personas con exposición repetida a este protozoo, se han descrito casos aislados de síndrome nefrótico⁴. Los resultados de estos estudios siempre fueron negativos.

¿Cuál fue el procedimiento diagnóstico de certeza?

La elevada sospecha diagnóstica de malaria, a pesar de los resultados negativos en el estudio del frotis sanguíneo y los test rápidos por técnicas inmunocromatográficas, motivó

la remisión al Instituto de Salud Carlos III (Madrid) de una muestra sanguínea para el estudio de la presencia de material genético de *Plasmodium* mediante PCR. Los resultados confirmaron la presencia de infección por *P. falciparum* (fig. 2).

¿Qué tratamiento recibió y cuál fue la evolución?

Teniendo en cuenta el origen del paciente (Guinea Ecuatorial) y la existencia de formas de *P. falciparum* resistente a la cloroquina, el tratamiento de elección fue la combinación de sulfato de quinina y doxiciclina en dosis convencionales por vía oral. La respuesta clínica fue rápida, mejorando el estado general, desapareciendo los edemas y la proteinuria en una semana. Cinco años después del episodio el paciente está asintomático.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Vicas AE, Albrecht H, Lennox JL, del Rio C. Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. *Am J Med Sci.* 2005;329:6-12.
2. Ngougou EB, Preux PM. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(Suppl6):19-24.
3. ●● van Velthuysen MLE, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:55-66.
4. Sanger TD. Eleven-year-old girl with *Plasmodium falciparum* malaria and nephrotic syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:1107-8.



Infecciones por cestodos

A. Muro^a, M.A. Andrade^a, F. Shariati^a
y J.L. Pérez-Arellano^{b,c}

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

Teniendo en cuenta que el ser humano se puede comportar como hospedador definitivo o intermediario, clasificamos las cestodosis en dos grupos: cestodosis producidas por vermes adultos en las que las personas los albergan en su aparato digestivo y cestodosis producidas por fases larvianas caracterizadas por la presencia de la fase quística en los tejidos. Dividiremos esta revisión en diferentes apartados. En el primero se abordará el estudio en conjunto de las cestodosis producidas por vermes adultos. A continuación estudiaremos la hidatidosis o equinococosis y posteriormente describiremos las principales características de la cisticercosis. Por último, realizaremos una breve descripción de otras cestodosis larvianas de menor importancia.

Cestodosis producidas por fases adultas

Las principales cestodosis por adultos en las que el ser humano se comporta como hospedador definitivo son: teniosis, difilobotriosis, himenolepiosis y dipilidiosis.

Taxonomía, estructura y ciclo biológico

Desde el punto de vista taxonómico, en la tabla 1 se incluyen las principales cestodosis producidas por adultos, así como sus hospedadores intermediarios y definitivos.

Desde el punto de vista estructural, los cestodos adultos presentan tres partes bien diferenciadas: escólex o cabeza, donde se localizan los órganos de fijación del parásito como ventosas (*Taenia saginata*), ganchos (*Taenia solium*) o botriidios (*Dyphyllobotrium*); cuello o región de la tenia con funciones metabólicas activas, encargada del origen de los anillos y cuerpo o estróbilo, dividido en segmentos o

PUNTOS CLAVE

Concepto. Existen dos tipos de cestodosis: las producidas por adultos (en las que las personas se comportan como hospedadores definitivos, como las teniosis) y las larvianas (en las que los seres humanos se comportan como hospedadores intermediarios, albergando las fases quísticas).

Ciclo biológico. Himenolepiosis es la única cestodosis por adultos que se transmite de forma directa. Teniosis y difilobotriosis necesitan de la intervención de hospedadores intermediarios (mamíferos o peces).

Clínica. La mayoría de las infecciones ocasionadas por cestodos adultos son asintomáticas, su diagnóstico se realiza mediante exámenes parasitológicos y se tratan con praziquantel.

Hidatidosis. La hidatidosis tiene diferentes presentaciones clínicas dependiendo de la especie causal: *E. granulosus* produce hidatidosis quística, *E. multilocularis* hidatidosis alveolar y *E. vogeli* y *E. oligarthrus* hidatidosis poliquística. La hidatidosis causada por *E. granulosus* produce quistes principalmente en el hígado y el pulmón y es asintomática hasta que aparecen complicaciones. La hidatidosis originada por *E. multilocularis* es más agresiva e infiltrante y simula un tumor. El diagnóstico de la hidatidosis está basado en la identificación de quistes mediante técnicas de imagen y confirmación por técnicas serológicas, y su tratamiento se basa en la utilización de cirugía, técnica de PAIR (punción-aspiración-inoculación-reaspiración) y empleo de antihelmínticos.

Cisticercosis. La cisticercosis es la enfermedad causada por la fase larvaria de *Taenia solium* que se manifiesta de diferentes formas dependiendo del número de quistes, de su localización y de la respuesta inmunológica desarrollada. Su diagnóstico se basa en pruebas de imagen y serología. El tratamiento de la cisticercosis incluye cirugía, corticosteroides, anticomiciales y antihelmínticos, principalmente albendazol o praziquantel.

proglótides. Atendiendo al desarrollo del aparato reproductor, las proglótides se denominan inmaduras, maduras o grávidas. Respecto a sus características fisiológicas, estos

TABLA 1
Taxonomía y hospedadores de cestodos intestinales

Orden	Género	Especie	HI (1.º)	HI (2.º)	HD	
<i>Pseudophyllidea</i>	<i>Diphyllobothrium</i>	<i>D. dalliae</i>	Copépodos	Peces de agua dulce	Humanos Perros Zorros	
		<i>D. dendriticum</i>	Copépodos	Peces de agua dulce	Humanos Gaviotas Mamíferos	
		<i>D. latum</i>	Copépodos	Peces de agua dulce	Humanos Mamíferos	
		<i>D. alascense</i>	Copépodos	Lotas	Humanos Perros	
		<i>D. nihonkaiensi</i>	Copépodos	Salmones	Humanos Osos	
		<i>D. pacificum</i>	Copépodos	Peces marinos	Humanos	
<i>Ciclophyllidae</i>	<i>Taenia</i>	<i>T. solium</i>	Porcinos		Humanos	
		<i>T. saginata</i>	Bovinos		Humanos	
		<i>T. asiatica</i>	Porcinos		Humanos	
	<i>Hymenolepis</i>	<i>H. nana</i>		Coleópteros Pulgas Piojos		Humanos
			<i>H. diminuta</i>	Coleópteros		Humanos Rata Ratón
			<i>Dipylidium</i>	<i>D. caninum</i>	Pulgas Piojos	

HD: hospedador definitivo; HI: hospedador intermediario.

parásitos no poseen aparato digestivo y utilizan para su alimentación una estructura externa especializada denominada tegumento. Adquieren cierta movilidad debido a las dos capas musculares que poseen. Son hermafroditas y la fecundación se produce entre anillos adyacentes, produciendo huevos que contienen una oncosfera o embrión hexacanto. Poseen sistemas excretor y nervioso primitivos. En cuanto a la morfología, la tenia más pequeña es *Hymenolepis nana* (2-4 cm) y la más grande *Diphyllobothrium* que puede alcanzar hasta 15 metros de longitud¹.

El ciclo biológico es diferente en las distintas especies. Todas ellas poseen ciclos indirectos, excepto *Hymenolepis nana*. Tres son las especies descritas pertenecientes al género *Taenia*. Las personas pueden tener vermes adultos de *Taenia solium* como resultado de la ingestión de carne de cerdo (hospedador intermediario) parasitada con fases larvarias (*Cisticercus cellulosae*). La teniosis originada por *Taenia saginata* se adquiere por consumo de carne procedente de bovinos portadores de su forma larvaria denominada *Cisticercus bovis*. Una tercera especie denominada *Taenia asiatica* ha sido descrita en Asia, también por ingerir carne de cerdo que posee sus formas larvarias². Los vermes adultos de las distintas especies se localizan en la luz intestinal, produciendo huevos que se excretan por las heces. Las características morfológicas peculiares de la fase de huevo se describirán en el apartado de diagnóstico.

Diphyllobothrium es el único cestodo que utiliza dos hospedadores intermediarios (copépodos y peces), del que se han identificado 14 especies en seres humanos. Las principa-

les se muestran en la tabla 1. Los hospedadores definitivos liberan al medio ambiente huevos sin embrionar procedentes de los vermes adultos localizados en el aparato digestivo. Tras producirse el embrionamiento se libera una fase denominada coracidio, que al ser ingerida por un copépodo (*Cyclops*) se transforma en larva procercoide. Posteriormente, los peces se comen los copépodos y por último, las personas se infectan por ingerir pescado que posee formas larvarias del parásito denominadas plerocercoides. Estas larvas crecen en el aparato digestivo y se fijan mediante sus botridios a la mucosa intestinal.

Hymenolepis nana es la única tenia que habitualmente accede a las personas (especialmente a niños) sin el concurso de hospedadores intermediarios, de forma directa. Los huevos ingeridos desde el medio externo liberan su oncosfera que se fija a las vellosidades intestinales y se transforma en cisticercocido (fase larvaria), migrando hacia el íleon hasta convertirse en adulto. Sin embargo, en ocasiones el parásito puede acceder mediante ingestión accidental de alimentos contaminados con coleópteros portadores de la fase larvaria. Otra posibilidad es la autoinfección. Existen dos tipos: autoinfección interna, en la que los huevos no salen al exterior eclosionando en el intestino, y autoinfección externa, en la que la infección se produce a través del tránsito entre manos-ano y boca. Este tipo de transmisión es frecuente en niños en edad preescolar. *Hymenolepis diminuta* nunca presenta ciclo directo³.

Dipylidium caninum puede afectar de forma secundaria a las personas, especialmente a los niños⁴. El mecanismo de

transmisión se debe a la ingestión accidental de pulgas de perros portadores de cisticercoides.

Epidemiología

Las características epidemiológicas de las teniosis son:

1. Localización geográfica. Existe una elevada endemia en América Central y del Sur, África y Asia, dependiendo de la especie implicada. Se ha detectado una elevada prevalencia de la infección por *T. solium* en estudios epidemiológicos realizados en la población mejicana⁵.

2. El principal mecanismo de transmisión es el consumo de carne infectada cruda o poco cocinada procedente del ganado porcino doméstico (*T. solium*), bovino (*T. saginata*) y porcino silvestre u otros animales (*T. asiatica*).

3. En los últimos años se ha observado una extensión de las teniosis a otras áreas geográficas, debido al aumento de la inmigración y al número de viajes.

Los aspectos epidemiológicos de la difilobotriosis se pueden resumir en los siguientes. Respecto a la localización, la difilobotriosis está relacionada con aguas frías. Así, está presente en el norte y oeste de Europa, principalmente en áreas del mar Báltico, aunque ha disminuido en los últimos años⁶. También se ha identificado en áreas alpinas de Suiza, Italia y Francia. Las zonas con más infecciones en América del Norte corresponden a la región de los Grandes Lagos, Canadá y Alaska. Es frecuente en Japón y se han descrito casos aislados en las costas del pacífico de Latinoamérica, no habiéndose detectado casos en África y Australia¹. Respecto a su transmisión, la principal causa es por consumo de pescado crudo o poco cocinado como carpaccio, ceviche, sushi o sashimi, siendo el salmón la principal fuente de transmisión⁷. Desde el punto de vista profesional, la difilobotriosis se presenta con más frecuencia en pescadores cuyos hábitos en la comida pueden condicionar la adquisición de la infección.

Las características epidemiológicas más significativas respecto a la himenolepiosis son: las infecciones más predominantes se dan en África del Norte, India y Medio Oriente; se produce en edades infantiles, siendo rarísima su aparición en personas adultas y es más frecuente en áreas en las que la población convive con pulgas, muchas veces procedentes de perros y gatos que presentan estos ectoparásitos.

Patogenia

Los mecanismos de agresión de los cestodos intestinales se basan principalmente en factores de origen mecánico, ya que las tenias adultas originan alteraciones en la mucosa intestinal al unirse mediante sus estructuras adherentes (ganchos, ventosas, botridios). En general, se producen reacciones inflamatorias leves, siendo muy raro que ocurran fenómenos de perforación a este nivel. No obstante, en el caso de la difilobotriosis se produce una anemia megaloblástica ocasionada porque el parásito consume el 80% de la vitamina B12 generada por el hospedador⁸.

Los mecanismos de defensa desarrollados frente a los cestodos intestinales, a excepción de la infección producida

por *Hymenolepis*, son limitados, ya que la respuesta inmune generada no modifica la duración de la parasitosis o la susceptibilidad del hospedador a la reinfección. Sin embargo, se han estudiado los mecanismos inmunes implicados en la expulsión de *Hymenolepis diminuta* en modelos experimentales de laboratorio, comprobándose que existe una respuesta Th2 con incremento de IL-13 y producción de mucina tipo 2. El moco producido es capaz de atrapar al parásito y expulsarlo progresivamente del intestino delgado⁹.

Los mecanismos de evasión parasitaria desarrollados por los cestodos intestinales han sido poco estudiados, a diferencia de lo que ocurre con las cestodosis larvianas.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Las manifestaciones clínicas comunes en las cestodosis intestinales se pueden resumir en: a) la mayor parte de las infecciones producidas por estos parásitos son asintomáticas; b) cuando se producen síntomas, estos son leves y de predominio digestivo con dolor abdominal, diarrea o estreñimiento y náuseas o vómitos, entre otros; c) en algunas ocasiones los pacientes expulsan proglótides con las heces ocasionando una sensación desagradable y d) como indicamos en el protocolo diagnóstico de la eosinofilia importada de esta Unidad Temática, la eosinofilia es menos frecuente en las helmintosis intestinales que en las tisulares o hemáticas y, dentro de las últimas, menos frecuente en las cestodosis larvianas (hidatidosis o cisticercosis).

Respecto a las manifestaciones diferenciales, hay que señalar a la anemia megaloblástica como la manifestación típica de infecciones masivas producidas por *Diphyllobothrium* spp.⁸. Es una anemia macrocítica e hipercrómica asociada a leucopenia y trombopenia. Puede producir alteraciones en el sistema nervioso como neuropatía periférica o lesiones degenerativas¹.

Diagnóstico etiológico

Las técnicas parasitológicas son las más utilizadas en el diagnóstico directo de las cestodosis intestinales y consisten principalmente en la detección de la fase de huevo en muestras de heces mediante análisis coprológico. Las proglótides se analizan utilizando métodos tintoriales especiales (p. ej. tinta china). Respecto a sus características morfológicas es preciso indicar:

1. La fase de huevo de las diferentes especies de *Taenia* es indistinguible desde el punto de vista morfológico. Presentan un tamaño entre 31-43 μm , son esféricos, no operculados y poseen una capa radial estriada que contiene una oncosfera con 6 ganchos. Se pueden utilizar rasgos morfológicos diferenciales de las proglótides eliminadas para distinguir las especies. Menos de 15 ramas y gruesas identifican a *T. solium*, mientras que más de 15 ramas y finas son características de *T. saginata*.

2. La fase de huevo de las diferentes especies de *Hymenolepis* es diferente en tamaño. Aunque parezca contradictorio, *H. diminuta* es más grande (70-85 μm x 60-80 μm) que *H. nana* (30-47 μm). No son tan esféricos, incluso los de *H. di-*

minuta son ovalados, presentando ambos una capa más fina y no radiada entre la oncosfera y la capa externa, con filamentos (*H. nana*) o sin ellos (*H. diminuta*).

3. La fase de huevo de *Diphyllotbridium* spp. presenta un tamaño que oscila entre 58-75 μm x 40-50 μm , son ovoides, tienen opérculo y son inmaduros. Algunas veces se observa una pequeña protuberancia al final del opérculo.

4. Los huevos de *Dipylidium caninum* son más pequeños (20-30 μm) y se adhieren formando un grupo de hasta 63 huevos.

Para la identificación de las diferentes especies de cestodos intestinales se han utilizado en los últimos años pruebas de detección de coproantígenos¹⁰, ensayos de amplificación molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR], hibridación, polimorfismos), así como análisis serológicos de detección de anticuerpos específicos. Recientemente se ha desarrollado una “multiplex PCR” en la que se detectan bandas de 474, 629 y 706 pares de bases para amplificar ADN de *T. solium*, *T. saginata* y *T. asiatica* respectivamente¹¹.

Tratamiento

El fármaco de elección en las cestodosis producidas por fases adultas¹² es el praziquantel en dosis única de 5-10 mg/kg, utilizándose dosis más elevadas en la infección producida por *Hymenolepis nana* (25 mg/kg en dosis única). Los fármacos alternativos son niclosamida en dosis única de 2 g en teniosis, difilobotriosis y dipilidiosis, así como nitazoxamida 500 mg al día durante 3 días en himenolepiosis. En el tratamiento de la infección por *T. solium* hay que prevenir la puesta de huevos y por tanto el desarrollo de cisticercosis. Además, en la difilobotriosis hay que administrar vitamina B₁₂. Por último y respecto a la infección originada por *H. diminuta* se debe utilizar la misma pauta de tratamiento que para *H. nana*.

Prevención y control

La prevención de las cestodosis intestinales producidas por vermes adultos está encaminada a interrumpir sus ciclos biológicos. Se basa en las siguientes medidas de carácter general: inspeccionar rigurosamente las carnes procedentes de porcinos y bovinos, con la cocción adecuadas de las mismas; evitar el consumo de pescado crudo o ahumado (se recomienda comer pescado cocido o introducido en cloruro sódico al 12% o congelado durante al menos 24 horas a -10°C [las recomendaciones oficiales de congelación son de 24 horas a -40°C o de 7 días a -20°C]) y controlar la contaminación fecal de aguas y alimentos procedentes de personas y animales.

Hidatidosis o equinococosis

La hidatidosis o equinococosis es una zoonosis causada por las fases larvarias quísticas de diferentes especies de cestodos que pertenecen al género *Echinococcus*¹³. Aunque se han descrito 16 especies y 13 subespecies, en la actualidad se describen como especies las siguientes¹⁴: *E. granulosus*, *E. multilocu-*

laris, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*. Originan diferentes cuadros: hidatidosis quística causada por *E. granulosus*, alveolar por *E. multilocularis* y poliquística por *E. vogeli* y *E. oligarthrus*.

Biología, estructura y ciclo biológico

Desde el punto de vista biológico, el verme adulto de *Echinococcus* se caracteriza por presentar un tamaño de 3-6 mm y una estructura compuesta por escólex, estróbilo y tres proglótides (inmadura, madura y grávida). Esta fase biológica carece de importancia desde el punto de vista humano, ya que se localiza en el hospedador definitivo (perros, zorros, lobos, etc.). En las personas se originan los quistes hidatídicos. Morfológicamente *E. granulosus* presenta un quiste unilocular esférico lleno de un líquido claro denominado líquido hidatídico. Posee una capa interna celular denominada capa germinal, de la que derivan hacia el interior vesículas o cápsulas prolíferas que contienen los protoescólices. Hacia el exterior existe una capa acelular, denominada capa laminar. Su presencia induce la migración a sus proximidades de células inmunocompetentes del hospedador que provocan una fibrosis del tejido alrededor del quiste, dando lugar a la formación de una capa de tejido conectivo denominada capa adventicia. Debido a esta estructura, el intercambio de moléculas entre el quiste parasitario y el hospedador es limitado. Los quistes de *E. multilocularis* son multivesiculares, no poseen capa adventicia y la capa germinal origina protuberancias de crecimiento rápido, infiltrando los tejidos adyacentes y con capacidad de diseminación a sitios distantes del foco inicial.

Desde el punto de vista genético, se han descrito nueve genotipos distintos en *E. granulosus*¹⁵, cada uno de ellos con implicaciones diferentes en su biología y transmisión. Por el contrario, *E. multilocularis* presenta una variabilidad genética más limitada.

En el ciclo biológico¹⁶ de *E. granulosus*, el perro actúa como hospedador definitivo en cuyo intestino delgado se encuentran los vermes adultos del parásito. Los huevos que contienen oncosferas salen al exterior con las heces, siendo ingeridos por los hospedadores intermediarios, personas o animales ungulados (oveja, cabra, cerdo, vaca, caballo, camello). Las oncosferas contenidas en la fase de huevo son capaces de atravesar la pared intestinal, y por vía hemática o linfática llegan al hígado, los pulmones y otros órganos formando la hidátide o quiste hidatídico. En él se desarrollan los protoescólices del parásito. El ciclo biológico se cierra cuando los protoescólices son ingeridos por el hospedador definitivo al alimentarse de las vísceras de animales parasitados. En el caso de *E. multilocularis* los hospedadores definitivos son zorros y lobos y también perros y gatos domésticos. Además también intervienen como hospedadores intermediarios pequeños roedores.

Epidemiología

Los aspectos epidemiológicos¹⁷ más relevantes en la equinococosis son:

1. La distribución geográfica en la hidatidosis unilocular originada por *E. granulosus* es cosmopolita, aunque hay regiones en las que es más prevalente, como ciertas zonas de Eurasia, África, Australia y Sudamérica (fig. 1 A). En Europa, la hidatidosis humana es importante en países de la cuenca Mediterránea¹⁸. En estos, el ciclo principal se mantiene en entornos domésticos en un ciclo perro-oveja. En otras zonas geográficas, los ciclos pueden ser tanto domésticos como silvestres. En la hidatidosis alveolar el hemisferio norte se considera endémico para *E. multilocularis* (fig. 1 B) en el que se incluyen la zona central del oeste de Europa, áreas en Oriente Próximo, Rusia, repúblicas centrales de Asia, China, norte de Japón y Alaska.

2. La importancia de *E. granulosus* en España es indiscutible debido a las considerables repercusiones sanitarias y económicas que produce. Por ello ha sido una enfermedad incluida en el grupo de enfermedades de declaración obligatoria (EDO; BOE 15/01/1982) hasta 1997, pasando después al "Sistema de vigilancia en zonas endémicas" en cada una de las comunidades autónomas que la padecen. Dentro del territorio español las Comunidades Autónomas de Aragón, Navarra, La Rioja y Castilla y León presentaban una incidencia 4-6 veces superior a la media. En Castilla y León la incidencia estimada con el sistema EDO osciló desde el año

1998 a 2003 entre 1,62 y 3,33 casos por 100.000 habitantes. Otros autores encuentran en esta Comunidad Autónoma una seroprevalencia global del 3,4%¹⁹. Es muy probable que los datos existentes infravaloren la dimensión real de esta zoonosis. Nuestro grupo de investigación²⁰ encontró una incidencia media de 10,8 casos por 100.000 habitantes, datos superiores a los encontrados con el sistema EDO. Además, el 30% de los casos se encontraron en personas menores de 45 años. *E. multilocularis* no se ha detectado en España; sin embargo, en una década ha aumentado su detección de 4 a 11 países en Europa central.

3. El mecanismo de transmisión es por contacto directo con los huevos existentes en perros infectados o indirectamente a través de agua o alimentos contaminados con huevos del parásito depositados por animales domésticos (perros o gatos) o salvajes (zorros en el caso de *E. multilocularis*).

4. En cuanto a los grupos de riesgo, esta enfermedad presenta un componente ocupacional, ya que la hidatidosis unilocular está más relacionada con personas dedicadas al pastoreo y la hidatidosis alveolar con personas dedicadas a la caza de animales salvajes.

Patogenia

Mecanismos de agresión

Tras la ingestión de huevos y la posterior liberación de la larva en el intestino, esta atraviesa la pared penetrando en la mucosa intestinal para posteriormente ser transportada por la circulación sanguínea o linfática a diferentes tejidos, donde luego se forma el quiste hidatídico. La hidatidosis causada por *E. granulosus* produce quistes principalmente en hígado y pulmón y con menor frecuencia en hueso, peritoneo, bazo, riñón, ojo y sistema nervioso central (SNC). La intensidad de la agresión depende de dos tipos de factores: la localización y tamaño del quiste y la rotura del mismo con liberación de sus componentes, desencadenando reacciones inmunológicas, diseminación a distancia e infecciones bacterianas. La hidatidosis originada por *E. multilocularis* es más agresiva e infiltrante simulando un tumor de aspecto multivesicular con contenido semisólido, destruyendo el parénquima hepático, los conductos biliares y los vasos sanguíneos.

Mecanismos de defensa

Se han caracterizado las siguientes respuestas inmunológicas²¹:

1. Baja respuesta de anticuerpos al principio de la infección con aumento a lo largo de la misma. Además, la eficacia del tratamiento en la infección por *E. granulosus* se asocia con bajos niveles de IgG4, utilizando este subtipo para el seguimiento de la enfermedad²².

2. A pesar de que coexisten diferentes tipos de respuestas vehiculadas por linfocitos T *helper* (Th), se han observado altas respuestas Th1 en fases iniciales y de Th2 en fases finales. Este hecho traduce una correlación entre respuestas Th1 y quistes inactivos (protección) y de Th2 y quistes activos (susceptibilidad).

3. La infección producida por *E. multilocularis* se caracteriza por la presencia de una importante respuesta celular que origina un infiltrado granulomatoso alrededor de la lesión,

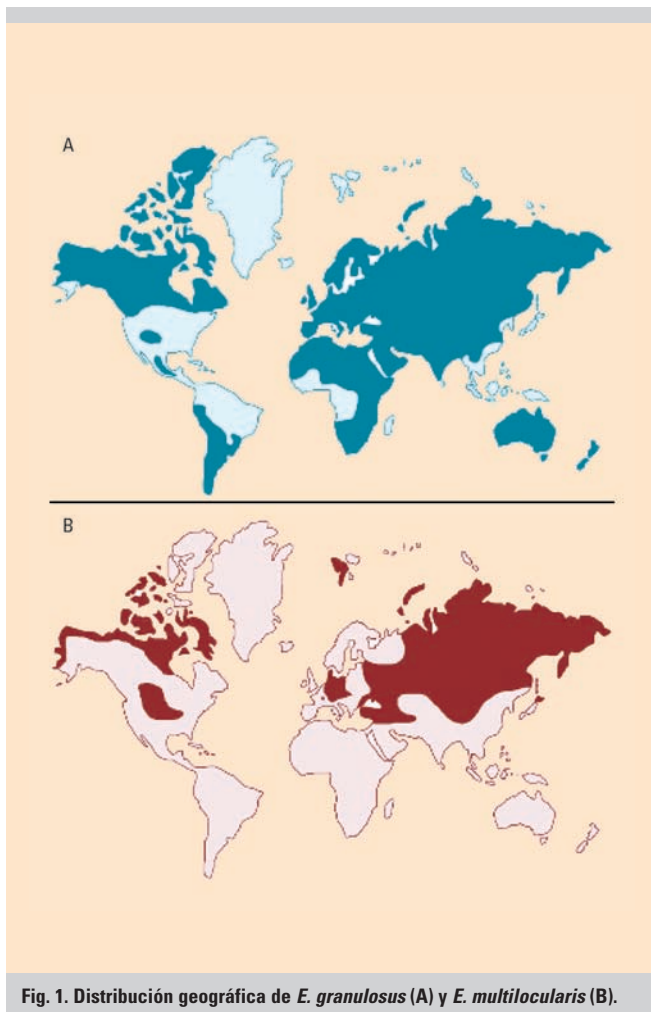


Fig. 1. Distribución geográfica de *E. granulosus* (A) y *E. multilocularis* (B).

similar al granuloma originado en la esquistosomosis²³. Las células involucradas son macrófagos, fibroblastos y linfocitos T. Los pacientes con infección activa tienen predominio de CD8⁺, mientras que altos niveles de CD4⁺ se asocian con la muerte del parásito.

Mecanismos de evasión

Un quiste puede permanecer más de cincuenta años en su hospedador. Este hecho significa que esta convivencia se puede llevar a cabo por dos mecanismos: porque el parásito se escape de la respuesta inmunológica, inhibiendo por ejemplo la quimiotaxis de los polimorfonucleares o porque sea capaz de modular la respuesta inmunológica del hospedador. Así se ha observado que antígenos de *Echinococcus* son capaces de modular las respuestas del hospedador, disminuyendo la producción de óxido nítrico²⁴. También han sido caracterizadas diferentes moléculas en protoescolices o en líquido hidatídico (antígeno B, EgTg o EgEF-1β/δ) capaces de polarizar la respuesta hacia Th2 con la finalidad de mantener la infección²³.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

La hidatidosis suele cursar de forma asintomática, aunque puede presentar diferentes cuadros clínicos dependiendo de la existencia de complicaciones derivadas del quiste. Estas pueden ser de tres tipos¹⁶:

1. Por compresión y desplazamiento de estructuras próximas al quiste. Son las más frecuentes y dependiendo de su localización presentan diferente sintomatología a nivel local. En el caso de la hidatidosis ósea infiltra el hueso y se producen fracturas o compresión medular.

2. Por rotura del quiste. Se producen fístulas en diferentes localizaciones: bilioquísticas manifestándose con ictericia obstructiva, bronco-quísticas con vómitica, etc. También se pueden originar reacciones de hipersensibilidad con aparición de glomerulonefritis, urticaria, asma o shock anafiláctico²⁵.

3. Por sobreinfección bacteriana con manifestaciones clínicas similares a las de cualquier absceso piógeno.

La hidatidosis multilocular es más agresiva. Produce obstrucción biliar e hipertensión portal y simula un tumor infiltrante que puede metastatizar lejos del hígado.

Diagnóstico

Está basado en la identificación de quistes mediante técnicas de imagen y confirmación por técnicas serológicas²⁶. En muchas ocasiones, el quiste es detectado accidentalmente durante una exploración por otras causas.

Diagnóstico por imagen

Los métodos de imagen son los más utilizados en el diagnóstico de la hidatidosis. La ecografía es la técnica más empleada para el diagnóstico de la hidatidosis abdominal, siendo menos específica para la forma pulmonar. También se utilizan la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial

computarizada (TAC) (fig. 2). Se pueden clasificar los tipos de imágenes quísticas en tres grupos²⁷: a) hidatidosis activa en la que se observan quistes en desarrollo y habitualmente fértiles; b) hidatidosis en transición con quistes en proceso de degeneración pero también fértiles y c) hidatidosis inactiva con presencia de quistes degenerados o calcificados, habitualmente no fértiles.

Diagnóstico serológico

La detección de anticuerpos mediante ELISA es elevado en la mayor parte de los pacientes con hidatidosis, utilizando líquido hidatídico o dos antígenos relacionados denominados antígeno B (lipoproteína termoestable de 160 kDa) y antígeno 5 (molécula termosensible de unos 400 kDa). Se pueden detectar diferentes isotipos y subtipos, algunos de ellos relacionados con diferentes situaciones (por ejemplo, la detección de IgG4 podría ser útil para el seguimiento de la enfermedad, ya que se negativiza en pacientes curados). La reactividad cruzada es el principal problema que aún no ha sido resuelto mediante la detección de antígenos circulantes o empleando antígenos unitarios recombinantes.

Tratamiento

El tratamiento de la hidatidosis se basa en tres métodos^{12,16}: cirugía, técnica de PAIR (punción-aspiración-inoculación-reaspiración) y empleo de antihelmínticos. La cirugía está indicada en quistes de gran tamaño, quistes superficiales con riesgo de rotura, quistes infectados o localizados en áreas anatómicas vitales. La técnica PAIR consiste en una punción bajo control ecográfico, aspiración del líquido, inoculación de un protoescolicida (por ejemplo, etanol al 95%) y reaspiración 15-20 minutos después. Está contraindicada en quistes calcificados o con comunicación biliar. El fármaco de elección es el albendazol en dosis de 400 mg cada 12 horas durante meses. También se puede utilizar la asociación mebendazol-praziquantel. El tratamiento médico se utiliza de forma exclusiva en formas diseminadas, mientras que la combinación con cirugía o PAIR constituyen otras opciones terapéuticas. En la hidatidosis alveolar producida por *E. multilocularis* el tratamiento es más agresivo, se recomienda la cirugía radical y de forma puntual el trasplante hepático, además del tratamiento prolongado con albendazol.

Prevención y control

Se basa en las siguientes medidas: evitar el contacto con heces de hospedadores definitivos; eliminación de perros callejeros y utilización de tratamientos antihelmínticos controlados; incineración de órganos infectados, principalmente de hospedadores intermediarios y educación sanitaria con conocimiento del ciclo biológico, así como la utilización de medidas higiénicas básicas. El gobierno de la Rioja instauró un programa de control de la hidatidosis basado en las medidas antes mencionadas, con una excelente tasa de éxito en la que se obtuvo una reducción del 80% en los casos presentados en seres humanos.

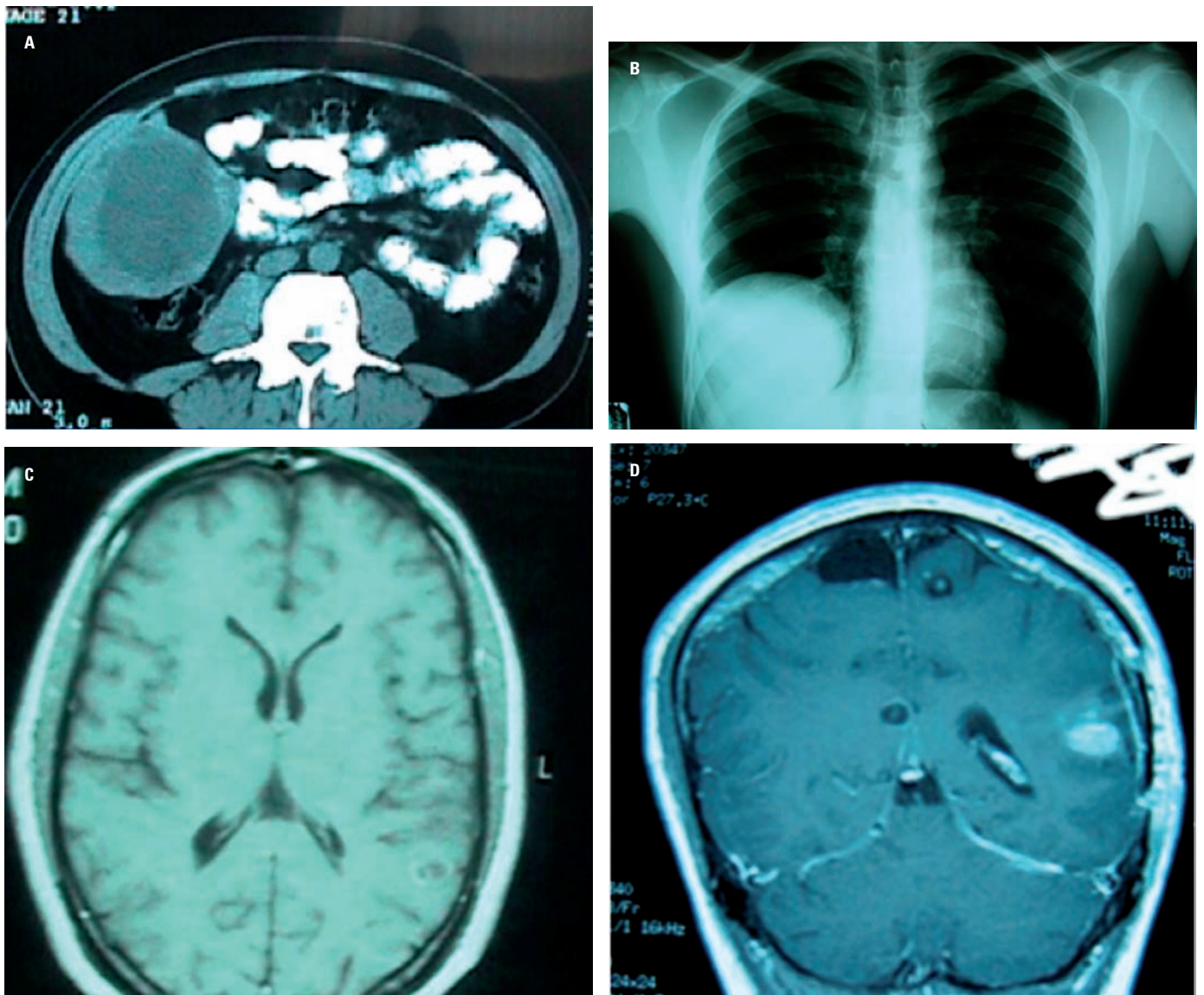


Fig. 2. Exámenes complementarios en cestodosis larvianas. A. Hidatidosis hepática en TAC abdominal. B. Hidatidosis pulmonar en radiografía posteroanterior de tórax. C. Neurocisticercosis en TAC craneal. D. Neurocisticercosis en resonancia magnética craneal. TAC: tomografía axial computarizada.

Cisticercosis

La cisticercosis es una enfermedad causada por la fase larvaria de *Taenia solium*. Es el helminto que produce más casos de afección del SNC, siendo la primera causa de epilepsia adquirida en el mundo²⁸. Por esta razón, se conoce a esta enfermedad como neurocisticercosis, aunque existen otras localizaciones menos frecuentes como el globo ocular, el tejido subcutáneo o la musculatura.

Ciclo biológico

La cisticercosis se produce cuando una persona ingiere huevos de *T. solium* a través de vegetales infectados o a través del contacto con una persona que tiene en su intestino una tenia adulta y excreta huevos del parásito al exterior. Tras la ingestión de los mismos, se produce una liberación en el intestino del embrión u oncosfera que atraviesa la pared intestinal con

dirección a diferentes tejidos donde se forman los quistes larvianos. La respuesta inmune es capaz de destruir los quistes situados en tejidos accesibles. Sin embargo, encuentra dificultades para inactivar los alojados en sitios privilegiados inmunológicamente como son el ojo o el SNC²⁹.

Epidemiología

La cisticercosis es una enfermedad endémica en América Central y del Sur, principalmente en Méjico, África subsahariana y Asia. Se calcula en 50 millones las personas infectadas, con 50.000 muertes anuales. Es importante su presencia en inmigrantes que proceden de países endémicos y que presentan crisis epilépticas. También se ha descrito en viajeros con destino a áreas endémicas. En los últimos 20 años la cisticercosis ha pasado en España de ser una enfermedad de carácter autóctono a ser una infección casi exclusivamente importada³⁰.

Patogenia

Mecanismos de agresión

Estos mecanismos dependen principalmente de dos situaciones: la localización de los cisticercos en los diferentes tejidos y la respuesta inmunológica del hospedador alrededor de los quistes. En la neurocisticercosis los más frecuentes son los quistes parenquimatosos. Estos pueden evolucionar de las siguientes formas³¹: la larva permanece viable y el quiste puede medir entre 8-10 mm de diámetro, sin que exista una reacción inmunológica a su alrededor; el quiste degenera y se produce un edema perilesional a su alrededor degenerado, o muere pudiendo desaparecer o formar un nódulo calcificado inactivo.

Mecanismos de defensa

Existen dos datos de interés en la respuesta inmune desarrollada en la cisticercosis³²: a) la gran variedad en la presentación clínica así como su localización en el SNC sugieren la puesta en marcha de mecanismos inmunológicos complejos y b) la respuesta inmune desarrollada puede ser beneficiosa, y mata al parásito, o perjudicial, y origina una respuesta inflamatoria alrededor del mismo, que al producirse en el cerebro puede ocasionar consecuencias clínicas graves.

Mecanismos de evasión

Se han descrito diferentes mecanismos de evasión que utiliza el parásito, ya que es capaz de sobrevivir en el hospedador por largos periodos de tiempo. Entre ellos se puede destacar la localización junto con su encapsulación, lo que le permite ser poco accesible al ataque inmunológico. Existen estudios donde se ha observado que persisten mejor los cisticercos desarrollados en el ojo o el cerebro que los de otros tejidos. También destaca el mimetismo molecular y la secreción de enzimas proteolíticas capaces de degradar IgG³³.

Manifestaciones clínicas

La cisticercosis se manifiesta de diferentes formas, dependiendo del número de quistes, de su localización y de la respuesta inmunológica desarrollada. Se pueden presentar las siguientes situaciones^{28,29}:

1. Infección a nivel muscular y del tejido celular subcutáneo. Suelen ser asintomáticas y se pueden diagnosticar de manera fortuita en una radiografía que presenta lesiones calcificadas. Ocasionalmente pueden cursar con fiebre, dolor muscular y eosinofilia, manifestaciones debidas a la muerte de la larva.

2. Afectación ocular localizada con mayor frecuencia en cámara posterior. Cursa con dolor ocular, proptosis y pérdida de la agudeza visual.

3. Neurocisticercosis o infección del SNC. Las manifestaciones clínicas más habituales cuando la localización de los cisticercos se produce a nivel intraparenquimatoso son las crisis comiciales. Por ello se considera que la neurocisticercosis es la primera causa de epilepsia en países en desarrollo o en sujetos procedentes de estos países. También se puede

presentar como déficit motor, sensitivo y/o de alteración del lenguaje. La localización de los quistes en el sistema ventricular puede inducir una hidrocefalia no comunicante con cefalea, alteración en la marcha y disminución del nivel de conciencia. Cuando los cisticercos se alojan en la región subaracnoidea se pueden producir cuadros de irritación meníngea de curso crónico y cuando su localización es en la médula espinal pueden originar síndromes de compresión medular. Además, se han descrito fenómenos isquémicos y hemorrágicos cerebrales por compresión de vasos. Existe una forma de evolución rápida y agresiva de neurocisticercosis llamada encefalitis racemosa con multitud de quistes cerebrales que evolucionan a un estado comatoso y finalmente a muerte cerebral.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico de la cisticercosis se basa, principalmente, en la combinación de pruebas de imagen seguidas de su confirmación por métodos serológicos. Las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico de la neurocisticercosis son la TAC o la RMN. Con estas técnicas se pueden observar quistes intraparenquimatosos, gigantes, intraventriculares, con captación de contraste, lesiones calcificadas, encefalitis cisticercosa, cisticercosis masiva no encefalítica, cisticercosis basal racemosa (fig. 2). La visualización de cisticercos en el polo posterior ocular se realiza mediante examen del fondo de ojo. Respecto a la serología, el EITB (*enzyme immune transfer blot*) utilizando glicoproteínas purificadas a partir del metacestodo de *Taenia solium* es el patrón oro para la detección de anticuerpos contra la cisticercosis³⁴. Se pueden usar muestras de suero o de líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes, siendo más sensible si se usa EITB en muestras de suero. El inconveniente que presenta esta técnica es la detección de falsos negativos en el 30% de pacientes que presentan solamente un único quiste cerebral. También se utilizan técnicas de detección de antígenos circulantes, aunque presentan menor sensibilidad que las anteriores. En formas cutáneas y musculares se puede realizar una biopsia e identificación del parásito.

Diversos autores han establecido cuatro tipos de criterios^{28,29} (absolutos, mayores, menores y epidemiológicos) para considerar un diagnóstico probable o definitivo de la cisticercosis. En la figura 3 se especifican los criterios en los que se basa cada tipo de diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la neurocisticercosis^{12,35} depende de la localización del parásito, el número de quistes y el estado evolutivo de los mismos. Las medidas utilizadas de forma general incluyen cirugía, uso de corticosteroides (en dosis convencionales o elevadas), empleo de anticomiciales y antihelmínticos (albendazol o praziquantel). En términos generales el albendazol es más eficaz, ya que es útil tanto en formas parenquimatosas como extra-parenquimatosas y su concentración en LCR no disminuye con el empleo con-

2. Ito A, Nakao M, Wandra T. Human taeniasis and cysticercosis in Asia. *Lancet*. 2003;362:1918-20.
3. Tena D, Pérez M, Gimeno C, Pérez MT, Illescas S, Amondarain I, et al. Human infection with *Hymenolepis diminuta*: Case report from Spain. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2375-6.
4. Molina CP, Ogburn J, Adegboyega P. Infection by *Dipylidium caninum* in an infant. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:57-9.
5. Barton C, Mayberry LF, Bristol JR, Cardenas VM, Mena KD, Martínez J, et al. Population-based survey of teniosis along the United States-Mexico border. *Ann Trop Med Parasitol* 2008, 102: 325-33.
6. Dupoy-Camet J, Peduzzi R. Current situation of human diphyllbothriasis in Europe. *Euro Surveill*. 2004;9:31-5.
7. Arizono A, Yamada M, Nakamura F, Ohnishi K. Diphyllbothriasis associated with eating raw pacific salmon. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:866-70.
8. Vuylsteke P, Bertrand C, Verhoef GE, Vandenberghe P. Case of megaloblastic anemia caused by intestinal taeniasis. *Ann Hematol*. 2004;83:487-8.
9. Webb RA, Hoque T, Dimas S. Expulsion of the gastrointestinal cestode, *Hymenolepis diminuta* by tolerant rats: evidence for mediation by a Th2 type immune enhanced goblet cell hyperplasia, increased mucin production and secretion. *Parasite Immunol*. 2007;29:11-21.
10. Allan JC, Craig PS. Coproantigens in taeniasis and echinococcosis. *Parasitol Int*. 2006;55:S75-80.
11. Jeon HK, Chai JY, Kong Y, Waikagui J, Insiengmay B, Rim HJ, et al. Differential diagnosis of *Taenia asiatica* using multiplex PCR. *Exp Parasitol*. 2009;121:151-6.
12. ● Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias: helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:55-64.
13. ● Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2009;13:125-33.
14. ● Thompson RCA. The taxonomy, phylogeny and transmission of *Echinococcus*. *Exp Parasitol*. 2008;119:429-46.
15. Mc Manus DP. The molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus* and cystic hydatid disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:S151-7.
16. ●● Mc Manus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003;362:1295-304.
17. Romig T. Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:209-17.
18. Romig T, Dintel A, Mackenstedt U. The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int*. 2006;55:S187-91.
19. Gutiérrez MP, Ramírez I, Zarzosa MP, Fernández JM, Dueñas AI, Mantecón MA, et al. Grupo de Epidemiólogos del Servicio de de Epidemiología de la Junta de Castilla y León. Seroprevalencia de infección por *Echinococcus granulosus* en la población de Castilla y León. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:563-7.
20. Pardo J, Muro A, Galindo G, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. Hidatidosis en la provincia de Salamanca: ¿debemos bajar la guardia? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:266-9.
21. Zhang W, Mc Manus DP. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;47:24-41.
22. Siracusano A, Riganò R, Ortona E, Profumo E, Margutti P, Buttari B, et al. Immunomodulatory mechanisms during *Echinococcus granulosus* infection. *Exp Parasitol*. 2008;119:483-9.
23. Gottstein B, Hemphill A. *Echinococcus multilocularis*: The parasite-host interplay. *Exp Parasitol*. 2008;119:447-52.
24. Andrade MA, Siles-Lucas M, Espinoza E, Pérez-Arellano JL, Gottstein B, Muro A. *Echinococcus multilocularis* laminated-layer components and the E14t 14-3-3 recombinant protein decrease-activated rat macrophages NO production *in vitro*. *Nitric Oxide*. 2004;10:150-5.
25. Matheu V, Gracia MT, Rodríguez VM, Olalde S, Baeza ML. Shock anafilático secundario a rotura espontánea de quiste hidatídico esplénico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1997;4:242-7.
26. ● Torgerson PR, Deplazes P. Echinococcosis: diagnosis and diagnostic interpretation in population studies. *Lancet*. 2004;363:1965-76.
27. OMS/WHO Informal Working Group on Echinococcosis. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop*. 2003;85:253-61.
28. ● Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. *J Clin Neurosci*. 2009;16:867-76.
29. ●● García HH, Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:653-61.
30. Roca C, Gascón J, Font B, Pujol T, Valls ME, Corachán M. Neurocysticercosis and population movements: Analysis of 23 imported cases in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:382-4.
31. ● Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:751-62.
32. Sciutto E, Chavarria A, Fragoso G, Fleury A, Larralde C. The immune response in *Taenia solium* cysticercosis. *Parasite Immunol*. 2007;29:621-36.
33. Baig S, Damian RT, Morales J, Olecki P, Talhouk J, Hashmey R, et al. Characterization of excretory/secretory endopeptidases and metallo-aminopeptidases from *Taenia crassiceps* metacestodes. *J Parasitol*. 2005;91:983-7.
34. García HH, del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, Tsang VCW, Gilman RH. New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:3-9.
35. García HH, Evans CAW, Nash TE, Takayanagi OM, White AC Jr, Bottero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:747-56.

Páginas web

- www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/cysticercosis/default.htm
- www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/taenia/default.htm
- www.who.int/emc-documents/zooses/whocdscsrph20016.html



Infecciones por trematodos

A. Muro^a, L. Pérez del Villar^a, V. Velasco^a
y J.L. Pérez-Arellano^{b,c}

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

Teniendo en cuenta la importancia de las diferentes trematodosis, estructuramos esta actualización en tres grandes apartados. En el primero se abordará el estudio de la esquistosomosis, trematodosis más prevalente en todo el mundo. En el segundo bloque revisaremos la fasciolosis, trematodosis importante en nuestro medio. En tercer lugar describiremos otras trematodosis de menor importancia: hepáticas (clonorchiosis y opistorquiosis), pulmonares (paragonimosis) e intestinales (tabla 1).

Esquistosomosis

También conocida como esquistosomiasis o bilharziasis, se define como la enfermedad causada por trematodos pertenecientes al género *Schistosoma* transmitida por penetración a través de la piel de cercarias emitidas por moluscos terrestres.

Taxonomía, biología y estructura

El género *Schistosoma* pertenece a la familia *Schistosomatidae*, orden *Strigeiforme*, subclase *Digenea*, clase *Trematoda* y phylum *Platyhelminthes* del reino *Animalia*. Las 21 especies de esquistosomas descritas hasta el momento se clasifican en cuatro grupos atendiendo a su distribución geográfica, a la morfología de la fase de huevo y al tipo de hospedador intermedio. Sin embargo, la taxonomía y la filogenia de *Schistosoma* spp. está en revisión continua debido al gran número de estudios moleculares que se están llevando a cabo. Las cinco especies principales en el hombre son: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* y *S. mekongi*, aunque

PUNTOS CLAVE

Esquistosomosis. La esquistosomosis humana es una trematodosis adquirida por contacto con agua dulce contaminada con cercarias pertenecientes a cinco especies principales: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* y *S. mekongi*. Afecta a más de 250 millones de personas, siendo esencial en su patogenia los mecanismos inmunológicos y de evasión parasitaria. Los principales datos que indican la posibilidad de una esquistosomosis crónica es la presencia de eosinofilia y de microhematuria en las infecciones ocasionadas por *S. haematobium*. El diagnóstico parasitológico mediante el examen de muestras de heces o de orina es el método más utilizado para el diagnóstico de la esquistosomosis, ya que permite identificar las diferentes especies de esquistosomas, visualizando su morfología característica de la fase de huevo. El praziquantel es el fármaco de elección para su tratamiento.

Fasciolosis. La fasciolosis se adquiere por ingestión de plantas acuáticas (berros, marujas, etc.) en las que están depositadas metacercarias infectivas que se desenquistan en el aparato digestivo, atraviesan la pared intestinal y migran a través del parénquima hepático para llegar a los conductos biliares donde producen el daño. El fármaco de elección para su tratamiento es triclabendazol.

Clonorchiosis y opistorquiosis. Son trematodosis hepáticas con ciclos biológicos similares en las que el mecanismo de transmisión es el consumo de pescado crudo, salado, ahumado y adobado que contenga metacercarias enquistadas.

Paragonimosis. Es una enfermedad producida por trematodos de localización pulmonar pertenecientes al género *Paragonimus*, del que existen más de 50 especies descritas.

Trematodosis intestinales. Constituyen un grupo de enfermedades de menor importancia cuyo rasgo común es la presencia de dos hospedadores intermediarios en sus ciclos biológicos.

también se han descrito infecciones humanas por *S. malayensis*, *S. mattheei* y *S. guineensis*¹. Otras especies del género *Schistosoma* no parasitan al ser humano pero tienen un gran interés veterinario como *S. mattheei* y *S. bovis*.

TABLA 1
Trematodosis intestinales

Trematodosis	Especies	Mecanismo de transmisión	Distribución geográfica
Braquilaimidosis	<i>Brachyaima</i> spp.	Consumo de moluscos	Australia
Diplostomidosis	<i>Neodiplostomun soulensis</i>	Consumo de anfibios y reptiles	Corea
Equinostomosis	<i>Echinostoma</i> spp. (al menos 16 especies)	Consumo de caracoles, almejas y peces crudos o poco cocinados	Sudeste asiático
Fasciolopsiosis	<i>Fasciolopsis buski</i>	Consumo de plantas acuáticas	Asia, subcontinente indio
Gastrodiscoidosis	<i>Gastrodiscoides hominis</i>	Consumo de plantas acuáticas	India, Vietnam, Filipinas, Tailandia, China y Rusia
Gymnopalidosis	<i>Gymnophalloides seoi</i>	Consumo de ostras y vegetales	Korea
Heterofiosis	<i>Heterophyes heterophyes</i>	Consumo de pescado crudo	Egipto, Lejano y Medio Oriente
Lecitodendriosis	<i>Prosthodendriim molendampi</i> <i>Phlaneropsolus bonnie</i>	Ingestión de artrópodos	Indonesia, Tailandia, Laos
Metagonimosis	<i>Metagonimus yokogawai</i>	Consumo de pescado crudo	Lejano Oriente
Micropalidosis	<i>Spelotrema brevicaca</i>	Consumo de cangrejos y gambas	Filipinas
Nanofietosis	<i>Nanophyetus salmincola</i>	Consumo de pescado crudo	Rusia, EE. UU.
Paramfistomatidosis	<i>Watsonius watsonius</i> <i>Fischoederius elongates</i>	Consumo de plantas acuáticas	África, China
Plagiorquidosis	<i>Plagiorchis muris</i>	Consumo de insectos y moluscos	Filipinas, Indonesia, Japón, Tailandia, Japón
Estrigeidosis	<i>Cotylurus jamponicus</i>	Desconocido	China

La esquistosomosis se adquiere por contacto con agua dulce contaminada con larvas del parásito denominadas cercarias, las cuales son emitidas por diferentes especies de caracoles (hospedadores intermediarios), que penetran activamente por la piel del individuo afectado. Los moluscos intermediarios pertenecen a diversos géneros: *Biomphalaria* para *S. mansoni*, *Bulinus* para *S. haematobium* y *S. intercalatum*, *Oncomelania* para *S. japonicum* y *Neotricula* para *S. mekongi*². Tras su penetración, la cercaria pierde la cola transformándose en esquistosómula, la cual inicia su migración. En su recorrido accede al corazón por vía venosa, atraviesa el filtro pulmonar y llega a diferentes lechos vasculares donde termina su maduración. Los vermes adultos de *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum* se localizan en los vasos mesentéricos, mientras que los de *S. haematobium* acceden al plexo perivesical urinario. En cada una de las localizaciones tiene lugar la diferenciación sexual y el acoplamiento de machos y hembras que da lugar a la fecundación y oviposición. Los huevos se eliminan en la orina (*S. haematobium*) o las heces (otras especies) del individuo infectado tras un período que oscila entre 35 y 70 días. Estos huevos son de morfología no operculada, con una “espinas” que difiere en su posición, dependiendo de la especie de *Schistosoma* (ver el apartado de diagnóstico). Cuando los huevos entran en contacto con agua dulce se producen los miracidios que penetran en los caracoles de diversos géneros para finalmente transformarse y multiplicarse en su interior hasta convertirse en cercarias infectivas. Una pequeña parte de los huevos se queda atrapada en diferentes tejidos, formando los granulomas que son la causa de los daños originados en la fase crónica de la enfermedad. Se muestra una representación de la cronobiología del ciclo de los esquistosomas en la figura 1.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a *Schistosoma Genome Network* comenzaron en 1994 el proyecto de secuenciación del genoma de *Schistosoma mansoni*. Finalmente, en 2009 se describe la secuencia completa³. El tamaño es de 363Mb con 11.809 genes, un tamaño superior a la

mayoría de los patógenos secuenciados hasta el momento. Tiene 8 pares de cromosomas, 7 autosomas y un cromosoma sexual. Además presenta un gran contenido en secuencias repetitivas (al menos el 40%), importantes desde el punto de vista evolutivo, filogenético y de relación con el hospedador. En paralelo y en el mismo año el *Chinese Human Genome Centre* publica la secuenciación del genoma de *Schistosoma japonicum*⁴, con un tamaño de 397 Mb, en el que se han identificado 13.469 genes. El genoma de *S. japonicum* mantiene un gran número de secuencias homólogas con el genoma de *S. mansoni*.

Respecto a las numerosas moléculas que poseen estos parásitos en los diferentes órganos y sistemas, resultan de gran interés las que están relacionadas con la interacción parásito-hospedador⁵. Estas moléculas son accesibles a los mecanismos efectores del sistema inmune del hospedador, y por tanto podrían ser de gran interés como principales dianas para desarrollar fármacos y vacunas efectivas contra estos helmintos. Se diferencian tres grandes grupos:

1. Proteínas de superficie propias del parásito como proteínas estructurales, transportadoras de nutrientes, con actividad enzimática o con receptores para ligandos del hospedador.

2. Proteínas de superficie propias del hospedador. El parásito se rodea de moléculas propias del hospedador con el objetivo de evadir su respuesta inmune. Se han identificado inmunoglobulinas IgM, IgG1 e IgG3 y proteínas del complemento como C3 adheridas a la superficie parasitaria en *S. mansoni*, también se ha confirmado la presencia de anticuerpos y de proteínas del complemento en *S. japonicum*.

3. Proteínas de excreción secreción con predominio de proteasas y de proteínas con fuerte carácter inmunomodulador que se relacionan con funciones propias del parásito como la penetración en la piel⁶ o con la respuesta granulomatosa generada por la fase de huevo del parásito en los tejidos.

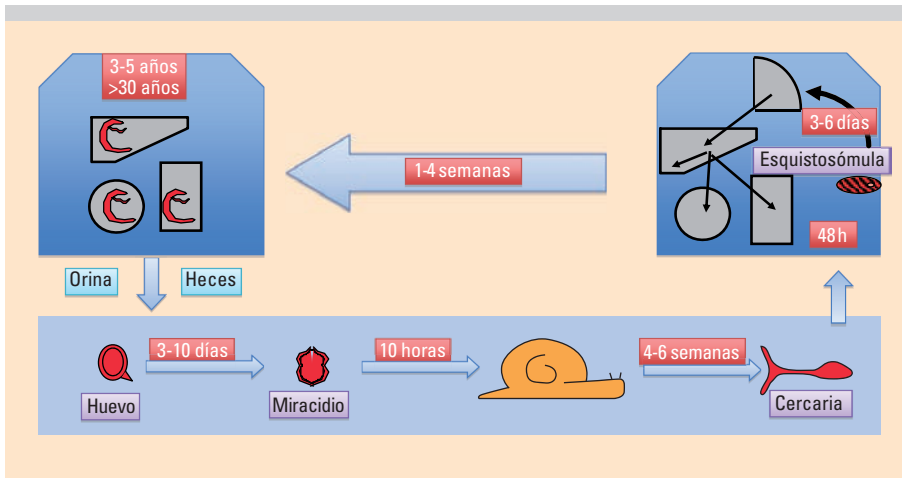


Fig. 1. Cronobiología del ciclo biológico de *Schistosoma* spp.

Epidemiología

Aunque la OMS anunció en octubre de 2001 que la estimación epidemiológica de la esquistosomosis debía ser recalculada, los datos sobre esta enfermedad reflejan 779 millones de personas en riesgo que viven en 76 países endémicos. En la figura 2 se muestran las áreas geográficas afectadas por los esquistosomas humanos, indicando el nivel de transmisión. Es importante resaltar que en el continente americano sólo se han descrito infecciones por *S. mansoni*, en África conviven *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum* y en Asia se producen infecciones por *S. japonicum* y *S. mekongi*. Además, los datos indican que 250 millones de personas están infectadas (80% en África subsahariana), 120 millones con sintomatología,

20 millones con enfermedad grave y una mortalidad anual de 280.000. Algunos autores señalan el gran impacto de la morbilidad causada por la esquistosomosis, reflejada en la incapacidad ponderada por año de vida (DALY) que se estima en 1, 53 millones⁷.

Existen una serie de condiciones necesarias para una adecuada transmisión. En primer lugar, la contaminación de aguas con huevos viables depositados por el hospedador definitivo (humanos o animales domésticos en el caso de *S. japonicum*). La falta de baños y letrinas facilitan el desarrollo y mantenimiento de la infección. En segundo lugar, hay que considerar las condiciones favorables para el desarrollo adecuado de los hospedadores intermediarios (caracoles). Estos hospedadores son resistentes a la sequía y a los cambios climáticos, incluso a la contaminación. La construcción de embalses como la presa de Diama en Senegal, la de Akosombo en Ghana o la de las tres gargantas del río Yangtsé en China han permitido la dispersión de los caracoles y por tanto la aparición de la infección en lugares en los que no existía. Por último, hay que considerar la exposición de las personas a colecciones acuáticas con cercarias. Así, niños que están en contacto con aguas infectadas son los más propensos a adquirir la enfermedad. En los adultos, actividades diarias como el lavado de ropas y utensilios, los trabajadores de granjas con sistemas de irrigación y los pescadores son las poblaciones más expuestas a adquirir la infección. Hay que tener en cuenta que la transmisión de la esquistosomosis es de carácter local. Existen trabajos que han demostrado diferentes niveles de infección en diversas zonas del mismo lago o entre localidades vecinas.

La ausencia de casos autóctonos de esta helmintosis ha hecho que esta enfermedad fuera calificada en nuestro medio de “exótica”, pero en la actualidad el auge del turismo internacional, el incremento del fenómeno migratorio y los programas de cooperación internacional han llevado al diagnóstico cada vez más frecuente en consultas especializadas. Los pacientes diagnosticados en los países desarrollados pertenecen a alguno de los siguientes tres grupos:

1. Viajeros a zonas rurales y peri-rurales de áreas endémicas, sobre todo aquellos que realizan turismo de aventura. La base de datos del GeoSentinel refiere la esquistosomosis

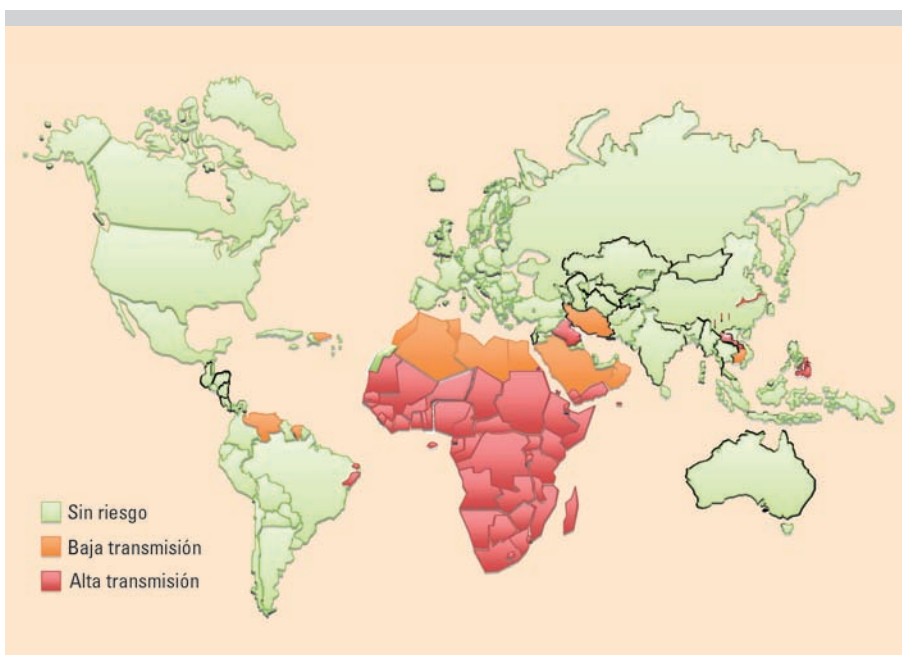


Fig. 2. Distribución geográfica de la esquistosomosis.

mosis como causa de morbilidad en el 4% de los viajeros que regresan del África subsahariana⁸. Un estudio realizado en el lago Malawi determina que viajeros que se han bañado durante 10 días tienen una probabilidad del 90% de adquirir la infección. Recientemente se ha detectado un brote de esquistosomosis en viajeros que realizaban un safari en Tanzania y se habían bañado en un lago natural cerca de un hotel de lujo⁹.

2. Expatriados por motivos laborales o de otra índole en países endémicos.

3. Inmigrantes provenientes de países endémicos. En un estudio realizado en 788 inmigrantes subsaharianos que tenían eosinofilia absoluta, se diagnosticó esquistosomosis en el 17% de los casos¹⁰ y fue la primera causa descrita en inmigrantes subsaharianos que presentaban eosinofilia relativa¹¹.

Patogenia

Mecanismos de agresión y de defensa

Los mecanismos inmunológicos implicados en la patogenia de la enfermedad son esenciales para comprender las manifestaciones clínicas en las que la intensidad de la infección y los mecanismos de agresión son factores determinantes en el desarrollo de la esquistosomosis. Se pueden distinguir varias fases:

Fase de penetración cercariana¹². Es un proceso complejo que requiere de la presencia de estímulos químicos por parte del hospedador, así como de la liberación de proteasas secretadas por la cercaria. El componente mayoritario de estas proteasas es una serín-proteasa de 30kDa cuya actividad elastasa degrada la elastina de la piel facilitando la penetración de la cercaria. Varios estudios realizados en la piel demuestran que los productos ES cercarianos inducen la formación de edema e infiltración de neutrófilos. Sin embargo, esta reacción inflamatoria no induce protección en el individuo sino que favorece la supervivencia del parásito.

Fase de migración de la esquistosómula¹³. Durante las 4-6 semanas siguientes a la infección, la esquistosómula migra por la circulación sanguínea hasta llegar a su sitio de maduración, produciéndose altos niveles de citocinas pro-inflamatorias (principalmente factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina 1 y 6 [IL-1, IL-6] e interferón gamma [IFN- γ]) cuya máxima expresión se produce en la decimosexta semana post-infección. Esta situación se asocia a una respuesta *Th1* predominante, responsable de la fiebre de Katayama.

Fase de formación del granuloma alrededor del huevo¹⁴. Esta fase ocurre a partir de la octava semana post-infección. Aunque una gran cantidad de huevos son liberados al exterior, una parte de ellos quedan atrapados en hígado, intestino o vejiga urinaria. Alrededor de ellos se produce un infiltrado celular compuesto por macrófagos, eosinófilos, linfocitos CD4⁺ y colágeno que da lugar a una amplia reacción granulomatosa (fig. 3). El granuloma destruye el huevo y además secuestra o neutraliza sus antígenos. Sin embargo, daña al hospedador produciendo fibrosis y obstrucción del flujo sanguíneo. Los antígenos derivados de la fase de huevo interactúan con TLR-2 estimulando la producción de IL-10 y por lo tanto la

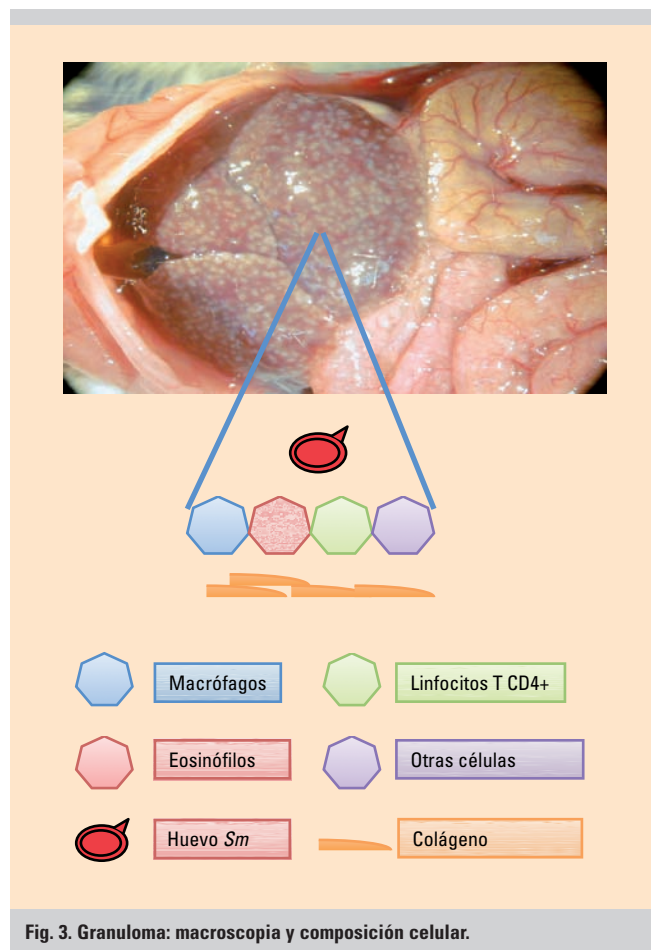


Fig. 3. Granuloma: macroscopia y composición celular.

supresión de citocinas propias de respuestas *Th1* como IFN- γ , esto origina una respuesta *Th2* característica de la fase crónica de la esquistosomosis. Estudios realizados con ratones *knockout* deficientes en IL-4 demuestran que esta citocina es la responsable directa del tamaño del granuloma. También se ha observado que tanto la expresión de IL-4 como IL-13 inducen estimulación macrofágica vía arginasa produciendo L-ornitina y prolina que estimula la síntesis de colágeno originando fibrosis. Hasta el momento, la forma grave de esquistosomosis se asociaba desde el punto de vista experimental con una respuesta inmune desviada hacia *Th1* en la que IL-12 es un elemento crítico para el desarrollo de este tipo de respuesta. Sin embargo, la reciente descripción de la respuesta *T-helper-17* ha aportado nuevos datos a la patogenia de la esquistosomosis, de esta manera se ha demostrado la participación de IL-23 e IL-17 en el desarrollo de la forma grave de la enfermedad¹⁵.

Finalmente, es importante destacar que la respuesta inmune frente a esquistosomas no se desarrolla de forma aislada, ya que una gran proporción de individuos afectados albergan otras infecciones como malaria, hepatitis B o C o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que modifican la respuesta inmune del individuo.

Mecanismos de evasión

Dentro de los múltiples mecanismos de evasión desarrollados por los esquistosomas señalaremos los más importantes¹⁶:

1. Los esquistosomas son capaces de evitar la actuación del sistema del complemento o impedir la destrucción por los macrófagos. Así, es conocida la síntesis o adquisición de moléculas reguladoras capaces de inactivar la convertasa de la vía alterna del complemento mediante la adquisición de moléculas DAF del hospedador. También se ha descrito una proteasa con núcleo activo de serina en *S. mansoni* con similitud funcional al factor I del complemento. La evitación macrofágica la realizan mediante el uso de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidada, etc.) cuya principal función es la protección de las superficies exteriores frente a la peroxidación.

2. Los esquistosomas son capaces de adquirir moléculas del hospedador, evitando así el reconocimiento por el sistema inmune. En este proceso, no sólo se incorporan a la cubierta exterior del parásito lípidos del hospedador (por ejemplo, las lipoproteínas de baja densidad [LDL]) que dificultan la unión a anticuerpos, sino que también adquieren antígenos de histocompatibilidad de clase II, antígenos de grupos sanguíneos o proteínas reguladoras del complemento.

3. Los esquistosomas son capaces de generar respuestas ineficaces para el control de la infección. Se ha comprobado que generan anticuerpos de los isotipos IgG2, IgG4 o IgM que actúan bloqueando la citotoxicidad antiparasitaria mediada por IgE, IgG1 o IgG3.

4. Los esquistosomas son capaces de eliminar antígenos durante las diferentes fases de su ciclo biológico. Una glicoproteína de 38 kDa expresada en la superficie de las esquistosómulas es eliminada al medio cuando se pasa a fase de adulto.

5. Los esquistosomas son capaces de interferir en el procesamiento y presentación antigénica. Así, la prostaglandina D2 producida por el parásito es capaz de inhibir la migración de las células dendríticas impidiendo este proceso¹⁷.

6. Por último, los esquistosomas son capaces de alterar los mecanismos efectores. El ejemplo más simple es la destrucción directa de las inmunoglobulinas por proteasas liberadas por el parásito.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Las manifestaciones clínicas de la esquistosomosis se pueden dividir en tres fases: fase de inicio o también denominada dermatitis cercariana o prurito del bañista, fase aguda o síndrome de Katayama y esquistosomosis crónica. Además nos referiremos a dos situaciones clínicas peculiares: la asociación entre esquistosomosis y cáncer, así como la interacción entre la esquistosomosis y otras infecciones bacterianas y víricas.

Dermatitis cercariana

Se caracteriza por el desarrollo de prurito en las 24 horas siguientes a la penetración de las cercarias a través de la piel. Este cuadro es más llamativo en personas infectadas por esquistosomas aviarios. Se debe a la reacción inmunológica provocada por la muerte de la cercaria en la piel. Ocurre entre el 7-36% de los pacientes infectados¹⁸. Se observa frecuente-

mente en viajeros y pasa desapercibida en personas residentes en áreas endémicas.

Síndrome de Katayama

Se produce entre 2-8 semanas después de la exposición y se debe a la reacción inmunológica desencadenada frente a la fase de migración de la esquistosómula. Se caracteriza principalmente por fiebre, lesiones cutáneas (exantema, urticaria), afectación pulmonar (tos, disnea) y eosinofilia¹⁹. En general es autolimitada, aunque en algunas ocasiones los síntomas pueden persistir más de 10 semanas presentando diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, etc. El síndrome de Katayama se observa con más frecuencia en viajeros procedentes de áreas endémicas.

Esquistosomosis crónica

Aparece meses o años después de la infección y se debe a la reacción granulomatosa formada en torno a los huevos atrapados en hígado, bazo, intestino y otras localizaciones más lejanas como pulmones y sistema nervioso. Se presenta con más frecuencia en personas residentes en áreas endémicas de esquistosomosis. Sus principales manifestaciones clínicas se pueden agrupar en tres grupos²⁰:

Manifestaciones habituales. Los principales datos que indican la posibilidad de una esquistosomosis crónica es la presencia de eosinofilia y de microhematuria (en las infecciones ocasionadas por *S. haematobium*).

Manifestaciones clásicas frecuentes. Las más típicas son las urinarias, las hepatoesplénicas y las intestinales. Las manifestaciones urinarias se producen principalmente por la localización de *S. haematobium* en plexos venosos del tracto urinario. Cursan clínicamente con un síndrome miccional irritativo con disuria, polaquiuria, proteinuria y especialmente hematuria terminal. Estadios más tardíos de la enfermedad pueden provocar engrosamiento de la pared de la vejiga, pólipos o masas vesicales. En ocasiones se pueden asociar infecciones bacterianas. Si la enfermedad progresa puede desencadenar fibrosis y calcificación de uréteres y vejiga, produciendo hidrouréter e hidronefrosis (fig. 4 A). Las manifestaciones hepatoesplénicas se producen cuando los huevos de *Schistosoma* (fundamentalmente *S. mansoni*, *S. japonicum* y *S. mekongi*) localizados en las venas mesentéricas acceden a la circulación venosa portal, ocasionando una oclusión gradual de las venas intrahepáticas que puede causar fibrosis de Symmers. La consecuencia es el desarrollo de hipertensión portal que se manifiesta por ascitis, esplenomegalia (fig. 4 B), desarrollo de varices esofágicas con sangrado digestivo alto y encefalopatía. Teniendo en cuenta la localización de las lesiones, no aparecen datos de insuficiencia hepatocelular. Característicamente los valores séricos de transaminasas y bilirrubina son normales, excepto si existe coinfección por virus hepatotropos primarios. Las manifestaciones intestinales (frecuentes en la infección por *S. intercalatum*) se producen cuando los huevos acceden a la mucosa produciendo hiperplasia, ulceración, formación de microabscesos y poliposis. Clínicamente presenta dolor abdominal y diarrea de tipo inflamatorio con o sin sangre. En ocasiones



Fig. 4. Manifestaciones clínicas de las esquistosomosis. A. Esquistosomosis urinaria. B. esquistosomosis hepatoesplénica.

puede complicarse produciendo una proteinorreica, cuadro oclusivo o suboclusivo, prolapso anal o incluso fístulas ano-rectales. Todo esto plantea un diagnóstico diferencial con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Manifestaciones clásicas poco frecuentes. Se denominan también esquistosomosis ectópicas. Las más frecuentes son las cardiopulmonares, renales, genitales y neurológicas. Las manifestaciones cardiopulmonares derivan del escape de huevos desde las venas vesicales (en el caso de *S. haematobium*) o desde la circulación portal a través del *shunt* portocava. La localización de los huevos en los vasos pulmonares genera la fibrosis de los mismos, cuya consecuencia es la hipertensión pulmonar y el desarrollo secundario de insuficiencia cardíaca derecha. Ocasionalmente la esquistosomosis presenta manifestaciones derivadas de la afectación glomerular. En su patogenia influyen dos factores: el depósito de inmunocomplejos y la presencia de *shunt* portosistémicos. Histopatológicamente el patrón más frecuente es la glomerulonefritis mesangial y las manifestaciones más habituales son la proteinuria y microhematuria. Las lesiones genitales son de dos tipos: inflamatorias (en relación a huevos viables) y fibrosas e hipertróficas (en relación a huevos no viables o calcificados). En las mujeres afecta a la vulva, la vagina y el cuello. Son indoloras pero en el caso de ulcerarse, fistulizarse o sobreinfectarse pueden producir dispareunia y leucorrea. En los hombres las más frecuentes son la prostatitis crónica y la infección de las vesículas seminales. La clínica más habitual es la alteración en la eyaculación y la hematospemia. Las dos manifestaciones más típicas de la neuroesquistosomosis son el síndrome cerebral y el medular. La localización de los huevos de *Schistosoma* spp. en el territorio cerebral puede presentarse como una crisis comicial y suele progresar hasta una encefalitis focal cerebral (más frecuente en *S. japonicum*). La localización medular de los huevos de esquistosoma es más frecuente que la encefálica y puede producir varias formas de mielitis (más frecuente en *S. mansoni*). Las más características son la mielitis granulomatosa, la mieloradiculitis y la mielitis isquémica o vascular. La más frecuente es la mielitis transversa. Los pacientes presentan de forma prácticamente constante una vejiga neurógena asociada en ocasiones a un nivel sensitivo-motor con debilidad en las extremidades inferiores, incapacidad para la marcha, dolor lumbar y parestesias.

Asociación a carcinogénesis

Se ha demostrado que las cistitis crónicas producidas por *S. haematobium* se comportan como lesiones precancerosas que degeneran con el tiempo en carcinomas de vejiga urinaria de tipo escamoso²¹. Esta asociación no ha sido demostrada con otras especies de esquistosomas en relación con carcinomas de colon o hepatocarcinomas.

Interacción con otras infecciones

Las relaciones entre esquistosomosis y otras infecciones pueden concretarse en los siguientes puntos. Se piensa que las campañas de tratamiento masivo parenteral con praziquantel en algunos países como Egipto contribuyeron a la transmisión de la infección del virus de la hepatitis C. La coinfección de esquistosomosis e infección crónica por virus de la hepatitis B y C se manifiesta con una fibrosis más intensa y precoz que en individuos no coinfectados²². Por otro lado, es probable que las lesiones de la esquistosomosis genital puedan alterar la barrera muco-cutánea favoreciendo la transmisión de las enfermedades de transmisión sexual, entre las que destaca la infección por el VIH²³. Por último, se ha descrito una asociación entre abscesos hepáticos piogénicos por *Staphylococcus aureus* y la infección por *Schistosoma*, así como septicemias ocasionadas por enterobacterias y esquistosomosis crónica intestinal.

Diagnóstico etiológico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de la esquistosomosis son de dos tipos: parasitológicos e inmunológicos. Además, en los últimos años se están haciendo esfuerzos para desarrollar técnicas de diagnóstico molecular, aunque en la actualidad aún no se utilizan de forma rutinaria.

Técnicas parasitológicas

El diagnóstico parasitológico mediante el examen de muestras de heces o de orina es el método más utilizado para el diagnóstico de la esquistosomosis, ya que permite identificar las diferentes especies de esquistosomas, visualizando su morfología característica de la fase de huevo. Además, permite evaluar la intensidad de la infección. *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum* presentan una fase de huevo con morfología ovoide y mayor tamaño (entre 60-176 μm), mientras que la fase de huevo de *S. japonicum* y *S. mekongi* tiene aspecto redondeado y menor tamaño (entre 50-100 μm). Además, *S. haematobium* y *S. intercalatum* tienen una espina terminal prominente, mientras que *S. mansoni*, *S. japonicum* y *S. mekongi* tienen una espina lateral, el primero prominente y los otros dos reducida. La técnica más utilizada para la detección de *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* y *S. mekongi* es el examen de heces mediante la técnica de Kato-Katz examinando microscópicamente una muestra fresca de 50 mg de heces en extensión, pudiéndose llegar a detectar como positivas muestras con un mínimo de 20 huevos por gramo de

heces. La infección por *S. haematobium* se diagnostica utilizando métodos de filtración o sedimentación de orina. La búsqueda de huevos de esquistosomas representa un método de diagnóstico específico, de bajo costo y sencillo de realizar, pudiendo utilizarse en laboratorios con estructuras precarias y con personal poco entrenado. Sin embargo, presenta graves inconvenientes en cuanto a su sensibilidad, especialmente cuando la intensidad de la infección es baja, tal como ocurre en áreas de baja prevalencia o en individuos con infecciones recientes. Además, solo se pueden realizar después de que la producción y eliminación de huevos haya comenzado, lo que tiene lugar a los dos meses de la infección.

En áreas de baja transmisión, donde la sensibilidad obtenida por los métodos clásicos es baja, se utiliza la técnica COPT (test de precipitación circumoval), descrita por Oliver-González en el año 1954²⁴. Consiste en incubar huevos de *S. mansoni* con sueros de pacientes, considerándose positiva si existe más del 9% de precipitación alrededor de los huevos maduros.

Técnicas inmunológicas

La detección de los antígenos circulantes anódico (CAA) y catódico (CCA), es el método más utilizado en el diagnóstico inmunológico directo. Estos antígenos son glicoproteínas que derivan de vermes adultos. Ambos pueden detectarse en sangre y orina, y el CCA en leche materna, permitiendo el diagnóstico de *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. Sin embargo, son compartidos por las especies nombradas y por tanto permiten solo el diagnóstico a nivel de género, aunque presentan pocas reacciones cruzadas con otros parásitos. Recientemente se ha comercializado un test para detectar CCA en orina, utilizando tiras de nitrocelulosa (*dipstick*), aunque la sensibilidad de esta prueba ha sido baja²⁵.

La infección por esquistosomas es altamente inmunogénica y no es difícil demostrar la presencia de anticuerpos anti-esquistosomas en los sujetos infectados. Se han descrito numerosos métodos, siendo el ELISA el más utilizado. Se han ensayado extractos totales de vermes adultos y huevos (mejor que los antígenos larvarios), fracciones purificadas de dichos extractos o proteínas recombinantes. El uso de antígenos de vermes adultos (los más fáciles de obtener), incluso procedentes de esquistosomas animales como *S. bovis*, han

permitido diagnosticar infecciones en seres humanos con *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum* en inmigrantes subsaharianos²⁶. Además, este método se ha utilizado para confirmar el diagnóstico de pacientes con fiebre de Katayama. Recientemente se ha comercializado un test denominado SEA-ELISA, en el que se utilizan antígenos solubles de huevo. Los métodos de inmunodiagnóstico, tanto directos como indirectos, tienen en general mayor sensibilidad que las técnicas utilizadas para el diagnóstico parasitológico directo. No obstante, presentan problemas relacionados con la obtención de antígenos y la aparición de falsos positivos. Además, la detección inmunológica de la esquistosomosis se retrasa hasta la aparición de los correspondientes antígenos o anticuerpos, constituyendo una opción limitada para el diagnóstico en la fase aguda de la enfermedad.

Técnicas moleculares

La primera PCR (reacción en cadena de la polimerasa) descrita para el diagnóstico de la esquistosomosis se debe a la amplificación de *S. mansoni* en muestras de suero y heces de pacientes infectados con este parásito. Posteriormente se han ensayado PCR en muestras de orina de pacientes infectados con diferentes especies de esquistosomas, en las que se amplifica un fragmento de 877 pb género-específico y uno de 350 pb específico de *S. mansoni*²⁷. Además, en un experimento controlado comparando esta prueba con la técnica de Kato-Katz y con ELISA para detección de anticuerpos específicos, se observa amplificación del ADN parasitario desde la primera semana postinfección. En los últimos años se están desarrollando test rápidos y sencillos basados en métodos oligonucleotídicos, así como técnicas de PCR a tiempo real.

Tratamiento

El praziquantel es el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomosis. Se administra por vía oral, es poco tóxico y además de muy bajo coste. Sin embargo, no previene la re-infección y para su administración hay que tener en cuenta la fase de la enfermedad y la especie responsable²⁸. En la tabla 2 se muestra un esquema en el que se indican las pautas de tratamiento de esta enfermedad.

TABLA 2
Tratamiento de las trematodosis

Trematodosis	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Esquistosomosis aguda	Praziquantel 20 mg/kg cada 12 horas más dexametasona 20 mg/día durante 3 días Repetir la misma dosis de praziquantel a las 3-4 semanas	Oxamniquina 10 mg/kg cada 12 horas, durante 2 o 3 días
Esquistosomosis crónica	Praziquantel 20 mg/kg cada 12 horas, un día (cada 8 horas para <i>S. japonicum</i>)	Oxamniquina 10 mg/kg cada 12 horas durante 2 o 3 días
Fasciolosis	Triclabendazol 10 mg/kg/día, durante 2 días consecutivos	Bithionol 30-50 mg/día a días alternos, durante un total de 10-15 días
Clonorquiosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Albendazol 10 mg/kg/día durante 7 días
Opistorquiosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Mebendazol 30 mg/kg, durante 30 días
Paragonimosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Triclabendazol 10 mg/kg cada 12 horas un día
Fasciolopsiosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Niclosamida 50 mg/kg al día, durante 1 o 2 días
Heterofiosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Niclosamida 50 mg/kg al día (niños), 1g (adultos), dosis única
Metagonimosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Niclosamida 50 mg/kg al día (niños), 1g (adultos), dosis única
Equinostomosis	Praziquantel 75 mg/kg dividido en tres dosis, un día	Albendazol 400 mg/12 horas, durante 3 días consecutivos

Prevención y control

En primer lugar son necesarias medidas de educación sanitaria, principalmente evitar el contacto con aguas infectadas. También son necesarias mejoras en las viviendas, en los tratamientos de aguas de consumo y residuales, y en los sistemas de irrigación como construcción de presas y pantanos. La aplicación generalizada de tratamientos preventivos ha permitido disminuir la prevalencia de la enfermedad en determinadas zonas. No obstante, con estas actuaciones no ha sido posible erradicar la enfermedad y además se han generado resistencias al praziquantel. Hasta el momento no se ha desarrollado ninguna vacuna efectiva, ni se ha logrado trasladar a los seres humanos los avances realizados en estudios de vacunas experimentales en modelos animales.

Fasciolosis

Se define como la enfermedad causada por trematodos pertenecientes al género *Fasciola* (*F. hepatica* y *F. gigantica*) transmitida por ingestión de metacercarias adheridas a plantas acuáticas. En esta actualización estudiaremos principalmente la especie *Fasciola hepatica*.

Biología, estructura y ciclo biológico

*Fasciola hepatica*²⁹ en su forma adulta mide entre 18-51 y 4-13 mm y se localiza en las vías biliares del hospedador definitivo. El cuerpo es ancho y aplanado dorso-ventralmente con un proceso cónico cefálico, dos ventosas muy próximas (siendo la ventral más grande que la oral) y un tegumento recubierto de espinas dirigidas hacia atrás. La ventosa oral se continúa con el tubo digestivo, que es primero bifurcado y después se ramifica en ciegos intestinales. El ovario y los dos testículos tienen situación central y son ramificados. En localización anterior a los testículos se encuentra el útero, que forma varias circunvoluciones. La glándula vitelógena está formada por finos folículos, es muy ramificada y de situación periférica. Los conductos de los folículos se unen en canales transversales que drenan en la glándula de Mehlis, la cual se comunica con el ootipo. El poro genital está en posición anterior a la ventosa ventral. Por último, el cirro está bien desarrollado y la bolsa del cirro incluye la próstata y la vesícula seminal.

Los hospedadores definitivos eliminan los huevos del parásito al ambiente. Una fasciola adulta pone entre dos y cinco mil huevos al día que mezclados con la bilis pasan por la vesícula biliar para dirigirse al intestino, desde donde salen al exterior con las heces. Los huevos son elipsoidales, operculados, de color amarillento característico y miden entre 130-150 x 63-90 μm . Una vez en el exterior, en buenas condiciones de temperatura y humedad, continúan su desarrollo embrionario entre 2 y 23 semanas. Los límites de temperatura que permiten su desarrollo oscilan entre 10 y 30° C, siendo indispensable que estén recubiertos de una fina película de agua. Si existen estas condiciones, se desarrolla el miracidio, que es móvil gracias al tegumento ciliado. El mi-

racidio nada activamente y debe encontrar al hospedador intermediario antes de 24 horas, o muere. Penetra en el molusco y pierde los cilios, transformándose en la región periesofágica en esporocisto que tiene dos manchas pigmentarias y carece de intestino. Dentro del esporocisto se desarrollan las redias, formadas por células germinales, que una vez roto el saco esporocístico van al hepatopáncreas donde se desarrollan las cercarias. Desde la entrada del miracidio hasta la liberación de las primeras cercarias transcurren entre 6 y 7 semanas. Las cercarias poseen una cola propulsora con la que nadan activamente al principio y al poco tiempo pierden la cola y se enquistan, dando lugar a las metacercarias, las cuales se fijan a las plantas acuáticas u otros objetos. Sus glándulas cistógenas segregan una sustancia que las cubre y protege del medio hasta que son ingeridas por el hospedador definitivo.

El hospedador definitivo se infecta por la ingestión de alimentos o agua contaminada con metacercarias. El desenquistamiento de las metacercarias tiene lugar una hora después de la ingestión en el intestino delgado, donde los vermes juveniles denominados adolescarias atraviesan la pared intestinal, pasan a la cavidad peritoneal y desde allí migran por el peritoneo hasta alcanzar el hígado. El parásito migra de modo errático por el parénquima hepático asentándose definitivamente en los conductos biliares, alcanzando la madurez sexual a partir de los 40 días postinfección. Los primeros huevos aparecen en las heces del hospedador a partir de 55-56 días desde la ingestión de las metacercarias. Excepcionalmente, las adolescarias pueden atravesar el peritoneo visceral o pasar a la corriente sanguínea y ser transportadas a otras localizaciones.

Epidemiología

Los aspectos epidemiológicos más relevantes en la fasciolosis son los siguientes:

1. La distribución geográfica es cosmopolita. La incidencia de casos en seres humanos ha sido puesta de manifiesto en 51 países de cinco continentes, estimándose en más de 17 millones de personas infectadas. Los países más afectados son los andinos (Bolivia, Perú, Chile y Ecuador), Caribe (Cuba), Norte de África (Egipto), Europa Occidental (Portugal, Francia y España) y los del mar Caspio (Irán y países vecinos). La mayor prevalencia ha sido observada en el altiplano boliviano, en comunidades en las que es superior al 72%, con más de 5.000 huevos por gramo de heces. En Egipto se encontró una prevalencia más elevada en mujeres, en relación con el lavado de ropas en canales donde existen muchos limneidos, y con el desarrollo de actividades agrícolas en las plantaciones de arroz. Teniendo en cuenta las limitaciones que presenta el diagnóstico de esta parasitosis y la no inclusión como enfermedad de declaración obligatoria, probablemente el número de casos es mucho mayor que el publicado³⁰.

2. El mecanismo de transmisión consiste en el consumo de metacercarias adheridas a diferentes plantas acuáticas (berros, marujas, lechugas, etc.). La expansión de *F. hepatica* desde su origen europeo a otros continentes está relacionada

con la diseminación de su principal hospedador intermedio europeo (*Glabra truncatula*, sinónimo *Lymnaea truncatula*) a través del comercio de ganado, de la extensión de especies de caracoles americanos como *Pseudosuccinea columella* y de la adaptación a otras especies de limneidos autóctonos de las nuevas áreas colonizadas.

3. Ovinos y bovinos son los principales reservorios del parásito, aunque existen animales salvajes que en menor medida también actúan como reservorios.

Patogenia

Mecanismos de agresión

Tras la ingestión de las metacercarias, los vermes juveniles liberados atraviesan la pared intestinal para migrar a través del parénquima hepático y llegar a su localización definitiva en los conductos biliares. El daño durante su proceso migratorio se debe a factores mecánicos como la abrasión que causan sus espículas o la succión originada por sus ventosas. Durante este proceso el parénquima hepático sufre una extensa destrucción con intensas lesiones y hemorragias causadas tanto por los vermes inmaduros como por la reacción inflamatoria e inmunológica desencadenada. Además se pueden producir infecciones bacterianas secundarias que pueden originar peritonitis. Los vermes adultos se localizan principalmente en los conductos biliares, pero pueden encontrarse en el conducto cístico, la vesícula biliar, la ampolla de Vater o el colédoco. Los conductos biliares interlobulares se observan dilatados y esclerosados, presentan hiperplasia y obstrucción del flujo biliar.

Mecanismos de defensa

Se han caracterizado las siguientes respuestas inmunológicas en relación con las diferentes fases de la infección: a) altos niveles de IgE, IgG1 e IgG4 y bajos de IgA, IgG2a e IgG3 en fase aguda; b) incremento en los niveles de IL-10, IFN- γ y TNF- α en fase aguda, en fase crónica siguen elevados los niveles de IL-10 y TNF- α pero disminuyen los de IFN- γ ; y c) la cooperación entre células B, *Th1*, *Th2* y macrófagos aumentan la capacidad inmune del hospedador en la fase aguda de la enfermedad; por el contrario, en la fase crónica aumentan los mecanismos de evasión parasitaria, con reducción de respuestas *Th1* y predominio de *Th2*.

Mecanismos de evasión

F. hepatica ha desarrollado diferentes mecanismos para evadir la respuesta inmune del hospedador. La ubicación final de los gusanos adultos en los conductos biliares se puede interpretar como una estrategia de evasión parasitaria, ya que son sitios inmunológicamente inaccesibles. Sus antígenos y huevos son excretados con la bilis, lo que también los protege de una eventual respuesta. El tegumento desempeña un papel vital en la evasión del parásito y está formado principalmente por el glucocálix. Este cambia su composición química durante las etapas de maduración y migración del gusano. En la adolescencia, el cambio ocurre aproximadamente cada 3 horas. Esto lleva a que las células efectoras ligadas a anticuerpos, como los eosinófilos y neutrófilos no tengan suficiente contacto con el

parásito, y por lo tanto no puedan atacarlo. Las formas juveniles son altamente resistentes a ser destruidas por el complemento. Esto puede deberse a la presencia de residuos terminales de ácido siálico en las glicoproteínas de superficie, los cuales inactivan la vía alterna del complemento. También *F. hepatica* posee mecanismos para neutralizar el óxido nítrico y los radicales libres de oxígeno, enzimas como súper-óxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa y glutatión S-transferasa (GST) están implicadas. Además se ha demostrado que *Fasciola* produce moléculas que suprimen o modulan las respuestas inmunológicas del hospedador. Catepsinas y otras proteinasas que son secretadas durante el desarrollo del parásito pueden modular esta respuesta. Se ha demostrado que catepsinas L y B rompen inmunoglobulinas, lo que evita la respuesta de las células efectoras mediada por anticuerpos. Recientemente se ha descrito que productos excretos-secretos del parásito son capaces de inducir apoptosis en eosinófilos mediante vías tirosinasa o caspasas³¹.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Exponemos a continuación sus principales características. El periodo de incubación de la fasciolosis no se ha determinado con precisión, aunque puede durar desde días a varios meses e incluso años. Solo en raras ocasiones se encuentran fasciolas en zonas ectópicas de diversos órganos. Ocasionalmente, en caso de ingesta de vísceras, los gusanos adultos se adhieren directamente a la faringe provocando el denominado Halzoun. La fase aguda o invasiva se debe principalmente a la migración de los vermes por el peritoneo y por el parénquima hepático, causando destrucción mecánica, reacciones alérgicas y tóxicas que duran entre dos y cuatro meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, dolor abdominal generalmente localizado en el hipocondrio derecho, trastornos gastrointestinales con pérdida del apetito, flatulencia, náuseas, diarrea y a veces estreñimiento, asociados a urticaria y síntomas respiratorios como tos, disnea y dolor torácico. En la exploración física se puede observar hepatomegalia, ascitis e ictericia. Los datos analíticos revelan leucocitosis, eosinofilia, anemia y aumento de la actividad sérica de enzimas hepáticas. La fase crónica u obstructiva se puede desarrollar en meses o años después de la infección. En ella los vermes adultos se alojan en los conductos biliares provocando inflamación e hiperplasia del epitelio y engrosamiento y dilatación de los conductos biliares y la vesícula biliar, causando colangitis, colecistitis y generalmente obstrucción de los conductos biliares. Se puede observar hepatoesplenomegalia y ascitis. Los datos analíticos muestran leucocitosis, eosinofilia, anemia leve, aumento de la actividad de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia.

Diagnóstico

Los principales métodos útiles para el diagnóstico etiológico de la fasciolosis son de dos tipos: parasitológicos e inmunológicos.

Técnicas parasitológicas

El método más utilizado para el diagnóstico de la fasciolosis es la detección de huevos de *F. hepatica* en las heces del hospedador mediante examen coproparasitario, utilizando métodos de concentración-sedimentación. Esta técnica tiene la ventaja de ser rápida y barata; sin embargo, solo sirve para el diagnóstico de la enfermedad en fase crónica, ya que *Fasciola* no alcanza la madurez sexual hasta la octava semana después de la infección, y por tanto la formación y expulsión de huevos no se dará hasta ese momento. Además pueden aparecer falsos positivos en caso de ingestión de un hígado con fasciolas adultas.

Técnicas inmunológicas

La detección de anticuerpos específicos es muy utilizada para el diagnóstico de la fasciolosis. Aunque no existen test comerciales, se usa la técnica de ELISA o FAST-ELISA empleando antígenos excretores-secretorios del parásito³². La ventaja radica en su diagnóstico en fases tempranas. Recientemente se están iniciando ensayos de detección de coproantígenos en heces utilizando un anticuerpo monoclonal denominado MM3³³. Los resultados iniciales son prometedores, aunque se necesitan aún estudios a mayor escala.

Tratamiento y control

El triclabendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la fasciolosis. Las pautas de administración así como los fármacos alternativos se describen en la tabla 2. El control de la fasciolosis se basa principalmente en evitar la ingestión de plantas acuáticas (berros, marujas, etc.) recogidas en zonas endémicas de fasciolosis y en efectuar tratamientos eficaces en ganado infectado con el parásito. Por último, se siguen realizando grandes esfuerzos para lograr una vacuna efectiva contra esta enfermedad. De esta manera se han descrito diferentes moléculas candidatas a vacunas (catepsinas, GST, FABP³⁴, etc.). Por el momento no disponemos de una vacuna comercial eficaz.

Otras trematodosis

Clonorquiosis y opistorquiosis

Son trematodosis hepáticas producidas principalmente por *Clonorchis sinensis*³⁵, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felineus*. También se han descrito infecciones producidas por *Opisthorchis guayaquilensis* y *Metorchis conjunctus*. Describimos las principales características biológicas y epidemiológicas, algunas son compartidas mientras que otras presentan diferencias entre las especies descritas. Sus ciclos biológicos son similares. Los vermes adultos se encuentran alojados en los conductos biliares. A las 3-4 semanas, los huevos formados salen al exterior con las heces y se depositan en colecciones acuáticas donde son ingeridos por diferentes especies de caracoles (primer hospedador intermediario). Dentro de los caracoles se desarrollan diferentes fases, desde miracidios pasando por esporocistos y redias para terminar liberando un gran número de cercarias. Estas penetran por la piel de diferentes especies de peces (segundo hospedador intermediario), enquistándose en

su musculatura en forma de metacercarias. Cuando los hospedadores definitivos entre los que se encuentran las personas, perros, gatos y otros mamíferos marinos ingieren peces crudos o poco cocinados, adquieren las metacercarias. Estas se desenquistan en el duodeno, liberándose las fases juveniles que pasan a través de la ampolla de Vater a los conductos biliares, donde maduran y se convierten en vermes adultos.

Aunque la morfología de la fase de huevo es similar en las diferentes especies (huevos operculados de 30 x 12 μm de tamaño), los vermes adultos difieren en su tamaño, siendo mayores los de *Clonorchis sinensis*.

Su distribución geográfica varía dependiendo de la especie parásita. *C. sinensis* se encuentra en el este asiático (China, Japón, Corea, Vietnam), *O. viverrini* en el sudeste asiático (nordeste de Tailandia, Laos) y *O. felineus* en el oeste de Siberia, Federación Rusa, Kazajistán y Ucrania. Recientemente se han descrito casos en Italia³⁶. Por último, *O. guayaquilensis* y *M. conjunctus* se han descrito en América.

El mecanismo de transmisión se produce por la ingestión de forma habitual de pescado crudo, salado, ahumado y adobado que contenga metacercarias enquistadas. En Tailandia hay 15 especies de ciprínidos hospedadores secundarios de *O. viverrini*. Además, existe la costumbre de consumir platos típicos (*koi pla*, *lla som*, *pla ra*, *jaewbhong*) preparados con pescados poco cocinados³⁷.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes infectados permanecen asintomáticos, aunque la eosinofilia es un dato analítico característico. La sintomatología de la fase aguda recuerda al síndrome de Katayama con fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, urticaria y eosinofilia. En la fase crónica y en infecciones intensas se puede producir inflamación de la pared de los conductos biliares produciendo dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso y hepatomegalia. Pueden existir complicaciones como colangitis ascendente recurrente con fiebre, ictericia, dolor en hipocondrio derecho e incluso sepsis bacteriana, coledocistitis, abscesos hepáticos y pancreatitis. Por último, estas infecciones se han asociado con la aparición de colangiocarcinoma (adenocarcinoma originado del epitelio biliar hiperplásico), donde existe producción de óxido nítrico a partir de estímulos antigénicos secretados por los parásitos³⁷.

El diagnóstico etiológico se realiza mediante la detección de huevos en muestras de heces. Al tratarse de huevos operculados deben realizarse técnicas de sedimentación, dada la fragilidad de los mismos. También se han utilizado métodos de imagen como la colangiopancreatografía endoscópica para visualizar gusanos adultos y la ecografía o tomografía axial computarizada (TAC) para observar cambios estructurales en las paredes de los conductos biliares. Se están desarrollando test serológicos (ELISA frente a cisteína proteasas) y moleculares, con posibilidades comerciales futuras. Las pautas de tratamiento se detallan en la tabla 2.

Paragonimosis

Es una enfermedad producida por trematodos de localización pulmonar pertenecientes al género *Paragonimus*, del que existen más de 50 especies descritas. *Paragonimus westermani* es la principal especie que afecta a las personas en el continente asiático³⁸,

19. ●● Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:218-24.
20. ●● Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2006;368:1106-18.
21. Yosry A. Schistosomiasis and neoplasia. *Contrib Microbiol.* 2006;13:81-100.
22. Kamal SM, Graham CS, He Q, Bianchi L, Tawil AA, Rasenack JW, et al. Kinetics of intrahepatic hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+ T cell responses in HCV and *Schistosoma mansoni* coinfection: relation to progression of liver fibrosis. *J Infect Dis.* 2004;189:1140-50.
23. Karanja DM, Hightower AW, Colley DG, Mwinzi PN, Galil K, Andove J, et al. Resistance to reinfection with *Schistosoma mansoni* in occupationally exposed adults and effect of HIV-1 co-infection on susceptibility to schistosomiasis: a longitudinal study. *Lancet.* 2002;360:592-6.
24. Oliver-González J. Anti-egg precipitins in the serum of humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis.* 1954;95:86-91.
25. Stothard JR, Sousa-Figueiredo JC, Standley C, Van Dam GJ, Knopp S, Utzinger J, et al. An evaluation of urine-CCA strip test and fingerprick blood SEA-ELISA for detection of urinary schistosomiasis in schoolchildren in Zanzibar. *Acta Trop.* 2009;111:64-70.
26. Pardo J, Pérez-Arellano JL, López-Vélez R, Carranza C, Cordero M, Muro A. Application of an ELISA test using *Schistosoma bovis* adult worm antigens in travellers and immigrants from a schistosomiasis endemic area and its correlation with clinical findings. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:435-40.
27. Sandoval N, Siles M, Pérez-Arellano JL, Carranza C, Puente S, López-Abán J, et al. A new PCR-based approach for the specific amplification of DNA from different *Schistosoma* species applicable to human urine samples. *Parasitology* 2006;133:581-7.
28. Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias: helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:55-64.
29. Martínez-Fernández AR, Nogal JJ, Muro A. Ensayos de vacunación frente a *Fasciola hepatica*. *Anal Real Acad Ci Vet.* 2004;12:167-83.
30. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Chapter 2. *Fasciola*, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Adv Parasitol.* 2009;69:41-146.
31. Serradell MC, Guasconi L, Cervi L, Chiapello LS, Masih DT. Excretory-secretory products from *Fasciola hepatica* induce eosinophil apoptosis by a caspase-dependent mechanism. *Vet Immunol Immunopathol.* 2007;117:197-208.
32. Hillyer GV, Soler de Galanes M, Rodríguez-Pérez J, Bjorland J, Silva de Lagrava M, Guzman SR, et al. Use of the Falcon assay screening test-enzyme-linked immunosorbent assay (FAST-ELISA) and the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) to determine the prevalence of human fascioliasis in the Bolivian altiplano. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;46:603-9.
33. Ubeira FM, Muiño L, Valero MA, Periago MV, Pérez-Crespo I, Mezo M, et al. MM3-ELISA detection of *Fasciola hepatica* coproantigens in preserved human stool samples. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:156-62.
34. Muro A, Casanueva P, López J, Ramajo V, Martínez AR, Hillyer GV. Identification of *Fasciola hepatica* recombinant 15-kDa fatty acid binding protein T-cell epitope that protect against experimental fascioliasis in rabbits and mice. *J Parasitol.* 2007;93:817-23.
35. ● Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, Li AX, Zhu XQ, Yu XB, et al. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:31-41.
36. Armignacco O, Caterini L, Marucci G, Ferri F, Bernardini G, Natalini Raponi G, et al. Human illnesses caused by *Opisthorchis felineus* flukes, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1902-5.
37. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol.* 2008;14:666-74.
38. ● Liu Q, Wei F, Liu W, Songtao Y, Zhang X. Paragonimiasis: an important food-borne zoonosis in China. *Trends Parasitol.* 2008;24:318-23.
39. Toledo R, Esteban JG, Fried B. Immunology and pathology of intestinal trematodes in their definitive hosts. *Adv Parasitol* 2006, 63: 285-365.

Páginas web

www.cdc.gov
 www.who.int/neglected_diseases
 www.who.int/tdr/svc/diseases/schistosomiasis



Nematodosis I: filariosis

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, C. Carranza-Rodríguez^{a,b},
C. Vieira-Lista^c y A. Muro^c

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España

Introducción

Las filariosis son un grupo de enfermedades ocasionadas por nematodos filiformes de la familia *Filaroidea*, ovovivíparos que parasitan a los seres humanos y en algunos casos a animales. En esta actualización se revisarán las principales filariosis “clásicas” que comparten aspectos biológicos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, posibilidades terapéuticas y métodos de control. En todos los casos se trata de enfermedades endémicas en áreas tropicales, aunque descritas en España en inmigrantes y más rara vez en viajeros. Además se señalarán brevemente algunas características de dos filariosis con algunos aspectos peculiares: la dracunculosis (una enfermedad que puede ser erradicada del mundo) y las dirofilariosis (descrita en nuestro medio como parasitosis autóctona).

Filariosis

En este apartado se incluyen las infecciones producidas por varios géneros y especies: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, *Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi* y *Mansonella streptocerca*.

Biología y ciclo vital

Las filariosis clásicas tienen un ciclo biológico similar (fig. 1) que se inicia por la inoculación de larvas infecciosas (larvas fase 3 o L3) por la picadura de diversos tipos de insectos (diferentes en cada tipo de filariosis y ocasionalmente en cada zona geográfica en una misma filariosis)¹⁻³. Tras la inoculación las L3 se transforman progresivamente en larva 4 y finalmente en adultos con dimorfismo sexual y se localizan en el tejido linfático (ganglios o vasos linfáticos) o cavidades serosas. En estos tejidos, los vermes adultos pueden persistir

PUNTOS CLAVE

Concepto. Las filariosis clásicas están producidas por varios nematodos de la familia *Filaroidea* transmitidos por diferentes artrópodos que inoculan larvas en estadio 3.

Epidemiología. Las filariosis son infecciones con una elevada prevalencia y una distribución geográfica muy variable (generalizada, localizada en un continente o restringidas a zonas concretas).

Patogenia. Las manifestaciones clínicas y biológicas de las filariosis clásicas dependen de forma esencial de la interacción con el sistema inmune del hospedador (respuesta adecuada, respuesta excesiva, tolerancia) y de otros factores asociados (coinfecciones).

Clínica. Desde un punto de vista clínico, las filariosis clásicas se pueden dividir en cuatro grupos: linfáticas (ocasionadas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), cutáneo-oculares (cuyos agentes responsables son *Onchocerca volvulus* y *Loa loa*), inespecíficas (producidas por *Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi*) y las filariosis exclusivamente cutáneas (siendo *Mansonella streptocerca* el principal agente causal).

Diagnóstico. El diagnóstico etiológico de las filariosis clásicas se basa principalmente en la detección y características de las microfilarias (hemáticas o cutáneas) y en menor medida en la visualización de las filarias adultas, la detección de antígenos, la serología y otras técnicas (por ejemplo, ecografía escrotal, linfangiografía, test de Mazzotti, estudio ocular).

Tratamiento. Se basa en el empleo de tres fármacos: dietilcarbamacina, ivermectina y benzimidazoles, con el empleo adicional en algunos casos de doxiciclina. Las principales medidas para vigilar las filariosis son el control de vectores (en oncocercosis) y en la quimioterapia en masa (en filariosis linfática y oncocercosis). La dracunculosis es una enfermedad en vías de erradicación y la dirofilariosis una enfermedad cosmopolita con afectación focal pulmonar o subcutánea.

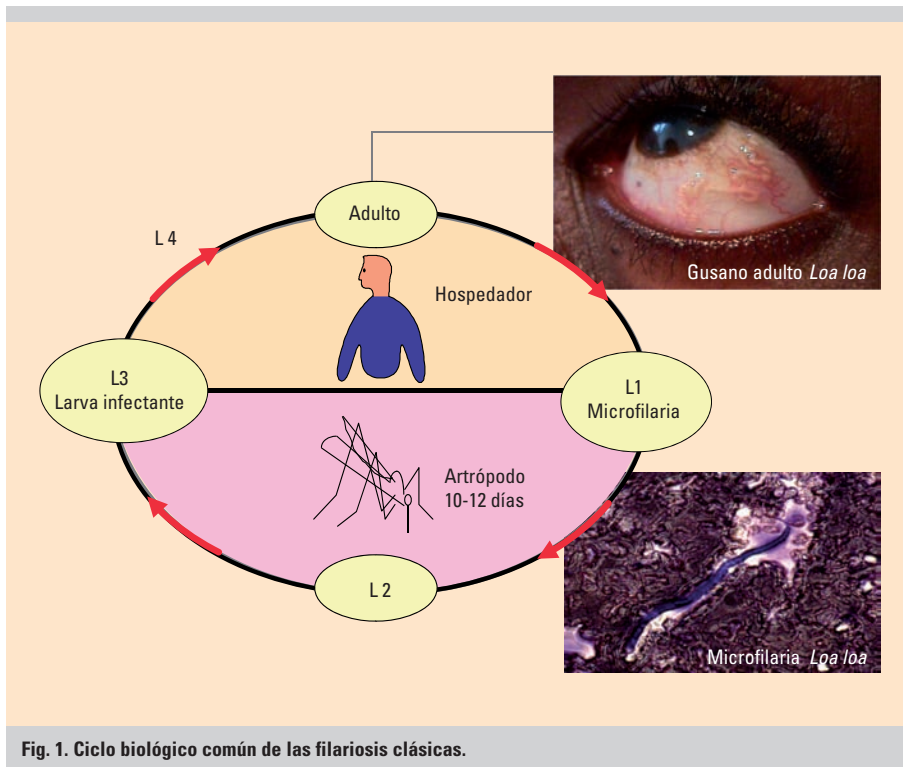


Fig. 1. Ciclo biológico común de las filarisis clásicas.

en ausencia de tratamiento muchos años. Tras la copulación se liberan microfilarias (L1) que, dependiendo de la especie, se mantienen en la sangre circulante o acceden a la piel y/o a las estructuras oculares. La vida media de las microfilarias oscila entre 3 meses y 3 años, dependiendo del agente causal. La captación desde la sangre o el tejido subcutáneo de microfilarias por el insecto adecuado cierra el ciclo biológico, desarrollándose en el vector larvas infectivas (L3) en un plazo aproximado de 1 a 2 semanas.

Las microfilarias tienen una forma alargada, con un extremo cefálico y una cola más estrecha. La identificación de la especie de filaria responsable de la enfermedad puede realizarse mediante el estudio de las microfilarias: la localización tisular (cutánea o hemática), la presencia y características tintoriales de la vaina (estructura acelular externa), la longitud, la morfología del espacio cefálico (relación entre anchura y altura) y las características de la cola. En la figura 2 se indica, en forma de algoritmo simplificado, la diferenciación morfológica de las microfilarias clásicas⁴.

Epidemiología

Desde un punto de vista global, se considera que aproximadamente 120 millones de personas están infectadas por los agentes causales de las filarisis linfáticas y 18 millones de personas por *Onchocerca volvulus*, ocupando respectivamente el cuarto y quinto lugar entre las parasitosis más prevalentes⁵. Los datos acerca de la prevalencia del resto de filarisis clásicas son conocidos con menos exactitud. De cualquier forma, las filarisis clásicas afectan a más del 2,3% de la población mundial y probablemente estas cifras infraestiman el

problema¹. Así, por ejemplo, en las filarisis linfáticas, la detección a través de la microfilaremia infraestima en un 30% los datos de infección cuando se compara con estudios antigénicos. Aunque, en general, la mortalidad por las filarisis clásicas es baja, las consecuencias sanitarias personales y económicas son muy importantes. Así, se estima que de los 120 millones de personas afectadas por filarisis linfáticas, aproximadamente un tercio presentan manifestaciones clínicas crónicas y un número importante (imposible de calcular pero cifrado en millones) presentan manifestaciones agudas como fiebre y linfadenitis¹. Por otro lado, las principales consecuencias patológicas graves de las oncocercosis (oculares) comprenden 500.000 personas con afectación visual y aproximadamente 250.000 personas padecen ceguera^{2,6}. Además de las consecuencias sobre la salud física, existen dos aspectos destaca-

bles que inciden en la importancia de estas enfermedades: las consecuencias psicológicas de afectación orgánica (por ejemplo, elefantiasis) y las consecuencias económicas derivadas de la morbilidad.

El patrón geográfico de las filarisis clásicas presenta dos perfiles diferentes: las infecciones con distribución generalizada en el planeta (*Wuchereria bancrofti* y *Onchocerca volvulus*) y las localizadas en un único continente o en áreas específicas del mismo (el resto de filarisis clásicas). Globalmente las filarisis linfáticas son endémicas en 81 países de África, sur y Sudeste Asiático, América del Sur, así como focos aislados en Oriente Medio⁷. La oncocercosis es una enfermedad que se localiza en 22 países del África subsahariana⁸ y, en menor medida, en América (Guatemala, Venezuela, México, Ecuador, Colombia y Brasil) y Oriente Medio (Yemen). En cuanto a las filarisis con distribución localizada, la infección por *Brugia malayi* se describe en China, India, Malasia y varios grupos de islas del Pacífico, la filarisis por *Brugia timori* se circunscribe a Indonesia, la loaosis se localiza en África central y oeste (países en torno al golfo de Benin, principalmente Camerún, Nigeria, República Democrática del Congo, Guinea Ecuatorial y Gabón)³, la infección por *Mansonella perstans* y *Mansonella streptocerca* principalmente afecta a zonas centrales de África y la filarisis por *Mansonella ozzardi* se ciñe a América Central (área peninsular y Caribe) y América del Sur.

Las filarisis clásicas difieren claramente en dos aspectos esenciales del ciclo epidemiológico: los vectores responsables y la presencia de reservorios. La infección por *Wuchereria bancrofti* afecta exclusivamente a los seres humanos, que constituyen el reservorio de la enfermedad⁴. Los principales vectores de esta especie son diferentes en áreas urbanas (*Cu-*

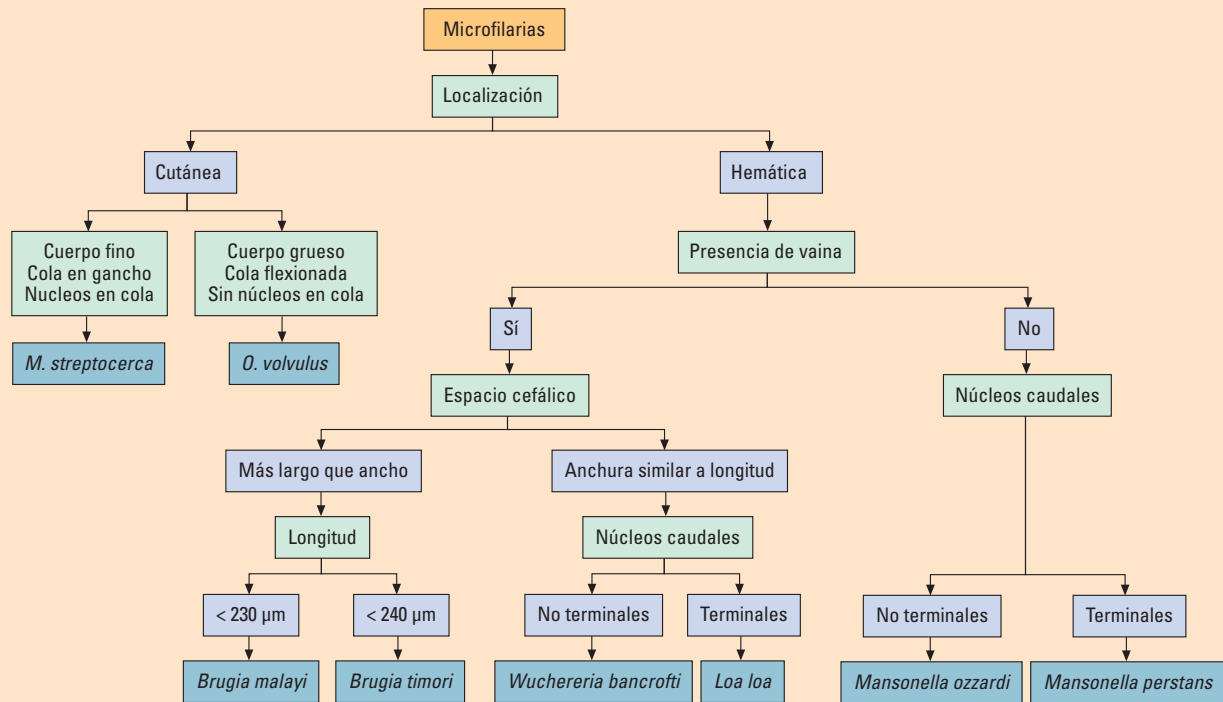


Fig. 2. Características diferenciales de las microfilarias.

lex fatigans) y rurales (varias especies de *Aedes* y de *Anopheles*). La filariosis linfática adopta dos patrones: periódico nocturno, en el que las microfilarias sólo se encuentran en sangre por la noche y subperiódico, en el que la microfilaremia es continua, aunque aumenta por la tarde. En la infección por *Wuchereria bancrofti* el patrón habitual es el periódico nocturno, siendo el patrón subperiódico exclusivo de algunas islas del Pacífico (Cook, Ellis, Fiji, Nueva Caledonia, Marquesas, Samoa). En las filariosis linfáticas causadas por especies del género *Brugia* también el reservorio habitual es el ser humano, aunque *Brugia malayi* puede afectar a los gatos. La forma más frecuente de filariosis por *Brugia* spp. tiene una periodicidad nocturna, aparece en torno a campos de arroz y los vectores son mosquitos del género *Mansonia* y *Anopheles*. La forma subperiódica de filariosis brugiana aparece en bosques pantanosos y los vectores son mosquitos del género *Mansonia*. La infección por *Onchocerca volvulus* se transmite por la picadura de moscas del género *Simulium* (*S. damnosum* en África, *S. ochraceum* y *S. metallicum* en América) cuyo nicho ecológico principal son aguas muy oxigenadas necesarias para la reproducción del vector. Por ello, la oncocercosis aparece en áreas ribereñas (ceguera de los ríos) como las de los ríos Níger y Volta en África. La loaosis se transmite por la picadura de moscas tabánidas del género *Chrysops*. Estas moscas viven en áreas pantanosas, arroyos y depósitos de agua y se alimentan principalmente durante las horas solares, por lo que lógicamente la periodicidad de la microfilaremia en la loaosis es diurna. Finalmente, las tres especies de *Man-*

sonella que ocasionan enfermedad en los seres humanos se transmiten por moscas de alas moteadas pertenecientes al género *Culicoides* (tabla 1).

Patogenia y fisiopatología

La importancia de la interacción entre los sistemas de agresión del parásito y los elementos de defensa del hospedador en las filariosis clásicas constituye un ejemplo paradigmático de la interacción entre dos tipos de seres vivos. El conocimiento de los mecanismos de producción y expresión de enfermedad en las filariosis clásicas se basa en múltiples tipos de estudios: a) evaluación de las características epidemiológicas de la infección en personas que residen en áreas endémicas de estas parasitosis^{1,9-11}; b) estudios observacionales y experimentales en personas con exposición accidental o experimental⁹; c) investigación de las moléculas expresadas en las fases del ciclo biológico y la coinfección por bacterias (específicamente *Wolbachia* spp.)^{12,13}; d) estudios inmunológicos básicos en sujetos infectados¹⁴⁻¹⁶ y e) modelos experimentales de infección¹⁷.

En todos los casos, la máxima información radica, en orden descendente, en los agentes causales de filariosis linfática, oncocercosis y loaosis, siendo los datos de mansonelosis muy exiguos. Por otro lado, la interpretación de los datos siempre depende de los procedimientos empleados en la clasificación de la infección. A modo de ejemplo, la clasificación habitual

TABLA 1

Características epidemiológicas de las filariosis clásicas

Especie	Distribución	Área geográfica	Vector/es	Observaciones
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Generalizada	África Sur y Sudeste asiático Sudamérica Yemen	<i>Culex fatigans</i> (urbano) <i>Anopheles</i> spp. y <i>Aedes</i> spp. (rural)	Periodicidad nocturna en general Forma subperiódica en las islas del Pacífico
<i>Brugia malayi</i>	Localizada	China/India/Malasia Islas del Pacífico	<i>Mansonia</i> spp. y <i>Anopheles</i> spp. en campos de arroz	Periodicidad nocturna (habitual) Formas subperiódicas en bosques pantanosos
<i>Brugia timori</i>	Localizada	Indonesia	<i>Mansonia</i> spp. en bosques pantanosos	
<i>Onchocerca volvulus</i>	Generalizada	África subsahariana América Central y del Sur Yemen	<i>Simulium</i> spp. <i>S. damnosum</i> (África) <i>S. ochraceum</i> y <i>S. metallicum</i> (América)	
<i>Loa loa</i>	Localizada	Países en torno al golfo de Benin	<i>Chrysops</i> spp.	Periodicidad diurna
<i>Mansonella perstans</i>	Localizada	África Central	<i>Culicoides</i> spp.	Aperiódicas
<i>Mansonella streptocerca</i>	Localizada	África Central	<i>Culicoides</i> spp.	
<i>Mansonella ozzardi</i>	Localizada	América Central y del Sur	<i>Culicoides</i> spp.	Aperiódicas

de las filariosis linfáticas endémicas incluía tres grupos basados en los siguientes datos: la detección de anomalías clínicas, la presencia o no de microfilaremia y la detección de anticuerpos frente a filarias. Estos grupos se denominan: a) normales endémicos, en los que existía evidencia de infección, ausencia de microfilaremia y de manifestaciones clínicas; b) microfilarémicos asintomáticos, en los que además de la detección de anticuerpos se observaba microfilaremia pero no se detectaban manifestaciones clínicas; y c) pacientes con manifestaciones clínicas crónicas linfáticas (linfedema, hidrocele o elefantiasis,) o pulmonares (eosinofilia pulmonar tropical), en los que habitualmente se comprueba la infección por métodos serológicos, no se detecta microfilaremia pero aparecen datos de enfermedad. La introducción de nuevas técnicas diagnósticas (ver más adelante) ha incluido nuevos aspectos en la clasificación de estas enfermedades¹⁸.

El análisis de la bibliografía permite sugerir algunos aspectos generales. i) La infección por los diferentes tipos de filarias clásicas requiere una *exposición repetida*. Los estudios observacionales y las infecciones experimentales en seres humanos indican que la historia natural de esta infección, si no es continuada en el tiempo, es en general aclarada con escasa repercusión clínica. ii) El *patrón de respuesta a la infección persistente* (áreas endémicas o exposición continuada en personas procedentes de áreas no endémicas) es muy variable y depende de múltiples aspectos. Uno de los factores de gran importancia es la exposición en el periodo neonatal y la infección previa materna, que condicionan una tolerancia al parásito. En este contexto, parece bien establecido que en áreas endémicas, la infección tiene lugar en la infancia, mientras que las manifestaciones clínicas aparecen en la edad adulta. iii) La expresión clínica y los datos complementarios en las filariosis clásicas permiten establecer cinco *patrones atendiendo a los mecanismos de la enfermedad*:

1. Respuesta inmune adecuada caracterizada por una respuesta celular y humoral a la infección y por ello con micro/dermo filaremia transitoria, generación de anticuerpos y formación de granulomas en torno a macrofilarias. Corresponden clínicamente a formas agudas de las filariosis linfáticas y al edema de Calabar en la loasis.

2. Respuesta inmune excesiva caracterizada por una reacción inmunológica (habitualmente T *helper* 2) muy intensa a antígenos parasitarios. Son ejemplos de esta forma la eosinofilia pulmonar tropical y el Sowda (una forma peculiar de oncocercosis). Habitualmente la carga parasitaria está ausente (eosinofilia pulmonar tropical) o es escasa (Sowda).

3. Tolerancia antigénica, caracterizada por la ausencia de manifestaciones clínicas en presencia de micro/dermo filaremia. En esta situación, se han identificado múltiples mecanismos de inactivación de las células inmunes (linfocitos T, B, macrófagos y células dendríticas) responsables de la ausencia de respuesta inflamatoria. Clínicamente corresponderían a los pacientes amicrofilarémicos asintomáticos así como a inmigrantes asintomáticos con eosinofilia y micro/dermo filaremia.

4. Desarrollo de inmunocomplejos. Aunque infrecuentemente, en todas las filariosis clásicas, y especialmente en las formas menos agresivas, aparecen manifestaciones clínicas derivadas del depósito de inmunocomplejos (glomerulonefritis, artritis, etc.).

5. Afectación secundaria a coinfecciones y otros mecanismos. En cuanto a las coinfecciones, está perfectamente establecido que la infección por bacterias clásicas es un factor esencial en el desarrollo de lesiones linfáticas. Por otro lado, la respuesta a antígenos de *Wolbachia* spp., (bacterias saprofitas esenciales en la fertilidad de las filarias) desempeña un papel esencial en la patogenia de las lesiones oculares en las oncocercosis. Finalmente, la muerte de las macrofilarias presentes en los órganos linfáticos (espontánea o más rara vez terapéutica) puede alterar la tolerancia inmunológica desencadenando una respuesta inmune.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Desde un punto de vista clínico, las filariosis clásicas se pueden dividir en cuatro grupos: linfáticas (ocasionadas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), cutáneo-oculares (cuyos agentes responsables son *Onchocerca*

volvulus y *Loa loa*), inespecíficas (producidas por *Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi*) y las filariosis exclusivamente cutáneas (siendo *Mansonella streptocerca* el principal agente causal).

Por otro lado, las manifestaciones clínicas y la frecuencia relativa difieren dependiendo del tipo de paciente. En este sentido, pueden distinguirse las manifestaciones en pacientes en áreas endémicas, en el inmigrante desde áreas endémicas y en el viajero (habitualmente de duración prolongada).

Filariosis linfáticas

Las filariosis linfáticas, como se ha señalado previamente, pueden ser asintomáticas o cursar con manifestaciones clínicas. En las formas asintomáticas, el estudio con métodos complementarios (ecografía escrotal, linfografía) ha demostrado la presencia de vermes adultos en los linfáticos escrotales en muchos sujetos, así como cambios no inflamatorios de los vasos linfáticos (dilatación y formación de colaterales). Las manifestaciones clínicas pueden ser de varios tipos: localizadas (agudas o crónicas), generalizadas (inmunológicas) e hiperinmunes (eosinofilia pulmonar tropical).

Formas agudas. Las manifestaciones agudas principales son la linfangitis filárica aguda (LFA) y la dermatolinfangioadenitis aguda (DLA). La LFA se caracteriza por la aparición de un nódulo bien delimitado o un cordón linfático de características inflamatorias asociado a linfangitis centrífuga, siendo las manifestaciones sistémicas escasas. Este síndrome es más frecuente en viajeros, aunque puede aparecer en residentes en áreas endémicas, y rara vez da lugar a linfedema residual. Por el contrario, la DLA se caracteriza por lesiones menos localizadas, que simulan una erisipela o una celulitis con linfangitis centrípeta y afectación ganglionar. En esta forma son frecuentes las manifestaciones sistémicas (fiebre o escalofríos) y la aparición de edema en la extremidad afecta. Este síndrome es más frecuente en áreas endémicas y frecuentemente es la base de manifestaciones crónicas.

Formas crónicas. Las manifestaciones crónicas de las filariosis linfáticas se desarrollan tras meses o años de los episodios agudos, aunque también pueden aparecer en ausencia de ellos. La base de las manifestaciones crónicas es la obstrucción linfática que lleva a la aparición de linfedema (sobre todo en extremidades inferiores, escroto, extremidades superiores y mama) inicialmente reversible. Las consecuencias clínicas son muy diversas: hidrocele (habitualmente unilateral), epididimitis aguda, funiculitis (inflamación del cordón espermiático), quiluria (eliminación de linfa por la orina) y, en casos extremos, elefantiasis (fig. 3). En general, las manifestaciones de las filariosis linfáticas son similares, independientemente de la especie causal. Sin embargo, las filariosis relacionadas con especies de *Brugia* son más leves, sin afectación escrotal y con una limitada afectación en las extremidades.

Manifestaciones sistémicas. Las manifestaciones sistémicas de las filariosis linfáticas adoptan dos formas principales: la fiebre sin foco aparente y las lesiones mediadas por inmunocomplejos (principalmente renales, articulares o musculares).



Fig. 3. Manifestaciones clínicas de las filariosis clásicas. Elefantiasis (*Wuchereria bancrofti*).

Eosinofilia pulmonar tropical. Finalmente, la respuesta inmune excesiva a filarias linfáticas se expresa en el síndrome denominado eosinofilia pulmonar tropical¹⁹. Esta entidad aparece predominantemente en varones, con una edad comprendida entre 15 y 40 años y con un origen geográfico concreto: Sur de Asia (India, Pakistan, Sri Lanka), Sudeste Asiático y Sudamérica (Brasil y Guayana). Los criterios de definición de este síndrome incluyen: presencia de tos y sibilancias (habitualmente nocturnas), datos radiológicos y funcionales sugerentes de afectación intersticial, eosinofilia elevada, ausencia de microfilaremia, presencia de anticuerpos frente a filarias con títulos elevados y respuesta rápida al tratamiento con dietilcarbamacina.

Oncocercosis

Las manifestaciones clínicas de la oncocercosis afectan principalmente a la piel y tejido subcutáneo y a las estructuras oculares. Las manifestaciones cutáneas principales pueden ser localizadas (que corresponden a la afectación por macrofilarias) o difusas (como respuesta a la dermomicrofilaremia). Las principales lesiones cutáneas localizadas son los nódulos subcutáneos que se localizan en la proximidad de superficies óseas. En América aparecen en el hemicuerpo superior (cabeza, cuello y hombros) mientras que en África se localizan en el hemicuerpo inferior (por ejemplo, región coxígea, trocánteres, crestas ilíacas). Estos oncocercomas miden entre 0,5 y 3 cm y contienen por término medio 1-2 machos y 2-3 hembras sin evidencia de datos inflamatorios. Las manifestaciones cutáneas difusas de la oncocercosis pueden ser únicamente sintomáticas (en este sentido, el prurito es la manifestación más frecuente de la enfermedad) o cursar con lesiones evidentes. Aunque existen múltiples clasificaciones de la oncodermatitis, una de las más utilizadas incluye cuatro formas: la oncodermatitis papular aguda, el Sowda (una forma peculiar caracterizada por prurito e hiperpigmentación unilateral de una extremidad), la aparición de formas que combinan hipo e hiperpigmentación (piel de leopardo) y la liquenificación (fig. 4). No es infrecuente que las lesiones cutáneas, sobre todo las formas crónicas, se acompañen de adenopatías regionales. Las lesiones oculares de la oncocercosis habitual-



Fig. 4. Manifestaciones clínicas de las filariosis clásicas. A. Oncocercosis (Sowda). B. Oncocercosis (piel de leopardo). C. Oncocercosis (liquenificación).

mente se inician en el polo anterior del ojo y progresan hacia estructuras más profundas. Las principales lesiones oculares son: queratitis puntiforme, queratitis esclerosante, iridociclitis, lesiones retinianas y lesiones del nervio óptico. La expresión clínica de la infección por *Mansonella streptocerca* es similar a la oncocercosis cutánea.

Infección por *Loa loa*

Puede manifestarse por datos que corresponden a la emigración de las macrofilarias, por signos o síntomas derivados de la respuesta inmunológica a antígenos de filarias o ser asintomáticas. Los dos datos clínicos clásicos derivados de la emigración de las microfilarias son el edema de Calabar y la visualización de larva ocular. El *edema de Calabar* es una manifestación característica de esta entidad, más frecuente en viajeros que en residentes en áreas endémicas, que corresponde a un angioedema en respuesta al paso subcutáneo del parásito y/o a la liberación de microfilarias. La localización característica del edema de Calabar es la extremidad superior o la cabeza, y la expresión clínica incluye la presencia de dolor o prurito inicial seguido de un edema sin características inflamatorias con una duración habitual de 2-4 días, aunque puede persistir más tiempo. El otro dato característico y patognomónico de la loaosis es la emigración transconjuntival de los vermes adultos (larva ocular), asociado a dolor e inflamación local y eventualmente a la calcificación del parásito (fig. 1). Un segundo grupo de manifestaciones, menos características pero potencialmente más grave de la loaosis, deriva de la respuesta inmunológica a antígenos del parásito. Entre ellas se encuentran las derivadas de la intensa eosinofilia (particularmente la miocardiopatía) y las del depósito de inmunocomplejos (por ejemplo, nefropatía, artropatía). Finalmente, una elevada proporción de pacientes con loaosis están asintomáticos presentando exclusivamente microfilaremia y/o eosinofilia.

Mansonelosis

Las mansonelosis sistémicas (producidas por *Mansonella perstans* o *Mansonella ozzardi*) cursan de forma asintomática (detección de microfilaremia y/o eosinofilia) o presentan manifestaciones inespecíficas derivadas de la respuesta inmune (prurito, fiebre, artralgias), en ocasiones sin una clara relación de causalidad y, más rara vez, con datos clínicos peculiares (edemas tipo Calabar o pericarditis en la infección por *Mansonella perstans*).

Diagnóstico etiológico

Como es habitual en todas las parasitosis, para el diagnóstico etiológico de las filariosis existen cuatro tipos de métodos: diagnóstico morfológico, detección antigénica, serología y otras pruebas complementarias^{4,20}.

Técnicas de diagnóstico morfológico

El diagnóstico morfológico de filariosis puede realizarse de dos formas: estudio de las macrofilarias presentes en diferentes órganos o tejidos y visualización de las *microfilarias en sangre* o piel. Así, pueden identificarse los vermes adultos en la biopsia de los nódulos de la oncocercosis o tras la extracción de larvas subconjuntivales en la loaosis. La detección de microfilarias en sangre permite la identificación de varias filariosis (linfáticas, loaosis e infección por *Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi*)⁴. Para ello debe obtenerse sangre periférica con anticoagulante, pudiendo procesarse en el plazo de 24 horas. Un aspecto importante es el horario de recogida de las muestras, ya que en las filariosis linfáticas periódicas debe obtenerse después de las 10.00 pm, en la loaosis durante la mañana, siendo irrelevante el horario en las mansonelosis. Las muestras sanguíneas pueden ser analizadas utilizando tres tipos de técnicas: frotis fino, pruebas de concentración y métodos de filtración. En todos los casos, la tinción con colorantes panópticos y el estudio de las características morfológicas (tamaño, presencia de vaina, tipo y localización de los núcleos) permitirán el diagnóstico de especie (fig. 5). El frotis fino se realiza empleando la misma metodología que la descrita en el video de procedimientos de esta unidad temática. Las dos técnicas de concentración más empleadas son el test de Knott²¹ que emplea formol como fijador y la leucoconcentración con saponina (test de Pethitory y Sang), en el que se mantiene la viabilidad de las microfilarias. Una novedad técnica de la prueba de Knott es la adición de Triton X que disuelve los depósitos de inmunoglobulinas que dificultan el diagnóstico. El principal método de filtración emplea membranas de policarbonato a través de las que se hace pasar sangre hemolizada. Las microfilarias son retenidas por la membrana y visualizadas por tinción. La detección de *dermo-filariaemia* se realiza tras la extracción de muestras de biopsia dermoepidérmica evitando el sangrado (pellizcos cutáneos)²². Estas muestras deben obtenerse en varias zonas corporales, siendo más adecuadas en pacientes de origen africano las del hemicuerpo inferior (glúteos, región gemelar) y en pacientes

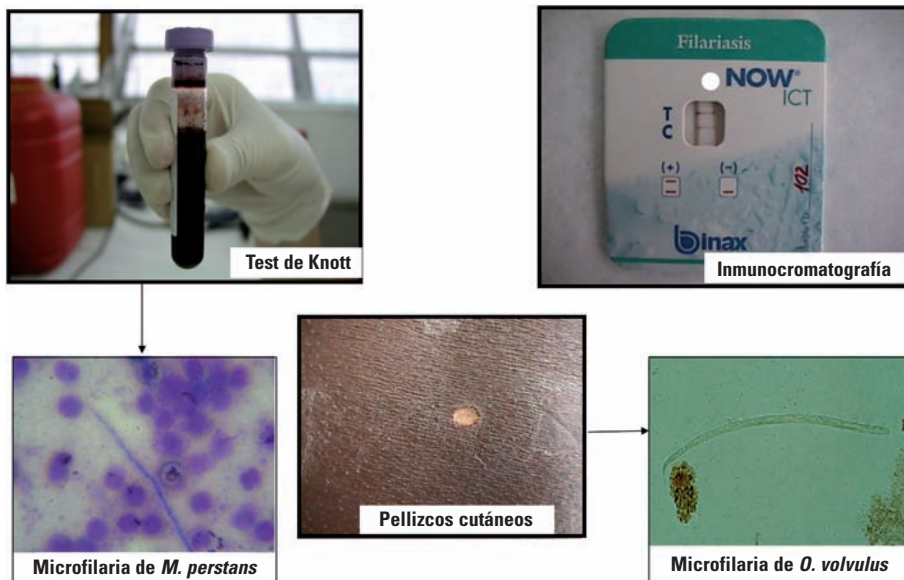


Fig. 5. Técnicas diagnósticas en filariosis clásicas.

americanos las del hemicuerpo superior (escápulas). La obtención de la muestra puede realizarse a cualquier hora del día y el procesamiento debe realizarse en la media hora siguiente, depositándola en suero fisiológico y monitorizando la presencia de microfilarias en el mismo. La tinción panóptica permite la diferenciación entre *Onchocerca volvulus* y *Mansonella streptocerca*. Aunque todas las técnicas morfológicas son muy específicas, su sensibilidad es mucho más limitada.

Técnicas de detección antigénica

En la actualidad, la única filariosis de la que se dispone de técnicas de detección antigénica accesibles comercialmente para su diagnóstico es la infección por *Wuchereria bancrofti*²³⁻²⁵. Existen dos formatos: una técnica inmunocromatográfica que emplea anticuerpos monoclonales antifilarias A12.1 (Binax) y un ELISA de captura que emplea anticuerpos monoclonales Og4C3 (Trop -Ag *Wuchereria bancrofti*), en ambos casos con excelente sensibilidad y especificidad. Aunque se diseñó una técnica de detección antigénica de *Onchocerca volvulus*, desafortunadamente no está disponible en la actualidad²².

Técnicas de detección de anticuerpos (serológicas)

El diagnóstico serológico de las filariosis clásicas presenta las mismas limitaciones descritas en otras parasitosis: a) baja especificidad que limita el diagnóstico de especie y ocasiona falsos positivos en parasitosis diferentes (por ejemplo, infección por *Strongyloides*); b) imposibilidad de diferenciar entre infección actual o pasada y c) escasa utilidad en el seguimiento. En las últimas décadas, el empleo de antígenos recombinantes, en vez de antígenos crudos y la medida de isotipos concretos (IgG4 e IgE) ha incrementado la utilidad diagnóstica²⁶⁻²⁹. De cualquier forma, estas técnicas son de difícil acceso comercial y su utilidad en la práctica clínica muy limitada.

Otras técnicas

En el diagnóstico de las filariosis linfáticas, particularmente en las ocasionadas por *Wuchereria bancrofti* la ecografía escro-

tal ha mostrado utilidad tanto en el diagnóstico como en la respuesta al tratamiento³⁰. Mediante esta técnica es posible visualizar, especialmente en los linfáticos epididimarios, filarias adultas que cuando están vivas se encuentran en movimiento continuo, lo que puede identificarse ecográficamente y constituye la denominada danza filárica. Por otro lado, en estas entidades puede visualizarse mediante linfangiografía la presencia de obstrucción, dilatación y formación de colaterales en los vasos linfáticos.

Para el diagnóstico de oncocercosis existen dos técnicas complementarias: el estudio del polo anterior del ojo mediante lámpara de hendidura y la prueba de Mazzotti. La rentabilidad diagnóstica del estudio ocular mediante lám-

para de hendidura aumenta si el paciente permanece sentado y antes del estudio coloca la cabeza entre las rodillas durante dos minutos. Los hallazgos característicos de esta técnica son la presencia de queratitis punteada asociada a microfilarias en la cámara anterior del ojo. El test de Mazzotti clásico consiste en la administración por vía oral de 50 mg de dietilcarbamacina (DEC) y evaluar la presencia de prurito³¹. La base de esta prueba es la respuesta inflamatoria a la muerte de las microfilarias y habitualmente sucede entre las 3 y 24 horas siguientes a la administración de DEC. Ocasionalmente esta prueba puede dar lugar a efectos adversos, por lo que siempre debe realizarse tras descartar la presencia de microfilarias en piel (pellizcos cutáneos) y cámara anterior (lámpara de hendidura) y puede sustituirse por una prueba local aplicando un parche de DEC, que solo ejerce efectos cutáneos.

Finalmente, se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular para varias filariosis³²⁻³⁴ con elevada sensibilidad y especificidad, aunque de difícil acceso en la práctica clínica.

Tratamiento³⁵

Filariosis linfáticas

En las filariosis linfáticas las lesiones clínicas dependen principalmente de la presencia de macrofilarias y de la respuesta inflamatoria tanto a las diferentes formas parasitarias como a las bacterias endosimbiontes (*Wolbachia* spp.). El tratamiento recomendado por la mayor parte de los autores incluye dietilcarbamacina en dosis progresivas o únicas, ya que este fármaco tiene acción micro y macrofilaricida. Otras opciones terapéuticas son la ivermectina (exclusivamente microfilaricida) y/o el albendazol (con acción macrofilaricida). Las pautas que incluyen ivermectina aislada tienen un efecto más rápido sobre la microfilaremia, aunque requieren la repetición a intervalos regulares de tiempo. Por otro lado, las pautas prolongadas con albendazol como fármaco único tienen acción macrofilaricida

y disminuyen progresivamente la microfilaremia. Además, en diferentes estudios se ha comprobado el efecto sinérgico de la combinación de estos fármacos (dietilcarbamacina, ivermectina y albendazol) de dos en dos. Otra opción eficaz consiste en el empleo de doxiciclina (con acción frente a *Wolbachia* spp.), aislada o combinada con los fármacos previos. En este sentido, la doxiciclina administrada previamente a la DEC disminuye la respuesta inflamatoria a la muerte de los parásitos.

Oncocercosis

En la oncocercosis, las lesiones clínicas dependen principalmente de la presencia de microfilarias en la piel y estructuras oculares. El tratamiento de elección es la ivermectina repetida dos o tres veces al año hasta la desaparición de la sintomatología. Para evitar complicaciones es preciso descartar la coexistencia con *Loa loa* (ya que aumenta el riesgo de encefalopatía) y la presencia de microfilarias en la cámara anterior del ojo. En este último caso, es conveniente pretratar a los pacientes con prednisona (1 mg/kg/día) varios días antes de administrar la ivermectina. El empleo de doxiciclina previo a la ivermectina, al disminuir la fecundidad de las macrofilarias, prolonga el intervalo libre de dermofilaremia.

Loasis

El tratamiento actual de la loasis no está perfectamente establecido. Básicamente los tres fármacos útiles son dietilcarbamacina, ivermectina y albendazol. El principal factor limitante del uso de dietilcarbamacina o ivermectina son los efectos secundarios, particularmente la encefalopatía. En la referencia 35 de la bibliografía se incluye un esquema sobre el manejo terapéutico de esta entidad.

Mansonelosis

Las diferentes mansonelosis requieren el tratamiento con antihelmínticos diferentes. Así, *Mansonella perstans* es resistente al tratamiento con DEC e ivermectina, pudiendo emplearse benzimidazoles (albendazol o mebendazol). La infección por *Mansonella ozzardi* puede tratarse con ivermectina (es resistente a DEC). Finalmente, la infección puede tratarse con DEC o ivermectina.

Las dosis de los fármacos empleados se indican en la referencia 35 de la bibliografía.

Prevención y control

Teóricamente el control de las filariosis puede realizarse de cinco formas: eliminación de los vectores, prevención de las picaduras, quimioprofilaxis, tratamientos en masa y vacunas.

La *eliminación de los vectores* de estas parasitosis solo ha sido eficaz en el caso de la oncocercosis dentro del programa OCP (*Onchocerciasis Control Programme*) que incluye 10 países del oeste de África³⁶. La *prevención de las picaduras* de los vectores es una estrategia útil en la prevención de filariosis en viajeros pero ineficaz en áreas endémicas. De forma similar, el uso de *quimioprofilaxis* individual (con dietilcarbamacina) solo es útil en viajeros a áreas endémicas, limitado a dos tipos de filariosis (linfáticas y loasis) y a viajeros peculiares (larga duración). La estrategia más útil en el control de las

filariosis es el uso de *quimioterapia en masa*, con lo que se reduce el reservorio humano y por la tanto la transmisión de la parasitosis. Esta estrategia se ha empleado en dos programas de control de la oncocercosis: APOC (*African Programme for Onchocerciasis control*) que comprende 19 países de África no incluidos en el OCP y OEPA (*Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas*), mediante la administración de ivermectina, y en el programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la eliminación de la filariosis linfática con dietilcarbamacina⁷. En la actualidad no existen *vacunas* eficaces frente a ninguna forma de filariosis.

Dracunculosis^{37,38}

Es una enfermedad ocasionada principalmente por el nematodo *Dracunculus medinensis* del orden *Spirurida*, caracterizado por dos datos: la producción de huevos con larvas o larvas libres y la necesidad de vectores artrópodos como hospedadores intermediarios. Tradicionalmente se consideraba un tipo de filaria (filaria de Medina), pero tanto los datos morfológicos (desproporción de tamaños de vermes adultos de ambos sexos), las características del ciclo biológico y los estudios moleculares la diferencian de la familia *Filaroidea* (filarias clásicas). El *ciclo vital* de *Dracunculus medinensis* se inicia por la ingesta de agua contaminada por copépodos (principalmente *Cyclops* spp.) que albergan en su interior larvas estadio 3 (L3). En el estómago se produce la liberación de las larvas que atraviesan la pared intestinal y a través de la cavidad peritoneal acceden a la pared torácica y abdominal. En esta localización se produce la diferenciación sexual y posteriormente la fecundación de las hembras. Los machos permanecen en la localización original durante meses, produciéndose posteriormente el encapsulamiento y la muerte. Las hembras fecundadas emigran hacia los músculos de las extremidades inferiores y poseen un útero prominente repleto de larvas estadio 1. La duración aproximada de este proceso es de un año. En condiciones adecuadas (inmersión en agua) se produce la perforación de la piel, con la consiguiente liberación al agua de las larvas. Estas larvas penetran en los copépodos y se desarrollan en la cavidad corporal hasta alcanzar el estadio de larva 3. Las *características epidemiológicas* de la dracunculosis han cambiado en los últimos años gracias al programa de la OMS para la erradicación de esta enfermedad, de tal forma que en el año 2007 se había certificado este hecho en todos los países del mundo excepto Uganda y Kenia. Las razones de este éxito son de varios tipos: geográficas (localizada en África), epidemiológicas (no es una zoonosis), biológicas (se transmite por agua de bebida y los copépodos no vuelan), posibilidad de diagnóstico clínico (no requiere exámenes complementarios) y posibilidad de control por métodos no farmacológicos. Las *manifestaciones clínicas*, que como se ha mencionado aparecen al año de la infección, se inician con la formación de una vesícula dolorosa en las extremidades inferiores, a menudo precedida por manifestaciones sistémicas (por ejemplo, prurito, febrícula, náuseas). Al cabo de unos días la vesícula se rompe, disminuyendo las manifestaciones sistémicas y emergiendo el verme adulto a través de la piel. Las complicaciones de la dracunculosis depen-

den fundamentalmente de la infección secundaria que puede llevar a celulitis, absceso, tétanos, artritis séptica y sepsis. Otras complicaciones derivan de la inmovilización articular (con artrosis secundaria) y de la migración ectópica. El diagnóstico es únicamente clínico y el tratamiento consiste en la extracción lenta del gusano adulto, el uso de antimicrobianos sistémicos en presencia de infección y de antisépticos tópicos. No existe tratamiento antihelmíntico eficaz en esta parasitosis. El principal método de control es la educación de la población, con el filtrado del agua de bebida y la prevención de la contaminación del agua.

Dirofilariosis

Las dirofilariosis humanas son enfermedades producidas por nematodos zoonóticos del género *Dirofilaria*, principalmente *Dirofilaria immitis* y *Dirofilaria repens*^{39,40}. Ambos parásitos presentan una distribución cosmopolita, siendo relativamente frecuente en la cuenca mediterránea (Italia, Francia, Grecia, España). El ciclo biológico habitualmente se establece entre cánidos, siendo los vectores competentes múltiples especies de mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp.). En el hospedador definitivo la infección se produce por la entrada de L3 tras la picadura del vector. En el caso de *Dirofilaria repens*, se produce la maduración a adulto en el tejido subcutáneo, mientras que en *Dirofilaria immitis* los preadultos emigran hacia las cavidades pulmonares derechas (aurícula y ventrículo) donde se aparean y liberan microfilarias a la sangre periférica. El ciclo se completa en el interior del vector artrópodo. En los seres humanos, las larvas quedan detenidas en la fase de preadulto, por lo que no existe microfilaremia. En la mayor parte de los casos la dirofilariosis humana no presenta manifestaciones clínicas, detectándose la infección pasada por la presencia de una serología compatible. Cuando aparecen manifestaciones clínicas son de dos tipos: subcutáneas (habitualmente asociadas a la infección por *Dirofilaria repens*) y pulmonares (en forma de nódulo pulmonar transitorio o granulomas calcificados, más frecuentemente asociadas a *Dirofilaria immitis*). El diagnóstico definitivo solo puede obtenerse por estudio histológico o molecular del vermes obtenido por biopsia de los tejidos afectados. En el caso de *Dirofilaria immitis*, la detección de anticuerpos mediante Western blot frente a una proteína de 22 kDa presenta una elevada especificidad, aunque esta técnica no está disponible comercialmente⁴¹. En general, la evolución de las dirofilariosis se produce hacia la calcificación, no siendo necesario ningún tratamiento específico.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ●● Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Intern J Parasitol.* 2002;32:947-60.

2. ●● Hoerauf A, Büttner DW, Adjei O, Pearlman E. Onchocerciasis. *BMJ.* 2003;326:207-10.
3. ●● Padgett JJ, Jacobsen KH. Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:983-9.
4. Nutmann TB. Lymphatic filariasis. London: Imperial College Press; 2000.
5. Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. *Trends Parasitol.* 2003;19:477-8.
6. Basáñez MG, Ricárdez-Esquinca J. Models for the population biology and control of human onchocerciasis. *Trends Parasitol.* 2001;17:430-8.
7. ● Global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:333-48.
8. Molyneux DH, Bradley M, Hoerauf A, Kyelem D, Taylor MJ. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol.* 2003;19:516-22.
9. Rajan TV. Natural course of lymphatic filariasis: insights from epidemiology, experimental human infections, and clinical observations. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:995-8.
10. Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001;6:582-606.
11. Devaney E, Yazdanbakhsh M. Prospects and challenges in lymphatic filariasis. *Parasite Immunol.* 2001;23:323-5.
12. Brattig NW. Pathogenesis and host responses in human onchocerciasis: impact of *Onchocerca filariae* and *Wolbachia* endobacteria. *Microbes Infect.* 2004;6:113-28.
13. Taylor MJ. A new insight into the pathogenesis of filarial disease. *Curr Mol Med.* 2002;2:299-302.
14. Harnett W, Harnett MM. Lymphocyte hyporesponsiveness during filarial nematode infection. *Parasite Immunol.* 2008;30:447-53.
15. Hoerauf A, Satoguina J, Saefelt M, Specht S. Immunomodulation by filarial nematodes. *Parasite Immunol.* 2005;27:417-29.
16. Allen JE, Loke P. Divergent roles for macrophages in lymphatic filariasis. *Parasite Immunol.* 2001;23:345-52.
17. ● Lawrence RA. Immunity to filarial nematodes. *Vet Parasitol.* 2001;100:33-44.
18. Freedman DO. Immune dynamics in the pathogenesis of human lymphatic filariasis. *Parasitol Today.* 1998;14:229-34.
19. ● Vijayan VK. Tropical pulmonary eosinophilia: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:428-33.
20. ● Walther M, Muller R. Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). *Adv Parasitol.* 2003;53:149-93.
21. Melrose W, Turner P, Pisters P, Turner B. An improved Knott's concentration test for the detection of microfilariae. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94:176.
22. ● Udall DN. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* 2007;44:53-60.
23. Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. The ICT filariasis test: A rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol Today.* 1997;13:401-4.
24. Pani SP, Hoti SL, Elango A, Yuvaraj J, Lall R, Ramaiah KD. Evaluation of the ICT whole blood antigen card test to detect infection due to nocturnally periodic *Wuchereria bancrofti* in South India. *Trop Med Int Health.* 2000;5:359-63.
25. Chanteau S, Glaziou P, Luquiaud P, Plichart C, Mouliat-Pelat JP, Cartel JL. Og4C3 circulating antigen, anti-*Brugia malayi* IgG and IgG4 titers in *W. bancrofti* infected patients according to their parasitological status. *Trop Med Parasitol.* 1994;45:255-7.
26. Kwan-Lim GE, Forsyth KP, Maizels RM. Filarial-specific IgG4 response correlates with active *Wuchereria bancrofti* infection. *J Immunol.* 1990;145:4298-305.
27. Marley SE, Lammie PJ, Eberhard ML. Immunopurification and measurement of IgE in serum samples from bancroftian filariasis patients. *J Parasitol.* 1996;82:178-81.
28. Tawill SA, Kipp W, Lucius R, Gallin M, Ertmann KD, Büttner DW. Immunodiagnostic studies on *Onchocerca volvulus* and *Mansonella perstans* infections using a recombinant 33 kDa *O. volvulus* protein (Ov33). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89:51-4.
29. Toure FS, Ekwang TG, Millet P, Bain O, Georges AJ, Wahl G. IgG4 serology of loiasis in three villages in an endemic area of south-eastern Gabon. *Trop Med Int Health.* 1998;3:313-7.
30. Dreyer G, Noroes J, Amaral F, Nen A, Medeiros Z, Coutinho A, et al. Direct assessment of the adulticidal efficacy of a single dose of ivermectin in bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89:441-3.
31. Stingl P, Ross M, Gibson DW, Ribas J, Connor DH. A diagnostic "patch test" for onchocerciasis using topical diethylcarbamazine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78:254-8.
32. Nuchprayoon S, Junpee A, Poovorawan Y, Scott AL. Detection and differentiation of filarial parasites by universal primers and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:895-900.
33. Pischke S, Büttner DW, Liebau E, Fischer P. An internal control for the detection of *Onchocerca volvulus* DNA by PCR-ELISA and rapid detection of specific PCR products by DNA Detection Test Strips. *Trop Med Int Health.* 2002;7:526-31.
34. Touré FS, Bain O, Nerrienet E, Millet P, Wahl G, Toure Y, et al. Detection of *Loa loa*-specific DNA in blood from occult-infected individuals. *Exp Parasitol.* 1997;86:163-70.

35. ● Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias: Helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:55-64.
36. Richards FO Jr, Boatin B, Sauerbrey M, Sékétéli A. Control of onchocerciasis today: status and challenges. *Trends Parasitol*. 2001;17:558-63.
37. ● Cairncross S, Muller R, Zagaria N. Dracunculiasis (Guinea worm disease) and the eradication initiative. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:223-46.
38. Greenaway C. Dracunculiasis (guinea worm disease). *CMAJ*. 2004;170:495-500.
39. ● Muro A, Genchi C, Cordero M, Simón F. Human dirofilariasis in the European Union. *Parasitol Today*. 1999;15:386-9.
40. Rodríguez-Díaz JC, Pardo J, Cordero M, Muro A. Dirofilariosis ocular probablemente causada por *Dirofilaria immitis*. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:238-9.
41. Perera L, Pérez-Arellano JL, Cordero M, Simón F, Muro A. Utility of antibodies against a 22 kD molecule of *Dirofilaria immitis* in the diagnosis of human pulmonary dirofilariasis. *Trop Med Int Health*. 1998;3:151-5.

Páginas web

www.filariasis.org
www.nematodes.org/fgn/index.shtml
www.stanford.edu/class/humbio103/ParaSites2006/Lymphatic_filariasis/Discovery.htm
www.who.int/topics/filariasis/en/



Geohelmintosis y nematodosis tisulares

A. Muro^a, J. Dib^a, E. Yepes^a y J.L. Pérez-Arellano^{b,c}

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

Estructuramos esta actualización en tres grandes apartados. Los dos primeros están dedicados al estudio de las geohelmintosis, la parasitosis más prevalentes en el mundo¹. Adoptan este nombre debido a que sus fases de huevo o larvarias se desarrollan en el suelo antes de ser capaces de infectar al ser humano. Inicialmente se abordará el estudio de la ascariosis, trichuriasis y uncinariosis de forma conjunta, señalando las características comunes y diferentes que existen entre estas entidades. A continuación estudiaremos la estrogiloidosis, una geohelmintosis que presenta importantes diferencias patogénicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Por último, describiremos las principales nematodosis tisulares (anisaquiosis, toxocariosis y triquinelosis), finalizando con una breve descripción de otras nematodosis de menor importancia clínica. El estudio de la enterobiosis se incluye en la actualización sobre el manejo general y extrahospitalario del paciente con parasitosis de esta misma unidad temática.

Ascariosis, tricurosis y uncinariosis

Más de un billón de personas están infectadas por una de las cuatro especies de nematodos siguientes: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y uncinarias o *hookworms* (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*), constituyendo un esencial problema de salud pública en todo el mundo².

Biología, estructura y ciclo biológico

Estas geohelmintosis presentan ciclos biológicos similares pero no iguales. Todos los parásitos señalados tienen fases adultas con morfología cilíndrica, sin segmentación corporal,

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. Las geohelmintosis son las parasitosis que presentan una mayor prevalencia. Han sido y siguen siendo un importante problema de salud pública en los países tropicales y subtropicales en los que las deficiencias higiénicas y de saneamiento favorecen su transmisión.

Patogenia. La respuesta inmunológica frente a estos parásitos es mediada principalmente por los linfocitos Th2, desarrollando múltiples mecanismos de evasión que permiten su supervivencia en el hospedador durante largos periodos de tiempo (años).

Clínica. El patrón clínico de las geohelmintosis incluye manifestaciones digestivas inespecíficas y datos peculiares asociados a cada parásito específico.

Estrongiloidosis. La administración de glucocorticoides y/o la infección por HTLV-I son factores que favorecen la presencia de hiperinfección por *Strongyloides* spp. El método de elección para el diagnóstico de las geohelmintosis es el estudio coproparasitario y las técnicas especiales para la detección de larvas de *Strongyloides* spp. Los benzimidazoles son los fármacos de elección para el tratamiento de las geohelmintosis, excepto en la estrogiloidosis que es la ivermectina.

Anisaquiosis y triquinelosis. Su adquisición se produce por consumo de pescados y carnes crudas o poco cocinadas.

Toxocariosis. Es más frecuente en niños y cursa habitualmente de forma asintomática, aunque ocasionalmente da lugar a cuadros como el síndrome de larva visceral emigrante o la toxocariosis ocular.

Nematodosis. La serología es la técnica de elección para el diagnóstico de las nematodosis tisulares. Una de las nematodosis tisulares emergentes en viajeros es la gnathostomosis.

con una capa externa denominada cutícula, una capa muscular y una cavidad celómica o pseudocele. Entre la cutícula y la capa muscular se encuentra la hipodermis. Además, hay una lámina basal que separa la hipodermis del pseudocele. La cavidad celómica incluye el tubo digestivo, sistema excretor,

nervioso y reproductor con sexos separados. Las hembras producen huevos que eclosionan dentro del hospedador o en el medio ambiente, de los cuales emerge una larva que pasa por cuatro fases hasta llegar a la fase de adulto.

Ascaris lumbricoides

Es el nematodo intestinal de mayor tamaño (*round worm*). La hembra adulta mide de 20 a 30 cm de longitud y entre 3-6 cm de diámetro; los machos son de menor tamaño. La vida media de los parásitos adultos es hasta de un año y cuando mueren se eliminan espontáneamente. Residen en la luz del intestino delgado (principalmente en el yeyuno) y, aunque no tienen órganos de fijación, se mantienen adheridos a las paredes del intestino evitando ser arrastrados por el peristaltismo intestinal gracias a la capa muscular que tienen debajo de la cutícula. La hembra grávida elimina al exterior los huevos inmaduros. Se calcula que una hembra puede contener 27 millones de huevos, con una oviposición entre 200.000 a 240.000 huevos por día. Los huevos maduran en el medio externo en un periodo de seis semanas y, en condiciones ambientales favorables (temperaturas entre 15 y 30° C), tienen forma oval o redondeada, miden entre 70 x 30 µm y poseen una cubierta mamelonada. El mecanismo de transmisión se debe a la ingestión de los huevos embrionados (fig. 1) que eclosionan en el intestino delgado saliendo una larva de pequeño tamaño (250 µm de diámetro) que penetra por la pared intestinal y migra por el sistema venoso hasta llegar inicialmente al corazón derecho y posteriormente a la circulación pulmonar. Desde los capilares pulmonares, atraviesan la pared accediendo al alveolo en donde permanecen varios días mientras hacen dos mudas y aumentan de tamaño. Posteriormente las larvas inician una migración ascendente por las vías respiratorias pasando por la traquea, la epiglotis y la faringe, siendo deglutidas para llegar de nuevo al intestino delgado en donde continúa su crecimiento hasta su fase adulta. El período comprendido desde la ingestión del huevo embrionado hasta que la hembra adulta tiene capacidad de poner huevos dura entre 8 y 12 semanas.

Trichuris trichiura

Es un nematodo intestinal cuyo nombre procede del griego *trikhos* que significa pelo. El gusano adulto mide de 3 a 5 cm y

el tercio posterior es más grueso que los dos tercios anteriores, simulando forma de látigo (*whipworm*). Se localizan en el intestino grueso, específicamente en túneles dentro del epitelio del colon. El ciclo biológico es directo, desarrollándose en el tubo digestivo del hospedador definitivo y en el medio externo. La hembra produce entre 7.000 y 20.000 huevos al día, los cuales son muy característicos y fáciles de identificar. Miden aproximadamente 25 µm de ancho x 50 µm de largo, son de color café y tienen tapones en los dos extremos. Salen al exterior con las heces sin tener aún capacidad para infectar. Cuando se depositan en tierra húmeda y en condiciones adecuadas de temperatura (entre 14 y 30 C°), a las dos semanas adquieren la capacidad de infección, pudiendo permanecer activos en el suelo durante varios meses o años. La infección se produce al ingerir huevos embrionados en el agua o con alimentos contaminados (fig. 1). Estos una vez en el intestino delgado liberan larvas que tienen un corto período de desarrollo y luego pasan al colon en donde maduran y se enclavan por su parte delgada a la mucosa intestinal. El tiempo transcurrido entre la infección y la formación de parásitos adultos con capacidad de producir huevos puede ser de tres meses.

Uncinarias

Existen más de 18 géneros de uncinarias (*hook worm*) que parasitan un amplio rango de mamíferos, aunque las dos principales que infectan a las personas son *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Pertenecen a la familia *Ancylostomidae* y poseen una cápsula bucal con órganos cortantes. Son gusanos cilíndricos de 10 mm de longitud. Los dientes o las placas cortantes les sirven como órganos de fijación que dañan la mucosa intestinal y producen hemorragia. Las diferentes especies pueden distinguirse en su etapa adulta por su tamaño y morfología; sin embargo, los huevos de las uncinarias no pueden diferenciarse entre sí. Los gusanos adultos viven fijados a la mucosa del duodeno y del yeyuno principalmente, pero en ocasiones se sueltan para cambiar de sitio o aparearse. Las diferencias más llamativas entre las fases adultas de las dos especies son las siguientes. *N. americanus* es más pequeño que *A. duodenale*, vive más tiempo (entre 4 y 20 años para *N. americanus* y entre 5 y 7 años para *A. duodenale*), produce menos huevos (10.000 huevos al día para *N. americanus* y hasta 25.000 huevos al día para *A. duodenale*) y succiona menos sangre (0,03 ml/día para *N. americanus* y hasta 0,20 ml/día para *A. duodenale*). Tras la cópula, las hembras grávidas depositan sus huevos en la luz del intestino. Cuando alcanzan el suelo y en condiciones óptimas de humedad y temperatura, los huevos se desarrollan liberando la larva de primer estadio o larva rabditiiforme (250-300 µm) entre las 24 y 48 horas. Esta larva se alimenta de bacterias y desechos orgánicos hasta sufrir dos mudas, transformándose en larva de tercer estadio o larva filariforme (600 µm), la cual infecta al ser humano (fig. 1). Las larvas de *N. americanus* penetran por la piel exclusivamente mientras que las de *A. duodenale* además de penetrar por la piel también pueden infectar por vía oral, en cuyo caso no hacen el ciclo pulmonar y se localizan directamente en el intestino. En algunas ocasiones, las larvas de *Ancylostoma* acceden al tejido muscular o intestinal, donde permanecen en período latente reactivándose cuando encuentran condiciones favorables. Este fenómeno es conocido como hipobiosis. Las larvas filariforme-

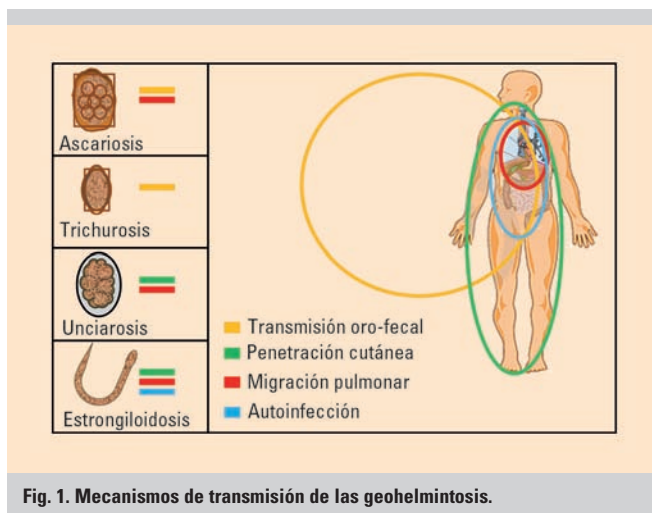


Fig. 1. Mecanismos de transmisión de las geohelminosis.

mes presentan tigmotropismo, termotropismo y geotropismo negativo, por esta razón se adhieren a la piel cuando tienen oportunidad, para posteriormente penetrar en el tejido subcutáneo y finalmente entrar en las vénulas superficiales desde donde son transportadas al corazón derecho y desde éste a los pulmones. Posteriormente ascienden por el árbol bronquial, tráquea, laringe y finalmente son deglutidas. Cuando llegan al intestino se transforman en L4 desarrollando una cápsula bucal temporal que les permite fijarse a la mucosa intestinal, aumentar de tamaño y alcanzar la diferenciación sexual. Posteriormente desarrollan la cápsula bucal definitiva. El período comprendido desde la infección hasta la oviposición de los gusanos adultos dura aproximadamente entre cinco y siete semanas.

Epidemiología

Estas geohelminosis presentan características epidemiológicas comunes, aunque con diferencias importantes. Los aspectos esenciales se resumen a continuación. Son enfermedades que afectan a personas pobres de países pobres³. Con respecto a la distribución geográfica, podemos afirmar que son parasitosis de distribución mundial con mayor prevalencia en áreas tropicales y subtropicales. La más prevalente es la ascariosis (se estima que una cuarta parte de la población mundial está infectada con *Ascaris lumbricoides*), seguida de las uncinariosis (más prevalentes las infecciones producidas por *N. americanus* que las de *A. duodenale*) y finalmente la trichurosis con una estimación de 800 millones de personas infectadas. El suelo tiene importancia en su transmisión (por eso el nombre de geohelminosis). Las condiciones de humedad, temperatura y nutrientes son esenciales para el desarrollo de la infección. Un ejemplo lo constituyen los huevos de *Ascaris*, los cuales son muy resistentes a la temperatura y a la desecación, sobreviviendo temporalmente en anaerobiosis. Existe agregación individual. En áreas endémicas la mayor carga parasitaria se concentra en algunos individuos dependiendo de factores genéticos e inmunológicos. Tienen diferente perfil atendiendo a la edad. Así, los niños son la población más afectada en la infección por *Ascaris* y *Trichuris* con un pico máximo de infección a los 7 años. Sin embargo, las uncinariosis presentan una curva ascendente de infección desde los 0 hasta los 25 años, estabilizándose a partir de esa edad⁴.

Patogenia

Los mecanismos de agresión producidos por estos helmintos producen lesiones debidas a fenómenos mecánicos e inmunológicos desencadenados en su migración, así como lesiones traumáticas que pueden ocasionar los gusanos adultos cuando se localizan en el aparato digestivo (por ejemplo, obstrucción intestinal). La respuesta inmunológica desencadenada frente a estos parásitos es prioritariamente dirigida por los linfocitos Th2 con producción de citocinas como IL-4 e IL-5, anticuerpos como IgE y células efectoras como eosinófilos o basófilos. Además, estos helmintos desarrollan múltiples mecanismos de evasión que los permiten vivir en el hospedador durante largos periodos de tiempo. Entre ellos podemos señalar su

capacidad para modificar el procesamiento y la presentación antigénica. Para realizar esta función las células presentadoras de antígeno deben fragmentar los antígenos mediante cisteinil y aspartil proteasas y posteriormente expresarlos en la membrana, asociados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. *Ascaris* produce un inhibidor de la aspartil proteasa, consiguiendo así la evasión de la respuesta inmunológica⁵. Otro mecanismo al alcance de las uncinarias es poder producir proteasas y otras moléculas que son capaces de fragmentar las inmunoglobulinas, romper quimiocinas reclutantes de eosinófilos e inducir la liberación de interferón gamma (IFN- γ) desde las células *natural killer*⁶.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Podemos clasificar las manifestaciones clínicas de estas parasitosis en dos tipos: clásicas y frecuentes.

Patrón clásico

Se caracteriza por presentar una clínica digestiva inespecífica asociada con manifestaciones características de cada enfermedad.

Ascariosis. En la ascariosis se presentan tres manifestaciones clásicas principales:

1. Síndrome de Löffler debido al paso de las larvas por el pulmón, desencadenando fenómenos de hipersensibilidad y produciendo neumonía con fiebre, tos no productiva, disnea, eosinofilia e infiltrados pulmonares transitorios.
2. Emisión de gusanos. Estos pueden aparecer por la boca o eliminarse por las heces (figs. 2 A y B).
3. Manifestaciones obstructivas. En áreas endémicas hasta el 85% de las obstrucciones intestinales en niños de edades comprendidas entre 1-5 años se deben a esta helmintosis. Además se puede producir pancreatitis, colangitis, colecistitis y abscesos hepáticos.

Trichurosis. La trichurosis se caracteriza por presentar colitis hemorrágica con dolor abdominal, diarrea, anemia ferropénica y retraso estatura-ponderal. Se puede producir prolapso rectal, en el que se observan los vermes adultos en la mucosa prolapsada.

Uncinariosis. Se pueden apreciar cuatro patrones clínicos⁴:

1. Lesiones cutáneas. *N. americanus* y *A. duodenale* presentan lesiones sistémicas mientras que *A. caninum* y *A. braziliensis* producen larva cutánea *migrans* (figs. 2 C y D).
2. Pseudo-Löffler. La migración de las larvas a través del pulmón origina una neumonitis transitoria, similar pero más leve que la causada por *Ascaris* en su migración pulmonar.
3. Cuando la ruta de infección es por vía oral se produce un cuadro caracterizado por náuseas, vómitos, irritación faríngea, tos, disnea y ronquera, debido a la migración temprana de las larvas filariformes, que se denomina síndrome de Wakana.
4. Las manifestaciones más importantes en la uncinariosis son la anemia ferropénica y la malnutrición, consecuencia de las pérdidas sanguíneas. Los parásitos producen daño mecánico al succionar la mucosa intestinal mediante su cápsula



Fig. 2. Cuadros clínicos en geohelmintosis.

bucal. Además segregan enzimas como la tripsina que inhibe la agregación plaquetaria, la quimi tripsina que actúa inhibiendo el factor X activado o la elastasa que actúa inhibiendo el complejo factor VIIa/FT.

Patrón frecuente

El patrón clínico habitual es la ausencia de sintomatología y la detección de huevos de los parásitos en el estudio coproparasitario. Sin embargo, la eosinofilia es una alteración analítica frecuente que ocurre tanto en las formas aisladas como en las formas combinadas con otras helmintosis.

Diagnóstico etiológico

El principal método es el diagnóstico parasitológico mediante análisis coprológico. Se utilizan dos técnicas: Kato Katz (consultar actualización dedicada al estudio de las trematodosis) o Ritchie (sedimentación en la que se emplea formol, alcohol tamponado y éter etílico). En un estudio realizado en inmigrantes se comprobó que la técnica de Kato Katz es más sensible para el diagnóstico de ascariosis y trichuriasis, mientras que la de Ritchie es mejor para el diagnóstico de uncinarias⁷. Aunque existen datos contradictorios^{8,9}, nuestra experiencia indica que el análisis coprológico de tres muestras aumenta la rentabilidad diagnóstica frente al análisis de una o dos muestras de heces. Por último, los datos característicos de la fase de huevo de los diferentes geohelminths estudiados en esta actualización se describen en apartados anteriores. Además, como se ha señalado previamente, no es posible diferenciar morfológicamente las dos especies más importantes de uncinarias. Esto no tiene trascendencia desde el punto de vista práctico, dado que ambas especies se tratan de forma similar.

Tratamiento y control

Las pautas de tratamiento individual actual¹⁰ se detallan en la tabla 1. Algunos autores proponen la utilización de nitazoxanida y oxabendazol como tratamiento individual futuro³.

TABLA 1

Tratamiento en geohelmintosis

	Elección	Alternativas
Ascariosis	Albendazol 400 mg en dosis única	Mebendazol 500 mg en dosis única o 100 mg/12 h × 3 días (niños)
Trichuriasis	Mebendazol 500 mg en dosis única	Albendazol (400 mg) en dosis única
Uncinariosis	Albendazol 400 mg en dosis única	Mebendazol 500 mg en dosis única o 100 mg/12 h × 3 días (niños)
Estrongiloidosis	Ivermectina 200 µg/kg/día durante 2 días consecutivos	Abendazol 400 mg/12 h durante dos días consecutivos

El control de estas enfermedades se basa en la aplicación de una serie de medidas específicas: mejoría de las condiciones higiénicas, uso de agua potable y lavado de manos, preferentemente antes de las comidas. Si la prevalencia es mayor del 50% se recomienda quimioterapia en masa. Para ello se utiliza mebendazol, albendazol, pirantel o levamisol principalmente en áreas de elevada prevalencia de *Ascaris*. Se administra en niños en monodosis y durante dos o tres veces al año. Los problemas que plantea son la eficacia variable de los fármacos, la reinfección y la selección de resistencias. La alternativa es el uso de vacunas. Recientemente se ha desarrollado una vacuna bivalente contra *N. americanus* compuesta por hemoglobinas procedente del verme adulto y una proteasa secretada tipo 2 denominada NA-ASP-2^{11,12}. Actúa mediante la producción de anticuerpos neutralizantes y desencadena citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Inhibe la degradación de la hemoglobina y la migración del parásito, disminuyendo la fecundidad y la carga parasitaria. Como consecuencia final existe una disminución de la enfermedad.

Estrongiloidosis

Es una geohelmintosis tanto importada como autóctona, ya que se han registrado casos en nuestro país, concretamente en el litoral mediterráneo. Es causada principalmente por *Strongyloides stercoralis*, aunque se han descrito infecciones por *S. fuelleborni fuelleborni* en África y *S. fuelleborni kellyi* en Papua Nueva Guinea¹³.

Ciclo biológico

La estrongiloidosis¹⁴ es una helmintosis que tiene un ciclo biológico muy peculiar, ya que presenta dos formas de transmisión: heteroinfección y autoinfección.

Heteroinfección

El mecanismo de transmisión entre seres humanos se produce de forma similar al de *A. duodenale*, mediante la penetración transcutánea de larvas filariformes (550 µm). En algunas ocasiones puede ocurrir la transmisión mediante ingestión de larvas filariformes. Estas larvas atraviesan el tejido celular subcutáneo accediendo a la circulación sanguínea, llegando al corazón derecho y pasando por el pulmón donde atraviesan capilares y alveolos para ascender por el árbol bronquial hasta llegar a la tráquea, la laringe y la faringe, donde son

deglutidas. A continuación llegan al intestino delgado donde alcanzan su madurez sexual. Un dato característico en la biología de *Strongyloides* es la presencia única de hembras (2,2 mm) en el intestino, que se reproducen mediante partenogénesis. De esta manera ponen sus huevos en la mucosa intestinal, eclosionan y liberan larvas rhabditiformes (250-300 µm). En el medio ambiente (suelo) las larvas rhabditiformes pueden tomar dos caminos. Uno de ellos es la transformación en un máximo de dos semanas en larvas filariformes, preparadas para penetrar en un nuevo hospedador. El otro, es poder transformarse en adultos de vida libre, con posterior cópula, producción de huevos, eclosión y muda primero a larvas rhabditiformes y posteriormente a filariformes que también estarán preparadas para introducirse en un nuevo hospedador.

Autoinfección

Una característica biológica exclusiva de *Strongyloides* es la posibilidad de transformación en el intestino grueso del hospedador de larvas rhabditiformes en larvas filariformes. De esta manera las larvas filariformes no tienen que salir al medio externo y pueden volver a penetrar a través de la mucosa intestinal y/o de la piel perianal, produciendo autoinfección. En este proceso pueden intervenir factores locales como estreñimiento, divertículos o disminución de la motilidad intestinal o factores sistémicos como la administración de glucocorticoides o la infección por HTLV-1. No son factores sistémicos influyentes la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ni la administración de ciclosporina. Por último, debido a la autoinfección se produce una reactivación del ciclo que puede dar lugar a una persistencia de la infección u originar un cuadro de hiperinfección con consecuencias fatales¹⁵.

Epidemiología

Se estima una prevalencia global para la estrogiloidosis de hasta 100 millones de personas infectadas, aunque algunos autores indican menores cifras de parasitación. Su distribución es cosmopolita, fundamentalmente en áreas tropicales y subtropicales del planeta. Sin embargo, es endémica en algunas regiones europeas como Rumanía (estimaciones del 6,9%), norte de Italia (3%) y este de España, específicamente las comunidades autónomas de Murcia y Valencia (12,4%)¹⁶.

Patogenia

La respuesta inmunológica predominante en la infección por *Strongyloides* es la generada por linfocitos Th2 con altos niveles de citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, así como aumento de anticuerpos del isotipo IgE y predominio de eosinófilos. Se ha demostrado que pacientes coinfectados con HTLV-1 presentan respuestas Th1¹⁷, con disminución de Th2, lo que favorece el desarrollo de hiperinfección. Estudios realizados en nuestro laboratorio con *S. venezuelensis* demostraron la activación del óxido nítrico y el aumento de expresión de factores angiogénicos en macrófagos estimulados con diferentes antígenos del parásito¹⁸.

Manifestaciones clínicas y exámenes complementarios

Las manifestaciones clínicas en la estrogiloidosis difieren en el individuo inmunocompetente y en el inmunodeprimido. En las personas inmunocompetentes la mitad de los sujetos infectados están asintomáticos. Cuando existen síntomas estos se manifiestan mediante:

1. Manifestaciones cutáneas: la más característica es la larva *currrens* que se presenta como una lesión cutánea serpigínea de varios centímetros de tamaño que se mueve a la velocidad de 10 cm por hora y suele desaparecer en uno o dos días. También es frecuente un exantema urticariforme inespecífico.

2. Manifestaciones digestivas: como dolor epigástrico, diarrea intermitente o pérdida de peso.

3. Presencia de eosinofilia que en algunas ocasiones se asocia con sintomatología pulmonar debido al paso de la larva por los pulmones.

En pacientes inmunodeprimidos¹⁹ se produce una diseminación de las larvas de *Strongyloides* tanto al aparato respiratorio y digestivo como a otros órganos, entre los que se encuentra el sistema nervioso central y la piel. En estos casos desaparece la eosinofilia y aumenta el riesgo de infección por bacterias gramnegativas, incrementándose la posibilidad de sepsis bacteriana y de un posterior fracaso multiorgánico. Por tanto, es imprescindible la prevención para evitar estas complicaciones fatales.

Diagnóstico

Los métodos utilizados para el diagnóstico etiológico de la estrogiloidosis son de dos tipos: directos (parasitológicos y moleculares) e indirectos (inmunológicos)²⁰.

Técnicas directas

El diagnóstico parasitológico se establece al detectar larvas de *Strongyloides* en heces y/o fluido duodenal. En pacientes con hiperinfección también se puede aislar en el lavado broncoalveolar y el líquido pleural. Las técnicas más utilizadas son las de concentración en formalina-éter y las de migración larvaria en medio líquido (técnica de Baermann, técnica de Harada-Mori) o sólido (cultivo en placas de agar enriquecido)²¹. Recientemente se ha desarrollado una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real para detectar *Strongyloides* en muestras de heces²².

Técnicas indirectas

Aunque se han utilizado test cutáneos, la mayoría de los métodos inmunológicos se basan en la detección de anticuerpos específicos contra *Strongyloides*. Para ello se ha empleado la técnica ELISA usando extractos crudos procedentes de larvas filariformes. Esta prueba presenta una elevada sensibilidad pero presenta reactividad cruzada con otras infecciones producidas por helmintos (principalmente filarias, esquistosomas y otros geohelmintos). Recientemente se ha desarrollado un sistema de inmunoprecipitación con luciferasa para la detección de IgG contra dos antígenos, uno recombinante denominado NIE y otro inmunorreactivo llamado SsIR, con especificidad del 100%²³.

Tratamiento

La ivermectina es el fármaco de elección para el tratamiento de la estrongiloidosis. Las pautas de administración, así como los fármacos alternativos, se describen en la tabla 1.

Nematodosis tisulares

Anisaquiosis

Nematodosis tisular producida por ascáridos pertenecientes al género *Anisakis*, cuya especie principal es *Anisakis simplex*²⁴. El ciclo biológico tiene diferentes hospedadores. Los vermes adultos se encuentran en el aparato digestivo de una gran variedad de mamíferos marinos (hospedadores definitivos) que incluyen cetáceos y en menor medida pinnípedos. Los huevos sin embrionar son expulsados con las heces de los mamíferos al medio marino. Una vez embrionados se produce la eclosión, liberándose larvas de tercer estadio de vida libre (1-5 cm de longitud). Estas son ingeridas por crustáceos que posteriormente son comidos por peces y calamares. El mecanismo de transmisión en las personas se produce al consumir pescados o calamares crudos o poco cocinados. Por último, la ingestión de crustáceos, peces y calamares por parte de los mamíferos marinos cierra el ciclo biológico de la anisaquiosis.

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, la anisaquiosis es una enfermedad muy relacionada con determinadas costumbres culinarias como el consumo de sushi y sashimi japonés, arenques holandeses, gravlax nórdico, lomi-lomi hawaiano, cebiche sudamericano o boquerones en vinagre españoles. Su prevalencia es más alta en Japón y cada vez más frecuente en otros países del mundo. En España se puede considerar una parasitosis emergente²⁵.

Clínica

Las lesiones producidas por *Anisakis* son consecuencia tanto de la acción mecánica de la larva y de las moléculas que libera como de las reacciones de hipersensibilidad que se producen frente a los antígenos del parásito²⁶. Desde el punto de vista clínico se consideran cuatro tipos de manifestaciones:

1. Gástricas. Cursan con dolor epigástrico y aparece en las primeras 12 horas tras la ingesta de pescado contaminado. Suele asociarse con náuseas y/o vómitos. Aunque con menor frecuencia puede aparecer diarrea, anorexia, febrícula, hematemesis, pirosis, escalofríos, dolor torácico y distensión abdominal. Los datos analíticos revelan leucocitosis y, en pocos casos, eosinofilia.

2. Intestinales. Cursan con dolor abdominal en cuadrante inferior derecho que aparece en las primeras 48 horas después de ingerir la larva. Pueden aparecer signos de apendicitis. Si hay fiebre se debe sospechar la presencia de una peritonitis bacteriana asociada. Las pruebas de imagen revelan un engrosamiento en la pared intestinal. Los datos analíticos son similares a los descritos en las manifestaciones gástricas.

3. Alérgicas. Se presentan como una urticaria o un angioedema.

4. Anisaquiosis ectópica. Con diferente sintomatología dependiendo de la localización de la larva.

Diagnóstico

En el diagnóstico etiológico hay que considerar los siguientes aspectos. Los análisis coprológicos no sirven para su diagnóstico, ya que las personas no liberan ni huevos ni larvas del parásito. Las técnicas de imagen son muy utilizadas. La endoscopia es la técnica de elección, ya que permite visualizar y extraer las larvas en un mismo proceso. También es útil la radiología, especialmente en la anisaquiosis intestinal. Las pruebas serológicas también son de gran utilidad y se basan en la detección de anticuerpos específicos del isotipo IgE. Se usan pruebas cutáneas (*prick test*), CAP o ELISA de captura utilizando un anticuerpo monoclonal denominado UA3.

Tratamiento

En general consiste en la extirpación de las larvas mediante endoscopia o cirugía y el tratamiento sintomático de las manifestaciones de hipersensibilidad. En algunos casos el empleo de albendazol ha resultado de gran utilidad²⁷.

Prevención

Hay que tener en cuenta que las larvas del parásito son destruidas por congelación o por calentamiento por encima de 60° C. Por el contrario son resistentes a la elaboración de marinados y semiconservas.

Toxocariosis

Es una enfermedad producida por ascáridos pertenecientes al género *Toxocara* cuya especie principal es *Toxocara canis*²⁴. En el ciclo biológico de *T. canis* los hospedadores definitivos son los perros u otros cánidos. Estos animales albergan las fases adultas (vermes redondos de 5 a 18 cm de tamaño con dos expansiones laterales denominadas alas cefálicas) en su intestino que, tras la cópula, pondrán huevos que serán eliminados al exterior. La infección en el ser humano (hospedador paraténico o accidental) se origina mediante la ingestión de huevos embrionados del parásito (75-90 μm) que tras eclosionar en el aparato digestivo liberan larvas que penetran por las criptas de Lieberkuhn y acceden al hígado por vía portal. A continuación alcanzan los pulmones y mediante la circulación sistémica acceden a diferentes lugares del organismo (por ejemplo, sistema nervioso central y músculo estriado) originado el síndrome de larva visceral migrante. Algunas larvas llegan a lugares menos accesibles como por ejemplo el ojo, produciendo la toxocariosis ocular.

Epidemiología

Consideramos que la toxocariosis humana es una parasitosis de distribución mundial en la que se desconoce la prevalencia real. Los datos existentes en España muestran una prevalencia muy variable entre las diferentes comunidades autónomas, con predominio en población infantil²⁸. El factor epidemiológico más importante en la transmisión es la contaminación de suelos de parques públicos con huevos eliminados por perros parasitados. En diversos estudios realizados en parques de nuestro país se ha observado una prevalencia que oscila entre 9-37%.

Patogenia

La patogenia de la toxocariosis se debe al asentamiento de las larvas en los tejidos, a la liberación de antígenos metabólicos y a la respuesta inmunológica desencadenada frente a estos

estímulos, predominantemente tipo Th2. Se ha comprobado que antígenos de *T. canis* son capaces de estimular la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2 por macrófagos alveolares. Estos mediadores inflamatorios pueden desencadenar fenómenos de vasodilatación y por tanto facilitar los procesos de migración del parásito en el organismo²⁹.

Clínica

Desde el punto de vista clínico, la toxocariosis³⁰ suele cursar de forma asintomática o bien presentarse con un cuadro clínico indefinido denominado toxocariosis encubierta. No obstante, existen dos procesos bien caracterizados:

1. Síndrome de larva visceral emigrante. Cuadro que aparece con más frecuencia en niños en contacto con tierra contaminada o con perros infectados. Sus manifestaciones son extremadamente variables, desde formas asintomáticas hasta infecciones fulminantes. Los órganos más frecuentemente afectados son el hígado y el pulmón. La hepatomegalia es el signo más frecuente. La afectación pulmonar se manifiesta con disnea, tos seca, sibilancias en la exploración física e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax. La eosinofilia y la leucocitosis son los datos analíticos más frecuentes. En algunas ocasiones se han observado manifestaciones reumatológicas, lesiones cutáneas y afectación neurológica.

2. Toxocariosis ocular. Se presenta de forma unilateral con pérdida de visión y dolor ocular. En el fondo de ojo se ven granulomas retinianos posteriores, granulomas periféricos y endoftalmitis crónica. No cursa con manifestaciones sistémicas y no aparece eosinofilia ni leucocitosis.

Diagnóstico etiológico

En el diagnóstico etiológico hay que considerar dos aspectos esenciales: a) como en la anisakirosis las técnicas coprológicas no tienen utilidad, y b) los métodos serológicos son los utilizados habitualmente. En la toxocariosis sistémica la detección de anticuerpos específicos mediante ELISA utilizando antígenos metabólicos de *T. canis* presenta una alta sensibilidad y una baja especificidad, dando reactividad cruzada con otros helmintos. Esta técnica no sirve para el diagnóstico de la toxocariosis ocular, ya que no detecta anticuerpos sistémicos. En este caso la exploración oftalmológica sigue siendo la mejor alternativa.

Tratamiento

El tratamiento de elección¹⁰ en niños se basa en el empleo de albendazol (200 mg cada 12 horas durante 5-20 días). Como fármaco alternativo se utiliza mebendazol con la misma pauta de tratamiento. En adultos hay que duplicar la dosis (400 mg). Se puede asociar a corticosteroides y en el caso de la toxocariosis ocular es preciso el tratamiento quirúrgico.

Triquinelosis

La triquinelosis es una nematodosis producida por especies del género *Trichinella* que afecta tanto a seres humanos como a animales carnívoros y omnívoros²⁴. Existen 11 especies conocidas divididas en dos grandes grupos atendiendo a la presencia o no de cápsula. *Trichinella spiralis* es la especie de mayor importancia. Desde el punto de vista biológico *Trichinella* tiene algunas carac-

terísticas peculiares. Su ciclo es autoheteroxeno, ya que necesita de más de un hospedador (por ejemplo, cerdo, jabalí, caballo, roedores, humanos) para completar su desarrollo, aunque en todos ellos se repiten todas las fases del ciclo biológico. En la fase intestinal la infección se produce principalmente por el consumo de carne cruda o poco cocinada, parasitada con larvas de primer estadio (1 mm de tamaño). En el intestino se realizan cuatro mudas en menos de 28 horas hasta desarrollarse a vermes adultos (machos y hembras). En la fase muscular los adultos se aparean en la mucosa intestinal, eclosionando los huevos en el interior del útero de la hembra adulta y liberando larvas de primer estadio que se dirigen hacia los vasos linfáticos o se introducen en la circulación sistémica para parasitar las células del músculo estriado, en el cual muda a larva de tercer estadio en 15 días, pudiendo permanecer viables durante meses o años.

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, es una enfermedad de distribución cosmopolita con más de 11 millones de personas infectadas. Está asociada al consumo de carne de cerdo, principalmente embutidos. También se relaciona con el consumo de carne de caballo y de animales salvajes³¹.

Patogenia

Está íntimamente ligada al proceso de invasión de las células musculares en el que se producen cambios tanto a nivel parasitario como en la célula infectada. Excepto en las especies no encapsuladas, se forma una cápsula de colágeno en torno a la larva creándose nuevos vasos alrededor de la célula infectada con activación en la expresión de factores angiogénicos³².

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la triquinelosis son las siguientes. En general, la fase intestinal es asintomática, en ocasiones aparece diarrea acompañada de náuseas y vómitos. Son frecuentes los síntomas musculares asociados con fiebre. El dolor muscular aparece dos semanas después de la infección, localizado en el hemicuerpo superior, de intensidad variable que se incrementa con la presión. Un dato muy característico y precoz es el edema palpebral. Puede acompañarse de dolor ocular, fotofobia, congestión y hemorragias conjuntivales. También son frecuentes las hemorragias subyugales en axilla y la presencia de un exantema en tronco y extremidades. Los datos analíticos más llamativos son: eosinofilia elevada, aumento de IgE total, incremento de creatinofosforinasa (CPK), lacticodeshidrogenasa (LDH) e hipoalbuminemia.

Diagnóstico

La serología es el método más utilizado para el diagnóstico de la triquinelosis. Se utiliza ELISA para la detección de anticuerpos específicos usando antígenos metabólicos larvarios o glicoproteínas purificadas como tivelosa. Presenta el inconveniente de no servir para la detección de anticuerpos en la fase intestinal de la infección. Por otro lado, no se utiliza la biopsia muscular, ya que es una prueba agresiva y de baja sensibilidad.

Tratamiento

El tratamiento de la triquinelosis depende de la presencia o no de sintomatología¹⁰. En presencia de clínica debe ser pre-

TABLA 2

Nematodosis tisulares de menor importancia

Enfermedad	Distribución geográfica	Mecanismo de transmisión	Diagnóstico	Tratamiento
Angiostrongilosis	Sudeste Asiático, Pacífico Sur (<i>A. cantonensis</i>)	Ingestión de caracoles, cangrejos, camarones, peces y verduras	Meningoencefalitis eosinofílica (<i>A. cantonensis</i>)	Albendazol (15 mg/kg/día durante dos semanas)
Esofagostomosis	América Central, Brasil (<i>A. costaricensis</i>) Togo, Ghana (<i>O. bifurcum</i>) Guyanas, Brasil, Nigeria (<i>O. apistomun</i>)	Ingestión oral	Pseudotumor intestinal (<i>A. costaricensis</i>) Helmintona (<i>O. bifurcum</i>) Granuloma intestinal Microabscesos (<i>O. apistomun</i>)	Albendazol 400 mg/día durante 3 días
Gnathostomosis	Sudeste Asiático, Japón, China	Ingestión de carne cruda de serpiente, anfibios, peces, patos y pollos	Edema eritematoso y pruriginoso Afectación del SNC Eosinofilia	Albendazol (E) 400 mg/12 h durante 21 días Ivermectina (A) 200 µg/kg/día durante 1-2 días

SNC: sistema nervioso central.

coz, ya que si el parásito se encapsula los antihelmínticos pierden eficacia. El fármaco de elección es mebendazol (200 mg cada 8 horas durante 3 días y 400 mg cada 8 horas diez días más). Se utiliza albendazol como tratamiento alternativo (400 mg cada 12 horas durante 8-14 días). Las medidas preventivas se dirigen principalmente al control de la carne y de sus productos destinados al consumo humano, con especial atención a los procedentes de la caza y explotaciones extensivas.

Otras nematodosis de menor importancia

Las principales características de angiostrongilosis³³, esofagostomosis y gnathostomosis³⁴ se recogen en la tabla 2.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. *Trends Parasitol.* 2003;19:477-8.
2. ●● Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis and hookworm. *Lancet.* 2006;367:1521-32.
3. Hirsch J. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol.* 2003;19:527-31.
4. ●● Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm Infection. *N Engl J Med* 2004, 351: 799-807.
5. Pérez-Arellano JL, Espinoza EY, Sánchez MM, Muro A. Evasion mechanisms of parasites. *Res Rev Parasitol.* 2001;61:4-16.
6. Johnston MJG, MacDonald JA, McKay DM. Parasitic helminths: a pharmacopeia of anti-inflammatory molecules. *Parasitology.* 2009;136:125-47.
7. Martín AM, Hernández A, González M, Alfonso O, Hernández M, Pérez-Arellano JL. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. *Gran Canaria* 2000. *Rev Clin Esp.* 2004;204:14-17.
8. Branda JA, Tai-Yuan DL, Rosenberg ES, Halpern EF, Ferraro MJ. A rational approach to the stool ova and parasite examination. *Clin Infect Dis.* 2006;42:972-8.
9. Rosenblatt JE. Clinical importance of adequately performed stool ova and parasite examinations. *Clin Infect Dis.* 2006;42:979-80.
10. ● Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias: helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:55-64.
11. ●● Loukas A, Bethony J, Brooker S, Hotez P. Hookworm vaccines: past, present and future. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:733-41.
12. Diemert DJ, Bethony JM, Hotez P. Hookworm vaccines. *Clin Infect Dis.* 2008;15:282-8.
13. King SE, Mascie-Taylor CG. *Strongyloides fuelleborni kellyi* and other intestinal helminths in children from Papua New Guinea: associations with nutritional status and socioeconomic factors. *PNG Med J.* 2004;47:181-91.

14. Ruano AL, Martín T, Pardo J, López J, Muro A. Avances en el estudio de la strongiloidosis. *Enf Emerg.* 2005;7:102-9.
15. Vilela EG, Clemente WT, Mira RR, Torres HO, Veloso LF, Fonseca LP, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome after liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11:132-6.
16. Román P, Pastor A, Moreno S, Igual R, Suárez S, Tórnico C. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the Mediterranean coast of Spain; analysis of the predictive factors of infection in developed countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69:336-40.
17. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol.* 2001;23:503-7.
18. Shariati F, Pérez-Arellano JL, López J, El Behary M, Muro A. Role of angiogenic factors in acute experimental *Strongyloides venezuelensis* infection. *Parasite Immunol.* En prensa 2010.
19. ● Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208-17.
20. Siddiqui AS, Berl SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1040-47.
21. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, et al. Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examination using the agar plate method. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:683-4.
22. Verweij JJ, Canales M, Polman K. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:342-6.
23. Ramanathan R, Burbelo PD, Groot S, Iadarola MJ, Neva FA, Nutman TB, et al. A luciferase immunoprecipitation systems assay enhances the sensitivity and specificity of diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis.* 2008;198:444-51.
24. ●● Muro A, Martínez-Ubeira F, Rodríguez E. Otras trematodosis tisulares de origen zoonótico. En: Ausina V, Moreno S, editores. *Tratado de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1145-53.
25. Navarro E, Carro B, Castillo C, Fernández JA. Diagnosis of *Anisakis* infestation: experience in our environment. *Allergol Immunopathol.* 2005;33:27-30.
26. ● Audicana MT, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:360-79.
27. Moore DA, Girdwood RW, Chiodini PL. Treatment of anisakiasis with albendazole. *Lancet.* 2002;360: 54.
28. ● Espinoza E, Pérez-Arellano JL, Sánchez MM, Muro A. Parasitosis de interés en nuestro medio: aspectos actuales de la toxocarosis humana. *Med Integ.* 2000;36:387-95.
29. Espinoza E, Muro A, Sánchez MM, Casanueva P, Pérez-Arellano JL. *Toxocara canis* antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E2 by rat alveolar macrophages. *Parasite Immunol.* 2002, 24: 311-9.
30. ●● Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz P, Maizels R. How common is human toxocarosis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol.* 2009;25:182-8.
31. ● Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22:127-45.
32. Shariati F, Pérez-Arellano JL, López J, Arefi M, Martínez AR, Muro A. *Trichinella*: differential expression of angiogenic factors in macrophages stimulated with antigens from encapsulated and non-encapsulated species. *Exp Parasitol.* 2009;123:347-53.
33. ● Wang QP, Lai DH, Zhu XQ, Chen XG, Lun ZR. Human angiostrongyliasis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:621-30.
34. ● Hermann JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:484-92.

Páginas web
www.cdc.gov
www.who.int/



Artrópodos y enfermedades

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, M. Bolaños-Rivero^c, P. Fernández-Soto^d y A. Muro^d

^aDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cServicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^dLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

En este capítulo se indicarán los principales aspectos biológicos, clínicos, terapéuticos y preventivos de las enfermedades humanas relacionadas con los artrópodos. Inicialmente se revisarán sus aspectos biológicos comunes. En segundo lugar se describirán de forma simplificada los principales grupos de artrópodos de interés médico y las características biológicas de los mismos.

Los artrópodos desempeñan un papel importante en la patología humana actuando de dos formas diferentes: como vectores de otros agentes biológicos o como agentes causales directos de enfermedad.

Finalmente se señalarán las medidas principales para prevenir las enfermedades relacionadas con este grupo de invertebrados.

Características generales de los artrópodos

Los artrópodos son animales invertebrados que constituyen el *Phylum* más numeroso del reino animal, habiéndose descrito más de un millón de especies¹. Estos animales poseen varios datos comunes. Presentan simetría bilateral y un cuerpo formado por segmentos repetitivos (metámeras). Poseen un exoesqueleto rico en quitina y en algunas especies en carbonato cálcico que ejerce una función estructural, del que mudan periódicamente durante el crecimiento por un proceso controlado hormonalmente llamado ecdisis. Tienen apéndices articulados (de los que deriva su nombre: *αρθρον* [articulación] y *πίλος* [piel]) con gran plasticidad evolutiva, generando diversas estructuras (patas, antenas, quelíceros, etc.). Su aparato digestivo es completo y se divide en tres regiones bien diferenciadas, el estomodeo, el me-

PUNTOS CLAVE

Concepto. Clasificación. Los artrópodos son agentes biológicos de gran importancia en Medicina, tanto como vectores como patógenos primarios. Los cuatro grupos de artrópodos responsables de enfermedad en los seres humanos son los insectos, los arácnidos, los miriápodos y los crustáceos.

Patogenia. Los artrópodos pueden comportarse como vectores activos o pasivos. El concepto de vector pasivo implica la transmisión de bacterias o parásitos en su superficie pero en ausencia de multiplicación, mientras que en los vectores activos existe multiplicación del microorganismo. Los artrópodos pueden ocasionar lesiones directas por diferentes mecanismos: traumatismos, reacciones anafilácticas, lesiones tóxicas o inmunológicas locales o sistémicas e invasión tisular. La picadura, mordedura o contacto con los diferentes tipos de artrópodos se asocia a diferentes lesiones locales (cutáneas) y, en ocasiones, sistémicas. De forma genérica se distinguen tres tipos de artrópodos: los que muerden (*biting*), como mosquitos, pulgas, garrapatas o arañas; los que pican (*stinging*), como abejas, avispas y hormigas y los que irritan por contacto, como orugas o escarabajos.

Enfermedades por artrópodos. Las dos principales enfermedades producidas por la invasión tisular por artrópodos son las miasis y la tunguiasis. Las miasis se clasifican atendiendo a dos criterios: la localización (cutáneas, subcutáneas y cavitarias) y las características biológicas de las especies causales (obligatorias o primarias, facultativas y accidentales).

Prevención. Las medidas útiles en la prevención de enfermedades relacionadas con artrópodos son de tres tipos: métodos destinados a disminuir el número de artrópodos, técnicas útiles para evitar el contacto entre artrópodos y humanos y técnicas que disminuyen o evitan las consecuencias de la interacción entre artrópodos y humanos.

rodeo (en el que tiene lugar la secreción y absorción) y el proctodeo. La respiración, en las especies acuáticas, se realiza mediante branquias, mientras que en las aéreas se efectúa por dos tipos diferentes de estructuras: las tráqueas que comunican con el exterior a través de los espiráculos y los pulmones en libro. El

aparato circulatorio es abierto, con un vaso especializado que se encarga de movilizar el líquido corporal interno (hemolinfa). El sistema nervioso consiste en una doble cadena de ganglios segmentados con distribución ventral. Poseen órganos de visión (ojos compuestos), receptores para estímulos químicos (sensillas), táctiles, de vibración y presión. Se reproducen sexualmente, de tal forma que las hembras, tras ser fecundadas por los machos, ponen huevos. Los huevos pueden dar lugar a un individuo similar al adulto o a una larva, que se convertirá en adulto a través de un proceso de metamorfosis.

Artrópodos de interés en medicina

Los artrópodos son un grupo monofilético incluido taxonómicamente en la división *Eukaryota*, reino *Animalia* y subreino *Ecdisozoa* (fig. 1). En este *Phylum* se incluyen múltiples *Subphylum* siendo relevantes en la patología de los seres humanos cuatro de ellos: insectos, arácnidos, miriápodos y crustáceos (fig. 1 y tabla 1)^{2,3}.

Insectos

Los insectos (*insecta* significa cortado en medio) comprenden el grupo de animales más diverso y abundante de la Tierra.

Estructuralmente tienen el cuerpo dividido en tres regiones o tagmas: cabeza, tórax y abdomen. La cabeza es la región anterior del cuerpo, en forma de cápsula, que contiene los ojos, antenas y piezas bucales. Los ojos son de tipo compuesto y en los adultos aparecen un par de antenas con funciones sensoriales. Las piezas bucales desempeñan una función esencial en la nutrición y están modificadas en los diferentes géneros, distinguiéndose los siguientes tipos principales: masticador (coleópteros), masticador-lamedor (himenópteros), chupador (mosca doméstica), cortador-chupador (tábanos y otros dípteros) y picador-chupador (chinchas, pulgas y piojos) En el tórax se insertan tres pares de patas en el estado adulto y dos pares de alas (modificadas en algunos órdenes). El abdomen consta de 11 segmentos, incluyendo los genitales. En la figura 1 se incluye la tabla donde se indican los principales órdenes, familias, géneros y especies de insectos de interés médico.

Arácnidos

Los arácnidos (quelicerados) presentan una estructura general similar en la que se distingue un cefalotórax (prosoma) y un abdomen (opistoma). En el prosoma se insertan un par de quelíceros (que permiten sujetar el alimento y en algunos tipos inocular veneno a las presas), un par de palpos (con función sensorial) y un número par de patas locomotoras. Los artrópo-

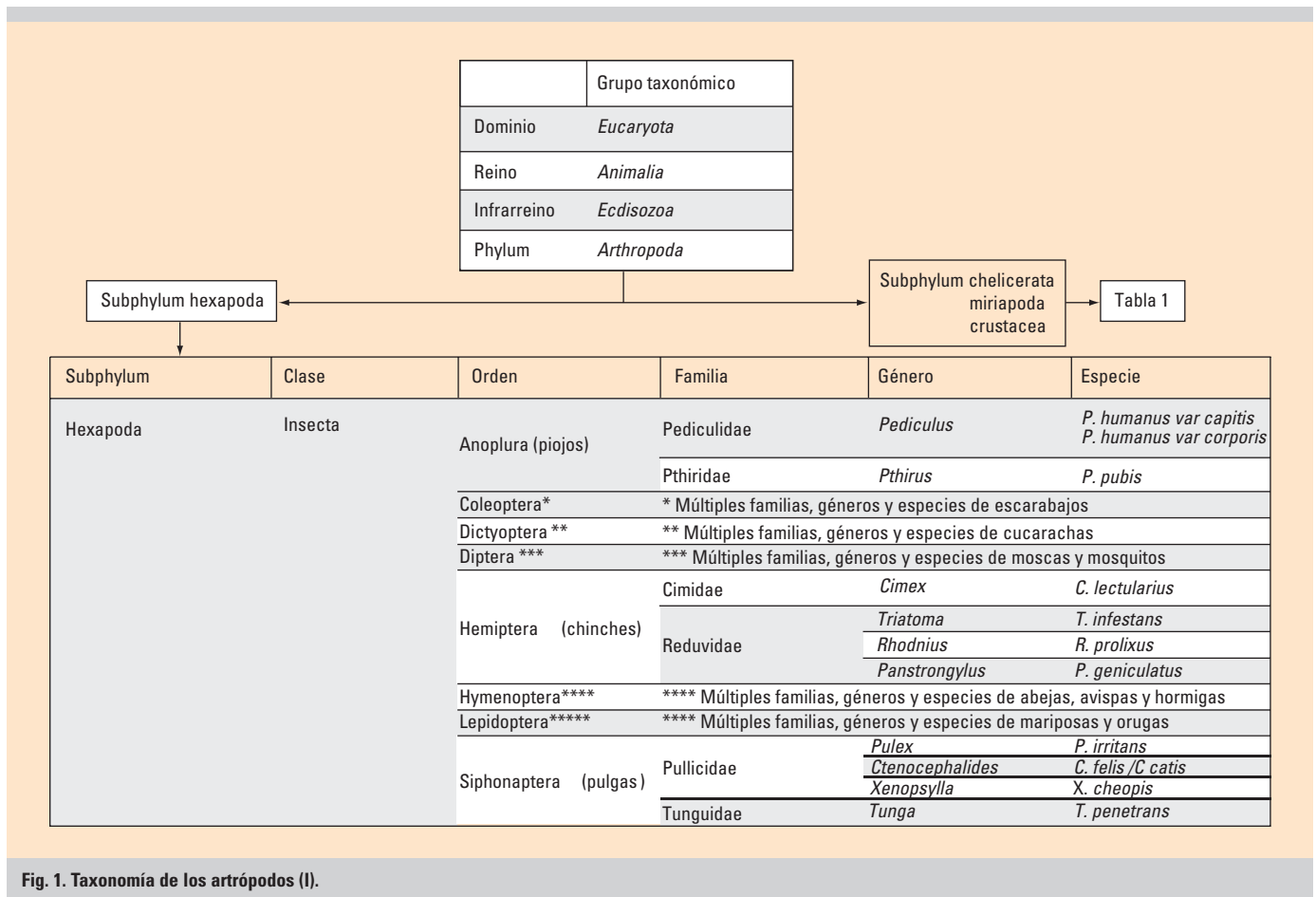


Fig. 1. Taxonomía de los artrópodos (II).

TABLA 1

Taxonomía de los artrópodos II

Subphylum	Clase	Subclase	Orden	Familia	Género	Especie
Chelicerata	Arachnida	Acari	Astigmata	Sarcoptidae	Sarcoptes	<i>S. scabiei</i>
				Pyroglyphidae	Dermatophagoides	<i>D. pteronyssinus</i>
			Prostigmata	Demodecidae	Demodex	<i>D. folliculorum</i>
				Trombiculidae	Leptotrombidium	<i>L. akamushi</i>
				Ixodida	Ixodidae*	Amblyomma
			Boophilus			<i>B. microplus</i>
			Dermacentor			<i>D. marginatus</i>
			Haemaphysalis			<i>H. punctata</i>
			Hyalomma			<i>H. marginatum</i>
						Ixodes
			Rhipicephalus	<i>R. turanicus</i>		
			Argasidae	Ornithodoros	<i>O. turicata</i>	
		Araneae	Múltiples familias, géneros y especies			
		Scorpions	Múltiples familias, géneros y especies			
Myriapoda	Chilopoda	Existen más de 3.000 especies				
	Diplopoda	Existen más de 12.000 especies				
Crustacea	Existen más de 67.000 especies					

*Únicamente se incluyen algunas especies más representativas.

dos incluidos en este *Subphylum* (clase *Arachnida*) carecen de antenas, y suelen tener uno o más pares de ojos simples, en lugar de grandes ojos compuestos. La clase *Arachnida* incluye tres subclases: *Acarina* (ácaros), *Araneae* (arañas) y *Scorpions* (escorpiones) (tabla 1). Los ácaros son quelicerados pequeños, con larvas hexápodos (de seis patas), y tres estadios ninfales de ocho patas. Se distinguen dos superórdenes de ácaros: acari-formes (que incluye los órdenes *Astigmata* y *Prostigmata*) y parasitiformes (orden *Ixodida*). El orden *Ixodida* incluye a las garrapatas, distinguiéndose entre las garrapatas duras o ixódidos (familia *Ixodidae*) y blandas o argásidos (familia *Argasidae*). Las garrapatas blandas se diferencian morfológicamente de las duras por carecer de escudo dorsal, presentar dimorfismo sexual poco acusado, poseer piezas bucales visibles en posición ventral, los palpos son flexibles y las coxas no tienen espolón. Los principales géneros y especies de garrapatas de interés médico se indican en la tabla 1.

Miriápodos

Los miriápodos son un *Subphylum* de artrópodos mandibulados, similares a los insectos en algunos aspectos. Todos tienen en común un cuerpo compuesto por dos regiones, cabeza y un largo tronco con muchos segmentos y patas. Las dos clases que tienen importancia en la patología de los seres humanos son *Chilopoda* (ciempiés y escolopendras) y *Diplopoda* (milpiés). Ambas difieren en aspectos morfológicos y fisiológicos. Los quilópodos son aplanados y multisegmentados (21 metámeros) con un par de antenas en la cabeza y un par de patas por cada segmento. El primer segmento en lugar de patas tiene un par de pinzas. En la base de las pinzas presentan un depósito para el veneno con un canal que se abre en su extremo. Por el contrario, los diplópodos tienen dos pares de patas por metámero. Desde un punto de vista fisiológico, la clase *Chilopoda* es depredadora (la mayor parte de las especies

son nocturnas y se alimentan de otros artrópodos a los que paralizan con el veneno de sus pinzas) mientras que la clase *Diplopoda* presenta hábitos detritívoros (se alimentan por la noche de plantas o restos vegetales).

Crustáceos

Los crustáceos son un extenso *Subphylum* de artrópodos, fundamentalmente acuáticos, que habitan en todas las profundidades, tanto en el medio marino, salobre como en agua dulce. Su importancia en la patología humana es doble: lesiones traumáticas y vehículo de algunos agentes infecciosos, particularmente helmintos.

Artrópodos como vectores de enfermedades infecciosas

Uno de los dos mecanismos por los que los artrópodos son responsables de enfermedad en los seres humanos consiste en la vehiculización de otros agentes biológicos. En este sentido, los artrópodos pueden comportarse como vectores activos o pasivos. El concepto de vector pasivo implica la transmisión de bacterias o parásitos en su superficie, pero en ausencia de multiplicación en el mismo. Son ejemplo de esta forma de vehiculización la contaminación bacteriana de alimentos por moscas domésticas o cucarachas que las transportan en su superficie corporal o la miasis por *Dermatobia hominis* (ver más adelante). Por el contrario, en los vectores activos el agente biológico (virus, bacteria, protozoo o helminto) se multiplica en su interior, lo que facilita la supervivencia y potencia la transmisión. En las tablas 2 y 3 se indica el papel de los insectos y arácnidos como vectores activos de otros agentes infecciosos⁴⁻⁷. Aunque, en general, existe un vector principal en la transmisión de cada virus, bacteria o parásito, en algunas enfermedades varios artrópodos pueden trans-

TABLA 2

Infecciones vehiculadas por insectos

Subphylum (clase)	Orden	Género vector	Especie vector	Enfermedad transmitida	Organismo vehiculado		
Hexapoda (Insecta)	Anoplura (piojos)	<i>Pediculus</i>	<i>P. humanus var humanus</i>	Tifus exantemático	<i>Rickettsia prowazekii</i>		
				Fiebre recurrente epidémica	<i>Borrelia recurrentis</i>		
	Diptera (moscas y mosquitos)	Múltiples	Múltiples	Fiebre de las trincheras	<i>Bartonella quintana</i>		
				Filariosis linfática	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Brugia timori</i>		
				Encefalitis equina del este	Togavirus		
	<i>Aedes</i>		<i>A. aegypti</i>	Dengue	<i>Flavivirus</i>		
						Fiebre amarilla	<i>Flavivirus</i>
						Chikungunya	Togavirus
						Ross River	Togavirus
						Encefalitis de La Crosse	Bunyavirus
	<i>Anopheles</i>		<i>A. funestus</i>	O'nyong O'nyong	Togavirus		
				<i>Anopheles</i> spp.	Malaria	<i>Plasmodium</i> spp.	
	<i>Chrysops</i>		<i>Chrysops</i> spp.	Loaosis	<i>Loa loa</i>		
	<i>Culex</i>		<i>C. annulirostris</i>	Encefalitis del Valle de Murray	<i>Flavivirus</i>		
						Encefalitis de Sant Louis	<i>Flavivirus</i>
						Encefalitis japonesa	<i>Flavivirus</i>
						Encefalitis equina Oeste	Togavirus
	<i>Culicoides</i>		<i>Culicoides</i> spp.	Mansonelosis	<i>Mansonella</i> spp.		
	<i>Glossina</i>		<i>Glossina</i> spp.	Tripanosomosis africana	<i>Trypanosoma brucei</i> spp.		
	<i>Lutzomya</i>		<i>Lutzomya</i> spp.	Leishmaniosis	<i>Leishmania</i> spp.		
	<i>Ochlerotatus</i>		<i>O. aeniorhynchus</i>	Encefalitis equina Venezolana	Togavirus		
	<i>Phlebotomus</i>		<i>P. perniciosus</i>	Encefalitis virus Toscana	Bunyavirus		
						Fiebre pappataci	Bunyavirus
						Fiebre del Valle del Rift	Bunyavirus
						Leishmaniosis	<i>Leishmania</i> spp.
	<i>Simulium</i>		<i>Simulium</i> spp.	Oncocercosis	<i>Onchocerca volvulus</i>		
	Hemiptera (chinchas)	<i>Triatoma</i>	<i>T. infestans</i>	Enfermedad de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>		
				<i>Rhodnius</i>	<i>R. prolixus</i>		
				<i>Panstrongylus</i>	<i>P. geniculatus</i>		
	Siphonaptera (pulgas)	<i>Ctenocephalides</i>	<i>C. felis/C. catis</i>	Tifus murino	<i>Rickettsia typhi</i> <i>Rickettsia felis</i>		
				<i>Xenopsylla</i>	<i>X. cheopis</i>	Peste	<i>Yersinia pestis</i>

mitir un mismo microorganismo (por ejemplo, rickettsiosis, encefalitis equina o agentes de las filariosis linfáticas).

No se ha descrito la transmisión de infecciones a través de miriápodos, mientras que dos helmintosis son vehiculadas por crustáceos: dracunculosis (causada por *Dracunculus medienensis* cuyo vector son *Cyclops* ingeridos en el agua de bebida) y paragonimosis (causada por *Paragonimus* spp. cuya forma infectiva (metacercaria) se encuentra en los cangrejos de agua dulce).

Artrópodos como patógenos primarios

Los artrópodos mencionados pueden ocasionar lesiones por diferentes mecanismos: traumatismos, reacciones anafilácticas, lesiones tóxicas o inmunológicas locales o sistémicas, e invasión tisular. En este apartado consideraremos los principales síndromes, remitiendo al lector a la actualización sobre el manejo general y extrahospitalario del paciente con parasitosis que se incluye en esta unidad temática para el estudio de las pediculosis y la escabiosis^{8,9}.

Lesiones traumáticas

El ejemplo más característico son las ocasionadas por crustáceos (cangrejos, bogavantes o langostas) durante su manipulación.

Reacciones anafilácticas

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica y aguda que aparece como consecuencia de la liberación de mediadores químicos como resultado de una reacción inmunológica, típicamente mediada por IgE. Los principales artrópodos implicados en la aparición de una reacción de hipersensibilidad sistémica (anafilaxia) son las abejas y las avispas^{11,12}. Aunque el potencial anafiláctico de ambos himenópteros es similar, las avispas son más peligrosas por atacar de forma repetida. La incidencia de anafilaxia por abejas o avispas es de un 0,8%, siendo responsable de 30-40 muertes al año en EE. UU. Las manifestaciones clínicas son rápidas (segundos a minutos) y afectan a todos los órganos y sistemas: piel (palidez,

TABLA 3

Infecciones vehiculadas por arácnidos

Subphylum (clase)	Orden	Género vector	Especie vector	Enfermedad transmitida	Organismo vehiculado
Chelicerata (Arachnida)	Prostigmata	<i>Trombiculidae</i>	<i>L. akamushi</i>	Tifus de los matorrales	<i>Orientia tsutsugamushi</i>
		<i>Amblyomma</i>		Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.
				Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>
		<i>Boophilus</i>		Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia</i> spp.
		<i>Dermacentor</i>		Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.
				Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia</i> spp.
			Fiebre por garrapatas del Colorado	<i>Coltivirus</i>	
			Fiebre hemorrágica de Omsk	<i>Flavivirus</i>	
			Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	
		<i>Haemaphysalis</i>		Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.
				Encefalitis rusa primavera-verano	<i>Flavivirus</i>
				Encefalitis centroeuropea	<i>Flavivirus</i>
				Enfermedad de Kyasanur	<i>Flavivirus</i>
	Ixodida	<i>Hyalomma</i>		Fiebre hemorrágica Congo-Crimea	Bunyavirus
				Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.
		<i>Ixodes</i>		Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>
				Encefalitis por garrapatas	<i>Flavivirus</i>
				Encefalitis de Louping Hill	<i>Flavivirus</i>
				Encefalitis de Powasan	<i>Flavivirus</i>
				Babesiosis	<i>Babesia</i> spp.
				Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia</i> spp.
				Anaplasmosis	<i>Anaplasma</i> spp.
			Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.	
			Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	
			Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.	
<i>Rhipicephalus</i>		Rickettsiosis	<i>Rickettsia</i> spp.		
<i>Ornithodoros</i>		Fiebre recurrente endémica	<i>Borrelia</i> spp.		

sudación excesiva, edema localizado o generalizado), aparato respiratorio (edema laríngeo con estridor, broncoconstricción, disnea y cianosis), aparato circulatorio (taquipnea e hipotensión), aparato digestivo (vómitos y diarreas) y sistema nervioso (desorientación, parestesias y pérdida de conciencia). La reacción anafiláctica requiere un tratamiento inmediato con adrenalina (subcutánea, intramuscular o intravenosa) y soporte hemodinámico (oxígeno, expansores de volumen, etc.).

Aunque las garrapatas no se incluyen por lo común entre los artrópodos que causan alergia, existen casos de anafilaxia por *Argas* (garrapatas blandas) e *Ixodes*.

Lesiones tóxicas o inmunológicas locales o sistémicas

La picadura, mordedura o contacto con los diferentes tipos de artrópodos se asocia a diferentes lesiones locales (cutáneas) y, en ocasiones, sistémicas. De forma genérica se distinguen tres tipos de artrópodos: los que muerden (*biting*), como mosquitos, pulgas, garrapatas o arañas; los que pican (*stinging*), como abejas, avispa y hormigas y los que irritan por contacto, como orugas o escarabajos. Un aspecto de especial interés es la razón por la que los diversos artrópodos pican o muerden al ser humano. En este sentido, influyen tres tipos de aspectos^{13,14}: hábitat (tiempo, clima, humedad), los sistemas sensoriales del artrópodo (órganos de Haller en las ga-

rrapatas) y diversas características del hospedador (emisión de CO₂, cuerpos cetónicos, ácido láctico, temperatura). En los apartados posteriores señalaremos las características diferenciales de las lesiones producidas por los principales grupos de artrópodos.

Lesiones directas por insectos

Los insectos del orden *Anoplura* (piojos)¹⁵⁻¹⁷ ocasionan inicialmente prurito sin manifestaciones cutáneas objetivas. En fases más avanzadas aparecen, además de las lesiones secundarias al rascado en todos ellos, liendres en el caso de *Pediculus humanus* var *capitis* y manchas cerúneas en la parasitación por *P. humanus* var *humanus* y *Phtbirus pubis*.

Algunos *coleópteros*, como los escarabajos de las familias *Staphylinidae* y *Meloidae* producen una sustancia irritante (cantaridina) que liberan cuando tienen sensación de peligro¹⁸. Cuando el ser humano toca, manipula o aplasta estos insectos se libera la cantaridina que penetra en la piel produciendo, al cabo de unas horas, vesículas o ampollas de tamaño variable.

La mayor parte de los *dípteros* (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Culicoides*) dan lugar a lesiones únicas en áreas expuestas, inicialmente habonosas y al cabo de horas papulosas, en torno a un punto central. Dependiendo de la especie responsable, las picaduras tienen lugar a determinadas horas del día, en el interior o exterior de las viviendas y las lesiones se asocian a dolor y/o prurito. Algunos dípteros presentan características peculiares. Así los flebótomos pican por la noche y las lesio-

nes que son dolorosas se localizan en regiones distales (codos, muñecas, rodillas, tobillos). Los simúlidos pican durante el día y se localizan en las extremidades inferiores (África) y en el tronco (Sudamérica); las lesiones son dolorosas y pruriginosas, rezumando sangre. Finalmente, las moscas del género *Glossina* pican durante el día y además de las lesiones en las extremidades se asocian a adenopatías.

Las lesiones por *hemípteros* (chinchas) se caracterizan por dolor y exudación, ocasionando lesiones agrupadas en racimos¹⁹. Los chinchas muerden por la noche, tanto *Cimex lectularius* como los triatómidos asociados a la enfermedad de Chagas. Curiosamente las lesiones locales producidas por los chinchas mejoran por la aplicación de calor.

Las lesiones por *himenópteros* (abejas y avispas) se caracterizan por una zona central blanca rodeada por un halo eritematoso. En las picaduras de abejas el aguijón queda incluido en la herida, a diferencia de las producidas por avispas²⁰. Las hormigas del género *Solenopsis* (*S. invicta* y *S. richteri*) (*fire ants*), originales de Sudamérica y diseminadas a otras áreas geográficas, pican e inyectan un alcaloide necrotizante que sirve para inmovilizar o matar a sus presas²¹. Las lesiones características son múltiples y se definen inicialmente por unas máculas con dos pequeños puntos hemorrágicos, apareciendo en 24 horas una ampolla estéril. En pocas horas, el contenido de la ampolla se vuelve turbio formando una pústula umbilicada sobre una base edematosa y eritematosa. Característicamente esta pústula persiste varios días hasta que se rompe y forma una costra.

Dentro de los *lepidópteros*, las principales lesiones en seres humanos se producen por orugas (caterpillar) como la oruga en silla de montar (*Acharia stimulea*) o la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*)^{22,23}. Estas lesiones se deben a la inoculación de venenos a través de los pelos, responsables de la afectación cutánea (de tipo urticariforme) y de otras lesiones menos frecuentes pero más graves como queratoconjuntivitis, osteocondritis, insuficiencia renal y hemorragia cerebral. Ocasionalmente los pelos de estos insectos son diseminados por el aire y se concentran en el interior de los edificios, por lo que no existe un antecedente de contacto directo con el insecto.

Finalmente, las lesiones locales relacionadas con el contacto con pulgas (*Siphonaptera* spp.) adoptan dos patrones^{24,25}: pápulas pruriginosas aisladas habitualmente agrupadas de tres en tres o una forma difusa denominada urticaria papular.

Lesiones directas por ácaros

La afectación producida por ácaros acariformes son de varios tipos: sarna, reacciones de hipersensibilidad (asma, rinitis o dermatitis desencadenadas por varias especies de los géneros *Dermatophagoides*, *Acarus*, *Blomia*, *Tyrophagus*) y colonización de folículos pilosos y glándulas sebáceas por *Demodex folliculorum* con significado patológico incierto.

La ectoparasitosis por garrapatas (ácaros parasitiformes) presenta algunos datos característicos²⁶. Suele existir un antecedente, a veces difícil de obtener, de exposición recreativa (camping, paseos, contacto con animales), ocupacional o viajes a áreas rurales. Hay un claro predominio estacional, verano, cuando las garrapatas son más activas. Las garrapatas se fijan a cualquier región corporal, aunque ciertas especies

prefieren localizaciones concretas (*Dermacentor variabilis* se fija principalmente en la cabeza y el cuello, mientras que *Amblyomma americanum* lo hace en las extremidades inferiores). Aunque la mordedura de garrapatas puede ser dolorosa, lo habitual es que sean asintomáticas, debido a la presencia en su saliva de anestésicos, anticoagulantes y antihistamínicos. Las garrapatas dan lugar a dermatosis agudas o crónicas por varios mecanismos: trauma físico, secreciones salivares, toxinas, productos de excreción o persistencia de fragmentos corporales. Entre las lesiones agudas debe destacarse la presencia de la garrapata fijada a la piel (con un volumen muy variable) o la reacción local a la misma, siendo la forma más característica la mancha negra (*tache noire*) que corresponde a una necrosis local rodeada de un halo eritematoso (fig. 2 A). Las formas crónicas incluyen cuatro tipos de lesiones: granulomas, alopecia, liquenificación e infección secundaria.

Lesiones directas por arañas

Aunque existen miles de especies de arañas, solamente un escaso número de géneros y especies ocasionan enfermedad en los seres humanos^{27,28}. Existen tres motivos que justifican este hecho: a) muchas especies poseen veneno con escaso efecto en los seres humanos; b) escasas especies poseen quelíceros capaces de penetrar en la piel humana y c) la mayor parte de las arañas muerden a los humanos exclusivamente en circunstancias extremas, por ejemplo, las tarántulas ocasionan lesiones al lanzar pelos urticantes cuando son amenazadas o aplastadas, pero no inoculan veneno. En la tabla 4 se indican los principales géneros, especies, distribución geográfica y hábitat de las principales arañas responsables de enfermedad en los seres humanos.

Las lesiones producidas por la mordedura de arañas adoptan tres patrones principales: a) lesiones cutáneas inespecíficas (pápulas, pústulas o habones), únicas y con ocasional presencia de datos de la mordedura, es excepcional que afecten a más de una persona en la misma localización; b) necrosis local, característica aunque infrecuente en las lesiones por *Loxosceles* spp. y c) manifestaciones sistémicas con escasas lesiones locales. La

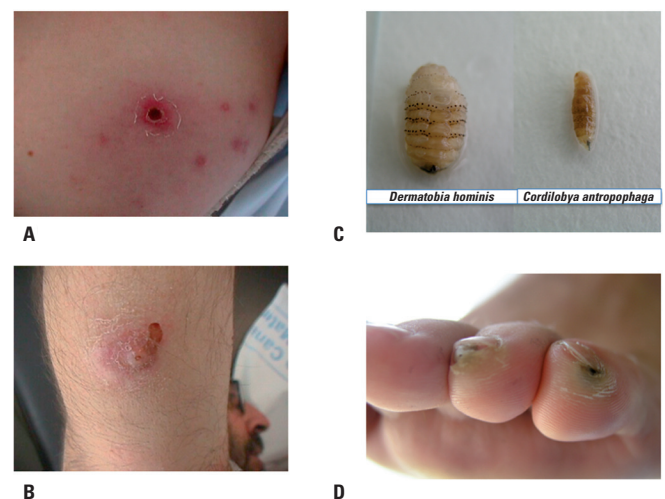


Fig. 2. Artrópodos y enfermedad. A. Mancha negra (mordedura de garrapata). B. Miasis furunculoide (*Dermatobia hominis*). C. Larvas responsables de miasis primarias. D. Tungiasis (*Tunga penetrans*).

TABLA 4

Principales enfermedades producidas por arañas

Nombre común (género)	Distribución	Especies	Hábitat	Clínica
Viuda negra (<i>Latrodectus</i>)	Cosmopolita	<i>L. mactans</i> (EE. UU.) <i>L. hesperus</i> (EE. UU.) <i>L. hasselti</i> (Pacífico) <i>L. curacuiensis</i> (Sudamérica) <i>L. tredecimguttatus</i> (Mediterráneo)	Zonas peridomésticas (jardines, garajes, cobertizos)	Sistémica
Falsa viuda negra (<i>Steatoda</i>)	Cosmopolita	<i>S. paykulliana</i> , <i>S. grossa</i>		Sistémica
Reclusa marrón (<i>Loxocceles</i>)	Cosmopolita (interior de edificios)	<i>L. rufescens</i>	Áticos, sótanos, armarios	Necrosis local
	Norte y Sudamérica (exterior)	<i>L. reclusa</i> (Norteamérica) <i>L. laeta</i> (Sudamérica) <i>L. intermedia</i> (Sudamérica)	Bajo las piedras o cortezas de los árboles. No en vegetación	
Arañeira (<i>Phoneutria</i>)	Sudamérica	<i>P. nigriventer</i> <i>P. keyserlingi</i> <i>P. fera</i>	Durante la noche en vegetación entrando en el interior de edificios durante el día	Sistémica
Araña túnel (<i>Atrax</i> , <i>Hadronyche</i>)	Australia	<i>Atrax robustus</i>	Áreas húmedas como sótanos	Sistémica

lesión producida por arañas del género *Latrodectus* se debe a la toxina alfatroxina que produce la liberación masiva de acetilcolina, noradrenalina, dopamina y glutamato. Clínicamente, tras la mordedura (dolorosa) en el plazo de minutos a horas se desarrolla un cuadro caracterizado por dolor generalizado (sobre todo en las extremidades inferiores), sudación, espasmos musculares, contracción de la musculatura facial (simulando un tétanos), hipertermia, hipertensión, salivación excesiva y temblor. El cuadro de la mordedura por falsas viudas negras es similar al latrodectismo, aunque la intensidad de las manifestaciones clínicas es menor. La mordedura de arañas del género *Phoneutria* ocasiona en un breve plazo de tiempo un cuadro sistémico de taquicardia, hipertensión, sudación profusa, hipotermia, salivación excesiva, vértigo, alteraciones visuales y priapismo. Finalmente, la intoxicación por arañas túnel (especialmente *Atrax* spp.) remedia una intoxicación aguda por organofosforados.

El diagnóstico de una mordedura de araña se basa en la historia y presencia de datos clínicos sugerentes, aunque el diagnóstico definitivo sólo puede considerarse si se ha observado directamente que la araña ocasiona la mordedura y/o se recupera la araña y se identifica por un entomólogo. En ausencia de estos criterios deben considerarse otras posibilidades como infección o vasculitis. No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico.

El tratamiento se basa en el manejo local de la mordedura, el uso de medidas de soporte hemodinámico y el empleo de antivenenos (disponibles para todos los géneros mencionados excepto *Loxocceles*).

Lesiones directas por escorpiones

La mordedura de escorpiones es un problema importante de salud pública en áreas en vías de desarrollo²⁹. Por cada persona que fallece por una mordedura de serpiente, diez lo hacen por mordedura de escorpiones.

Sin embargo, no todos los escorpiones son peligrosos para los seres humanos; de hecho, de las 1.500 especies sólo 50 son capaces de ocasionar lesiones. Todos ellos pertenecen

a la familia *Buthidae* y en concreto a varios géneros, con una distribución geográfica concreta: *Buthus* (Mediterráneo), *Parabuthus* (África), *Mesobuthus* (Asia), *Tityus* (Centro y Sudamérica) y *Centruroides* (Mesoamérica). Los escorpiones no son agresivos para el ser humano; de hecho, no persiguen a sus presas, sino que las esperan para matarlas durante la noche, ocultándose durante el día en grietas, cuevas y calzado para evitar la luz. Por ello, la lesión tiene lugar cuando se ponen en contacto accidental con los escorpiones, lo que explica que la mayor parte de las mordeduras tengan lugar en las manos y los pies.

Las manifestaciones de las mordeduras por escorpiones dependen de factores dependientes del agresor (especie, edad, tamaño, estado nutricional, número y profundidad de las mordeduras) y de la víctima (lugar de la picadura, siendo más graves las próximas a la cabeza o al torso, edad, estado de salud y peso).

Los venenos inoculados por los escorpiones son muy complejos, aunque la toxina más potente es la neurotoxina que actúa principalmente sobre los canales iónicos voltaje-dependientes. La consecuencia de estas toxinas lleva a la activación del sistema nervioso vegetativo (con manifestaciones cardiovasculares), del sistema nervioso somático (con incremento de la actividad neuromuscular) y la acción de la serotonina (que es responsable del dolor). Las manifestaciones clínicas son múltiples: arritmias (hiper o hipoactivas), hiper o hipotensión, hipertermia, aumento de salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria y fecal, visión borrosa, fasciculaciones linguales, movimientos anormales y crisis.

El diagnóstico de la toxicidad por venenos de escorpiones es clínico.

Las bases del tratamiento son: observación, monitorización cardíaca, con empleo eventual de antiarrítmicos, tratamiento de soporte con líquidos y electrolitos, empleo cuidadoso de hipotensores (vasodilatadores, antagonistas adrenérgicos y calcioantagonistas) en la fase hipertensiva e inótrofos en fase hipotensiva y uso de antídotos, aunque los resultados no son concluyentes.

Lesiones directas por miriápodos

Existe escasa información científica sobre las lesiones producidas por quilópodos. En la serie más amplia publicada, un caso cursó con una reacción de contacto, tres casos de ingestión accidental sin manifestaciones clínicas y 44 mordeduras³⁰. Los especímenes identificados en los casos de mordeduras correspondían principalmente a tres géneros: *Scolopendra* (el más frecuente), *Cormocephalus* y *Etmostigmus*. Aproximadamente el 50% de las mordeduras tuvieron lugar en el interior de las viviendas y un tanto por ciento similar durante la noche. Las manifestaciones clínicas fueron siempre locales (eritema, edema, picor), principalmente en las manos y en los pies. El tratamiento incluye analgesia y aplicación de compresas frías (en algunos casos la respuesta local es mejor con compresas de agua caliente).

Las lesiones relacionadas con los milpiés (*Diplopoda*) se deben a la eliminación de secreciones irritantes que pueden ser proyectadas a varios centímetros de distancia³¹. Si estas secreciones entran en contacto con la piel aparece prurito, vesículas y alopecia. Más peligroso es el contacto con estructuras oculares que pueden dar lugar a conjuntivitis, queratitis, y úlceras corneales.

Invasión tisular

Las dos principales enfermedades producidas por la invasión tisular por artrópodos son las miasis y la tunguiasis.

Miasis

Las miasis son ectoparasitosis invasivas ocasionadas por larvas de dípteros no hematófagos capaces de sobrevivir o desarrollarse en tejidos humanos vivos y cavidades corporales^{32,33}.

Las miasis se clasifican atendiendo a dos criterios: la localización (cutáneas, subcutáneas y cavitarias) y las características biológicas de las especies causales (obligatorias o primarias, facultativas y accidentales).

Las miasis accidentales las producen moscas que realizan la puesta de huevos sobre alimentos o directamente sobre el ser vivo. La ingestión de los alimentos contaminados con huevos o larvas posibilita el que llegue al tubo digestivo y se eliminen por las heces. En este grupo se incluyen *Eristalis tenax* o *Musca domestica*.

Las miasis facultativas suelen ser producidas por moscas que realizan la puesta de huevos o larvas en materia orgánica en descomposición (cadáveres, heridas o tejido necrótico). Esto suele ocurrir cuando las moscas, atraídas por el olor de heridas infectadas o cavidades corporales, realizan su puesta en el hospedador humano. Pertenecen a las familias *Sarcophagidae* (mosca de la carne) y *Calliphoridae* (mosca azul).

Las miasis obligadas son producidas por moscas que carecen de piezas bucales para alimentarse durante el estadio adulto. Las hembras tienen que depositar los huevos o larvas en cavidades abiertas, piel o pelo de un hospedador adecuado. En el hospedador animal idóneo continúan su desarrollo y cumplen su ciclo vital. Cuando infectan a seres humanos no suelen completar su desarrollo y en ocasiones alcanzan localizaciones atípicas. Las miasis obligadas se clasifican en dos grupos: las miasis migratorias, producidas por larvas de los

géneros *Gasterophilus* e *Hypoderma* y las miasis furunculoides ocasionadas por larvas de *Dermatobia hominis*, *Cordylobia anthropophaga*, *Cochliomyia hominivorax* y *Oestrus ovis*. Las miasis migratorias están producidas por moscas del ganado y se diferencian de la larva cutánea *migrans* por tres características: a) la emigración es más localizada y más lenta; b) las larvas son más grandes y habitualmente pueden visualizarse y c) pueden sobrevivir meses en la piel. Las principales miasis furunculoides están producidas por *Dermatobia hominis* y *Cordylobia anthropophaga*.

La miasis furunculoide por *Dermatobia hominis* (botfly) es endémica en Centro y Sudamérica. Las moscas viven en áreas húmedas y depositan sus huevos en el abdomen de mosquitos y otros insectos hematófagos. Cuando los insectos pican al hospedador (incluido el ser humano) los huevos eclosionan y las larvas penetran en la piel. En un plazo de 4-14 semanas se desarrolla una lesión furunculoide, con sensación de movimiento, centrada por un orificio por donde la larva respira y elimina heces serosanguinolentas (fig. 2 B). El tratamiento puede ser conservador o quirúrgico. En casos poco evolucionados, el tratamiento es conservador ocluyendo el orificio de ventilación para lograr la muerte de la larva y posteriormente eliminarla por presión manual. En casos de lesiones muy voluminosas (en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) el uso tópico de ivermectina logra la muerte de la larva y favorece su liberación. En casos evolucionados debe retirarse por métodos quirúrgicos.

La miasis furunculoide por *Cordylobia antropophaga* (tumbu fly, tutsi fly o mango fly) es la forma más habitual en África. Las moscas grávidas depositan sus huevos en la ropa húmeda situada en el exterior de las viviendas. Cuando las personas se ponen esta ropa los huevos eclosionan y las larvas penetran en la piel. Además del origen geográfico, las lesiones por *Cordylobia* spp. se diferencian de las relacionadas con *Dermatobia* spp. por varios hechos: son frecuentemente múltiples, el periodo de incubación es menor (7-10 días), el tamaño de las larvas es menor (fig. 2 C) y las lesiones afectan a áreas cubiertas por la ropa. Debido al menor tamaño y profundidad de las lesiones, habitualmente es posible la eliminación de las larvas por métodos conservadores.

Cochliomyia hominivorax, una mosca con distribución característica en América, afecta principalmente a las heridas, donde las hembras ponen hasta 300 huevos en pocos minutos que se desarrollan en larvas en 1 a 3 semanas. Aunque muchas de las larvas se descomponen en el tejido o caen al suelo, algunas son capaces de penetrar en el tejido sano.

Oestrus ovis es una mosca de distribución cosmopolita que produce típicamente miasis en la conjuntiva y el área faringolaríngea³³.

Tunguiasis

La tunguiasis es una ectoparasitosis causada por la penetración de la hembra de la pulga *Tunga penetrans*, en la epidermis^{34,35}. Inicialmente, esta infestación estaba restringida a Latinoamérica y el Caribe, aunque fue exportada desde Brasil a Angola, extendiéndose en el África subsahariana. Aunque se han descrito casos en el subcontinente indio, no se ha distribuido en esa zona.

Esta pulga infesta a aves de corral, perros, gatos, ratas, cerdos y ocasionalmente al hombre. Su hábitat está constituido por suelo seco y arenoso. En el ciclo biológico de *Tunga penetrans* los huevos son depositados en el suelo, llegando a eclosionar en cuatro días. Tras dos semanas, la larva forma un capullo, donde la ninfa sufre una metamorfosis durante dos semanas hasta que se rompe y se libera la pulga adulta. La copulación supone la muerte de la pulga macho y la hembra grávida sobrevive para penetrar en la piel del hospedador. Una vez dentro, labra un surco hasta que su cabeza queda en la dermis, en contacto con los vasos del hospedador, donde se alimenta de su sangre y aumenta de tamaño hasta alcanzar los 10 mm, a expensas de un abdomen lleno de huevos. Durante siete a diez días, la hembra expulsa 150-200 huevos diarios a través de su orificio abdominal caudal, muriendo después y completándose así el ciclo.

Teniendo en cuenta el ciclo biológico, es fácil entender que en el ser humano las lesiones se localicen preferentemente en los pies, sobre todo en los espacios interdigitales y las regiones sub y periungueales, aunque se han descrito en todas las partes del cuerpo (fig. 2 D). En la mayoría de los casos la lesión es única y tiene un curso autolimitado, siendo las complicaciones (infecciones de la piel y de los tejidos blandos o tétanos) raras en nuestro medio. El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, incluyendo el antecedente de viajes a zonas endémicas, las prácticas de riesgo, la morfología y localización de las lesiones, así como el estudio microscópico.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica y el curetaje de la cavidad, además de la profilaxis antitetánica y de la infección secundaria. La prevención para los viajeros es muy sencilla y consiste en utilizar calzado cerrado y evitar sentarse en los parajes en que habita esta pulga, si bien muchos viajeros incumplen estas medidas.

Prevención de las enfermedades relacionadas con artrópodos

Las medidas útiles en la prevención de las enfermedades relacionadas con artrópodos son de tres tipos: las destinadas a disminuir el número de artrópodos, las que evitan el contacto entre artrópodos y seres humanos y las que disminuyen o evitan las consecuencias de la interacción entre artrópodos y seres humanos.

Medidas para disminuir el número de artrópodos

Este tipo de medidas deben aplicarse tanto de forma colectiva como individual. Así, desde un punto de vista colectivo, las autoridades sanitarias deben promover y mantener las condiciones higiénicas y sanitarias que disminuyan de forma global la presencia de artrópodos: saneamiento de áreas pantanosas, control de explotaciones ganaderas, adecuados sistemas de retirada de basuras y residuos biológicos, tapado de grietas y encalado de las paredes (específicamente en el control de chinches) y control de ectoparásitos de animales domésticos

y mascotas. Desde un punto de vista individual, se han empleado diversos métodos para disminuir el número de artrópodos, particularmente insectos y especialmente anofelinos³⁶. En la revisión sistemática mencionada, el uso de insecticidas en aerosol, ultrasonidos o eléctricos no es eficaz en la disminución de la malaria. Por el contrario, el empleo de ventiladores, aire acondicionado, espirales con piretroides o humos derivados de la madera de diferentes tipos de árbol disminuyen de forma significativa el número de mosquitos y, en algunos casos, específicamente de los anofelinos.

Medidas para disminuir el contacto entre artrópodos y seres humanos

Existen múltiples medidas eficaces para disminuir el contacto entre los artrópodos y los seres humanos. Uso de ropa de manga larga y pantalones largos para evitar la picadura en zonas de la piel expuesta; planchado de la ropa secada en el exterior antes de su empleo (prevención de miasis por *Cordylobia* spp.); revisar cuidadosamente el calzado antes de introducir los pies (prevención de picaduras por escorpiones); evitar el uso de perfumes o colonias (atraen principalmente a los himenópteros); uso de ropa de colores claros (con excepción de áreas endémicas de tripanosomosis en las que *Glossina* spp. es atraída por estos colores); mantener protegida la comida en el exterior de los edificios y cerrados los contenedores de basura para evitar la proliferación de insectos; evitar la exposición sin protección en las horas más activas de diversos artrópodos (amanecer y atardecer en *Anopheles* spp.); evitar el contacto sin guantes con áreas donde es posible la presencia de artrópodos patógenos (acumulación de piedras, cortezas de árboles, nidos, colmenas o charcos) y empleo de mosquiteras impregnadas con insecticidas residuales que son útiles para prevenir el contacto con los artrópodos que pican por la noche y en el interior de las viviendas (mosquitos, chinches, pulgas). Los insecticidas que se utilizan son de la familia de los piretroides, y los más empleados son permetrina (en dosis de 500 mg/m²) y deltametrina (en dosis de 25 mg/m²) que mantienen la eficacia durante 6-8 meses. La impregnación se puede hacer sumergiendo la mosquitera en una solución de insecticida y dejándola secar o comprando mosquiteros preimpregnados con insecticidas. También se deben usar de forma adecuada los repelentes para la piel y para la ropa^{37,38}. Los dos principales repelentes para la piel son la dietiltoluamida (N, N, dietil-3-metilbenzamida o DEET) y la picaridina. Otros repelentes naturales como citronella, eucalipto, etc., no son eficaces en la protección frente a la mordedura de artrópodos. La DEET es una sustancia que debe aplicarse en las zonas expuestas en una concentración del 30-35% (concentraciones superiores aumentan la toxicidad sin aumentar la eficacia). Aunque es un fármaco muy eficaz está contraindicada en niños menores de 12 años (por el riesgo de encefalopatía) y en presencia de hipersensibilidad. Hay que tener en cuenta que disminuye en un 33% la eficacia de los fotoprotectores. El empleo de este repelente, aplicado inmediatamente después de la exposición, disminuye la infección por *Schistosoma* spp. La duración del efecto es de 3-4 horas, aunque existen formulaciones que

prolongan la protección. La picaridina en concentraciones del 10-20% es tan eficaz como el DEET, su protección puede extenderse hasta 8 horas y puede aplicarse en niños. Por otro lado, el mejor repelente para aplicar en la ropa es la permetrina al 0,5%, que potencia al DEET. Esta medida es eficaz frente a mosquitos, garrapatas y pulgas, persistiendo su eficacia después de varios lavados. Su aplicación puede hacerse por inmersión o por pulverización (dejando secar 2-4 horas) y no altera la ropa ni ocasiona mal olor.

Medidas que limitan las consecuencias de la interacción artrópodos/humanos

Los tres tipos de medidas que limitan o evitan las consecuencias de la interacción de los artrópodos y los humanos son: la desensibilización y empleo de un *kit* de emergencia en personas con hipersensibilidad a las picaduras de himenópteros, el empleo de quimioprofilaxis antimalárica en los viajeros³⁹ y la vacunación frente a infecciones transmitidas por artrópodos. Las tres entidades transmitidas por artrópodos frente a las que se dispone de vacuna son la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la encefalitis por garrapatas. El estudio de estas vacunas excede a los objetivos de esta revisión.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Artículo de revisión
 - ✓ Guía de práctica clínica
1. ●● Canut Blasco A, Muro Álvarez A, Pérez Arellano JL. Helminthos y artrópodos. En: Pérez Arellano JL, director. *Guía de autoformación en enfermedades infecciosas*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 41-53.
 2. ●● Pollack RJ, Marcus LC. A travel medicine guide to arthropods of medical importance. *Infect Dis Clin N Am*. 2005;19:169-83.
 3. Diaz JH. The epidemiology, diagnosis, management, and prevention of ectoparasitic diseases in travelers. *J Trav Med*. 2006;13:100-11.
 4. ●● Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:719-56.
 5. ●● Tolle MA. Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009;39:97-140.
 6. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:1040-55.
 7. ●● Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*. 2008;371:500-9.
 8. ●● Johnston G, Salden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005;331:619-622.
 9. Jones KN, English JC. Review of common therapeutic options in the united states for the treatment of pediculosis capitis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1355-61.

10. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis*. 1999;29:888-911.
11. ●● Stibich AS, Paul A, Carbonaro PA, Schwartz RA. Insect bite reactions: an update. *Dermatol*. 2001;202:193-7.
12. Klotz JH, Klotz SA, Pinna JL. Animal bites and stings with anaphylactic potential. *J Emerg Med*. 2009;36:148-56.
13. Kelly DW. Why are some people bitten more than others? *Trends Parasitol*. 2001;17:578-81.
14. Süß J, Klaus C, Gerstengarbe FW, Werner PC. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med*. 2008;15:39-45.
15. Elston DM. What's eating you? Pediculus humanus (head louse and body louse). *Cutis*. 1999;63:259-64.
16. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. What's eating you? Body lice (Pediculus humanus var corporis). *Cutis*. 2007;80:397-8.
17. Galiczynski EM Jr, Elston DM. What's eating you? Pubic lice (Phthirus pubis). *Cutis*. 2008;81:109-14.
18. Ambrojo P, Pérez P. Dermatitis facticia por escarabajos que contienen cantaridina. *Actas Dermosifiliogr*. 1998;89:543-6.
19. Kolb A, Needham GR, Neyman KM, High WA. Bedbugs. *Dermatol Ther*. 2009 22:347-52.
20. Lewis FS, Smith LJ. What's eating you? Bees, part 1: characteristics, reactions, and management. *Cutis*. 2007;78:439-44.
21. Burroughs R, Elston DM. What's eating you? Fire ants. *Cutis*. 2005;75:85-9.
22. Elston DM. What's eating you? Saddleback caterpillar (*Acharya stimulea*). *Cutis*. 2007;80:110-2.
23. Diaz HJ. The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:347-57.
24. Elston DM. What's eating you? Ctenocephalides fleas (dog and cat fleas). *Cutis*. 1998;62:15.
25. ●● Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:819-42.
26. ●● McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:363-92.
27. Diaz JH. The global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of spider bites. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71:239-50.
28. ●● Vetter RS, Isbister GK. Medical aspects of spider bites. *Annu Rev Entomol*. 2008;53:409-29.
29. Amitai Y. Clinical manifestations and management of scorpion envenomation. *Public Health Rev*. 1998;26:257-63.
30. Balit CR, Harvey MS, Waldock JM, Isbister GK. Prospective study of centipede bites in Australia. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:41-8.
31. Elston DM. What's eating you? Millipedes (Diplopoda). *Cutis*. 2001;67:452.
32. ●● Meinking TL, Burkhardt CG, Burkhardt CG. Changing paradigms in parasitic infections: common dermatological helminthic infections and cutaneous myiasis. *Clin Dermatol*. 2003;21:407-16.
33. Hemmersbach-Miller M, Sánchez-Andrade R, Domínguez-Coelelo A, Meilud AH, Paz-Silva A, Carranza C, et al. Human Oestrus sp. infection, Canary islands. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:950-2.
34. ●● Cestari TF, Pessato S, Ramos-e-Silva M. Tungiasis and myiasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:158-64.
35. Mateos-Rodríguez F, Carranza-Rodríguez C, Pisos-Alamo E, Pérez-Arellano JL. Lesiones periungueales en un viajero procedente de Sudamérica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:529-30.
36. ●● Croft A. Malaria: prevention in travellers. *BMJ*. 2000;321:154-60.
37. ●● Katz TM, Miller JH, Herbert AA. Insect repellents: Historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:865-71.
38. Nentwig G. Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol Res*. 2003;90Suppl1:S40-8.
39. Pérez-Arellano JL, Carranza-Rodríguez C, Rojas JV, Muro A. Malaria. *Medicine*. 2010;10(54):3642-53.

Páginas web

- www.cdc.gov/travel/
- www.ent.iastate.edu/list/medical_entomology.html
- www.hbs.bishopmuseum.org/codens/codens-r-us.html
- www.healthlibrary.stanford.edu/resources/internet/bodysystems/infectious.html
- www.mosquito.org/index.html



Manejo general y extrahospitalario del paciente con parasitosis

A.J. Santana^a, J.C. Cabrera^b, A. Muro^c
y J.L. Pérez Arellano^{d,e}

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Canario de Salud. Servicio Normal de Urgencias Puerto. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^bEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Canario de Salud. Centro de Salud de Escaleritas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^cLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

^dDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

^eUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Insular de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

El esquema elegido en la redacción de esta actualización consiste en la elaboración de una serie de preguntas frecuentes en Atención Primaria con sus respuestas sustentadas en la bibliografía científica.

¿Qué es una parasitosis?

Aunque el término “parasitosis” es más amplio, en el contexto de la práctica médica hace referencia a la infección por organismos que viven temporal o permanentemente en el ser humano, manteniendo una relación que proporciona a los mismos beneficios para su supervivencia, ocasionando en el huésped una enfermedad parasitaria o cursando de forma asintomática. Clásicamente se incluyen en este grupo los protozoos, organismos eucariotas unicelulares microscópicos; los helmintos, organismos multicelulares macroscópicos y los ectoparásitos, término que desde un punto de vista práctico incluye a los artrópodos que interactúan con el hospedador a través de la infestación de la piel o las mucosas.

En esta actualización incluiremos los aspectos etiopatogénicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos más

PUNTOS CLAVE

Atención Primaria de salud y enfermedades parasitarias. La Atención Primaria desempeña un papel importante en la detección precoz y control de las infecciones parasitarias.

Situación en España. En España los parásitos más frecuentes son *Giardia duodenalis* y *Enterobius vermicularis*. Ambos son parásitos cosmopolitas, pudiendo infectar a personas que no han viajado.

Estudio de parásitos en heces. El estudio coproparasitario (por triplicado) es uno de los métodos más importantes en el diagnóstico de las parasitosis.

Eosinofilia sanguínea. La eosinofilia debe evocar la presencia de helmintosis, particularmente en inmigrantes y viajeros.

Tratamiento de la giardiosis. Los fármacos de elección para el tratamiento de la giardiosis son los nitroimidazoles. En el fracaso terapéutico se debe suprimir la leche de la dieta, descartar la inmunodepresión y hacer uso de un régimen terapéutico de segunda línea.

Enterobiosis. El método diagnóstico de elección para la enterobiosis es el test de Graham. El tratamiento se basa en el uso de benzimidazoles.

Tricomosis. Los métodos diagnósticos más eficientes para la tricomonosis son el estudio microbiológico directo y el test de detección del antígeno de *T. vaginalis*. El tratamiento de elección de esta infección son los nitroimidazoles.

Ectoparasitosis. Las ectoparasitosis más importantes son la escabiosis y las pediculosis, siendo el fármaco de elección la permetrina.

Amebiosis. La detección de amebas apatógenas no requiere tratamiento farmacológico y la infección por *Blastocystis hominis* solo en casos particulares.

Parasitofobia. No es infrecuente la presencia de dos situaciones relacionadas con las parasitosis: la parasitofobia y las falsas parasitosis

relevantes en relación con el manejo extra-hospitalario de las infecciones parasitarias más prevalentes en nuestro país, haciendo especial hincapié en aquellas especies y situaciones cuyo tratamiento está más próximo de la Atención Primaria de salud.

¿Son las parasitosis un problema en España? ¿Son todas las parasitosis importadas? ¿Cuáles son las principales parasitosis autóctonas en nuestro país?¹⁻³

Las enfermedades parasitarias constituyen un importante problema de salud pública, siendo consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial que afecta, principalmente, a los países subdesarrollados o en vías de desarrollo con condiciones higiénico-sanitarias deficientes. En España, al igual que en el resto de los países industrializados, su impacto es menor, si bien su prevalencia ha ido en aumento en los últimos 10 años atendiendo a diversos factores sociales relacionados con los movimientos migratorios de la última década hacia nuestro país y los viajes realizados hacia áreas tropicales o subtropicales.

Debemos prestar especial atención en nuestro medio a aquellos factores individuales o comunitarios que pueden facilitar la infección por parásitos como lo son la edad infantil, probablemente relacionada con el desarrollo de su sistema inmunológico y las actividades vinculadas con el entorno, así como vivir en zonas económicamente deprimidas con condiciones higiénicas deficientes. Por otro lado, es también importante tener en cuenta la afectación de personas esplenectomizadas o inmunodeprimidas por asociación con diferentes parasitosis, que son inocuas o de escaso impacto para la salud de los sujetos inmunocompetentes.

No todas las parasitosis en España son importadas desde otros países. Debemos diferenciar aquellas infecciones parasitarias, la mayoría cosmopolitas, que son autóctonas en nuestro país (pueden afectar a personas que no han viajado fuera del país) de otras, menos frecuentes, importadas desde áreas geográficas de alta endemicidad en relación con viajes internacionales (por trabajo, ocio, estudios o cooperación) e inmigración. Estas últimas habitualmente no constituyen un problema de salud pública en nuestro país, ya que precisan para su contagio la presencia de vectores artrópodos específicos o condiciones de higiene ambiental no presentes en nuestro medio. Una excepción a esta regla es la infección por *Trypanosoma cruzi*, ya que en áreas no endémicas puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas, trasplantes o accidentes de laboratorio o por vía maternofetal.

En la tabla 1 se muestra una clasificación de las parasitosis más frecuentes en España, incluyendo aspectos taxonómicos básicos y características epidemiológicas importantes para el manejo de las mismas en el ámbito de la Atención Primaria de salud. Se han excluido aquellas especies cuya incidencia es anecdótica o con escaso impacto sanitario en nuestro medio.

¿Cuál es el papel de la Atención Primaria en las enfermedades parasitarias?

La Atención Primaria de Salud tiene un papel fundamental en el control de las enfermedades parasitarias en nuestro país por varias razones: a) abarca de una manera global, directa y accesible gran parte de los factores comunitarios que pudiesen verse implicados en la transmisión de las mismas; b) constituye frecuentemente la vía de entrada al Sistema Nacional de Salud para las personas que solicitan consejo preventivo ante la planificación de un viaje internacional y para los inmigrantes y c) ejerce su función en áreas o distritos delimitados, lo que permite un conocimiento de la estructura poblacional, nivel socioeconómico, costumbres, etc., aspectos menos próximos a la atención hospitalaria de segundo o tercer nivel. Por ello, los médicos que ejercen su profesión en este ámbito precisan conocimientos y herramientas que les faciliten el manejo y prevención de las parasitosis.

El planteamiento extra-hospitalario de estas enfermedades se basa en cuatro pilares fundamentales:

1. Detección precoz de las infecciones parasitarias, haciendo uso de esquemas diagnósticos adecuados.
2. Participación activa en los sistemas de vigilancia epidemiológica a través de la declaración de casos o brotes epidemiológicos y cooperación con el resto de los servicios comunitarios implicados en el control de los mismos.
3. Manejo de los procedimientos diagnósticos básicos y de las medidas terapéuticas adecuadas para el seguimiento de aquellas parasitosis que no precisan atención en unidades especializadas a nivel hospitalario.
4. Conocimiento de los criterios de derivación hospitalaria para el control de las enfermedades parasitarias y facilitar a los usuarios las vías de acceso a las unidades especializadas cuando sea necesario.

¿Cuándo solicitar un estudio coproparasitario?⁴⁻¹³

El estudio coproparasitario es quizás el método diagnóstico principal para el estudio de las enfermedades parasitarias en el ámbito extrahospitalario. Sin embargo, no todos los parásitos presentan eliminación por heces (ver actualizaciones precedentes). Otros estudios específicos (serológicos, de imagen, anatomopatológicos, etc.) están indicados ante la sospecha de otros parásitos o como complemento de la evaluación inicial, y habitualmente requieren la valoración de otro nivel asistencial.

Los principales motivos por los que debemos solicitar un estudio coproparasitario son: diarrea prolongada (duración superior a 7-10 días), diarrea en viajeros; diarrea en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunodeprimidos; diarrea mucosanguinolenta; pacientes con eosinofilia, especialmente si es importada; dolor abdominal de larga evolución y en el estudio inicial de las adopciones internacionales.

TABLA 1

Clasificación de los principales parásitos patógenos adaptada a Atención Primaria de salud. En negrita marcadas las especies autóctonas de España

Grupo	Subgrupo	Género	Especies	Forma de contagio	
Protozoos	Flagelados	<i>Giardia</i>	<i>duodenalis</i>	Fecal-oral	
		<i>Trichomonas</i>	<i>vaginalis</i>	Penetración transmucosas. ETS	
	Coccidios	<i>Cryptosporidium</i>	<i>hominis, parvum</i>	Fecal-oral	
		<i>Toxoplasma</i>	<i>gondii</i>	Ingesta de alimentos contaminados Transplacentaria	
	<i>Esporozoarios</i>	<i>Plasmodium</i> spp.		Picadura de insecto (mosquito <i>Anopheles</i>)	
Helmintos	Cestodos	<i>Echinococcus</i> spp.		Ingesta de agua o alimentos contaminados	
	Trematodos (duelas)	<i>Schistosoma</i> spp.		Penetración trascutánea	
		<i>Fasciola</i>	<i>hepatica</i>	Ingesta de verduras contaminadas	
	Nematodos	<i>Enterobius</i>	<i>vermicularis</i>	Fecal-oral	
			<i>Trichuris</i>	<i>trichura</i>	Fecal-oral. Ingesta de agua o alimentos contaminados
		<i>Ancylostoma</i>	<i>duodenale</i>	Penetración trascutánea. Ingesta de agua o alimentos contaminados	
		<i>Necator</i>	<i>americanus</i>	Penetración trascutánea	
		<i>Ascaris</i>	<i>lumbricoides</i>	Ingesta de agua o alimentos contaminados	
		<i>Strongyloides</i>	<i>stercolaris</i>	Penetración trascutánea	
		<i>Trichinella</i> spp.		Ingesta de carne contaminada cruda-semicruda	
		<i>Toxocara</i> spp.		Ingesta de huevos en fómites contaminados	
		<i>Anisakis</i> sp.		Ingesta de pescado crudo-semicrudo	
		<i>Onchocerca</i>	<i>volvulus</i>	Picadura de insectos	
	<i>Mansonella</i>	<i>perstans</i>	Picadura de insectos		
	<i>Loa</i>	<i>loa</i>	Picadura de insectos		
Ectoparásitos	<i>Insecta</i>	Anoplura (piojos)	<i>Pediculus</i>	<i>humanus var corporis</i>	Contacto directo
				<i>humanus var capitis</i>	Contacto directo
		<i>Phthirus</i>	<i>pubis</i>	Contacto directo	
	Diptera (moscas)	<i>Calliphora</i>	<i>vomitaria</i>	Contacto directo	
		<i>Chrysomya</i>	<i>albiceps</i>	Contacto directo	
		<i>Cordylobia</i>	<i>anthropophaga</i>	Contacto directo	
		<i>Dermatobia</i>	<i>hominis</i>	Contacto directo	
		<i>Oestrus</i>	<i>ovis</i>	Contacto directo	
		<i>Wohlfahrtia</i> spp.		Contacto directo	
	<i>Arachnida</i>	Acarina	<i>Sarcoptes</i>	<i>scabiei</i>	Contacto directo

ETS: enfermedades de transmisión sexual.

Con frecuencia la eliminación de parásitos o huevos en las heces no es constante. Siempre debe primar la sospecha clínica y, ante un resultado negativo, se debe solicitar nuevamente el estudio.

¿Cómo se debe realizar un estudio coproparasitario?¹⁴⁻¹⁷

Es importante seguir las recomendaciones de recogida de las muestras de forma que podamos superar metodológicamente, en la medida de lo posible, la eliminación errática de algunos parásitos en las heces y así aumentar la sensibilidad de los estudios coproparasitarios.

Se deben recoger tres muestras en días alternos en tres frascos adecuados (existen varios tipos de recipientes comerciales). Aproximadamente se recogerán 2-4 g de heces recién emitidas, evitando la contaminación con orina o agua, cerrando el frasco y rotulándolo. En el caso de los

recipientes que contienen conservantes puede almacenarse hasta su estudio a temperatura ambiente, mientras que si no existe conservante se almacenará en la nevera. Debemos aportar datos de filiación y epidemiológicos que orienten sobre el diagnóstico (viajes, inmigración, región visitada, etc.).

Los 2-3 días previos al estudio el paciente seguirá una dieta blanda sin hortalizas, verduras, frutas (sobre todo de semillas pequeñas como fresas y kiwis), grasa y fibra para facilitar la visualización de los parásitos. También existen algunos fármacos de uso habitual que pueden alterar la detección de parásitos, por lo que deben suspenderse antes de la realización del estudio, como los antiácidos (1 semana), antidiarreicos no absorbibles y antimicrobianos (2-3 semanas).

Si macroscópicamente observamos formas compatibles con parásitos en la región anal o en las heces se recogerán en recipientes y se añadirá una pequeña cantidad de suero fisiológico para ser remitidos al laboratorio.

¿Debemos sospechar siempre que una eosinofilia es debida a una infección parasitaria?^{7,6-8}

Con el incremento de las actividades preventivas con los criados analíticos, en los últimos años es frecuente encontrar eosinofilia en pacientes asintomáticos.

En el ámbito de la Atención Primaria podemos definir tres grupos: eosinofilia importada (en inmigrantes y viajeros que regresan preferentemente de países tropicales), eosinofilia autóctona (en pacientes que no han viajado fuera del país) y eosinofilia en el paciente con el VIH.

El estudio inicial debe incluir las siguientes pruebas (teniendo especialmente en cuenta las causas parasitarias en los casos importados y la etiología no infecciosa en la autóctona): anamnesis detallando antecedentes de viaje (recordando que existen parásitos que pueden estar latentes durante años); exploración física exhaustiva; hemograma para valorar el grado de eosinofilia y el estado de las otras series; estudio bioquímico que incluya transaminasas, enzimas de colestasis, función renal y muscular; radiografía de tórax; sistemático y sedimento de orina; estudio coproparasitario y serología para el VIH si existen factores de riesgo o sospecha clínica.

Tras el estudio inicial podemos encontrarnos con 3 circunstancias diferentes:

1. Se detecta el agente etiológico con alta probabilidad causal, en cuyo caso se debe iniciar el tratamiento específico y si persiste la eosinofilia derivar para realizar un estudio complementario.

2. No se detecta el agente causal pero sí datos localizadores que orientan el estudio complementario (según la accesibilidad desde Atención Primaria u hospitalaria).

3. No obtenemos datos concluyentes ni localizadores y el paciente debe continuar el estudio en otro nivel asistencial.

¿Cómo diagnosticar una infección por *Giardia duodenalis*?^{2,18,19}

Giardia duodenalis es un protozoo flagelado de distribución cosmopolita responsable de la giardiasis. El hombre es el principal reservorio y la infección se transmite a través de la ingestión de quistes presentes en el agua o en los alimentos, o bien por vía fecal-oral a través de las manos u objetos contaminados. Por ello, su incidencia es mayor en niños, personal de instituciones y manipuladores de alimentos.

Puede cursar de forma asintomática o manifestarse con sintomatología intestinal aguda (diarrea mucosa no sangui-nolenta, anorexia, náuseas, dolor abdominal cólico de predominio en epigastrio y meteorismo). Los casos más graves se presentan como un síndrome de malabsorción con esteatorrea e intolerancia a la lactosa. En pacientes inmunodeprimidos la enfermedad puede cronificarse, manteniéndose los síntomas durante años.

Tras la sospecha clínico-epidemiológica inicial, el diagnóstico se confirma mediante la detección de quistes en el estudio coproparasitario de forma directa o mediante técnicas de concentración. En ocasiones este puede ser difícil por

la localización del parásito en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, y la eliminación errática de quistes, precisando en estos casos otras pruebas diagnósticas como la detección en heces de antígeno específico 65 kD o la detección de trofozoitos en aspirado o biopsia duodenal. Podemos valorar la posibilidad de repetir el estudio coproparasitario aumentando la toma de muestras a 6, antes de proceder a técnicas invasivas. Los estudios serológicos son poco específicos y no permiten diferenciar infección aguda o antigua.

¿Cómo tratar una giardiasis y cómo actuar si no responde al tratamiento?^{19,20}

Solo está indicado tratar la infección asintomática en aquellas personas que residen en países desarrollados (ya que en aquellos en vías de desarrollo la reinfección es constante) y en manipuladores de alimentos aunque habiten en regiones con elevada endemidad. El tratamiento debe realizarse siguiendo las mismas pautas indicadas para el manejo de la infección sintomática.

La principal opción terapéutica la constituye el empleo de nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol) salvo en la mujer embarazada, en cuyo caso el tratamiento de elección es la paromomicina.

Si la sintomatología desaparece tras el régimen terapéutico no es preciso hacer un estudio para confirmar la erradicación del parásito, pero en ocasiones el tratamiento de la giardiasis debe repetirse para lograr la desaparición de los síntomas y la infección parasitaria. Esto puede ocurrir por cuatro motivos: reinfección, principalmente en países en vías de desarrollo con alta endemidad; resistencia a los nitroimidazoles; estados de inmunodeficiencia como la hipogammaglobulinemia y la infección por el VIH y la intolerancia a la lactosa secundaria a la infección.

Está indicado, por tanto, ante la persistencia de síntomas tras un tratamiento correcto, repetir el estudio coproparasitario y descartar una inmunodeficiencia asociada (serología para el VIH y proteinograma). Excluida esta última y ante la ausencia del parásito en el estudio microbiológico, la opción terapéutica recomendada es la retirada de los productos lácteos de la dieta durante un mes. Si el estudio coproparasitológico es nuevamente positivo debemos recurrir a la asociación de fármacos antiparasitarios o al uso de nitazoxanida.

¿Cuándo solicitar un estudio de *Enterobius vermicularis*?^{18,21}

Enterobius vermicularis (conocido vulgarmente como oxiuro o lombriz intestinal) es un helminto del grupo de los nematodos intestinales, de distribución cosmopolita, responsable de la enterobiasis u oxiuriasis. El hombre es el principal reservorio y la infección se transmite por ingestión de alimentos, agua, objetos o manos contaminadas con huevos del parásito.

Aunque la infección por oxiuros puede ser asintomática, debemos sospecharla en aquellos individuos, predominante niños, que manifiesten prurito anal, principalmente noctur-

no. Pueden asociarse otros síntomas como irritabilidad, anorexia, dolor abdominal y prurito vulvar como consecuencia de una vaginitis por migración de larvas hacia el tracto genital femenino. Ocasionalmente las formas adultas pueden visualizarse de forma directa en la inspección de la región perineal o en las heces.

El diagnóstico de confirmación se basa en la detección de huevos en el margen perianal haciendo uso del test de Graham. Aunque con menos frecuencia, también pueden detectarse huevos en heces, orina o exudado vaginal.

¿Cómo se debe realizar el test de Graham?^{2,14,18}

Los huevos de *Enterobius vermicularis* no son visibles habitualmente en las heces, por lo que se han diseñado distintas técnicas para el análisis de otras muestras, siendo la más eficaz el test de Graham.

La recogida de la muestra se debe hacer por la mañana, antes de que el paciente se lave (la noche anterior puede hacer un aseo normal), ya que las hembras adultas de *E. vermicularis* efectúan la puesta de huevos en la madrugada, momento en que el huésped presenta mayor cantidad de los mismos. Se hace uso de un trozo de cinta adhesiva transparente de 3 cm de largo por 1 de ancho, aproximadamente. A continuación se separan los glúteos y se presiona por la zona adherente contra los márgenes del ano impregnándola lo mejor que podamos. Después se pega la cinta adhesiva sobre un porta de cristal procurando extenderla a lo largo. Éste se introduce en un frasco estéril o en un sobre que se rotula y se conserva en la nevera. Se recogen 3 muestras en 3 días diferentes utilizando un porta de cristal distinto para cada día.

Es muy importante que la persona que recoge la muestra se lave las manos con abundante agua y jabón para evitar el contagio.

¿Qué conducta seguir ante la detección de parásitos en heces?¹⁹

El informe microbiológico de diversas formas de parásitos en heces debe ser interpretado por el clínico. Así, en muchos casos la presencia de quistes, huevos o larvas debe ser interpretada siempre como patológica (por ejemplo, *Giardia duodenalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*). Sin embargo, en algunos casos la interpretación es más compleja. Las tres situaciones más frecuentes son la detección de *Blastocystis hominis*, la presencia de *Entamoeba histolytica* y la detección de amebas no patógenas.

La clasificación taxonómica de *Blastocystis hominis* ha presentado siempre gran controversia. Considerado inicialmente dentro de la familia de los hongos o protozoos (amebas, flagelados o esporozoarios) para incluirse actualmente, basándose en estudios de biología molecular, dentro del reino cromista (relacionado con las algas, entre otros). Del mismo modo que su tipificación, también su patogenicidad para el ser humano ha sido motivo de incertidumbre, de tal manera que la actitud a seguir ante su identificación en un estudio

coproparasitario debe atender a las siguientes situaciones: actitud expectante con abstención terapéutica en el individuo asintomático; en el paciente con manifestaciones clínicas (diarrea) o analíticas (eosinofilia) descartar inicialmente otra infección parasitaria que pueda justificar el cuadro y tratarla en tal caso y en los casos con evidencia de enfermedad en los que se ha descartado infección concomitante por otra especie parasitaria llevar a cabo el tratamiento (tabla 2).

El informe microbiológico de *Entamoeba histolytica* basado en la morfología siempre debe complementarse con el estudio de adhesina, que permitirá diferenciar *E. histolytica* (patógena) de *E. dispar* (apatógena).

Finalmente, la presencia de amebas no patógenas (*Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba polecki*, *Iodamoeba bustschii*) u otros protozoos flagelados (*Chilomastix mesnili*, *Enteromonas hominis*, *Pentatrichomonas hominis*, *Retortamonas intestinales*) no requiere tratamiento, aunque indica el consumo de agua o alimentos contaminados

¿Cómo tratar una enterobiosis?²¹

El tratamiento de la enterobiosis se basa en el empleo de benzimidazoles (mebendazol o albendazol) salvo en la mujer embarazada donde el fármaco de elección es el pamoato de pirantel. La enfermedad se contagia con extremada facilidad, e incluso los huevos del parásito pueden ser viables durante varios días en el polvo de las casas, por lo que se recomienda hacer extensible el tratamiento a todo el núcleo familiar siguiendo las mismas pautas de tratamiento, no siendo imprescindible el estudio microbiológico previo (tabla 2).

¿Qué debemos conocer sobre las tricomonosis?²²⁻²⁴

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado de distribución cosmopolita responsable de la tricomonosis. El ser humano es el principal reservorio, sobre todo el varón, y el mecanismo de transmisión más importante es el venéreo, produciéndose con menos frecuencia por contacto con objetos contaminados (toallas, espéculos) o a través del canal del parto.

Puede cursar de forma asintomática, con más frecuencia en el varón, u ocasionar una vaginitis aguda con prurito vulvar y leucorrea amarillento-verdosa en la mujer o una uretritis aguda en el hombre (manifiesta por disuria, prurito y exudado purulento por el meato uretral). Ocasionalmente puede ser causa de bartolinitis, anexitis o endometritis.

El diagnóstico se basa en la visualización directa de trofozoítos en el exudado vaginal, exudado uretral o sedimento urinario. Este método tiene una sensibilidad de 60-70%. El cultivo de las muestras en medios especiales puede aumentar la sensibilidad en el diagnóstico, pero precisa tiempos de espera de entre 2 y 7 días y tiene un coste elevado; pueden utilizarse técnicas de detección de antígeno de *T. vaginalis* (*The OSOM Trichomonas Rapid Test*) a partir de las muestras biológicas, consiguiendo de forma más rápida el resultado con niveles elevados de sensibili-

TABLA 2

Tratamiento extra hospitalario de las parasitosis más frecuentes en España

	Adulto	Niño	Gestante
Protozoos			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 g dosis única o tinidazol 2 g dosis única Alternativa: metronidazol 500 mg/12 horas/7 días		Metronidazol 2 g dosis única Alternativa: cotrimoxazol óvulos vaginales 100 mg/día/15 días
¹ Recurrencia	1.ª recurrencia: metronidazol 500 mg/12 h o tinidazol 2 g dosis única 2.ª recurrencia: metronidazol 2 g/día/5 días o tinidazol 2 g/día/5 días		
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Reposición hidroelectrolítica y valorar la necesidad de nitazoxanida 500 mg/12 h/3 días Alternativa: paromomicina 25-35 mg/kg/día dividido en 3 dosis 7-10 días	1-3 años: nitazoxanida 100mg/12h/3 días 4-11 años: nitazoxanida 200 mg/12 h/3 días Alternativa: paromomicina 25-35 mg/kg/día dividido en 3 dosis durante 7-10 días	
Helmintos			
² <i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol 100 mg dosis única (repetir a las 2 semanas) Alternativa: albendazol 400 mg en dosis única o pamoato de pirantel 11 mg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas)	Mebendazol 100 mg dosis única (repetir a las 2 semanas) Alternativa: albendazol 400 mg en dosis única o pamoato de pirantel 11 mg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas)	Pamoato de pirantel 11 mg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas)
<i>Hymenolepis nana/diminuta</i>	Praziquantel 25 mg/kg en dosis única Alternativa: nitazoxanida 500 mg/día durante 3 días	Praziquantel 25 mg/kg en dosis única Alternativa: nitazoxanida de 1-3 años 100 mg/12 horas durante 3 días de 4-11 años 200 mg/12 h durante 3 días	
Uncinariosis	Albendazol 400 mg en dosis única Alternativa: mebendazol 500 mg en dosis única	Albendazol 400 mg en dosis única Alternativa: mebendazol 100 mg/12 horas durante 3 días o 500 mg en dosis única	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Albendazol 400 mg en dosis única Alternativa: mebendazol 500 mg en dosis única	Albendazol 400 mg en dosis única Alternativa: mebendazol 100 mg/12 horas durante 3 días o 500 mg en dosis única	
<i>Trichuris trichura</i>	Mebendazol 500 mg en dosis única Alternativa: albendazol 400 mg en dosis única	Mebendazol 500 mg en dosis única Alternativa: albendazol 400 mg en dosis única	
Ectoparásitos			
⁴ <i>Sarcoptes scabiei</i>	Permetrina al 5% tópica 1 vez (repetir a las 2 semanas) Alternativa: ivermectina ³ 200 µg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas) o crotamiton al 10% tópico 1 vez al día durante 2 días	Permetrina al 5% tópica 1 vez (repetir a las 2 semanas) Alternativa: ivermectina 200 µg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas) o crotamiton al 10% tópico 1 vez al día durante 2 días	Permetrina al 5% tópica 1 vez (repetir a las 2 semanas) Alternativa: ivermectina 200 µg/kg en dosis única (repetir a las 2 semanas) o crotamiton al 10% tópico 1 vez al día durante 2 días
⁵ <i>Pediculus humanus/Phthirus pubis</i>	⁶ Permetrina al 1% tópica 1 vez (repetir a los 7-10 días) Alternativa: ivermectina 200 µg/kg en dosis única los días 1, 2 y 10	⁶ Permetrina al 1% tópica 1 vez (repetir a los 7-10 días) Alternativa: ivermectina 200 µg/kg en dosis única los días 1, 2 y 10	⁶ Permetrina al 1% tópica 1 vez (repetir a los 7-10 días) Alternativa: ivermectina 200 µg/kg en dosis única los días 1, 2 y 10

¹Si existe recurrencia clínica tras el tratamiento de tercera línea debe remitirse al paciente para el estudio de resistencias complementario en el siguiente nivel asistencial.

²Albendazol tópico perianal para mejorar el prurito local. Medidas de higiene del hogar (lavado de la ropa de la cama, limpieza del polvo del suelo y de los objetos).

³No administrar en niños con menos de 15 kg de peso ni menores de 5 años.

⁴La vestimenta, ropa de cama y toallas utilizadas por la persona infestada en los últimos 3 días debe ser lavada con agua caliente y secada con calor.

⁵En la infestación por *P. humanus capitis* no existe consenso universal sobre la necesidad de desinfectar ropas y objetos, aunque se recomienda el tratamiento de los cepillos y peines (sumergir en alcohol o agua caliente a 60-65° durante una hora). Otras medidas como el lavado de las ropas en agua caliente, almacenamiento de objetos no lavables y uso de aspiradora son más controvertidas.

⁶Permetrina 5% en la infestación por *P. pubis*.

dad y especificidad. La serología no es útil para el diagnóstico de infección aguda.

La tricomoniasis debe ser tratada con nitroimidazoles, incluso en los casos asintomáticos, debiendo tratarse la pareja, aunque esté asintomática, siguiendo las mismas pautas recomendadas (tabla 2). Aunque los esquemas de tratamiento recomendados actualmente han mostrado buena eficacia, pueden producirse recurrencias de la infección en probable relación con resistencias antimicrobianas. Ante esta situación debe descartarse previamente la reinfección secundaria por la ausencia de tratamiento en la pareja para posteriormente planificar la terapia adecuada.

En la mujer gestante, la infección por *T. vaginalis* se ha asociado a parto pretérmino, rotura prematura de las membranas y bajo peso neonatal, motivo por el que está indicado el tratamiento. En pacientes asintomáticas, sin embargo, no

se ha demostrado un beneficio del tratamiento con respecto a placebo, por lo que los *Centers for Disease Control* (CDC) no recomiendan su uso. Estudios recientes han demostrado la ausencia de efectos teratogénicos con el uso de nitroimidazoles, por lo que las pautas pueden ser las mismas. Aún así, algunos autores recomiendan el uso de tratamiento tópico en el primer trimestre, posponiendo si fuera necesario el tratamiento sistémico al segundo o tercer trimestre de embarazo.

¿Cómo se diagnostica y se trata la escabiosis?^{21,25,26}

Sarcoptes scabiei es un ectoparásito de distribución cosmopolita responsable de la escabiosis o sarna. El mecanismo de

transmisión es principalmente por contacto cutáneo íntimo y con menos frecuencia por contacto con prendas (ropa de cama, ropa interior, etc.) contaminadas si no han transcurrido más de 24 horas desde que fueron usadas por el sujeto infestado.

El síntoma principal es el prurito intenso de predominio nocturno, asociado a lesiones cutáneas características (excavaciones cutáneas o nódulos de color rojizo-parduzco en los dedos, los pliegues interdigitales, las muñecas, las axilas, la cintura, las extremidades inferiores, los senos y los genitales, respetando las regiones palmoplantares) (fig. 1). En pacientes inmuno-comprometidos, de edad avanzada, alcohólicos o institucionalizados, principalmente con enfermedad psiquiátrica, puede ser causa de sarna noruega con lesiones cutáneas hiperqueratósicas pruriginosas.

El diagnóstico se basa en la clínica típica y la visualización directa de las larvas, formas adultas, huevos o escibalos fecales en muestras de raspado cutáneo, que debe realizarse siempre que sea posible para confirmar la infección.

El tratamiento de primera línea de la escabiosis lo constituye el uso tópico de permetrina al 5% (tabla 2), que ha reemplazado al lindano por su elevada toxicidad. Su administración debe abarcar todo el cuerpo, incluso bajo las uñas, y puede ser necesario repetir su uso a los 10-15 días si persisten las lesiones o si éstas o el prurito reaparecen. Deben tratarse además todos los contactos del paciente, aún estando asintomáticos, para evitar las reinfestaciones. La ivermectina es el único acaricida de administración oral y constituye el tratamiento alternativo de elección, solo o en combinación con otros fármacos de uso tópico, especialmente indicado en pacientes institucionalizados o en los casos de sarna noruega en sujetos inmunodeprimidos, donde la aplicación tópica puede ser difícil o no penetrar adecuadamente en las lesiones.

Ambos escabicidas han mostrado resultados terapéuticos de elevada eficacia, manteniendo un adecuado perfil de seguridad que incluye su uso en mujeres gestantes y niños. Tradicionalmente los fracasos en el tratamiento se han asociado a la incorrecta aplicación del acaricida o a la falta de una adecuada administración en los contactos con la consecuente reinfestación. Sin embargo, en los últimos años se ha constatado un aumento en las resistencias a estos fármacos como causa añadida de recurrencias. En estos casos estaría indicado el uso de otras especialidades como lindano (teniendo en cuenta sus limitaciones en gestantes, lactancia materna, niños, edad avanzada y personas con peso inferior a 50 kg) y crotamiton, aunque se han publicado también casos de resistencia a los mismos en estudios recientes.

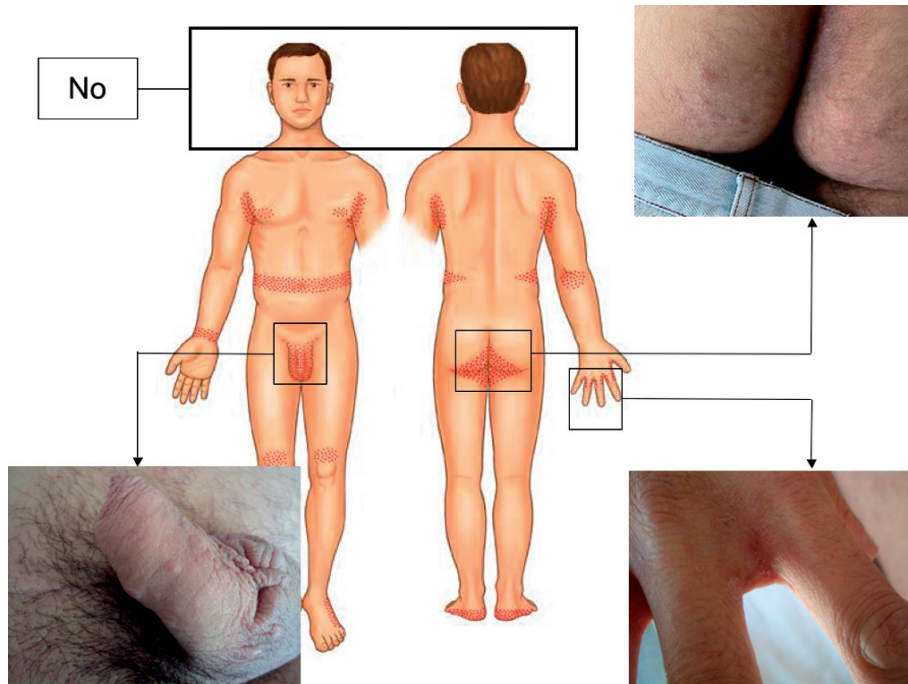


Fig. 1. Escabiosis. Topografía y lesiones clínicas características.

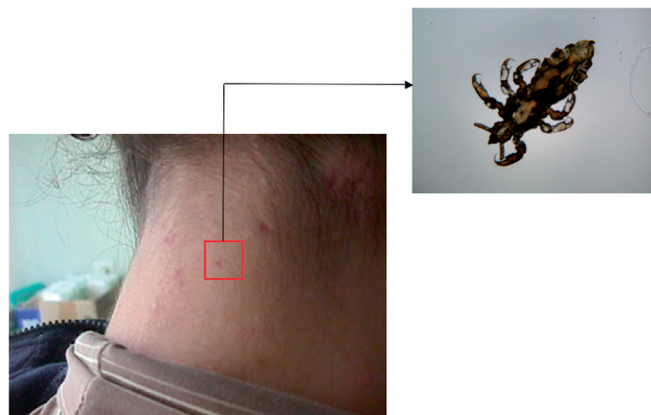


Fig. 2. Pediculosis. Lesiones clínicas y visualización del ectoparásito.

¿Cómo se diagnostican y tratan las pediculosis?^{21,27,28}

Las pediculosis son ectoparasitosis producidas por tres artrópodos: *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis* y *Phthirus pubis*. Los tres son hematófagos e inyectan cuando se alimentan sustancias vasodilatadoras y anticoagulantes que producen reacciones alérgicas que suelen aparecer semanas después del primer contacto.

Pediculus humanus capitis es el más extendido y habita en el cuero cabelludo. Es más frecuente en niños de edad escolar (3-12 años). La transmisión se produce por contacto directo y prolongado con una persona infestada, aunque la transmisión por fómites es posible. El prurito es la manifestación principal, acompañándose en ocasiones de lesiones de rascado, excoriaciones y linfadenopatías cervicales reactivas (fig. 2). El diagnóstico se basa en la búsqueda de formas adultas y liendres.

El tratamiento de elección en España es la permetrina al 1% en loción (tabla 2). Se aplica sobre el cabello seco, insistiendo en la nuca y detrás de las orejas, aplicando una cantidad suficiente, aproximadamente 50 ml, dependiendo de la longitud del pelo (aconsejar el uso de guantes de plástico o de látex para evitar reacciones de hipersensibilidad en quien lo administra). Se deja actuar durante 20 minutos y se pueden usar gorros de plástico para aumentar la eficacia y protegerlos ojos y las mucosas (las toallas no deben utilizarse, ya que absorben el producto). Tras la aplicación se lleva a cabo el lavado con un champú normal y abundante agua. El proceso se continúa con la eliminación mecánica de liendres y el secado del cabello al aire. Se debe llevar a cabo una búsqueda activa de infestación en los contactos para valorar el tratamiento de los mismos de forma coordinada.

La permetrina en crema puede ser una alternativa a la loción en los casos con antecedentes de asma, eccema, presencia de lesiones de rascado y en niños pequeños, pero esta se aplicará sobre el cabello húmedo.

Podemos usar la permetrina al 1% en embarazadas, durante la lactancia y en menores de 2 años, aunque en estos últimos se recomienda el tratamiento mecánico en primer lugar. En menores de 6 meses no se usa tratamiento farmacológico.

La eliminación mecánica se emplea como complemento del tratamiento tópico o cuando existen contraindicaciones del mismo. Se utiliza una liendrera (peine especial) sobre el cabello húmedo ya que el piojo tiene menos movilidad, durante 15-30 minutos, siendo conveniente realizarlo cada 3-4 días durante al menos 2 semanas.

En los últimos años se han desarrollado resistencias a los distintos pediculicidas y esta se debe sospechar si tras el tratamiento correcto se observan en 24 horas piojos adultos vivos, habiendo descartado además la posibilidad de reinfestación. En estos casos podemos usar como alternativa una sola dosis por vía oral de ivermectina, también útil para el tratamiento de infecciones en colectivos hacinados.

Pediculus humanus corporis es más frecuente en adultos sobre todo en indigentes, personas hacinadas o con muy poca higiene. Se debe sospechar cuando manifiestan prurito, realizando el diagnóstico diferencial con la escabiosis. En este caso la transmisión por fómites es muy frecuente. El diagnóstico se realiza por visualización directa buscando en los pliegues de las ropas. Debemos recordar que el piojo corporal es vector de otros organismos como *Bartonella* spp. y *Rickettsia prowazekii* (causantes de la fiebre de las trincheras y del tifus epidémico respectivamente). Deberá sospecharse infección por estos microorganismos en los pacientes que presenten asociado un cuadro pseudogripal con fiebre.

El tratamiento consiste en la higiene adecuada con desinfección de ropas, toallas y sábanas utilizando agua caliente y calor seco, pudiendo utilizar insecticidas en aerosol para los colchones. Se usará permetrina al 1% para tratar los piojos adheridos a la piel o infestaciones concomitantes (*P. humanus capitis*, *P. pubis*, *S. scabiei*), dejando actuar entre 8-12 horas.

Phthirus pubis (vulgarmente ladillas) habita en el pelo púbico y la infestación es considerada una enfermedad de transmisión sexual. Aunque aparece principalmente en la región genital, también la podemos encontrar en las cejas. Las má-

culas cerúleas son las lesiones cutáneas características (mácula gris-azulada producida por el depósito de hemosiderina en las capas profundas de la dermis como consecuencia de las sucesivas picaduras del piojo). Puede estar asociada a otras enfermedades de transmisión sexual (lúes, gonococcia, etc.). El diagnóstico se realiza observando las formas adultas.

El tratamiento de elección es la permetrina al 5% en loción o en crema durante 10-15 minutos, lavando después con jabón neutro. Se deben tratar los contactos recientes (aproximadamente un mes).

En las cejas y las pestañas usar vaselina 2 veces al día durante 10 días y utilizar la retirada mecánica con pinzas. Se puede usar la loción de permetrina al 1% pero extremando las precauciones para evitar la irritación ocular.

¿Cuándo se debe remitir a un paciente con parasitosis a atención hospitalaria?^{19,21}

Desde un punto de vista didáctico, diferenciamos dos grupos de pacientes según los hallazgos clínicos para definir los criterios de derivación hospitalaria o extra-hospitalaria de segundo nivel asistencial. La derivación urgente será aquella que precisa una atención hospitalaria en menos de 24 horas, preferente en menos de 7 días, y ordinaria de 15 a 30 días (tabla 3).

¿Cómo prescribir fármacos accesibles mediante medicación extranjera?³¹

La elección de los fármacos útiles en cada uno de los diferentes tipos de parasitosis y las características de los principales medicamentos se detallan en otras actualizaciones de estas monografías.

Un aspecto que debe conocerse es que no todos los fármacos antiparasitarios están autorizados en España. Algunos se encuentran comercializados en otros países y podemos acceder a ellos a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Para ello se deben cumplir dos requisitos: que no se encuentre autorizado en España con igual composición o forma farmacéutica, y que no exista otro de acción y uso similar registrado en España.

La solicitud a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se realiza a través de las Consejerías de Sanidad o Centros designados por estas. La documentación que se debe presentar es la receta médica acompañada de un informe clínico donde explique el motivo de la necesidad de tratamiento para el paciente, la pauta posológica y la duración prevista del tratamiento, el número de envases requeridos y los formularios A2 y A3 que se pueden obtener en su página web (www.agemed.es). En estos momentos se está probando la vía telemática para presentar las solicitudes, por lo que podrían cambiar los formularios de solicitud.

El médico responsable del tratamiento, además de realizar la receta y elaborar el informe clínico justificativo, tiene la obligación de notificar las sospechas de reacciones adver-

TABLA 3

Criterios de derivación en parasitosis

	Clínica extradigestiva	Clínica digestiva
Urgente	Sospecha clínico-epidemiológica de enfermedad parasitaria extraintestinal con afectación sistémica grave (meningitis, neumonía, hepatitis, sepsis, etc.) Sospecha clínico-epidemiológica de enfermedad parasitaria extraintestinal en paciente inmunodeprimido Fiebre sin foco aparente en viajero que regresa de viaje internacional	Diarrea con afectación del estado general Sospecha de abdomen agudo
Preferente	Afectación cutánea exclusiva en paciente que regresa de viaje internacional Sospecha clínico-epidemiológica de enfermedad parasitaria extraintestinal sin criterios de gravedad en paciente inmunocompetente Hematuria en viajeros e inmigrantes Extracción incompleta de ectoparásitos	Diarrea sin afectación del estado general en paciente inmunodeprimido que regresa de viaje internacional Síntomatología digestiva leve asociada a parásitos con escasa presencia en España, en los que sea preciso descartar complicaciones o cuyo tratamiento necesite de recomendaciones especiales (amebosis, teniosis, fasciolosis, strongiloidosis...) Infección parasitaria intestinal confirmada en gestante, excepto giardiasis y enterobiosis
Ordinaria	Eosinofilia aislada en paciente con infección por el VIH Eosinofilia aislada en paciente que regresa de viaje internacional o inmigrante tras estudio inicial no concluyente Eosinofilia autóctona aislada tras estudio inicial no concluyente Despistaje de enfermedad de Chagas en inmigrantes sudamericanos	Infección parasitaria intestinal asintomática en paciente inmunodeprimido Recurrencia clínica tras tratamiento de segunda línea de giardiasis Recurrencia clínica tras tratamiento de segunda línea de escabiosis Diarrea o dolor abdominal en paciente que regresa de viaje a un país exótico tras estudio inicial normal o que persiste a pesar de un tratamiento etiológico Diarrea o dolor abdominal crónico en paciente inmigrante tras estudio inicial normal

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

... y informar al paciente sobre la naturaleza del tratamiento, implicaciones y riesgos, obteniendo su consentimiento.

¿Qué es la parasitofobia y la falsa parasitosis?

En ocasiones el médico de Atención Primaria es consultado por la presencia de pacientes que afirman estar parasitados al observar síntomas, signos o elementos extraños en la piel o productos biológicos (principalmente heces). En este contexto existen tres posibilidades: a) la confusión con restos textiles o alimenticios de morfología filamentosas; b) la detección de especies no relacionadas con las infecciones parasitarias como *Lumbricus terrestris*, de la familia de los lumbricidos (comúnmente conocidos como lombrices de tierra) que alcanzan los inodoros a través de las tuberías o son accidentalmente transportados en objetos o prendas, alarmando de forma injustificada al individuo y a los propios profesionales y c) la existencia de un cuadro psiquiátrico complejo denominado parasitofobia. El análisis de las muestras biológicas y eventualmente el empleo de otras pruebas complementarias permitirá el diagnóstico final. El manejo de la parasitofobia es complejo, ya que el paciente niega la ausencia de enfermedad orgánica.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Elcuz R, Martín-Sánchez AM, Muro A, García-Bardeã D, Sanz-Peláez O, Ángel-Moreno A, et al. Registro de parasitosis en Gran Canaria. Estudio retrospectivo de 1 año-(I). Aspectos generales. III Congreso de la

Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMT-SI) Cuenca 2002; 35.

2. Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common intestinal parasites. Am Fam Physician. 2004;69(5):1161-8.

3. Sánchez Peláez O, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Hernández-Cabrera M, Gutiérrez Vega I, Moreno Maroto AA, et al. Infecciones importadas. En: Serrano-Herranz R, Barberán López J, coordinadores. Protocolos Enfermedades Infecciosas. 2.ª ed. Madrid: IM&C; 2006. p. 195-219.

4. Thielman NM, Guerrant RL. Acute Infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004;350:38-47.

5. García Cabezedo J, Santolaria S. Diarrea aguda en el adulto. En: Montoro Huguet MA, coordinador. Principios básicos de gastroenterología para médicos de Familia. 2.ª ed. Madrid: Jarpyo Editores S.A.; 2002. p. 320.

6. ●● Pérez Arellano JL, Muro A. Conducta diagnóstica y terapéutica ante una eosinofilia importada. Jano. 2006;1599:35-39.

7. ●● Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, Carranza-Rodríguez C, Ángel-Moreno A, Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. An Med Interna. 2004;21:244-52.

8. Seybult LM, Christiansen D, Barnett ED. Diagnostic evaluation of newly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia. Clinical Infectious Diseases. 2006;42:363-7.

9. Galindo Ortego G, Plana Blanco A. Dolor abdominal crónico. En: Espinás Boquet J, coordinador. Guía de Actuación Primaria. 2.ª ed. Barcelona: SEMFYC; 2002. p. 702-7.

10. Pereda Pérez A, Manrique Martínez I, Pineda Güil M. Dolor abdominal recurrente. En: Delgado Rubio A, coordinador. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición en pediatría. 2000. [consultado 16/08/2009]. Disponible en : <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/index.htm>

11. Maullier LC. International adoption: infectious diseases issues. Clin Infect Dis. 2005;40:286-93.

12. Huerga Aramburu H, López-Vélez R. Estudio comparativo de la patología infecciosa en niños inmigrantes de distintas procedencias. An Pediatr (Barc). 2004;60:16-21.

13. Sonogo M, García Pérez J, Pereira Candel J. Problemas de salud de los niños extranjeros adoptados en España. Med Clin. 2000;119:489-91.

14. ● Piédrola de Angulo G. Recogida, transporte y conservación de las muestras. En: Procedimientos en Microbiología Clínica [monografía en Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 1993 [consultado 10/9/2009]. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/

15. ● Sánchez Carrillo C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. En: Procedimientos en Microbiología Clínica [monografía en Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003. [consultado 10/9/2009]. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/

16. ● Vila Estape J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. En: Procedimientos en Microbiología Clínica [monografía en Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2008 [consultado 10/9/2009]. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/

17. Turrientes López MC, López-Vélez. Diagnóstico de parasitosis intestinales. *JANO*. 2003;1458:39-41.
18. Medina Claros AF, Mellado Peña MJ, García Hortelano M, Piñeiro Pérez R, Martín Fontelos P. Parasitosis intestinales. En: Junta directiva de la SELP, coordinador. *Infectología, protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP 2009*. [consultado 16/08/2009]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
19. ●● Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M, Castillo de Vera M, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Aparicio Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias-(I). Protozoosis. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:3-16.
20. Farthing MJG. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;(8):436-45.
21. ●● Pérez-Arellano JL, Hernández-Cabrera M, Pisos-Álamo E, Carranza-Rodríguez C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias (II): helmintosis y ectoparasitosis. *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2007; 31:55-64.
22. Mashburn J. Etiology, diagnosis and management of vaginitis. *J Midwifery Womens Health*. 2006;51(6):423-30.
23. Forna F, Gülmezoglu AM. Intervenciones para el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. Gülmezoglu AM. Intervenciones para la tricomoniasis en el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, Currie BJ, Walton SF. Scabies: molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiology*. 2008;3(1):57-66.
26. Strong M, Johnstone PW. Intervenciones para el tratamiento de la escabiosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
27. Ko JC, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:1-12.
28. Nutanson I, Steen CJ, Schwartz RA, Janniger CK. *Pediculus humanus capitis*: an update. *Acta Dermatoven*. 2008;17(4):147-59.
29. Lo Re V 3rd, Gluckman SJ. Fever in the returned traveler. *Am Fam Physician*. 2008;68(7):1343-50.
30. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-88.
31. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 174 (20-07-2009).

Páginas web

www.bibliotecacochrane.net/Clibplus/ClibPlus.as
www.dpd.cdc.gov/dpdx/
www.euskadi.net/sanidad/cevime
www.medicalletter.org/parasitic_cdc
www.who.int/es/



Lesiones dermatológicas importadas

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, L. Borrego-Hernando^c, Y. Peñate Santana^c y A. Muro^d

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cServicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

Las lesiones cutáneas constituyen un motivo de consulta frecuente en el contexto de las enfermedades importadas, tanto en viajeros como en inmigrantes. Antes de iniciar el protocolo diagnóstico, deben señalarse algunas ideas importantes. Los agentes biológicos (virus, bacterias, hongos y parásitos) desempeñan un importante papel causal, pero también otros agentes etiológicos son responsables de lesiones cutáneas, por ejemplo, agentes mecánicos (traumatismos), radiaciones (quemaduras solares), agentes químicos de origen animal (picaduras/mordeduras) o vegetal (fitofotodermatitis), factores metabólicos/dietéticos (avitaminosis), inmunológicos o neoplasias. Algunas enfermedades infecciosas son similares a las presentes en la población autóctona (como piodermias o micosis), aunque más frecuentes en el viajero debido a los factores climáticos

(aumento de calor y humedad). La distribución de las lesiones puede tener valor orientador (como se verá más adelante); por otro lado, la identificación del tipo y características particulares de las lesiones elementales tienen también un gran valor orientador (ver más adelante). Especialmente en el inmigrante, las condiciones higiénico-sanitarias influyen de forma considerable en la aparición de lesiones dermatológicas (brotes de varicela o de micosis en centros de refugiados). Las características reactivas de la piel y las estructuras anexas difieren dependiendo de las etnias afectas (como la elevada tendencia a la formación de queloides en personas de raza negra). Las enfermedades de transmisión sexual que cursan con lesiones cutáneas se contemplan en el siguiente protocolo de esta unidad temática.

Orientación inicial

La presencia de lesiones cutáneas en relación con la patología importada debe ser estudiada de forma protocolizada (fig. 1). Siguiendo el esquema general de los protocolos de estas monografías, un aspecto inicial consiste en valorar y/o confirmar la presencia de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que la prevalencia de esta infección es más frecuente en la población inmigrante y, debido a las relaciones sexuales sin protección, la incidencia es mayor en el viajero que en población autóctona. Descartada la infección por el VIH, es preciso diferenciar las lesiones cutáneas frecuentes en viajeros y en inmigrantes ya que, en general, presentan características diferentes.

Lesiones cutáneas en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

En el paciente con infección por el VIH, la presencia de alteraciones cutáneas¹ se debe a varios mecanismos: a) el em-

pleo de fármacos tanto utilizados en el tratamiento antirretroviral como en la profilaxis y el tratamiento de infecciones oportunistas o coinfecciones; b) las alteraciones de la respuesta inmune que generan respuestas inapropiadas (inmunodepresión/reconstitución inmune) y c) otros procesos (infecciosos o tumorales asociados a la infección por el VIH). Las principales posibilidades diagnósticas se indican en la figura 1.

Lesiones cutáneas en viajeros

Una vez descartada de forma razonable la infección por el VIH, el espectro etiológico responsable de las alteraciones dermatológicas difiere claramente en el viajero y en el inmigrante. La mayoría de los algoritmos incluye de forma conjunta las lesiones dermatológicas importadas sin considerar este aspecto, generando confusión en el lector. A modo de ejemplo, la larva cutánea *migrans* es una de las causas más frecuentes de lesión cutánea en el viajero y prácticamente nunca se observa en el inmigrante. Por el contrario, la lepra es absolutamente excepcional en el viajero y siempre debe ser considerada, en el contexto adecuado, en el inmigrante. En general, se trata de

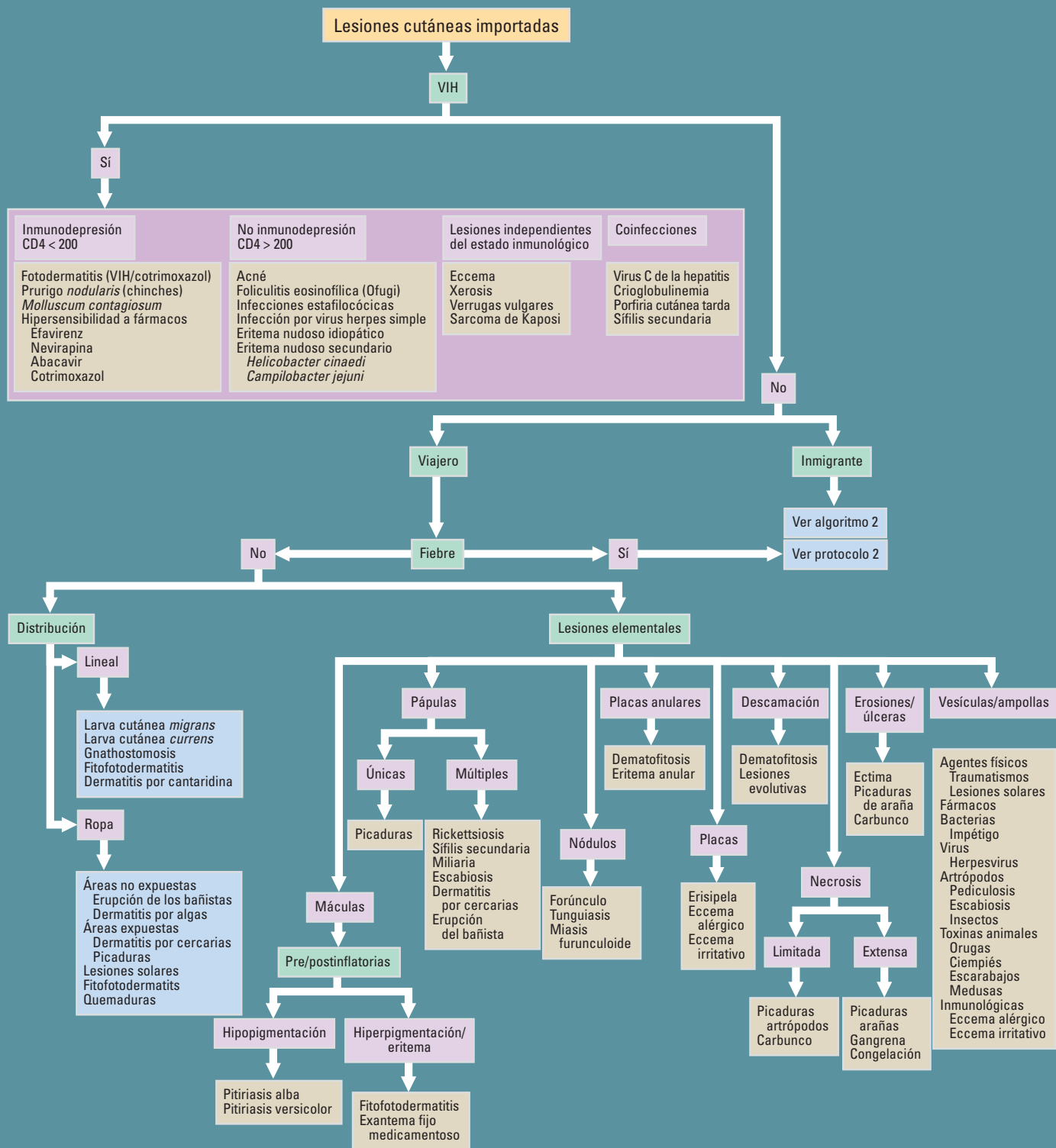


Fig. 1 Orientación diagnóstica de las alteraciones cutáneas importadas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y viajeros).

problemas leves, aunque ocasionalmente revisten gravedad, principalmente si se asocian a fiebre o en el contexto de reacciones de hipersensibilidad². Un aspecto básico en la orientación diagnóstica de las lesiones cutáneas en el viajero es la asociación con fiebre y/u otras manifestaciones sistémicas. En este protocolo se contemplarán de forma principal las dermatosis en el viajero no asociadas a fiebre y descritas en el protocolo correspondiente. Específicamente debe señalarse que la malaria, uno de los principales problemas en el viajero que regresa, no presenta manifestaciones cutáneas y, si aparecen, se deben principalmente a hipersensibilidad a fármacos utilizados en su tratamiento. En tercer lugar, las diferentes series de pacientes con lesiones cutáneas coinciden en la descripción de procesos frecuentes y de otros más raros. En este sentido, las causas más frecuentes de lesiones cutáneas en el viajero son: picaduras por artrópodos, infecciones bacterianas clásicas (piodermis, celulitis, abscesos), larva cutánea *migrans*, miasis, tunguiasis, dermatofitosis, escabiosis, urticaria aguda alérgica y leishmaniosis cutánea³. Finalmente, el diagnóstico diferencial se basa en dos aspectos: el tipo de lesiones elementales y la distribución de las lesiones (fig. 1)⁴⁻⁶.

En cuanto a la distribución particular, existen dos patrones muy orientadores: las lesiones de distribución lineal y las lesiones en relación con la ropa. Así, las principales lesiones de distribución lineal son: la larva cutánea *migrans* (respuesta a la introducción percutánea de larvas de *Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliensis*) caracterizada por lesiones serpiginosas que progresan lentamente (en días), la larva cutánea *currens* (manifestación cutánea de la infección por *Strongyloides stercoralis*), la fitofotodermatitis (reacción de hipersensibilidad a jugos de frutas tropicales), la gnathostomosis y la dermatitis por oleoácaros (cantaridina). Hay dos tipos de dermatosis relacionadas con la ropa, las de zonas no expuestas (cubiertas por el traje de baño) y las que aparecen en zonas no protegidas. Las lesiones características en relación con la ropa de baño son: la erupción de los bañistas (producida por formas larvares de medusas y anémonas de mar) y la dermatitis por algas verdiazules. La dermatitis por cercarias de *Schistosoma* spp., las picaduras por artrópodos y las lesiones relacionadas con la exposición solar (quemaduras o fitofotodermatitis) aparecen de forma exclusiva en zonas no protegidas por la ropa.

La identificación de las lesiones elementales proporciona importantes claves en el diagnóstico diferencial. Pueden distinguirse dos tipos de lesiones elementales: primarias (que aparecen sobre piel sana) y secundarias, que aparecen como evolución de las anteriores. Dentro de las lesiones primarias las principales son las máculas, las lesiones sólidas (pápulas, nódulos y placas) y las lesiones de contenido líquido (vesículas, ampollas y pústulas). La presencia de máculas (alteraciones exclusivas de la pigmentación) sugiere, en general, una respuesta inflamatoria previa o residual a cualquier lesión. Por otro lado, la presencia de hipo o hiperpigmentación sugieren agentes causales específicos (fig. 1). Los tres tipos principales de lesiones sólidas se distinguen morfológicamente por el tamaño (las pápulas miden menos de 10 mm y las placas más de 10 mm) y la profundidad (las pápulas son sobrelevadas y los nódulos profundos). En la figura 1 se indican las causas más frecuentes de estas lesiones elementales en el viajero. Las lesiones de contenido líquido se diferencian

atendiendo a las características morfológicas y al diámetro. Así, las que contienen pus se denominan pústulas y habitualmente se deben a una infección bacteriana clásica y las de contenido seroso se denominan vesículas, si el diámetro es menor de 5 mm, y ampollas si su tamaño es superior. En la figura 1 se indican las principales posibilidades diagnósticas de las vesículas/ampollas en el viajero, así como las entidades responsables de lesiones secundarias.

Lesiones cutáneas en inmigrantes y viajeros de larga estancia

En los inmigrantes (o viajeros con estancia prolongada) muchas de las entidades descritas en el apartado anterior son infrecuentes. Por otro lado, en este contexto, las lesiones cutáneas presentan varias peculiaridades. Las características histológicas y bioquímicas de la piel y anexos en las diferentes etnias son diferentes, por lo que existen variantes de la normalidad (sin significado patológico) y lesiones cutáneas propias de diferentes razas. En la figura 2 se indican ambas circunstancias^{7,8}. Las lesiones cutáneas más frecuentes (queloides, dermatitis papulosa negra, pseudofoliculitis de la barba, acné queloideo de la nuca, melasma) se separan de otras lesiones. En íntima relación con el apartado anterior, y especialmente en la raza negra, los aspectos diferenciales de los “tipos de piel” dan lugar a una frecuencia diferente y/o unas manifestaciones especiales en dermatosis cosmopolitas⁹. Existen algunos aspectos concretos derivados de prácticas cosméticas (tracción capilar, uso de ungüentos, empleo de hidroquinonas) o de medicina tradicional (tatuajes rituales, especialmente en el área de hipocondrio izquierdo para el “tratamiento” de la esplenomegalia malarica) que se manifiestan con lesiones cutáneas⁸. En el inmigrante recién llegado, particularmente en el que accede en condiciones irregulares, se describen lesiones relacionadas con las condiciones del viaje (pie de patera¹⁰) o con el hacinamiento en centros (particularmente micosis y virosis exantemáticas) y las infecciones cutáneas en inmigrantes presentan un perfil diferente al del viajero, siendo excepcionales las virosis o infecciones por bacterias clásicas (exceptuando las de distribución cosmopolita) y apareciendo con mayor frecuencia infecciones bacterianas especiales como treponematosis (sífilis, pian, pinta, bejel), micobacteriosis (tuberculosis, micobacteriosis atípicas, lepra) e infecciones por otros actinomicetales (*Nocardia* spp., *Actinomyces* spp.), o fúngicas (superficiales, subcutáneas y profundas), protozoarias (principalmente las leishmaniosis) y helmínticas (especialmente las filariosis). En la figura 2 se indican las principales posibilidades diagnósticas en relación con los aspectos mencionados.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. ● Maurer A. Dermatologic manifestations of HIV infection. Top HIV Med. 2005;13:149-54.

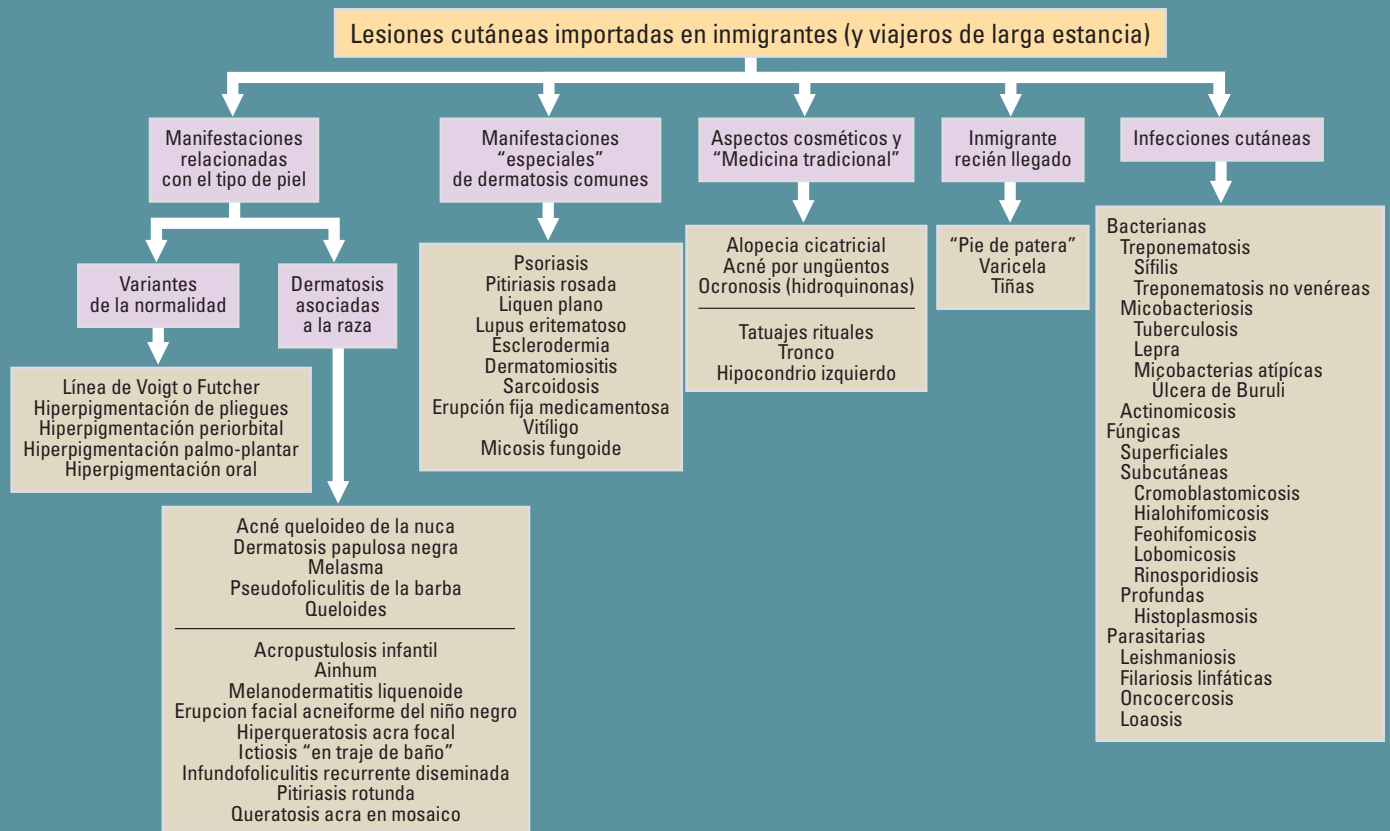


Fig. 2 Orientación diagnóstica de las alteraciones cutáneas importadas (inmigrantes y viajeros de larga estancia)

2. Millikan LE. Life-threatening dermatoses in travelers. *Clin Dermatol.* 2005;23:249-53.
3. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, von Sonnenburg F, Loutan L, Schwartz E, et al; GeoSentinel Surveillance Network. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):593-602.
4. O'Brien BM. A practical approach to common skin problems in returning travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:125-46.
5. Joyce MP. Skin diseases of travelers. *Prim Care.* 2002;29:971-81.
6. Lucchina LC, Wilson ME, Drake LA. Dermatology and the recently returned traveler: infectious diseases with dermatologic manifestations. *Int J Dermatol.* 1997;36:167-81.
7. Jacyk WK. Dermatitis corrientes en pacientes africanos de raza negra (II). *Enfermedades cutáneas vistas más frecuentemente en negros africanos. Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:365-78.
8. Puente-Puente S, Bru-Gorraiz FJ, González-Lahoz J. *Atlas dermatológico de Medicina Tropical.* Editorial Permayer. 2005.
9. Jacyk WK. Dermatitis corrientes en pacientes africanos de raza negra (I). *Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:291-303.
10. Ternavasio de la Vega HG, Angel Moreno A, Hernández Cabrera M, Pinos Alamo E, Bolaños Rivero M, Carranza Rodríguez C, et al. Skin and soft tissue infections (Patera foot) in immigrants, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:598-600.



Lesiones cardíacas y pulmonares importadas

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, M. Bengoa Dolón^c, M. Gómez Munuera^d y A. Muro^e

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cServicio de Neumología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España. ^eLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

En este protocolo se revisarán las principales enfermedades importadas que afectan al sistema circulatorio y al aparato respiratorio. En el primer apartado, más breve, se indicarán los principales problemas cardiológicos importados y en segundo lugar los síndromes respiratorios más frecuentes,

siguiendo el esquema habitual de estas monografías y distinguiendo los problemas en relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los síndromes característicos de los viajeros y aquellos relacionados con la inmigración.

Problemas cardiológicos importados

La presencia de cardiopatía importada debe ser estudiada de forma protocolizada (fig. 1). En el paciente con infección por el VIH, los tres problemas cardíacos principales son la endocarditis (relacionada con el uso de drogas por vía parenteral), las arritmias (en relación con el consumo de cocaína) y el desarrollo de cardiopatía isquémica (relacionada con la inflamación producida por el VIH y/o la modificación de los factores de riesgo cardiovascular por el empleo de diversos antirretrovirales). Excepcionalmente la infección por *Toxoplasma gondii* puede ocasionar una miocarditis clínica. Todas estas circunstancias aparecen tanto en pacientes autóctonos como en el viajero o inmigrante. Únicamente debemos señalar dos aspectos peculiares de la raza negra: la mayor prevalencia de hipertensión arterial y la elevación de la creatinofosfocinasa (CPK) sin consecuencias patológicas, que puede llevar a errores diagnósticos¹. En el viajero, los principales problemas cardíacos se relacionan con la hipoxia (durante el viaje en avión o en destinos situados a alturas superiores a los 2.500 m) y afectan a personas con cardiopatía isquémica o congénita. Otra posibilidad de afectación cardíaca es el tromboembolismo pulmonar del viajero que se contempla en apartados posteriores. Excepcionalmente, algunas enfermedades infecciosas graves pero muy infrecuentes (leptospirosis, virosis tropicales, tripanosomosis africanas) pueden ocasionar miocarditis en el contexto de una enfermedad sistémica². Finalmente, debemos señalar una entidad inhabitual pero muy característica: el síndrome de Irukandji que aparece tras el contacto con un tipo especial de medusas³. En el inmigrante, las

lesiones cardíacas pueden corresponder a múltiples causas: congénitas (especialmente en africanos subsaharianos), post-infecciosas (cardiopatía reumática o miocardiopatías relacionadas con eosinofilia prolongada), nutricionales (beriberi) e infecciosas. En este último apartado, los principales agentes causales son los parásitos, principalmente *Trypanosoma cruzi* con afectación miocárdica y del sistema de excitación-conducción cardíaca. Otras parasitosis con afectación de las estructuras cardíacas son las ocasionadas por *Entamoeba histolytica*, con afectación pericárdica, algunas cestodosis (*Echinococcus* spp., cisticercosis) y las triquinosis⁴.

Problemas respiratorios en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las estructuras pulmonares se afectan frecuentemente en el paciente con infección por el VIH^{5,6} (fig. 1). El diagnóstico de estas complicaciones se basa en varias consideraciones. Además de las infecciones, deben incluirse en el diagnóstico diferencial otros procesos patológicos como las neoplasias, (tanto relacionadas con la inmunosupresión, sarcoma de Kaposi y linfoma no hodgkiniano, como tumores primarios) y la hipertensión pulmonar primaria. La incidencia de determinadas infecciones depende de áreas geográficas y, sobre todo, del control de la inmunosupresión mediante tratamiento antirretroviral. En ocasiones, las manifestaciones pulmonares dependen de la reconstitución inmune tras la instauración de tratamiento antirretroviral. Algunas infecciones pueden ser prevenidas mediante vacunación (*Streptococcus pneumoniae*) o quimioprofilaxis (tuberculosis, neumonía por *P. jiroveci*).

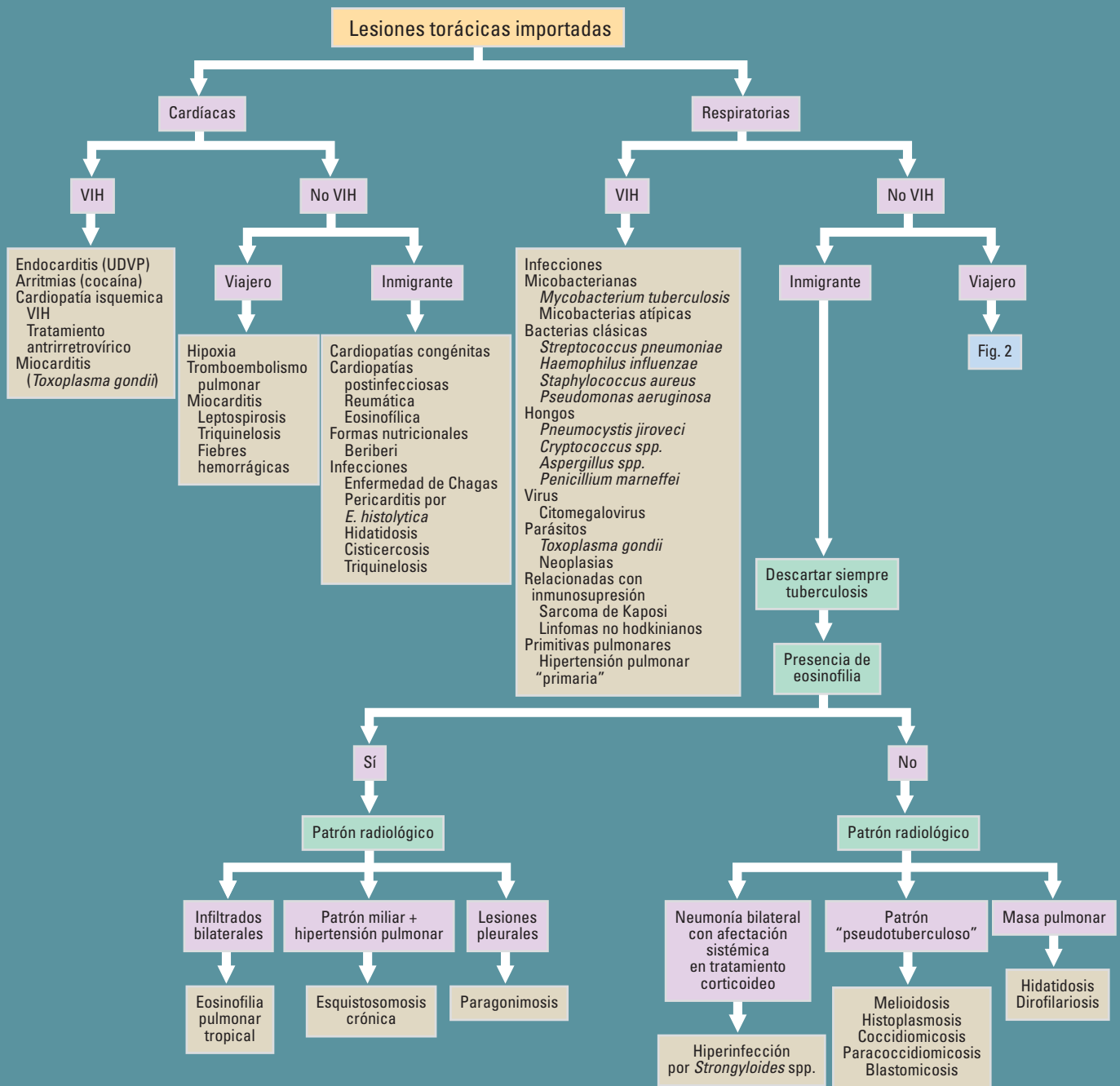


Fig.1. Orientación diagnóstica de las alteraciones cardíacas importadas y de los problemas respiratorios (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] e inmigrantes).

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

Problemas respiratorios en el inmigrante y el viajero de larga estancia

La primera consideración en el diagnóstico de los problemas pulmonares del inmigrante (o el viajero de larga estancia) es la necesidad de incluir en este las mismas posibilidades que en la población autóctona, teniendo en cuenta que en algunos colectivos, por razones laborales, culturales y/o genéticas, procesos ya presentes en nuestro medio (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumoconiosis) pueden tener una prevalencia mayor. Centrándonos en el aspecto de las enfermedades infecciosas, y con independencia de las manifestaciones clínicas o radiológicas, siempre debe pensarse como primera posibilidad diagnóstica en la tuberculosis y descartarla por los métodos habituales. Otras posibilidades diagnósticas se basan en la presencia o ausencia de eosinofilia y el patrón radiológico pulmonar (fig. 1)^{7,8}. Así, la eosinofilia sugerirá una helmintosis (excepto en la hiperinfección por *Strongyloides* spp., en la que desaparece este dato hematológico o en las hidatidosis en las que el quiste está intacto). En este contexto, el patrón radiológico puede sugerir el agente etiológico; la presencia de infiltrados bilaterales sugiere una eosinofilia pulmonar tropical, la asociación de hipertensión pulmonar con patrón miliar una esquistosomosis crónica y la afectación pleural predominante una paragonimosis. En ausencia de eosinofilia, existen algunos patrones radiológicos sugerentes de entidades concretas. Así, la presencia de neumonía bilateral con afectación sistémica en un paciente que ha recibido corticosteroides o está infectado por HTLV-I sugerirá como primera posibilidad una hiperinfección por *Strongyloides* spp. Por otro lado, la existencia de un nódulo o masa pulmonar aislada deberá evocar una hidatidosis o una dirofilariosis. Finalmente, varias infecciones inhabituales en nuestro medio pueden simular una tuberculosis (fibrosis, cavitaciones, etc.), en concreto la melioidosis (producida por *Burkholderia pseudomallei* y formas crónicas de micosis primarias (histoplasmosis, coccidiomicosis, paracoccidiomicosis y blastomicosis). El estudio directo (esputo o líquido pleural) y la serología permitirán el diagnóstico final en estas circunstancias.

Problemas respiratorios en viajeros

Los problemas respiratorios constituyen uno de los cinco síndromes principales en el viajero que regresa (junto a la fiebre sin foco aparente, la diarrea, las lesiones cutáneas y las enfermedades de transmisión sexual). Aunque la incidencia es variable, dependiendo de las series, aproximadamente el 10-20% de los problemas médicos por los que consulta un viajero tienen relación con las estructuras respiratorias.

El análisis de la bibliografía permite realizar algunas observaciones generales^{9,10} (fig. 2). La mayor parte de los problemas respiratorios son de causa infecciosa, aunque no debe olvidarse nunca la posibilidad de un tromboembolismo pulmonar tras viajes prolongados¹¹. Dentro de las infecciones respiratorias, es útil distinguir aquellas en las que se afecta el

tracto respiratorio superior de las que afectan al pulmón y la pleura. Las infecciones de las vías respiratorias altas habitualmente son de causa viral, siendo los principales microorganismos responsables, en orden descendente, los virus de la gripe (clásicos o actuales), seguidos de los rinovirus, adenovirus y virus respiratorio-sincitial. El empleo de técnicas inmuno-cromatográficas y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real ayudan en el diagnóstico, principalmente cuando existen factores de riesgo y posibilidad de tratamiento etiológico (específicamente virus de la gripe A o B). En presencia de afectación parenquimatosa pulmonar con fiebre, es útil considerar tres situaciones: la afectación bilateral pulmonar con criterios de gravedad, la presencia de neumonía sin criterios de gravedad (con o sin eosinofilia) y la afectación subaguda caracterizada principalmente por tos. Probablemente, la situación más preocupante para el clínico es la presencia de fiebre con afectación bilateral pulmonar con criterios de gravedad. En esta situación, además de los agentes habituales causales de neumonía grave, deben incluirse como posibilidades diagnósticas otros microorganismos como *Plasmodium falciparum* (malaria grave), rickettsiosis, fiebre tifoidea, *Leptospira interrogans* (enfermedad de Weil), *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis) y virus, especialmente coronavirus (agentes causales del síndrome agudo respiratorio severo [SARS]) y hantavirus del Nuevo Mundo (especialmente los virus Andes y sin nombre). En esta situación clínica es imprescindible un estudio microbiológico exhaustivo que incluya: frotis sanguíneo, hemocultivos, cultivo de esputo, antígenos urinarios (*Legionella* spp. y *S. pneumoniae*), estudio de orina (campo oscuro) y serología. Una vez obtenidas las muestras, y hasta obtener el diagnóstico definitivo, además de medidas de soporte, el tratamiento empírico debiera incluir a nuestro juicio un tratamiento antimicrobiano que incluya los principales agentes causales. En este sentido, la combinación de tige ciclina y cefepima incluiría a todas las bacterias clásicas e intracelulares responsables de este síndrome. Evidentemente, la detección de *Plasmodium* spp. condicionará un tratamiento específico. La presencia de afectación pulmonar sin criterios de gravedad puede asociarse o no a eosinofilia periférica. En presencia de eosinofilia, las principales posibilidades diagnósticas son el síndrome de Katayama (producido por la respuesta a la infección por *Schistosoma* spp.), el síndrome de Löfller (ocasionado por el paso transpulmonar de geohelminetos, principalmente *Ascaris* spp. y uncinarias), la paragonimosis (relacionada con el consumo de crustáceos) y la forma aguda de dos micosis primarias (coccidiomicosis y paracoccidiomicosis). El estudio microbiológico del esputo y la serología permitirán el diagnóstico final. En ausencia de eosinofilia, los agentes causales de neumonía son similares a los de cualquier neumonía adquirida en la comunidad (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*). Además, debe considerarse siempre la posibilidad de otros dos microorganismos menos frecuentes en la población autóctona: *Legionella pneumophila* (sobre todo en viajes en cruceros o estancia en complejos turísticos) y *Coxiella burnetii* (con mayor frecuencia en viajeros procedentes de África subsahariana). Por último, en el paciente con tos prolongada después del viaje y sin fiebre, la presencia de eosinofilia sugiere las mismas posibilidades

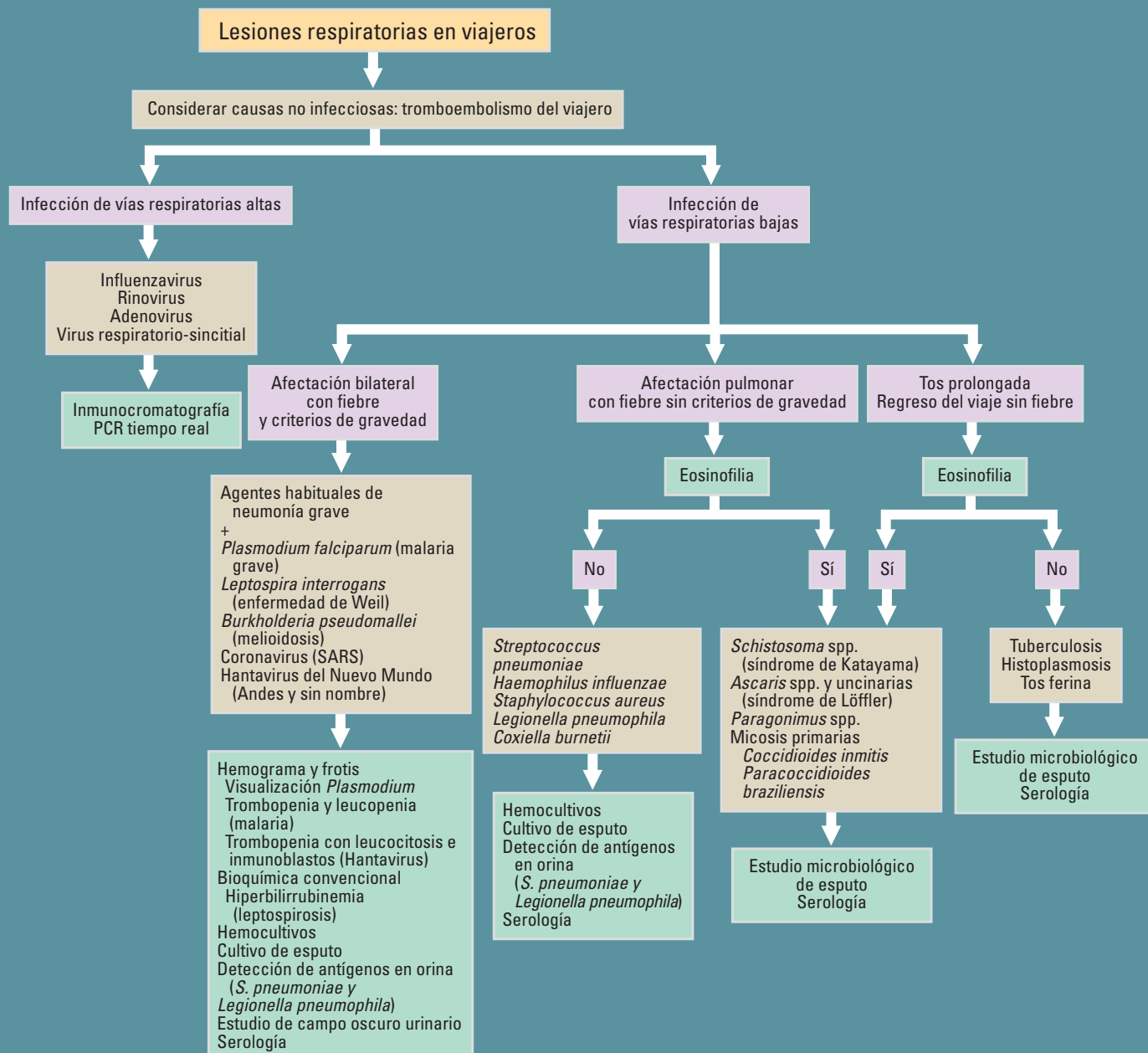


Fig. 2. Orientación diagnóstica de problemas respiratorios en el viajero.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SARS: síndrome agudo respiratorio severo.

diagnósticas mencionadas previamente. En ausencia de eosinofilia, las tres posibilidades diagnósticas que deben incluirse son la tuberculosis, la histoplasmosis (sobre todo si existe el antecedente epidemiológico de estancia en cuevas) y la tosferina (que debe sospecharse en presencia de linfocitosis marcada en el hemograma).

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Sanz-Peláez O, Ángel-Moreno A, Tapia-Martín M, Conde Martel A, Carranza Rodríguez C, Carballo Rastrilla S, et al. Valores de referencia en los datos

de laboratorio habituales en inmigrantes subsaharianos. Importancia en el manejo de las enfermedades infecciosas. *Rev Clin Esp.* 2008;208:386-92.

2. Franco-Paredes C, Roupael N, Méndez J, Folch E, Rodríguez-Morales AJ, Santos JI, et al. Cardiac manifestations of parasitic infections. Part 2: Parasitic myocardial disease. *Clin Cardiol.* 2007;30:218-22.
3. de Pender AM, Winkel KD, Lighthelm RJ. A probable case of Irukandji syndrome in Thailand. *J Travel Med.* 2006;13:240-3.
4. Franco-Paredes C, Roupael N, Méndez J, Folch E, Rodríguez-Morales AJ, Santos JI, et al. Cardiac manifestations of parasitic infections. Part 3: pericardial and miscellaneous cardiopulmonary manifestations. *Clin Cardiol.* 2007;30:277-80.
5. Boyton RJ. Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:203-7.
6. Kanmogne GD. Noninfectious pulmonary complications of HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:208-12.
7. Pérez-Arellano JL, Andrade MA, López-Abán J, Carranza C, Muro A. Helmintos y aparato respiratorio. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:81-91.
8. Pérez-Arellano JL, Carranza C. Infecciones respiratorias importadas: nuevos retos y amenazas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:289-91.
9. Meltzer E, Schwartz E. Travel-related respiratory infections. En: Shwartz E, editor. *Tropical diseases in travelers.* Wiley-Blackwell; 2009. p. 413-26.
10. Gluckman SJ. Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. *Chest.* 2008;116:3-71.
11. Ansari MT, Cheung BM, Qing Huang J, Eklof B, Karlberg JP. Traveler's thrombosis: a systematic review. *J Travel Med.* 2005;12:142-54



Lesiones digestivas y/o esplenomegalia importadas

A. Ángel-Moreno^a, M. Hernández-Cabrera^{b,c}, A. Muro^d y J.L. Pérez-Arellano^{b,c}

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción

El objetivo de este protocolo es la revisión de las principales lesiones importadas del aparato digestivo, a excepción de los síndromes diarreicos tratados previamente. Además, se incluirán por su frecuente asociación con la hepatomegalia las causas importadas de esplenomegalia. En la organización de estos algoritmos se incluirán dos aspectos: la localización anatómica y/o el síndrome clínico (afectación esofágica, hemorragia digestiva, malabsorción, dolor abdominal, masa

en hipocondrio derecho, afectación hepática y/o esplénica) y las causas más probables relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los síndromes característicos de viajeros y aquellos relacionados con la inmigración. Aunque no se señalará de forma explícita, siempre deben considerarse las causas responsables de estos síndromes en la población autóctona, como se ha indicado en todos los protocolos de estas monografías.

Lesiones esofágicas

Las dos manifestaciones clínicas habituales de la afectación esofágica importada son la disfagia y la odinofagia, presentando algunas peculiaridades con respecto a las causas en población autóctona (fig. 1)^{1,2}. Así, en el paciente con infección por el VIH las causas más frecuentes son las infecciosas (principalmente candidosis, infección por citomegalovirus o por herpes simple), siendo otras entidades más raras (úlceras esofágica idiopática, úlceras secundarias a medicación anti-retroviral o reflujo gastroesofágico). La afectación esofágica en el viajero es excepcional, aunque existen casos aislados de infección por *Gnathostoma* spp. o *Trichinella* spp. con afectación esofágica. Finalmente, en el inmigrante, es característica la disfagia en la forma crónica de la enfermedad de Chagas, siendo otras posibilidades diagnósticas la tuberculosis esofágica o las lesiones secundarias a agresión química (corrosivos) o por cuerpos extraños (espinas de pescado). En determinadas áreas geográficas es más frecuente la aparición de carcinoma esofágico. En todos los casos, la endoscopia digestiva, asociada a los estudios microbiológicos e histológicos pertinentes permitirá el diagnóstico final.

Hemorragia digestiva

La presencia de hemorragia digestiva (alta o baja) en el paciente con infección por el VIH debe sugerir, en primer lu-

gar, una infección por *Herpetoviridae* (principalmente citomegalovirus y, de forma menos frecuente, el herpesvirus humano 8 (HHV-8) en relación con un sarcoma de Kaposi)³. Otras posibilidades en este contexto son la angiomatosis bacilar y la lesión mucosal inducida por fármacos. En el viajero e inmigrante, la hemorragia digestiva habitualmente se debe a las mismas causas de este síndrome en la población autóctona (ulcus péptico o varices esofágicas), aunque deben incluirse otras posibilidades (fiebre de los matorrales y síndrome de Mallory-Weiss, por viajes en avión tras una inmersión, en el viajero o infección por *Strongyloides* spp. en el inmigrante)⁴. En la figura 1 se señalan de forma esquemática estas posibilidades.

Dispepsia

La dispepsia en pacientes con infección por el VIH presenta dos características de interés⁵. Por un lado, la presencia de infecciones oportunistas (sobre todo por citomegalovirus) o neoplasias (principalmente linfoma) es baja y lógicamente aparece en pacientes con $< 200 \text{ CD4}/\mu\text{l}$ y, por otro, existe una relación inversa entre la situación inmunológica y la infección por *Helicobacter pylori*. La dispepsia en el viajero que regresa es relativamente frecuente, aunque no existen estudios sobre los principales agentes causales, aunque se asume que son los mismos implicados en la diarrea crónica. En el inmigrante, la infección por *Helicobacter pylori* es la primera posibilidad a considerar como agente etiológico⁶.

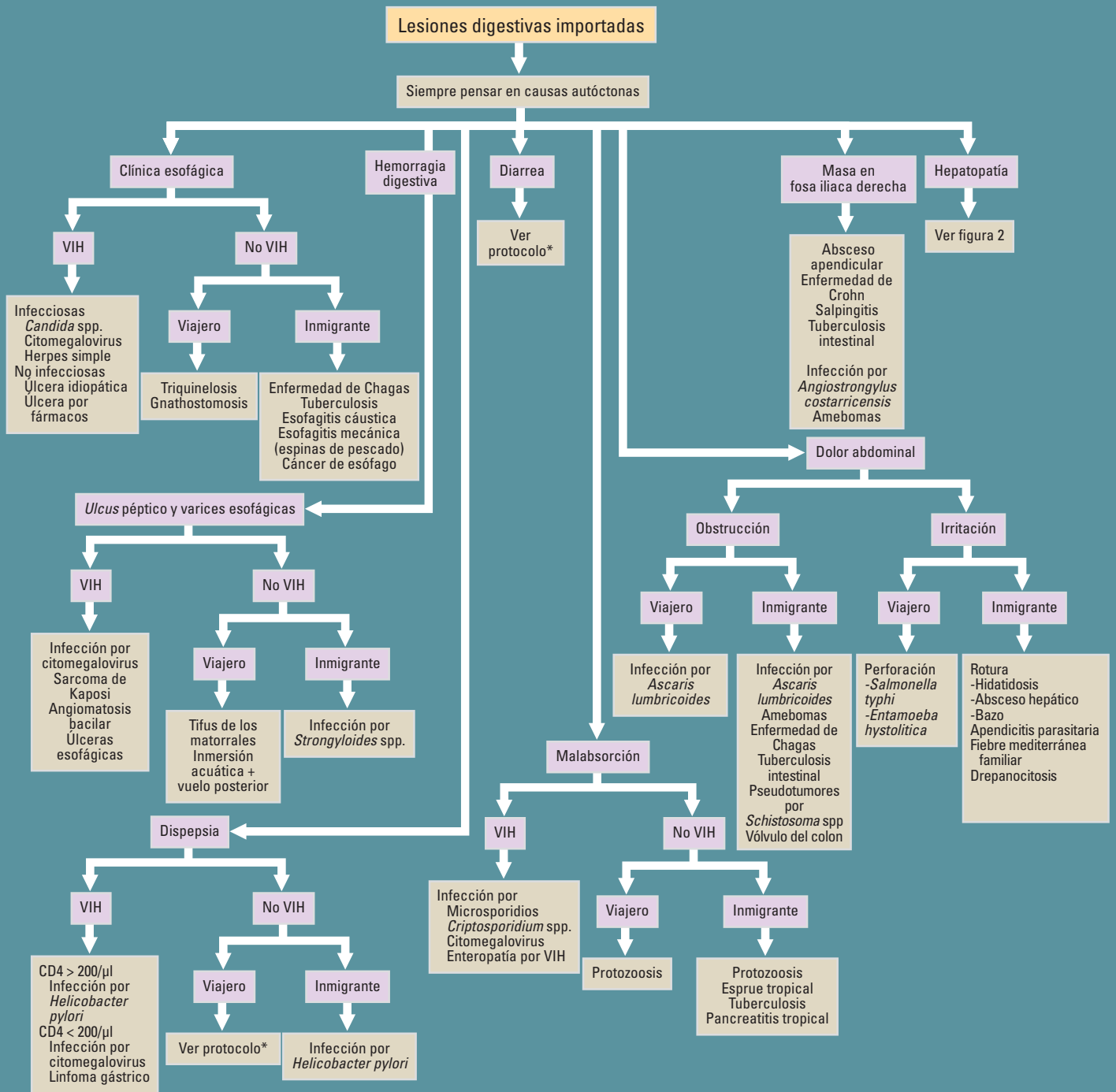


Fig. 1. Orientación diagnóstica en pacientes con afectación digestiva importada.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

*Pinos-Álamo E, Losa-García JE, Muro A, Pérez-Arellano JL. Protocolo de evolución clínica y tratamiento de la diarrea importada. *Medicine*. 2010;10(54):3679-84.

Malabsorción intestinal

La malabsorción intestinal, frecuentemente asociada a esteatorrea, es infrecuente en la actualidad en los pacientes con infección por el VIH, apareciendo en situaciones de inmunodepresión avanzada y siendo sus causas principales algunas infecciones oportunistas y la propia enteropatía producida por el VIH. En el viajero, las principales causas de malabsorción corresponden a protozoosis intestinales (principalmente producidas por *Giardia duodenalis*, *Cyclospora cayentanensis*, *Cryptosporidium* spp. o microsporidios), mientras que en el inmigrante (o viajero de larga estancia) deben incluirse otras posibilidades diagnósticas como el esprue tropical, la tuberculosis intestinal o la pancreatitis tropical (también conocida como pancreatitis crónica calcificante o pancreatitis afro-asiática)^{7,8}.

Dolor abdominal

El dolor abdominal puede ser un síntoma que acompañe a las manifestaciones previamente mencionadas en este protocolo o constituir el dato clínico principal de consulta⁹. En este sentido, tiene interés distinguir el dolor derivado de la obstrucción intestinal del relacionado con la irritación peritoneal. Dentro de las causas obstructivas, en el viajero los agentes causales más frecuentes son los helmintos, particularmente *Ascaris lumbricoides*, mientras que en el inmigrante se añaden otras posibilidades como los amebomas, los pseudotumores producidos en respuesta a la infección por *Schistosoma* spp., la estenosis relacionada con la tuberculosis intestinal, la enfermedad de Chagas (con megacolon) o los vólvulos del colon (en relación con alteraciones de la inervación intestinal). En cuanto a las causas irritativas, en el viajero la causa importada más frecuente son las perforaciones intestinales en el contexto de una fiebre tifoidea o una colitis amebiana. Sin embargo, en el inmigrante las causas más comunes son las roturas de quistes o abscesos hepáticos, la rotura esplénica y las apendicitis relacionadas con la afectación parasitaria (*Ascaris* spp., *Schistosoma* spp., *Entamoeba histolytica*). Además, siempre debe considerarse la posibilidad de problemas no infecciosos como la fiebre mediterránea familiar o las crisis en relación con anemia de células falciformes. En la figura 1 se resumen estas posibilidades.

Masa en fosa ilíaca derecha

Además de las posibilidades etiológicas habituales en nuestro medio (absceso apendicular, enfermedad de Crohn, salpingitis, tuberculosis intestinal), en el inmigrante deben incluirse dos procesos: la infección por *Angiostrongylus costarricensis* (en personas de Centro y Sudamérica) y los amebomas (fig. 1).

Afectación hepática y/o esplénica

El diagnóstico diferencial de las lesiones hepáticas y/o esplénicas importadas es muy amplio, señalándose las principales posibilidades en la figura 2.

En el paciente infectado por el VIH, la afectación hepática/biliar/esplénica habitualmente puede clasificarse en cuatro síndromes diferentes: hepatopatía difusa (principalmente relacionada con virus hepatotropos primarios o toxicidad medicamentosa), lesiones focales hepáticas (micobacterias, peliosis, hiperplasia nodular y más rara vez linfoma no hodgkiniano), colestasis (por *Cryptosporidium* spp., citomegalovirus o *Cyclospora* spp.) y esplenomegalia (causas infecciosas y no infecciosas).

En el viajero no infectado por el VIH las dos manifestaciones principales son la hepatitis/colestasis aguda y la esplenomegalia. La aparición de ictericia en un viajero debe hacer sospechar como primera posibilidad una hepatitis viral aguda (sobre todo por virus A o E de la hepatitis) o una leptospirosis. Otras posibilidades diagnósticas en este contexto son las rickettsiosis, la fiebre tifoidea o paratifoidea y la brucelosis. Finalmente, también en las fiebres hemorrágicas víricas puede aparecer ictericia en relación con el fracaso multiorgánico. La presencia de esplenomegalia (habitualmente asociada a fiebre) debe incluir en el diagnóstico diferencial las siguientes posibilidades: malaria, brucelosis, bartonelosis y rickettsiosis (por ejemplo fiebre Q, tifus murino, tifus de los matorrales).

En el inmigrante o viajero de estancia prolongada, la orientación etiológica se basa en la identificación de tres patrones principales: la presencia de lesiones focales hepáticas, la obstrucción de la vía biliar y la presencia de hepatoesplenomegalia difusa. En este último apartado, el predominio de afectación de cada una de las vísceras y/o la presencia de hipertensión portal limitarán las posibilidades diagnósticas. Las lesiones focales más frecuentes son la hidatidosis, el absceso amebiano, el absceso piogénico y el hepatocarcinoma. La afectación de la vía biliar es muy característica de las trematodosis, principalmente fasciolosis y ocasionalmente por la emigración anormal de *Ascaris* adultos. Otras causas de afectación de la vía biliar son la litiasis de bilirrubinato, en relación con la hemólisis crónica y el colangiocarcinoma, relacionado con la irritación crónica por helmintos. Finalmente, el diagnóstico de la afectación hepatoesplénica difusa puede orientarse atendiendo a la presencia o no de hipertensión portal y, en su ausencia, el predominio de la afectación hepática o esplénica. Las claves para el diagnóstico exacto de estas entidades se indican en otros capítulos de estas monografías.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Wilcox CM, Mönkemüller KE. Diagnosis and management of esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J*. 1998;91:1002-8.
2. Odes HS, Gross J, Lozover T, Vardi H, Krawiec J. Esophageal carcinoma in Indian Jews of southern Israel. An epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:222-7.
3. Chalasani N, Wilcox CM. Gastrointestinal hemorrhage in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS*. 1999;13:343-6.

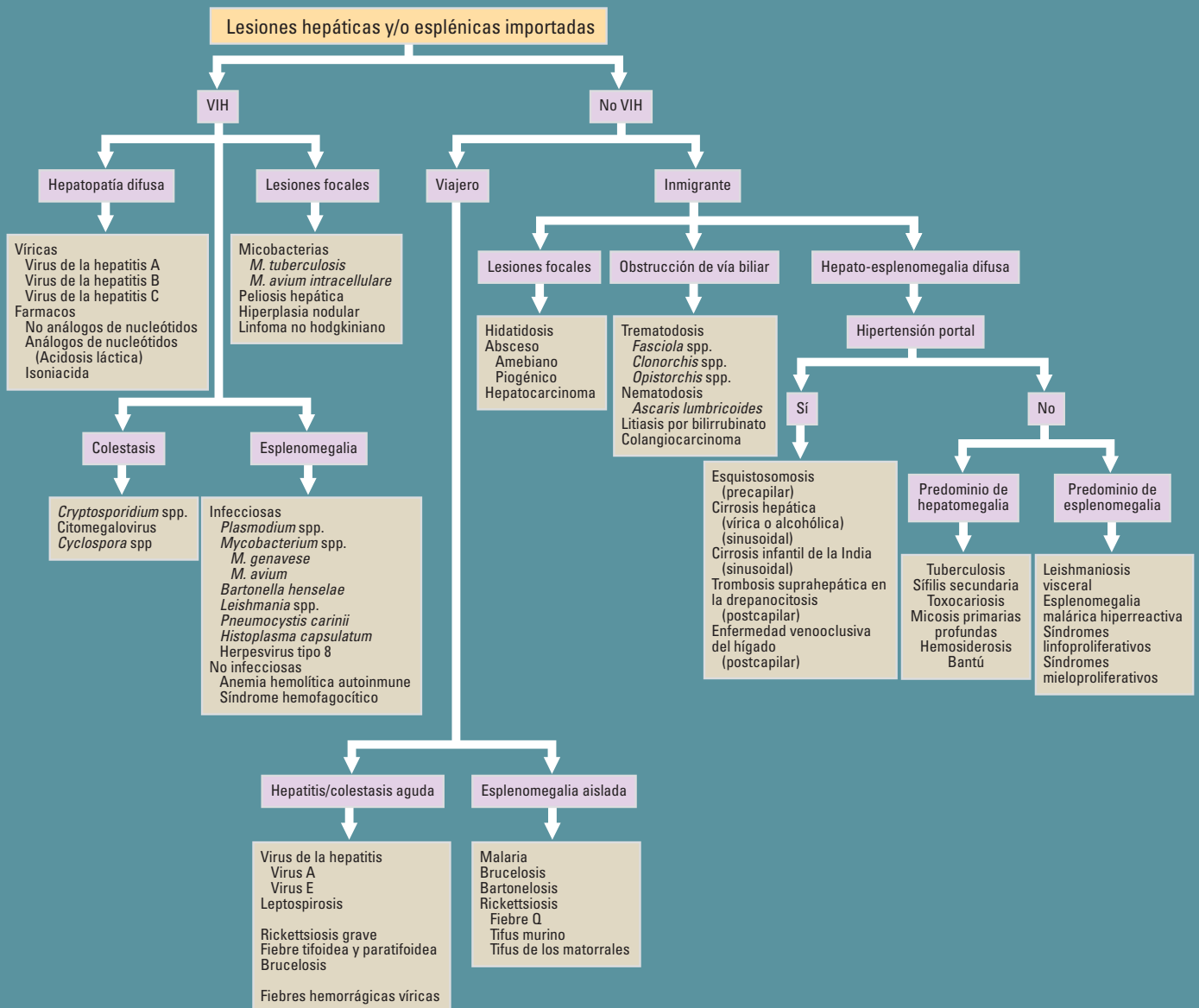


Fig. 2. Orientación diagnóstica en pacientes con hepatoesplenomegalia importada.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4. Bhatt BD, Cappell MS, Smilow PC, Das KM. Recurrent massive upper gastrointestinal hemorrhage due to *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1034-6.
5. Werneck-Silva AL, Prado IB. Dyspepsia in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1712-6.
6. Sanz-Peláez O, Santana-Rodríguez E, Maroto AA, Carranza-Rodríguez C, Pisos-Alamo E, Pérez-Arellano JL. *Helicobacter pylori* and *cagA* seroprevalence in sub-Saharan immigrants recently arrived to Gran Canaria (Spain). *Scand J Infect Dis.* 2008;40:756-8.

7. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Mukhopadhy A. Tropical malabsorption. *Postgrad Med J.* 2006;82:779-87.
8. Tandon RK. Tropical pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42Suppl17:141-7.
9. Hoffman SH. Tropical medicine and the acute abdomen. *Emerg Med Clin North Am.* 1989;7:591-609.
10. Harries JR, Harries AD, Cook GC. *Clinical problems in tropical medicine.* 2.ª ed. WB Saunders; 1998.



Lesiones importadas del sistema nervioso

Y. Aladro-Benito^a, A. Ángel-Moreno^b, A. Muro^c y J.L. Pérez-Arellano^{d,e}

^aServicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. ^cLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España. ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^eDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

Como en la mayor parte de los protocolos de estas monografías, el término enfermedad “importada” hace referencia a aquellos procesos patológicos que se adquieren en lugares donde son más o menos frecuentes y se diagnostican y se tratan en zonas donde no existen o son muy raros. En la práctica, los dos colectivos en los que se describen estas enfermedades son los viajeros internacionales y los inmigrantes. Específicamente, algunas enfermedades neurológicas (neurosífilis, formas cerebrales de malaria) asociadas a movimientos de población aparecen en la literatura desde el descubrimiento de América. La estructura de este capítulo es similar a la del resto de las monografías. Así, deberemos indicar: a) la necesidad de considerar siempre causas frecuentes en la población autóctona; b) incluir en la anamnesis de forma específica los apartados del sistema VISE (destino del Viaje, periodo de Incubación, Signos físicos y Exposición a riesgos específicos); c) emplear de forma ordenada y lógica pruebas complementarias (neuroimagen, estudios del líquido cefalorraquídeo [LCR], biopsias de estructuras del sistema nervioso) y estudios microbiológicos/parasitológicos.

Un aspecto elemental en la evaluación de las lesiones del sistema nervioso es su adecuada definición sindrómica. Así, la definición de meningitis se basa en la presencia de fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinsky), asociados o no a la afectación de pares craneales y raíces nerviosas. La presencia de encefalitis se traduce por la lesión directa del encéfalo, siendo sus manifestaciones características los datos focales (deficitarios o movimientos anormales), la presencia de convulsiones y las alteraciones del nivel y/o contenido de la conciencia. En casos de afectación focal, especialmente en infecciones por helmintos u hongos, la ausencia de fiebre es la norma. Por la proximidad anatómica no es infrecuente la presencia de datos clínicos de afectación meníngea y encefálica (meningoencefalitis). Otros síndromes neurológicos importados incluyen las lesiones medulares (siendo la paraparesia o paraplejía la manifestación más característica) y la afectación del sistema nervioso periférico (afectación aislada o asociada de pares craneales, afectación aislada de raíces, plexos o nervios)

Lesiones neurológicas importadas e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las principales causas de lesión neurológica importadas en el paciente inmigrante con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son similares a las de la población autóctona: toxoplasmosis, criptococosis, linfoma cerebral, tuberculosis, encefalitis por citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva¹. Por ello, el enfoque diagnóstico debe ser similar al de la población autóctona. No obstante, existen algunas diferencias en la afectación neurológica importada en el VIH^{2,3}. Algunas coinfecciones (sífilis o tuberculosis) presentan cuadros clínicos o altera-

ciones de neuroimagen atípicas. La infección por el VIH modifica la frecuencia e intensidad de las infecciones asociadas (en el paciente con infección por el VIH, la malaria cursa con más fiebre, parasitemia más elevada y complicaciones cerebrales, pero disminuye la incidencia de esquistosomosis del sistema nervioso central [SNC]). Modifica las manifestaciones de la infección presente (en el inmunocompetente es poco frecuente la afectación del SNC en la enfermedad de Chagas, cursando como una meningitis, mientras que en el inmunodeprimido por el VIH aparecen lesiones focales). Deben incluirse en el diagnóstico diferencial otros agentes causales no presentes en la población autóctona como HTLV-1, hongos productores de micosis primarias profundas (*Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp., etc.) o parásitos (*Typanosoma cruzi*).

Lesiones neurológicas importadas en viajeros

En el viajero convencional con afectación neurológica pueden distinguirse tres patrones principales: la afectación cerebral (meníngea y/o encefalítica), la lesión medular y la alteración del sistema nervioso periférico (fig. 1)⁴.

Afectación cerebral

En el viajero con afectación cerebral, la presencia de lesiones focales (habitualmente convulsiones) en ausencia de fiebre sugiere principalmente una neurocisticercosis. Sin embargo, la mayor parte de las lesiones cerebrales cursan con fiebre. En este contexto, es obligado descartar tres infecciones en las que ni los estudios de neuroimagen ni el análisis del LCR aportan resultados concluyentes: la malaria cerebral, la tripanosomosis africana y la rabia. La distribución geográfica de las infecciones mencionadas, la exposición a riesgos específicos (picadura de mosquitos o moscas, mordedura de perros o murciélagos) así como algunas pruebas complementarias permitirán sospechar estas enfermedades. En todas estas entidades, de forma característica no se detectan lesiones en la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral y en la resonancia magnética nuclear (RMN) las lesiones son inespecíficas y muy variables dependiendo de la fase de estudio. Una vez descartadas razonablemente estas posibilidades es útil realizar una TAC para observar lesiones ocupantes de espacio (excepcionales en este contexto) y una punción lumbar. Atendiendo a los resultados citológicos pueden identificarse tres patrones: meningoencefalitis neutrofílica, linfocitaria y eosinofílica. En presencia de una elevación de neutrófilos (meningoencefalitis neutrofílica) debe considerarse como primera posibilidad una meningitis bacteriana clásica. Los principales agentes causales de este síndrome son *N. meningitidis* (principalmente en viajeros a La Meca, al “cinturón de la meningitis” en África, desde noviembre a mayo, y al norte de la India), *H. influenzae* y, como en el paciente autóctono, *S. pneumoniae*. El cultivo del LCR y las técnicas de aglutinación permitirán el diagnóstico etiológico. En ausencia de datos diagnósticos, mala evolución clínica y antecedentes epidemiológicos específicos (buceo) deberá considerarse la posibilidad de infección por amebas de vida libre. La meningoencefalitis linfocitaria en el viajero sugiere una infección vírica, aunque siempre debe plantearse como una posibilidad las infecciones tratables como la tuberculosis, la brucelosis o las infecciones por rickettsiales (tifus murino, bartonelosis, etc.). Existen múltiples virus responsables de meningoencefalitis incluidos en 7 familias y 12 géneros, siendo los más frecuentes el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis *West Nile* y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. En todos los casos, el periodo de incubación es inferior a 21 días (la “regla del 21”), por lo que superado este periodo la posibilidad de este diagnóstico es prácticamente nula. La distribución geográfica, el tipo de artrópodo vector y las manifestaciones clínicas específicas (neurológicas y extra-neurológicas) permiten sugerir el agente causal (en la fi-

gura 1 se indican las posibilidades más frecuentes). El diagnóstico etiológico exacto se basa en la serología, estudios moleculares (RT-PCR ya que todos los arbovirus son ARN). Teniendo en cuenta que no existe un tratamiento etiológico específico de estas enfermedades, siempre es preciso descartar y eventualmente tratar la causa de encefalitis vírica más frecuente (herpética). Finalmente, la meningitis eosinofílica sugiere la infección por cuatro tipos de helmintos.

Afectación medular

En el viajero de corta estancia, la mielopatía es poco frecuente, debiendo considerarse principalmente como agente etiológico la infección por *Brucella* spp. y *Angiostrongylus cantonensis*.

Afectación del sistema nervioso periférico

En el viajero adopta dos patrones principales: el síndrome de Guillain-Barré (en relación con gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*) y la parálisis facial (en el contexto de una enfermedad de Lyme o la neurobrucelosis). Excepcionalmente cursan con datos de neuropatía periférica las intoxicaciones relacionadas con la ingesta de toxinas vehiculadas por peces (como la ciguatera⁵) o mariscos.

Lesiones neurológicas importadas en inmigrantes y viajeros de larga estancia

En el inmigrante o viajero de estancia prolongada con afectación neurológica también es útil considerar la topografía de las lesiones y evaluar las causas cosmopolitas de los diferentes síndromes (fig. 2).

Afectación cerebral

La afectación encefálica puede adoptar dos patrones diferentes: una afectación difusa (predominantemente encefalítica o meningítica) y una afectación localizada. La encefalitis difusa aparece principalmente en la tripanosomosis africana (principalmente por *T. brucei gambiense*) y en las enfermedades por priones (sobre todo el kuru). Ambas entidades son excepcionales en la práctica clínica debiendo considerarse otras posibilidades (encefalopatía de Wernicke, etc.). El predominio de la afectación meningítica aparece en la tuberculosis y en las micosis primarias profundas. Las principales lesiones cerebrales focales están relacionadas con diferentes parásitos, principalmente *Taenia solium* (cisticercosis), algunas especies de *Schistosoma* y *Paragonimus*, *Entamoeba histolytica* y *Gnathostoma spinigerum*. Una enfermedad no infecciosa que debe formar parte del diagnóstico diferencial en presencia de manifestaciones focales es la drepanocitosis, debida a la trombosis de los vasos cerebrales.

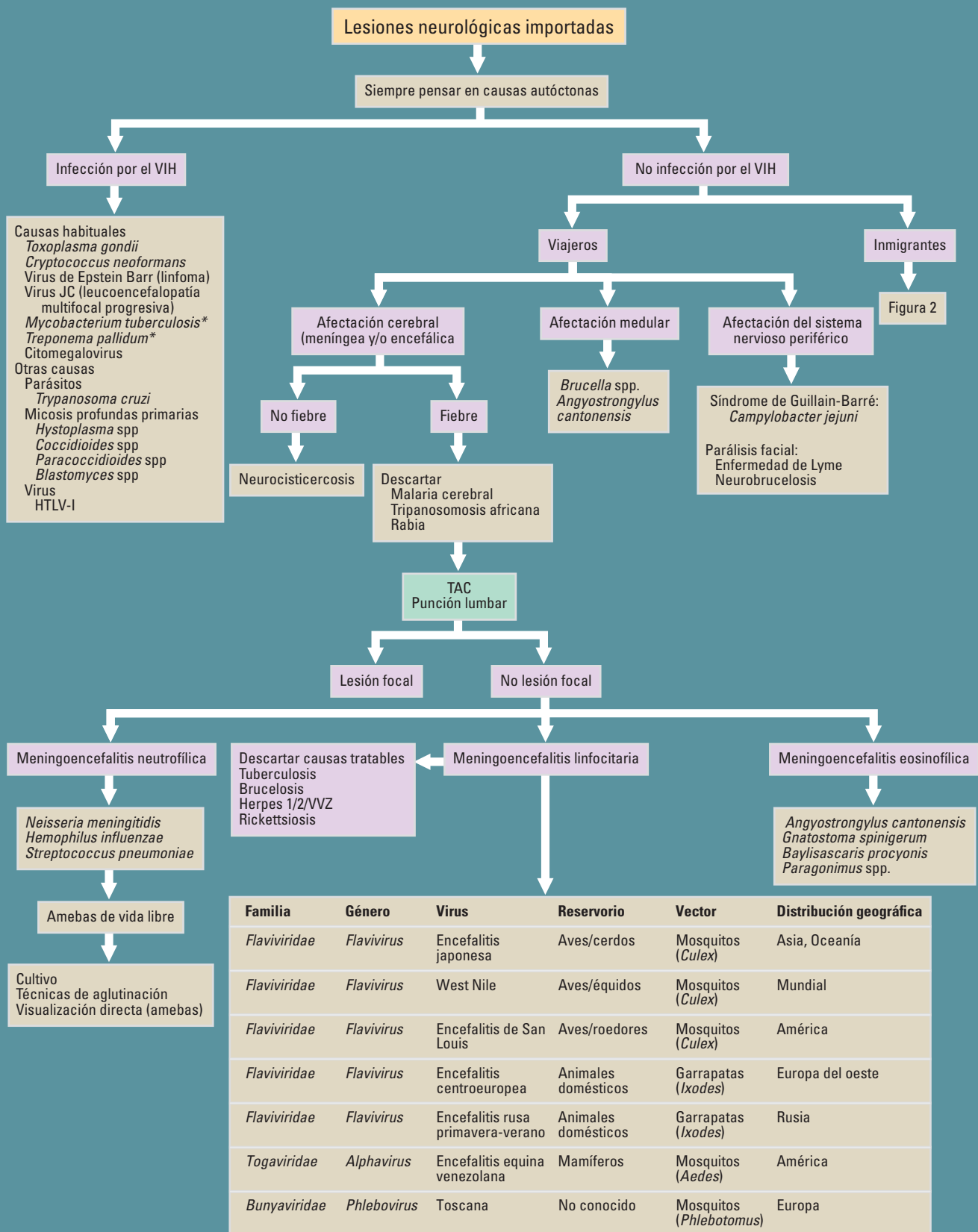
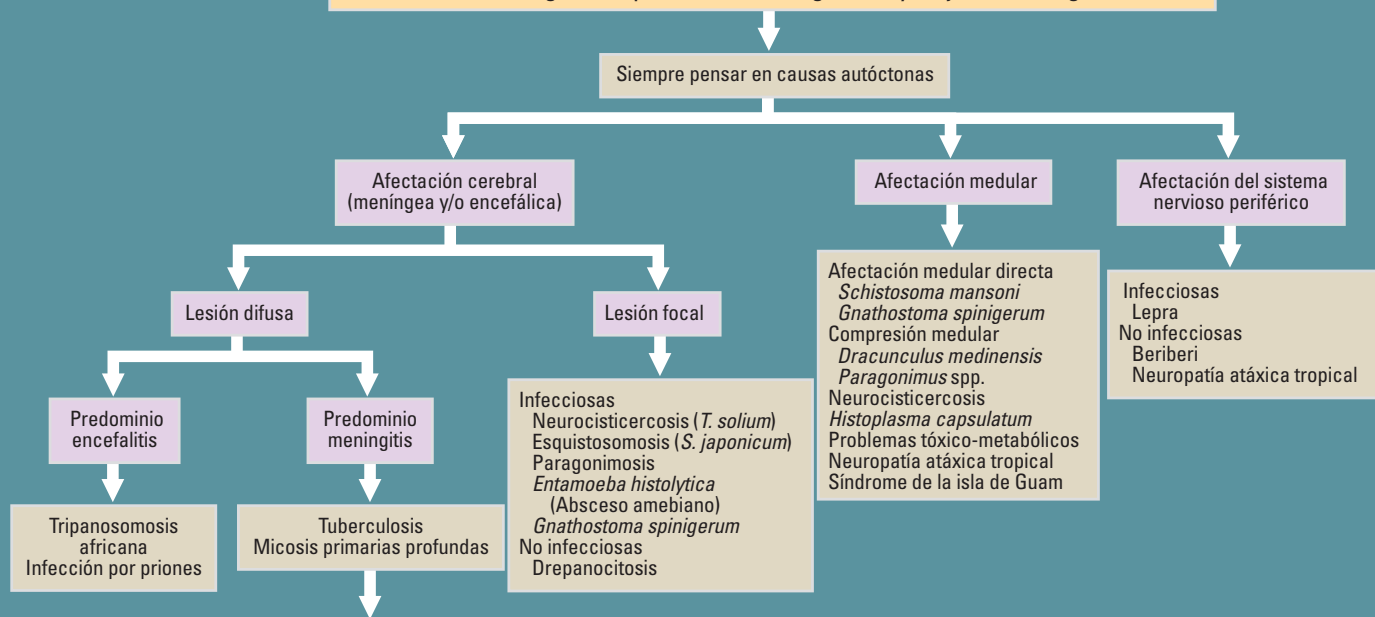


Fig. 1. Lesiones neurológicas importadas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y viajeros.

*Formas atípicas.

TAC: tomografía axial computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Lesiones neurológicas importadas en inmigrantes y viajeros de larga estancia



	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Distribución geográfica	América Cuenca del Mississippi y Ohio (EE.UU.) Río de la Plata (Argentina) Serra do Mar (Brasil) Panamá Cuba Puerto Rico África (variedad duboisii)	América Desierto de Sonora (EE.UU.) Valle de Camayagua (Honduras) Valle de Montagua (Guatemala) Zonas áridas de El Salvador Venezuela El Chaco (Paraguay) Zonas centrales de Argentina	América del Norte Estuarios de los ríos desde Minnesota hasta Mississippi Zonas de Canadá próximas a los Grandes Lagos África Sobre todo Sudáfrica y Túnez Casos esporádicos en el resto del mundo	América tropical continental Desde Méjico hasta Argentina 80% de los casos en Brasil, Colombia y Venezuela
Hábitat	pH bajo, alto contenido en nitrógeno en relación con deyecciones de murciélagos y aves (enfermedad de las cuevas)	Escasas precipitaciones, con temperatura elevada, vegetación semiárida y altitud < 600 m	Suelos templados, húmedos, ricos en residuos orgánicos	Temperatura moderada (20-24 °C), con suelo rico en sustancias orgánicas y pH bajo
Puerta de entrada	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar
Manifestaciones neurológicas	Meningitis crónica (+ frecuente) Lesiones focales	Meningitis crónica (+ frecuente) Lesiones focales	Meningitis crónica (+ frecuente) Lesiones focales	Meningitis crónica Forma pseudotumoral
Otros órganos afectados	Hígado Bazo Médula ósea Adrenales	Hueso Piel	Piel Hueso Aparato genitourinario	Hígado y bazo Médula ósea Ganglios linfáticos Piel
Datos histológicos	Hongos intramacrofágicos	Esférulas con endosporas	Levaduras con gemación de base ancha	Imágenes en "ruedas de timón" o de "Mickey mouse"



Fig. 2. Lesiones neurológicas importadas en inmigrantes y viajeros de larga estancia.

Afectación medular

Las lesiones medulares importadas en inmigrantes pueden corresponder a diferentes mecanismos: la afectación directa de la médula por agentes vivos (por ejemplo, HTLV-1, esquistosomosis por *S. mansoni*, gnathostomosis), la compresión medular por afectación de la columna vertebral

(por ejemplo, dracunculosis, paragonimosis) o algunas alteraciones tóxico/metabólicas. En este último grupo se incluyen dos entidades poco frecuentes pero muy características: la neuropatía atáxica tropical y el complejo de la isla de Guam. La neuropatía atáxica tropical es un cuadro clínico caracterizado por afectación de cordones posteriores (ataxia), cordones laterales (paraparesia espástica), así como

alteraciones del sistema nervioso periférico⁶. Es más frecuente en África subsahariana y Jamaica y se relaciona con el consumo de tapioca, rica en cianuro. El complejo de la isla de Guam se caracteriza por la asociación de esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo y demencia⁷. Este síndrome se ciñe a personas del grupo lingüístico Chamorro y se ha relacionado con la ingestión de una toxina (ss-N-metilamino-L-alanina [BMAA]) producida por cianobacterias.

Afectación del sistema nervioso periférico

En inmigrantes el proceso más característico es la lepra, tanto en la forma lepromatosa (como polineuropatía sensitivo-motora simétrica y distal) como en la forma tuberculoides (hipertrofia de los troncos nerviosos, anestesia, alteraciones tróficas, parálisis y dolores locales). Otras causas de afectación del sistema nervioso periférico son las nutricionales como el beriberi o en el contexto de la neuropatía atáxica tropical.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ✓ Manzardo C, del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005; 11Suppl3:72-82.
2. ✓ ●● Walker M, Kublin JG, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts: malaria, microsporidiosis, leishmaniasis, and African trypanosomiasis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:115-25.
3. ✓ ●● Walker M, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1005-15.
4. ✓ Han MH, Zunt JR. Neurologic aspects of infections in international travelers. *Neurologist.* 2005;11:30-44.
5. Pérez-Arellano JL, Luzardo OP, Pérez Brito A, Hernández Cabrera M, Zumbado M, Carranza C, et al. Ciguatera fish poisoning, Canary Islands. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1981-2.
6. ✓ García HH, Modi M. Helminthic parasites and seizures. *Epilepsia.* 2008;49Suppl6:25-32.
7. ✓ Vyas KJ, Weiss JH. BMAA-an unusual cyanobacterial neurotoxin. *Amyotroph lateral scler.* 2009;10Suppl2:50-5.



Enfermedades de transmisión sexual importadas

J. Rodríguez López^a, P. Melwani^a, O. Sanz Peláez^b y J.L. Pérez-Arellano^{c,d}

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr Negrín. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Introducción

Se denominan enfermedades o infecciones de transmisión sexual (ETS o ITS) aquellas enfermedades infecciosas en las que los agentes biológicos implicados son transmitidos por los diversos tipos de relación sexual. Actualmente se conocen más de 25 microorganismos potencialmente responsables, aunque no todos ellos se adquieren exclusivamente por esta vía. Suponen en todo el mundo un importante problema sanitario por la morbilidad que generan y su difícil control. En países con escasos recursos sanitarios, la prevalencia de ETS bacterianas clásicas (sífilis, gonococia) es elevada y fuente de secuelas graves. Sin embargo, en los países desarrollados es más preocupante la situación de las ETS de etiología vírica (virus del herpes simple, papilomavirus humano) sin posibilidad de tratamiento causal. Durante la última década se asiste en los países de nuestro entorno a un resurgimiento de ETS aparentemente controladas. Este hecho se ha atribuido a una relajación de las conductas sexuales seguras, derivada quizás de una falsa sensación de control de la infección por el VIH, así como de una disminución en la eficacia de las distintas intervenciones sanitarias.

Cada año se producen millones de desplazamientos internacionales por diferentes motivos (turismo, laborales, migración), alcanzando en las últimas décadas niveles sin precedentes gracias a la accesibilidad del transporte aéreo a

amplios sectores de la población. Los determinantes del comportamiento sexual son complejos, y el hecho de viajar no supone en sí mismo un riesgo para la adquisición de ETS; sin embargo, algunos viajeros pueden tener un mayor riesgo relativo en virtud de una desinhibición situacional de la conducta sexual (lejanía, oferta de ocio, escenarios exóticos, anonimato) o de la interacción con determinados grupos de transmisores eficientes^{1,2}. Este riesgo puede ser prácticamente eliminado evitando el contacto sexual con penetración (vaginal, anal, oral) especialmente con personas con una elevada tasa de cambio de pareja sexual (como las prostitutas) o usuarios de drogas vía parenteral; o bien reducido mediante el uso de métodos de barrera. Sin embargo, el riesgo es con frecuencia subestimado o desconocido, en parte debido a las deficiencias y dificultades en el establecimiento de políticas sanitarias preventivas y de control.

En este protocolo revisaremos exclusivamente las ETS con manifestaciones cutáneas y el abordaje diagnóstico será diferente al de los otros protocolos de estas monografías, no diferenciando entre inmigrantes y viajeros, ya que no existen aspectos relevantes en esta distinción. El enfoque será predominantemente clínico, basándose en las manifestaciones cutáneo-mucosas predominantes³.

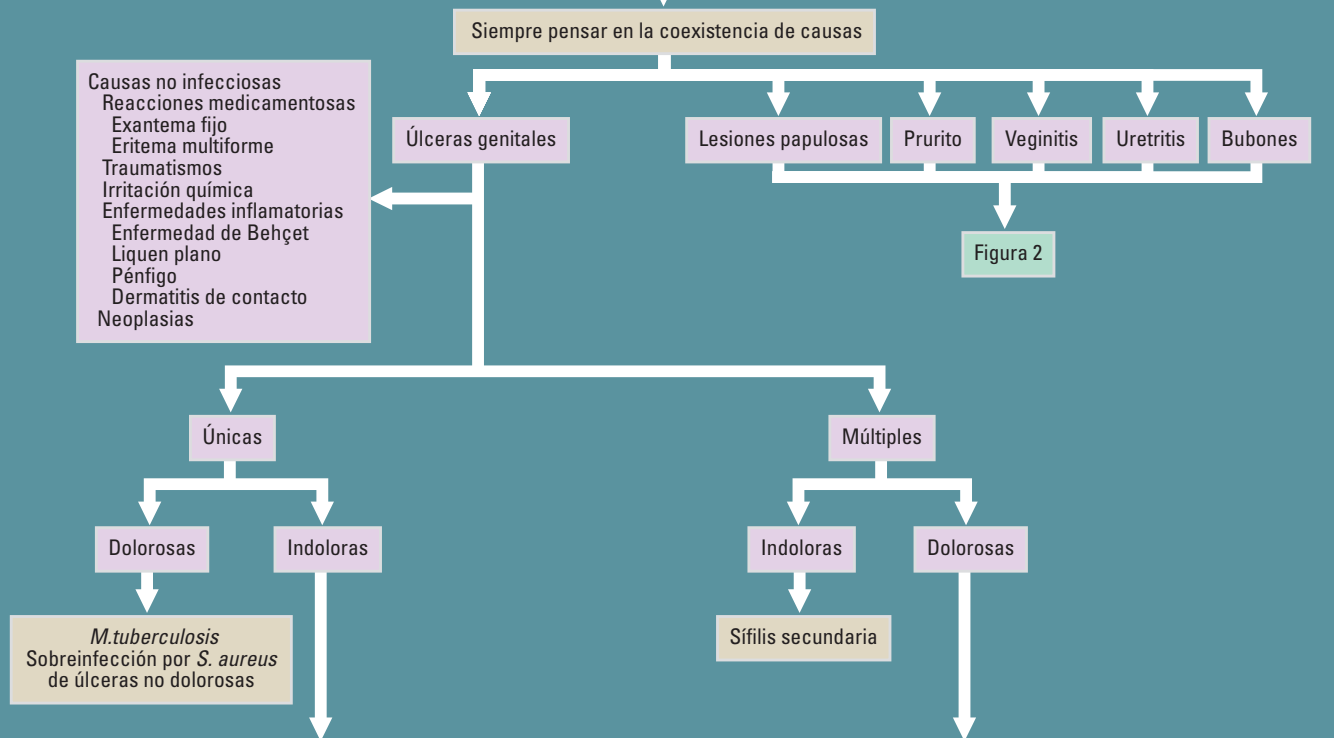
Enfermedades de transmisión sexual que cursan con úlcera genital

La ulceración genital es una manifestación cardinal o destacada de algunas ETS, que deben considerarse siempre en el diagnóstico diferencial junto a otras causas no venéreas (fig. 1).

En lo que respecta a las ETS que cursan con úlcera genital debemos indicar algunas ideas generales. La etiología herpética predomina en los países desarrollados, mientras que *Haemophilus ducreyi* (chancroide) es la prin-

cipal causa en países poco desarrollados de áreas tropicales. La sífilis es la segunda causa en todos los ámbitos. Las lesiones ulcerosas pueden pasar inadvertidas si producen escasos síntomas y, por otro lado, determinadas prácticas sexuales pueden determinar localizaciones extragenitales. Las manifestaciones típicas o clásicas no siempre se reproducen en la práctica clínica, por lo que el diagnóstico basado exclusivamente en datos clínicos conlleva un alto grado de error, especialmente si se considera que la coinfección es relativamente frecuente. Se estima que hasta en un 20% de las úlceras genitales no es posible en el diagnóstico etiológico.

Enfermedades de transmisión sexual importadas



	Linfogranuloma venéreo	Granuloma inguinal	Sífilis primaria	Herpes genital	Chancroide
Agente causal	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Klebsiella granulomatis</i>	<i>Treponema pallidum</i>	VHS tipo II (90%) VHS tipo I (10%)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Distribución geográfica	África, India, Sudamérica y el Caribe	Mundial excepto Europa y Norteamérica	Cosmopolita	Cosmopolita	Áreas tropicales y subtropicales de África, Asia y Sudamérica
Incubación	1-2 semanas	1-4 semanas	2-4 semanas	2-7 días	3-7 días
Lesión inicial	Pápula	Pápula	Pápula	Vesícula	Pápula
Nº lesiones	Única	Única (rara vez múltiple)	Única (rara vez múltiple)	Múltiples	Múltiples
Úlcera	Superficial y transitoria	Nítida o irregular Fondo carnososo y friable	Nítida, regular de fondo limpio y borde indurado (chancro duro)	Superficiales, confluentes con borde inflamatorio	Irregulares, inflamatoria de fondo sucio y no indurada (chancro blando)
Dolor	No habitualmente	No habitualmente	No	Sí	Sí
Adenopatía inguinal	Múltiples, dolorosos unilaterales (signo de la cuerda) y fistulosos	No	Único, no dolorosos ni supurativos	Bilaterales, pequeñas y dolorosas	Unilateral, dolorosa y supurativa
Síntomas generales	Frecuentes Complicaciones (fistulas y proctocolitis)	Excepcionales	Excepcionales	Frecuentes	Raros
Diagnóstico definitivo	Técnicas de biología molecular	Visualización de cuerpos de Donovan intramacrofágicos	Estudio campo oscuro Serología	Inmunofluorescencia directa Cultivo viral	Cultivo en medios especiales



Fig. 1. Enfermedades de transmisión sexual importadas-I. Lesiones ulcerosas.

VHS: virus del herpes simple.

Un enfoque práctico en presencia de úlceras genitales es distinguir entre lesiones únicas y múltiples, considerando además la existencia de dolor local o no. Las formas menos frecuentes de úlcera genital corresponden a las lesiones únicas dolorosas (tuberculosis o sobreinfección estafilocócica de lesiones no dolorosas) y a las lesiones múltiples no dolorosas (sífilis secundaria). En la figura 1 se indican los cinco agentes causales principales de úlcera genital. Entre ellos se incluyen dos agentes cosmopolitas (*Treponema pallidum* y virus herpes simple) y tres bacterias más habituales en áreas tropicales y subtropicales: *Chlamydia trachomatis*, responsable del linfogranuloma venéreo⁴; *Klebsiella granulomatis*, agente causal del granuloma inguinal⁵ y *Hemophilus ducreyi*, que ocasiona el chancroide⁶. En estas últimas entidades deben destacarse dos hechos: a) desde inicios del siglo XXI se ha descrito un cuadro clínico de linfogranuloma venéreo peculiar en varones homosexuales promiscuos de diversos países de Europa occidental, frecuentemente coinfectados por el VIH, esta forma cursa como una proctocolitis aguda y se asocia a la serovariente L2 y b) existe dificultad para el diagnóstico del granuloma inguinal en áreas no endémicas, confundiendo con una sífilis primaria.

En la figura 1 se incluye el período de incubación (semanas en las ETS que cursan con úlceras indoloras, días en las dolorosas), el tipo y número de lesiones iniciales, las características morfológicas de las úlceras y la presencia y características de las adenopatías asociadas. Desde un punto de vista diagnóstico, aunque se han descrito múltiples técnicas en la literatura, muy pocas tienen utilidad real en la práctica clínica: serología en la sífilis, cultivo viral e inmunofluorescencia directa en la infección herpética, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el linfogranuloma venéreo, visualización de cuerpos de Donovan en el granuloma inguinal y cultivo en medios especiales en el chancroide.

Enfermedades de transmisión sexual que cursan con lesiones papulosas

Las dos principales ETS que cursan con lesiones papulosas son los condilomas acuminados y los *molluscum contagiosum* (fig. 2).

La causa de los condilomas acuminados, una ETS de distribución cosmopolita, es el virus del papiloma humano (VPH). Existen múltiples genotipos, 40 de los cuales muestran tropismo por epitelios mucosos y zona anogenital⁷. La infección es muy prevalente en mujeres y hombres en edad reproductiva y puede considerarse actualmente la ETS más frecuente. Además de esta forma clínica, la mayoría de las infecciones por el VPH son subclínicas o latentes –demostrables por cambios citológicos o por técnicas de biología molecular (PCR)– y de curso autolimitado. La importancia de la infección genital por el VPH estriba en la existencia de una clara relación epidemiológica entre determinados tipos de VPH de alto riesgo (especialmente 16 y 18) y el desarrollo de carcinoma de cérvix y, posiblemente, de otras neoplasias anogenitales (vulva, vagina, pene, ano). Los condilomas se

asocian mayoritariamente con genotipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11), aunque es frecuente la coinfección con formas asintomáticas o subclínicas. Tras un período de incubación de uno a seis meses, se inician como pápulas rosadas o pigmentadas, carnosas, de superficie rugosa, que confluyen formando masas exofíticas y mamelonadas. Asientan en áreas genitales húmedas, pubis, piel perianal y ano. Los condilomas vulvares pueden acompañarse de lesiones en cérvix y los perianales de lesiones anorrectales, lo cual debe orientar al clínico a indicar las oportunas exploraciones.

El diagnóstico es clínico. La aplicación de ácido acético al 3-5% puede hacer visibles las lesiones incipientes o planas. Se realizará biopsia en las lesiones de aspecto y evolución atípicos o de gran tamaño, con potencial malignización (condilomatosis gigante de Buschke-Lowenstein).

El *molluscum contagiosum* es una infección de distribución mundial, causada por un poxvirus⁸. En los adultos es habitual la localización genital y abdominal inferior, generalmente por transmisión sexual. Clínicamente cursa con pequeñas pápulas (2-5 mm), abovedadas, de color blanco perlado o rosado, con una umbilicación central a través de la cual se puede extraer un material espeso, rico en partículas virales. A menudo se observan agrupadas, por autoinoculación. Las lesiones suelen resolverse espontáneamente en el transcurso de un año. El diagnóstico es básicamente clínico y puede confirmarse mediante biopsia en los casos dudosos.

Enfermedades de transmisión sexual que cursan con prurito

Las dos principales ETS que cursan con prurito son la escabiosis y la pediculosis pubis (fig. 2).

Vaginitis

El término vaginitis indica la presencia de inflamación de la mucosa vaginal que, por lo general, suele acompañarse de un aumento en la secreción de la misma (leucorrea)⁹. Las tres formas clínicas de vaginitis son la vaginosis bacteriana, la vaginitis candidótica y la vaginitis por *Trichomonas vaginalis*. De las infecciones que causan vaginitis, únicamente la tricomonosis se considera una ETS. La vaginosis bacteriana constituye realmente un desequilibrio del ecosistema microbiológico vaginal, con sustitución de la flora sana, donde predominan los *Lactobacillus* spp., por una flora con concentraciones elevadas de bacterias anaerobias (*Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., etc.), *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*. Puede ocurrir en mujeres sin actividad sexual previa y su tasa de recidiva no se modifica con el tratamiento de las parejas sexuales. La vaginosis bacteriana es la causa más frecuente de síndrome vaginal. Abunda en determinadas áreas de África, donde constituye hasta el 60% de las mujeres con leucorrea. En mujeres con varios episodios anuales, deben investigarse los posibles factores favorecedores, como el uso de duchas vaginales. De forma similar, *Candida albicans*, responsable de la mayoría de las vulvovaginitis

Enfermedades de transmisión sexual importadas no ulcerativas

Siempre pensar en la coexistencia de causas

Lesiones papulosas

Condilomas acuminados
Molluscum contagiosum

Vaginitis

Prurito

Sarcoptes scabiei
Phthirus pubis

Uretritis

Bubones

ETS

Sífilis
Linfogranuloma venéreo
Chancroide

No ETS

Filariasis linfática
Infecciones EEII
Peste

	Vaginosis bacteriana	Tricomonosis	Candidosis vulvovaginal
Secreción	Fluida, grisácea, olor a pescado	Fluida, verdosa o amarillenta, espumosa con ligero olor a pescado	Espesa y blanquecina con aspecto de requesón. Escaso olor
Exploración vaginal	Eritema vulvo-vaginal mínimo o nulo	Eritema vulvo-vaginal	Eritema vulvo-vaginal Inflamación de la mucosa
Exploración cervical	Normal	Eritema exocervical Cérvix en frambuesa (hemorragias puntiformes)	Ocasional eritema ectocervical
Frotis vaginal	Células clave Escasos neutrófilos	Visualización de trofozoitos. Muchos neutrófilos	Levaduras ramificadas Pseudohifas. Pocos neutrófilos
KOH	Olor a pescado	Intensificación olor a pescado en algunos casos	Mejora visualización de levaduras

	Uretritis gonocócica	Uretritis no gonocócica
Etiología	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> (30-50%) <i>Ureaplasma urealyticum</i> (30%)
Incubación	2-7 días	2-3 semanas
Clínica	Inicio brusco Disuria habitual Exudado abundante purulento	Inicio gradual Disuria ocasional Exudado escaso mucoso o mucopurulento
Complicaciones	Locales: prostatitis, epididimitis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) Sistémicas: lesiones cutáneas acrales, tenosinovitis, artritis, endocarditis, meningitis	Síndrome de Reiter: uretritis, conjuntivitis, oligoartritis, lesiones psoriasiformes, balanitis circinada
Diagnóstico	Tinción de Gram Específico Cultivo Prueba de hibridación de ácidos nucleicos (PCR)	<i>Chlamydia trachomatis</i> Detección mediante inmunofluorescencia directa o EIA Prueba de amplificación de ácidos nucleicos



PROTOSCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 2. Enfermedades de transmisión sexual importadas-II. Otras lesiones.

EEII: extremidades inferiores; EIA: enzimoimmunoanálisis; ETS: enfermedades de transmisión sexual; KOH: hidróxido potásico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

candidósicas, puede estar presente como comensal, formando parte de la flora vaginal normal. La candidosis vaginal suele asociar vulvitis. Se origina habitualmente por cepas propias de cada paciente, aunque la transmisión sexual es posible. En pacientes con factores predisponentes (diabetes no controlada, enfermedades debilitantes, inmunodepresión, embarazo) se producen formas más graves o recurrentes, con frecuencia de difícil manejo.

En la figura 2 se resume el diagnóstico diferencial de las vaginitis. El cuadro clínico es inespecífico e incluye secreción blanco-amarillenta, con o sin mal olor, disuria externa, prurito urente vulvo-vaginal y dispareunia. La exploración clínica puede sugerir el agente etiológico, si bien debe acompañarse del examen en fresco y con KOH

de un frotis vaginal, en busca de polimorfonucleares neutrófilos, células clave (propias de la vaginosis bacteriana) y *Trichomonas* móviles; la observación de pseudohifas y levaduras ramificadas orientarían el diagnóstico hacia un origen candidósico.

Uretritis

La uretritis es un síndrome caracterizado por secreción uretral mucopurulenta y disuria, siendo su causa infecciosa en la mayoría de los casos¹⁰. Se clasifican en: uretritis gonocócicas, uretritis no gonocócicas (UNG) y uretritis postgonocócicas (persistencia de uretritis tras un tratamiento correcto para el

gonococo). Las UNG se deben principalmente a *Chlamydia trachomatis* serotipos D-K (30-50%) y, en menor medida, a *Ureaplasma urealyticum* y otros patógenos (*Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex virus*, *Haemophilus*, *C. albicans*, *Adenovirus*).

El diagnóstico sindrómico de uretritis se establece en pacientes con secreción uretral (purulenta, mucopurulenta o mucoide), mediante la visualización (tinción de Gram) de 5 o más polimorfonucleares (PMN) por campo (1.000 x) en una muestra del exudado obtenida antes de la primera micción matutina. En pacientes sin secreción uretral se hará en el sedimento de los primeros 5-10 ml de la primera micción matutina. Las diferencias principales entre las uretritis gonocócicas y no gonocócicas se indican en la figura 2.

Adenopatías inguinales (bubones)

En la figura 2 se indican las principales causas de adenopatías inguinales, relacionadas o no con las ETS.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Memish Z, Osoba A. International travel and sexually transmitted diseases. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4:86-93.
2. Croughs M, Van Gompel A, de Boer E. Sexual risk behavior of travellers who consulted a pretravel clinic. *J Travel Med.* 2008;15:6-12.
3. Bosu W. Syndromic management of sexually transmitted diseases: is it rational or scientific? *Trop Med Int Health.* 1999;4:114-19.
4. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:57-66.
5. Velho PENE, Souza EM, Belda Junior W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis* 2008;12:521-5.
6. Alfa M. The laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16:31-4.
7. ● Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin.* 2006;24:157-6.
8. Bikowski JB Jr. *Molluscum contagiosum*: the need for physician intervention and new treatment options. *Cutis.* 2004;73:202-6.
9. ● Biggs WS, Williams RM. Common gynecologic infections. *Prim Care.* 2009;36:33-51.
10. ● Kodner C. Sexually transmitted infections in men. *Prim Care.* 2003;30:173-91.



Otras enfermedades importadas

J.L. Pérez-Arellano^{a,b}, A. García Mingo^c, M. Delgado Yagüe^d y A. Francés Urmeneta^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^bDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^cServicio de Medicina Interna II. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

Introducción

En este último protocolo de estas monografías se incluyen otros problemas importados no incluidos en otros apartados. Específicamente se considerarán las lesiones

nefrourológicas, reumatológicas, oftalmológicas y otorrinolaringológicas.

Problemas nefrourológicos importados

El enfoque diagnóstico ante un paciente con manifestaciones urinarias sigue el mismo patrón empleado en otros síndromes clínicos. Siempre deberán considerarse las mismas causas que en la población autóctona y posteriormente evaluar la existencia de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (figura 1). En el paciente con infección por el VIH deberán considerarse como agentes causales de lesión renal¹; los fármacos utilizados en el tratamiento antirretroviral (particularmente tenofovir) o en la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas (cotrimoxazol, cidofovir...); el desarrollo de crioglobulinemia mixta (en casos de coinfección por virus C de la hepatitis); la nefropatía por heroína con impurezas y la nefropatía por el VIH (inducida directamente por el VIH en personas de raza negra que cursa con un síndrome nefrótico que progresa rápidamente a insuficiencia renal crónica). En ausencia de infección por el VIH, cabe distinguir entre los problemas del viajero y del inmigrante². Las principales lesiones urinarias en el viajero afectan al riñón y cursan de forma aguda. Las causas más importantes y frecuentes son infecciosas como la malaria, la diarrea (especialmente el cólera) y la leptospirosis, todas ellas graves, algunas rickettsiosis (por ejemplo el tifus murino), el síndrome hemolítico-urémico (tras la infección por *Shigella* spp.) o las fiebres hemorrágicas víricas (particularmente las producidas por *Hantavirus*). Dentro de las causas no infecciosas, es preciso destacar la presencia de crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa desencadenadas tras la administración de fármacos (por ejemplo, primaquina o sulfamidas). En el inmigrante o viajero con estancia prolongada las lesiones del aparato urinario pueden afectar al riñón o a las vías urinarias. En el caso de las nefropatías pueden distinguirse tres tipos de agentes causa-

les: infecciosos³ (fig. 1), que ocasionan lesiones glomerulares sobre todo de tipo membranoproliferativo⁴; tóxicos (intoxicación por mercurio usado en cremas cosméticas) y vasculares (drepanocitosis, en las que inicialmente aparece hipostenuria y que se pueden complicar con infartos renales, nefritis intersticial y necrosis papilar). Los dos agentes principales que afectan a las vías urinarias son *S. haematobium* y las filarosis linfáticas.

Problemas oftalmológicos importados

Las lesiones de las estructuras oculares importadas son frecuentes, principalmente en inmigrantes o viajeros de larga estancia (fig. 1). Por el contrario, en viajeros, la afectación oftalmológica es menos frecuente, siendo el principal problema la conjuntivitis o queratoconjuntivitis. La etiología más frecuente de las mismas son los virus, que pueden ocasionar lesión ocular aislada (adenovirus o enterovirus) o en el contexto de una enfermedad sistémica (por ejemplo, dengue, fiebre papataci o fiebre del valle del Rift). Debemos señalar que en la fiebre del valle del Rift además de la afectación conjuntival es usual la retinitis que con frecuencia conduce a la ceguera. Otros agentes causales son infecciones bacterias (por ejemplo leptospirosis o rickettsiosis) o parásitos (amebas de vida libre y miasis).

En inmigrantes, los agentes etiológicos son muy variados. De forma global, las principales causas de afectación ocular son el tracoma⁵, la oncocercosis y la avitaminosis A. Entre los mecanismos etiológicos se incluyen:

1. Agresión físico-química, responsable de dos alteraciones frecuentes: las manchas marrones conjuntivales (que se atribuyen a la irritación prolongada por polvo y sol, así como a la acumulación de pigmento malárico) y *pterygium* conjuntival.

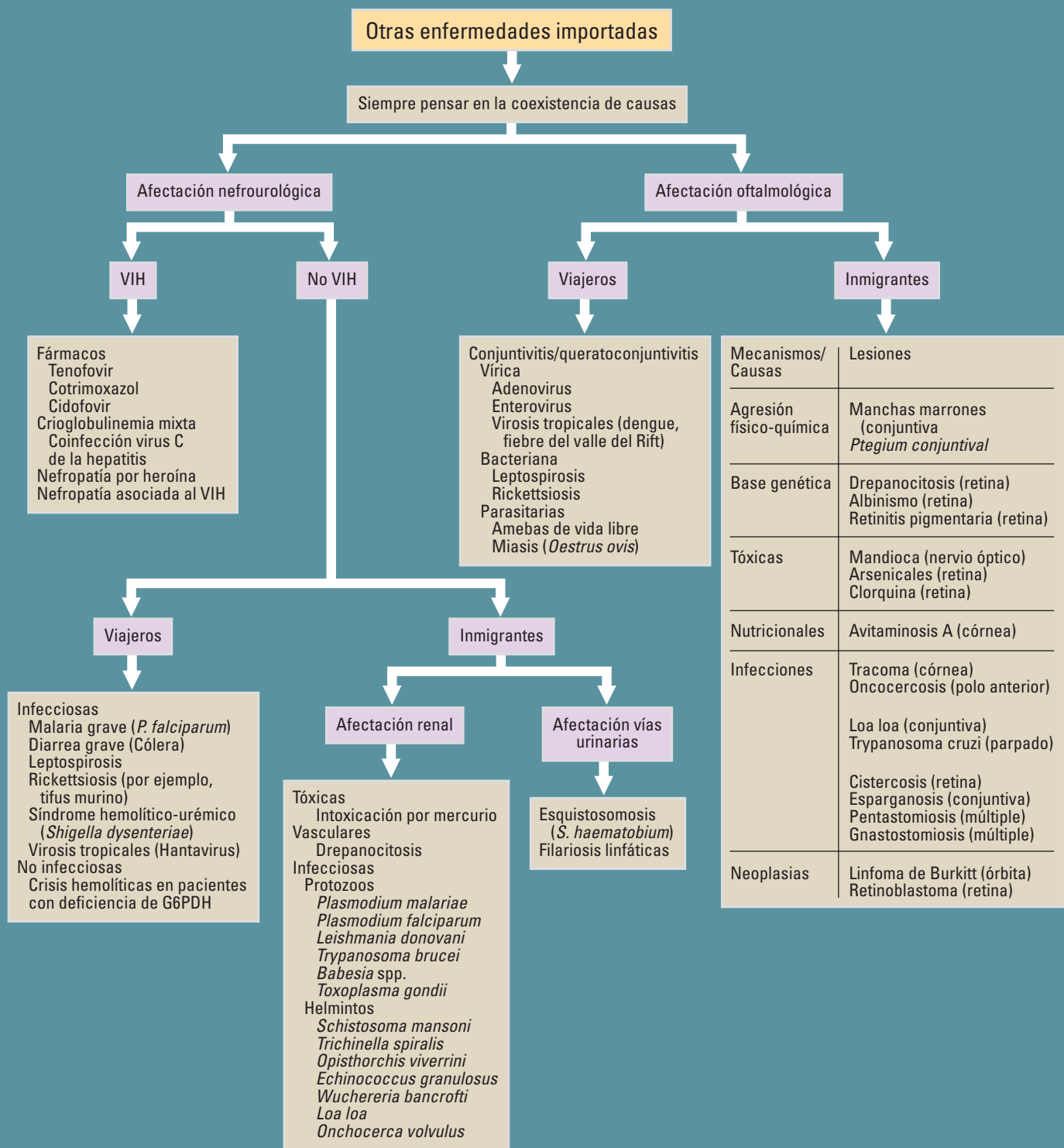


Fig. 1. Otras enfermedades importadas I.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

2. Enfermedades de base genética como la drepanocitosis (que puede dar lugar a trombosis de las arterias retinianas), el albinismo (frecuente en los indios cuna en Panamá) o la retinitis pigmentaria (islas de Tristán da Cunha).

3. Enfermedades tóxicas como la neuropatía tropical, la intoxicación por arsenicales (empleados en el tratamiento de las tripanosomosis africana) o la toxicidad por cloroquina (por acumulación del fármaco).

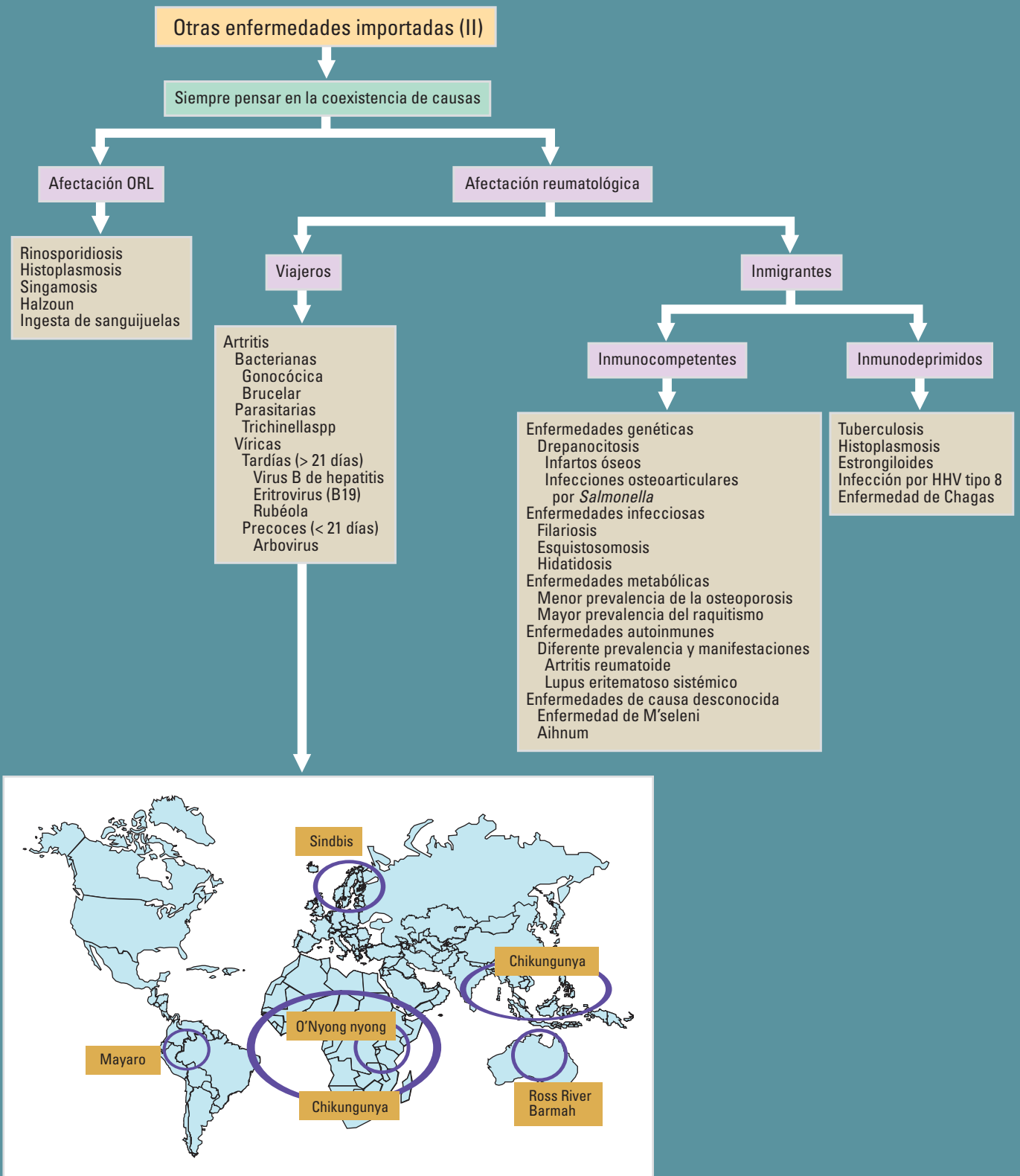


Fig. 2. Otras enfermedades importadas II.

ORL: otorrinolaringológica; HHV: herpesvirus humano.

4. Enfermedades nutricionales, principalmente la avitaminosis A.

5. Enfermedades infecciosas, siendo las principales el tracoma (producido por *Chlamydia trachomatis*, que ocasiona una conjuntivitis crónica supurativa, con desarrollo de folículos, infiltración corneal y neovascularización) y la oncocercosis. Otras infecciones con manifestaciones oculares más o menos características son el signo de Romaña (enfermedad de Chagas), la visualización de gusano ocular (loaosis) o las lesiones en cisticercosis, gnatostomosis, esparganosis y pentastomosis.

6. Neoplásicas, específicamente el linfoma de Burkitt y el retinoblastoma.

Problemas otorrinolaringológicos importados

Existen varios cuadros clínico-biológicos importados en la región faringo-laríngeo-traqueal señalados en la figura 2^{6,7}. La presentación clínica es muy variable dependiendo del agente causal. Así, la rinosporidiosis da lugar a nódulos que pueden llegar a obstruir el tracto respiratorio superior. Por otro lado, la histoplasmosis afecta a estructuras respiratorias superiores por un mecanismo indirecto, al ocasionar una fibrosis mediastínica que comprime las estructuras internas dando lugar a un síndrome de vena cava superior y/o estenosis traqueo-bronquial. Finalmente, la singamosis, el halzoun y la ingestión de sanguijuelas dan lugar a cuadros de tos seca, irritativa, estridor y síntomas asfícticos. La singamosis es un cuadro clínico característico de Sudamérica y áreas del Pacífico, producido por gusanos adultos de *Syngamus laryngeus* que se adquiere al consumir verduras crudas contaminadas por este organismo. El halzoun está causado por larvas de *Linguatula serrata*, o *Fasciola hepatica*, que se adhieren a la mucosa del tracto respiratorio superior. Se transmite por la ingestión de hígado de cabra u oveja crudo o poco cocinado y es característica de Oriente Medio. Finalmente, la ingestión de sanguijuelas acuáticas (*Limnatis* spp.) que se adhieren a la mucosa respiratoria puede ocasionar el síndrome mencionado. Un área geográfica en la que este hecho es especialmente frecuente es la zona rural de Nepal.

Problemas reumatológicos importados

Probablemente las artralgias son el motivo de consulta más frecuente de la patología reumatológica importada, aunque su valor orientador es escaso. En este apartado se considerarán los principales síndromes reumatológicos bien definidos tanto en viajeros como en inmigrantes (fig. 2)⁸⁻¹⁰. En el viajero que regresa, la principal lesión reumatológica importada es la artritis. Cuando se presenta la artritis debe considerarse en primer lugar la existencia de infecciones bacterianas y, específicamente, la artritis gonocócica y brucelar. Dentro de las parasitosis, la artritis es muy característica de la triquinosis, siendo la eosinofilia un dato orientador. El tercer gran grupo

de agentes causales son los virus, pudiendo distinguirse atendiendo al periodo de incubación dos posibilidades: virus comunes en la población autóctona (virus B de la hepatitis, eritrovirus, rubeola) con un intervalo superior a 21 días y virosis exóticas transmitidas por arbovirus. Estas virosis transmitidas por arbovirus presentan las siguientes características comunes: a) los agentes causales se incluyen en la familia *Togaviridae* y son virus ARN monocatenarios de polaridad positiva; b) tienen una distribución geográfica concreta, indicada en la figura 2; c) el reservorio principal son los primates (virus del Viejo Mundo y Sudamérica), los canguros (Australia) y las aves (Sudamérica); d) los vectores principales pertenecen al género *Haemagogus* (virus Mayaro), *Culex* (virus Sindbis) y *Aedes* (resto de virus); e) el cuadro clínico incluye la presencia de fiebre, exantema y artritis (habitualmente simétrica y periférica); f) el diagnóstico es serológico y g) no existe tratamiento específico ni posibilidad de vacunación.

En el inmigrante y el viajero de larga estancia, la existencia de problemas reumatológicos tiene importancia por dos razones. En el paciente inmunocompetente aparecen algunos agentes causales excepcionales en la población autóctona y se modifica la prevalencia de otras enfermedades. En cuanto a los factores genéticos es preciso conocer que la drepanocitosis se asocia a dos tipos de problemas reumatológicos: las infecciones osteoarticulares por *Salmonella* y los infartos óseos. Además de las causas infecciosas comunes, la infección parasitaria (particularmente por helmintos como filarias, esquistosomas o cestodos) se asocia a poliartrosis. Dentro de las enfermedades metabólicas, la osteoporosis es menos frecuente en la raza negra (mayor densidad ósea), mientras que el raquitismo es más frecuente en los países africanos. Las enfermedades autoinmunes (en concreto artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico) son poco frecuentes en África del Oeste y presentan peculiaridades clínicas (por ejemplo mayor afectación renal en el lupus eritematoso sistémico). Finalmente, existen algunas enfermedades de causa desconocida, sobre todo en el continente africano. Así, la enfermedad de Mseleni es una artrosis bilateral de cadera característica de la etnia zulú en Sudáfrica, más frecuente en mujeres, de inicio precoz y asociación familiar, aunque no existe un patrón mendeliano. Por otro lado, el ainhum es una enfermedad de causa desconocida que consiste en la automutilación del quinto dedo del pie. Además de estas peculiaridades, en inmigrantes africanos existen algunas características en los trabajos complementarios empleados en el estudio de las enfermedades reumatológicas. Así, por ejemplo, es frecuente encontrar una actividad de la creatinfosfocinasa (CPK) elevada (en relación con los subtipos de fibras musculares), una mayor frecuencia de autoanticuerpos (en relación con la infección recurrente por *Plasmodium* spp.) y una baja frecuencia de HLA-B27.

Finalmente, en muchas enfermedades reumatológicas es habitual el empleo de sustancias con actividad inmunosupresora (corticoides, antagonistas de citocinas, etc.) que pueden reactivar o modificar diversas infecciones presentes en el paciente. Citaremos como más representativas la tuberculosis, la histoplasmosis, la estrongiloidosis, la infección por herpes virus tipo 8 y la enfermedad de Chagas.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ✓ Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs*. 2008;68:963-80.
2. ✓ ●● Sitprija V. Overview of tropical nephrology. *Semin Nephrol*. 2003;23:3-11.
3. ✓ Boonpucknavig V, Soontornniyomkij V. Pathology of renal diseases in the tropics. *Semin Nephrol*. 2003;23:88-106.
4. ✓ ● van Velthuysen ML, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:55-66.
5. ✓ ●● Mabey DC, Solomon AW, Foster A. Trachoma. *Lancet*. 2003;362:223-9.
6. ✓ Buslau M, Kühne U, Marsch WC. Dermatological signs of nasopharyngeal linguatulos (halzoun, Marrara syndrome)-the possible role of major basic protein. *Dermatologica*. 1990;181:327-9.
7. ✓ Freitas AL, De Carli G, Blankenhein MH. Mammomanogamus (Syngamus) laryngeus infection: a new Brazilian human case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;37:177-9.
8. ✓ ●● Peng SL. Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:228-247.
9. ✓ ● Adebajo A, McGill P, Tikly M. Tropical rheumatology-a global issue. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:599-601.
10. ✓ McGill P, Adebajo A, Njobvu PD, Brooks PM. Tropical rheumatology: challenge of the future. *Br J Rheumatol*. 1997;36:307-9.



Refugiado de Sierra Leona con eosinofilia

J. Pardo Lledias^a, S. Martín^a, J.L. Pérez Arellano^b y A. Muro^{c,d}

^aServicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Segovia. Segovia. España. ^bLaboratorio de Inmunología y Parasitología Molecular. CIETUS. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Salamanca. España. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. Gran Canaria. España. ^dDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas. Las Palmas. Gran Canaria. España.

Caso clínico

Varón de 17 años nacido en Sierra Leona, residente en España desde hacía 6 meses, en situación de acogida por la Cruz Roja tras su llegada a España en un barco. No presentaba antecedentes personales patológicos y desconocía si había recibido inmunización frente a tétanos-difteria, triple vírica y tos ferina.

A su llegada a España se le realizó un cribado de infección transmisible y se le diagnosticó de infección tuberculosa latente, por lo que siguió un tratamiento de quimioprofilaxis con isoniazida y rifampicina durante 2 meses sin incidencias reseñables. Además constaba entre las pruebas realizadas una serología negativa frente al virus de hepatitis B y C y frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Acude a la consulta remitido por un médico de Atención Primaria, ya que al realizarle un hemograma para el seguimiento de su infección tuberculosa latente constata la presencia de eosinofilia que persistía tras la conclusión del tratamiento. En la anamnesis el paciente no aportaba datos complementarios en otros aparatos o sistemas. En la exploración física solo destacaba la presencia de un nódulo redondeado a nivel axilar de 3 cm de diámetro, no adherido y levemente doloroso a la palpación. En los exámenes aportados por el paciente presentaba: hemoglobina 13 g/dl, leucocitos 3.220 /mm³, con neutrófilos 52%, linfocitos 12% y eosinófilos 22%, con una cifra absoluta de 789 eosinófilos /mm³. Los perfiles bioquímico hepático y renal eran normales y el sistemático de orina no presentaba leucocituria ni microhematuria. La radiografía de tórax era igualmente normal.

A partir de la exposición clínica, ¿cuál sería el diagnóstico sindrómico inicial?

¿Qué pruebas complementarias estarían indicadas?

¿Cuál sería la sospecha diagnóstica actual y el diagnóstico diferencial?

¿Cuál fue el procedimiento diagnóstico de certeza?

¿Cuál sería el planteamiento terapéutico?

El caso completo se publica íntegramente en la página Web de Medicine www.medicineonline.es/casosclnicos

¿Cuál sería el diagnóstico de sospecha inicial y las pruebas diagnósticas complementarias necesarias?

Teniendo en cuenta la eosinofilia persistente en ausencia de cualquier fármaco, la procedencia del paciente del África subsahariana y descartando el VIH se realizó un diagnóstico sindrómico de eosinofilia tropical, sospechando inicialmente la existencia de una helmintosis importada¹. En la anamnesis y la exploración física sólo destacaba el nódulo subcutáneo de localización axilar de tiempo indeterminado, en ausencia de otras lesiones cutáneas. En este primer momento se sospechó una infección cutánea por *Onchocerca volvulus* (oncocercoma), solicitando una exéresis del nódulo axilar. El diagnóstico final quirúrgico fue hidrosadenitis supurativa, siendo el cultivo para bacterias negativo.

Dada la ausencia de otros datos clínicos decidimos continuar el estudio con un análisis coproparasitario en 3 días consecutivos y un test de Knott para la detección de microfilarias con extracción diurna de la muestra de sangre. Además se solicitó un urino-análisis con recogida de una muestra de orina tras recomendar al paciente un leve esfuerzo (subir dos pisos de escaleras) para la detección de huevos *Schistosoma haematobium* en orina².

El test de Knott y el urinoanálisis resultaron negativos, mientras que el estudio coproparasitario detectó la presencia de huevos de *Trichuris trichura*. Se instauró un tratamiento con albendazol en monodosis de 400 mg, pero un mes después de completar el tratamiento indicado el paciente seguía presentando 980 eosinófilos/mm³ en sangre periférica.

¿Qué pruebas complementarias son necesarias para la resolución del caso?

En los resultados del estudio coproparasitológico básico, hay que reseñar que la detección aislada de huevos de *Trichuris trichura* no descarta la co-parasitación por otros helmintos intestinales como *Strongyloides stercoralis* o *Schistosoma mansoni*. En relación con el primero, hay que reseñar que tres exámenes coproparasitarios sólo detectan el 50% de los casos, mientras un método de concentración de larvas en heces en medio sólido como cultivo en placa de agar presenta una sensibilidad netamente superior, cercana al 95%². Además, en situaciones de baja carga parasitaria los huevos de *S. mansoni* son difíciles de detectar por métodos de flotación como el formol-éter. Se ha demostrado que utilizando como patrón oro la biopsia mediante recto-sigmoidoscopia, la búsqueda de huevos en heces sólo detecta el 57% de los casos de infección intestinal crónica por *S. mansoni*. Los métodos convencionales de concentración de huevos de *S. haematobium* en orina (centrifugación y filtración) presentan igualmente una baja sensibilidad.

También hay que tener en cuenta que filariasis sanguíneas (como *Loa-loa* o *Mansonella perstans*) y filariasis linfáticas (como *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y otras) son frecuentemente amicrofilarémicas.

Considerando que el paciente no presentaba ningún otro dato clínico, optamos por la realización de un cultivo de larvas rabditiformes de *S. stercoralis* y por la solicitud de una serología mediante método de ELISA para la detección de anticuerpos IgG específicos frente a *Strongyloides*, *Schistosoma* y filarias^{3,4}. Los métodos de diagnóstico serológico para las infecciones helmínticas presentan varias consideraciones de inicio. En primer lugar, no permiten en general diferenciar infección pasada de reciente; en segundo lugar, dada la complejidad antigénica de estos microorganismos existen reacciones cruzadas entre los diferentes test y, por último, no permiten realizar un seguimiento post-tratamiento. A pesar de esto, siguen presentando una gran rentabilidad para el diagnóstico de la infección helmíntica. La sensibilidad y la especificidad varían en función de la metodología y los antígenos utilizados en el ensayo. Los valores predictivos se modifican de forma notable en relación con las poblaciones de estudio. Así, estos métodos de inmunodiagnóstico presentan en las poblaciones con una alta prevalencia (inmigrantes subsaharianos como en nuestro caso) un valor predictivo negativo muy alto, por lo que son unas eficaces herramientas para el cribado de la infección importada.

La concentración de larvas en placa de agar, la serología frente a *Strongyloides* y filarias fueron negativos. El ELISA frente a *Schistosoma* spp. mostró unos valores de densidad óptica 5 veces superiores al límite de positividad establecido, por lo que fue dado como positivo.

Como el paciente seguía asintomático se solicitó la realización de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina para amplificar el ADN de especies de *Schistosoma* spp. La introducción de métodos de diagnóstico molecular ha constituido en el caso de las infecciones helmínticas la última incorporación al arsenal diagnóstico, confirmándose la esquistosomosis (intestinal y urinaria) como la prueba microbiológica con mayor sensibilidad y especificidad⁵. La PCR amplificó para una banda de 877 pb confirmando el diagnóstico de infección críptica por *Schistosoma* spp.

La esquistosomosis importada constituye una de las principales causas de infección helmíntica entre los inmigrantes y viajeros procedentes del África subsahariana. En algunas series españolas hasta el 5% de los viajeros españoles y el 20% de los inmigrantes subsaharianos atendidos en consultas especializadas pueden presentar esta infección parasitaria. Además, hay que tener en cuenta que el 50% de los pacientes son asintomáticos, por lo que un cribado sistemático es muy útil para su detección.

¿Cuál será el tratamiento de elección de este paciente?

El tratamiento de elección en pacientes con esquistosomosis difiere en función de la fase de la enfermedad y de la especie. En los casos de esquistosomosis aguda el tratamiento debe ser praziquantel 20 mg/kg de peso cada 12 horas un día, re-

pitando la misma pauta 3-4 semanas después. En ocasiones se deben añadir glucocorticoides como la dexametasona, 20 mg al día durante 3 días, para el control de la reacción inmunológica asociada. En los casos de infección crónica no se requiere repetir la pauta. En el tratamiento de la infección por *S. japonicum* la dosis debe de ser 20 mg/kg cada 8 horas durante un día.

En nuestro paciente, administramos 2 comprimidos de Biltricide® cada 12 horas durante un día. El paciente mostró una semana después del tratamiento un incremento en el número de eosinófilos en sangre periférica (1.100 / μ l) y posteriormente se produjo un descenso progresivo llegando a cifras inferiores a 450/ μ l.

Diagnóstico final

Hidrosadenitis. Eosinofilia tropical por co-parasitación por *Schistoma* spp. y *Trichuris trichura*.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ● Pardo J, Carranza C, Muro A, Ángel-Moreno A, Martín AM, Martín M, et al. Helminth-related eosinophilia in african immigrants. *Emerging Infectious Diseases (CDC)*. 2006;12:1587-90.
2. ●● Pardo Lledias J, Pérez-Arellano JL, Galindo Pérez I, Belhassen García M, Cordero Sánchez M, Muro Álvarez A. Diagnóstico de helmintosis importadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:329-35.
3. ● Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1040-47.
4. ● Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis*. 1993;17:353-9.
5. ● Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez Arellano JL, Carranza C, Puente S, Lopez Aban J, et al. A new PCR based approach for specific amplification of DNA from different schistosoma species applicable to human. *Parasitology*. 2006;133:581-7.