

# Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia)

Rafael Igual Adell<sup>a</sup> y Victoria Domínguez Márquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Francesc de Borja de Gandía. Gandía (Valencia). España.

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología. Hospital la Ribera de Alzira. Valencia. España.

***Strongyloides stercoralis* es un nematodo intestinal con un ciclo vital único, capaz de hacer persistir la parasitación durante décadas gracias a procesos de autoinfección. En el Servicio de Microbiología del Hospital Francesc de Borja de Gandía (Valencia) se han diagnosticado más de mil casos autóctonos en los últimos 15 años, confirmando que se trata de una zona endémica. Las estrongiloidiasis aguda y crónica suelen cursar asintomáticas, o se asocian con leves procesos gastrointestinales, cutáneos y respiratorios, pero si se producen deficiencias en el sistema inmunitario del portador, especialmente en la respuesta de tipo celular, se pueden desencadenar fenómenos acelerados de autoinfección y desembocar en un síndrome de hiperinfestación, con gravísimas complicaciones que suelen resultar fatales.**

El diagnóstico etiológico directo, basado en el cultivo de heces en placa de agar, ha conseguido, en nuestro laboratorio, una eficacia diagnóstica semejante al método de concentración de Baermann, considerado como referente, si bien en población autóctona la serología podría utilizarse como método de cribado, ya que no se conocen interferencias con otras parasitosis propias de nuestro medio. La mejor opción terapéutica para el tratamiento de *S. stercoralis* es la ivermectina, aunque los problemas de disponibilidad propician que se sustituya por el albendazol con demasiada frecuencia. Recomendamos que, en todas las personas procedentes de zonas endémicas o con antecedentes epidemiológicos de riesgo, se descarte la estrongiloidiasis antes de iniciar cualquier terapia inmunosupresora.

**Palabras clave:** *Strongyloides stercoralis*. Epidemiología. Diagnóstico de laboratorio.

Strongyloidiasis: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. Experience in an endemic area: the region of La Safor (Valencia, Spain)

***Strongyloides stercoralis* is an intestinal nematode with a singular life cycle, capable of producing persistent parasitization for decades because of an autoinfestation process. In the last 15 years, more than a thousand autochthonous cases have been diagnosed at the Hospital Francesc de Borja, Gandía (Valencia), thus confirming the endemicity of the area served by this hospital. Acute and chronic strongyloidiasis usually cause asymptomatic or mild infestations, characterized by moderate gastrointestinal, cutaneous and respiratory disturbances. However, in cases of impaired host immunity, especially cell-related immunity, accelerated autoinfection can develop that can eventually lead to a "hyperinfection syndrome", a serious and life-threatening complication. In our laboratory, direct etiologic diagnosis based on the agar plate culture method has achieved a diagnostic efficacy similar to that of the Baermann technique, considered as the gold standard diagnostic method. However, in the autochthonous population, serologic tests might be useful for screening patients with risk factors, since cross-reactions with other parasites specific to our environment have not been observed. The drug of choice for strongyloidosis is ivermectin, but because this drug is not always available, albendazole is frequently used as an alternative. We strongly recommend that all individuals from endemic areas or with epidemiological risk for strongyloidiasis be carefully screened before initiating any immunosuppressive therapy.**

**Key words:** *Strongyloides stercoralis*. Laboratory diagnosis. Epidemiology.

## Introducción

*Strongyloides stercoralis* es un parásito de distribución mundial, especialmente prevalente en áreas tropicales y subtropicales, pero del que también existen descripciones en zonas templadas. En España, el primer caso autóctono

Correspondencia: Dr. R. Igual Adell.  
Servicio de Microbiología. Hospital Francesc de Borja de Gandía.  
P.º Germanías, 71. 46700 Gandía. (Valencia). España.  
Correo electrónico: igual\_raf@gva.es

se publicó en 1895 y la primera defunción asociada a infestación grave está documentada en 1981, en un agricultor de 71 años que vivía en Oliva (Valencia)<sup>1</sup>. En esta zona geográfica, conocida como La Safor, se han realizado diversos estudios en los que se ha descrito un número importante de casos. En el Servicio de Microbiología del Hospital Francesc de Borja de Gandía, centro de referencia de la zona, se realiza una búsqueda activa del parásito desde hace años, lo que ha llevado a la descripción de más de 1.000 casos, lo que confirma que se trata de una zona endémica. La singular forma de vida de este nematodo, capaz de hacer persistir la parasitación durante décadas en el mismo hospedador, ha permitido diagnosticar pacientes que resultaron infectados en su juventud y que son diagnosticados muchos años después de la primoinfección.

## Ciclo biológico

*S. stercoralis* presenta un ciclo vital complejo<sup>2,3</sup>, que incluye 2 generaciones distintas de adultos: hembras y machos de vida libre y hembras parásitas partenogenéticas. Las hembras parásitas miden poco más de 2 mm y habitan en la mucosa del intestino delgado, en el duodeno o en la primera porción del yeyuno, donde eliminan huevos parcialmente embrionados que eclosionan en el epitelio liberando una larva rabditoide ( $L_1$ ) que es eliminada con las heces. En condiciones óptimas de temperatura y humedad, se inicia el proceso de maduración de la larva  $L_1$  con un total de 4 mudas, hasta alcanzar el estado de adulto, y da lugar a machos y hembras de vida libre. Cuando la hembra es fecundada se produce la maduración de los huevos, que son eliminados al medio y pueden mantener el ciclo de vida libre indefinidamente. Pero si las condiciones se vuelven adversas, la larva  $L_1$  se transforma en una larva infectiva filariforme ( $L_3$ ) capaz de penetrar la piel intacta y producir la parasitación. Las larvas filariformes alcanzan los pequeños vasos sanguíneos cutáneos y pasan a la circulación venosa, llegan a los pulmones, donde atraviesan la membrana alveolocapilar y ascienden a través del árbol respiratorio hasta la faringe, son deglutidas y continúan migrando hasta llegar al intestino. En el epitelio mucoso intestinal sufren 2 mudas y en un período de unas 2 semanas se convierten en hembras maduras partenogenéticas (no existen machos de vida parásita), con lo que se cierra el ciclo.

La capacidad de multiplicación partenogenética de las hembras parásitas es la causa de los fenómenos de autoinfección que permiten la persistencia de la parasitosis. Las larvas  $L_1$  se pueden transformar en  $L_3$  en el lumen del intestino, y cuando salen con las heces atraviesan la piel de la zona perianal y volver al torrente sanguíneo, lo que da lugar a un ciclo de autoinfección exógena, o bien pueden transformarse en  $L_3$  directamente en la mucosa intestinal y desde allí atravesar los vasos del intestino y llegar al plexo mesentérico, con lo que se cierra un ciclo de autoinfección endógena.

## Epidemiología

La estrongiloidiasis es una parasitosis ampliamente extendida por todo el mundo. Se calcula entre 30 y 100 mi-

llones el número de afectados; se alcanza un alto grado de endemia en las zonas tropicales, especialmente el Sudeste asiático, África subsahariana y Latinoamérica, pero también se han descrito focos endémicos en regiones de clima templado<sup>4</sup>.

Los estudios publicados en España acerca de *S. stercoralis* se refieren a casos aislados, generalmente parasitosis graves, excepto en las comarcas de La Safor y la Marina Alta en el litoral valenciano, en las que se han alcanzado prevalencias que oscilan entre el 0,3% en población general y el 12,4% en grupos de alto riesgo. La mayoría de estos pacientes eran oriundos del área y desarrollaban su actividad laboral en el campo. La limpieza de acequias y el cultivo del arroz eran tareas realizadas con los pies descalzos en contacto con tierras fangosas durante largos períodos, y se consideran causa importante en la adquisición de la parasitosis<sup>1,5</sup>. También se ha referido la adquisición de la parasitosis tras el contacto con suelos pantanosos con carácter lúdico, como caza, pesca o baños. Sin que se haya podido demostrar transmisión familiar como refieren otros estudios<sup>6</sup>, en nuestro hospital hemos encontrado el parásito en 4 mujeres, en las que el único factor de riesgo era estar casadas con agricultores infectados por *S. stercoralis*<sup>7</sup>.

El 75% de nuestros pacientes eran varones, con una media de edad superior a 65 años, y no detectamos ningún caso en niños autóctonos. Por el contrario, en zonas hiperendémicas la mayor incidencia se produce en edades tempranas y la distribución por sexos es semejante. Estas características poblacionales se reflejan en los datos de los 66 emigrantes diagnosticados de estrongiloidiasis en nuestro servicio<sup>8</sup>, en los que la edad media fue de 29 años y sólo el 46% eran varones. Creemos que la presencia de la parasitosis en nuestro medio se debió a la exposición de un gran número de personas dedicadas al cultivo manual del arroz. Esta actividad desapareció de nuestra comarca hace más de 50 años. Los terrenos de marjal han sufrido un proceso de reconversión a cultivos de cítricos, hortalizas y terreno urbanizable; por otra parte, las infraestructuras sanitarias han mejorado la eliminación de las aguas residuales. Todo ello hace improbable el mantenimiento de *Strongyloides* en nuestro medio. Estos factores nos llevan a pensar que esta enfermedad como parasitosis endémica está en vías de desaparición y que los nuevos casos serán foráneos.

## Manifestaciones clínicas

Podemos distinguir 3 tipos de situaciones clínicas producto de esta parasitosis: la estrongiloidiasis aguda, crónica y grave.

La estrongiloidiasis aguda se produce durante la fase de penetración de la larva filariforme en el hospedador. Normalmente, pasa inadvertida y las principales descripciones de esta etapa son resultado de infecciones experimentales en humanos. Desarrolla una reacción local cutánea en el lugar de entrada, y ligeros signos y síntomas respiratorios y digestivos.

La estrongiloidiasis crónica es el síndrome clínico que caracteriza el establecimiento de la parasitosis en el hospedador y las manifestaciones clínicas, en caso de producirse, son, en general, inespecíficas e irregulares, lo que re-



**Figura 1.** Lesiones cutáneas producidas por la larva *currens*.

fleja los lugares del organismo que se ven afectados por el ciclo parasitario de autoinfección: tractos gastrointestinal y respiratorio, y piel. Una importante proporción de personas en esta fase de la parasitación son asintomáticas: alrededor de un tercio en nuestras series<sup>9,10</sup>; los pacientes sin manifestaciones clínicas oscilaron entre el 32,7 y el 43,3%.

Las principales manifestaciones digestivas en nuestro medio son las molestias abdominales en forma de dolor, sensación de plenitud y meteorismo, diarrea leve y prurito anal. En otras zonas, estas alteraciones revisten mayor gravedad (esteatorrea, anorexia, hipoproteinemia, retraso ponderal), lo que probablemente esté relacionado con el estado nutricional e inmunitario de los pacientes, así como con la carga parasitaria. La proporción de pacientes con estas manifestaciones de tipo digestivo oscila, según las poblaciones, entre el 5 y el 75%. En nuestra serie con más casos ocurría en el 52% de las personas, si bien en un 6,5% de ellas no se podía saber con certeza si los síntomas eran producidos por el parásito o por enfermedades asociadas<sup>7</sup>.

La manifestación cutánea más característica, que se llega a considerar patognomónica, es la larva *currens*, una lesión linear urticariforme, serpiginosa y migratoria (fig. 1). La rapidez con que progresa es única, de 5 a 10 cm/h, y la localización más frecuente es en nalgas, ingles, abdomen y tronco. Las lesiones duran de 12 a 48 h y desaparecen después sin presentar descamación ni pigmentación. Con frecuencia, estas lesiones recurren transcurridos semanas o meses. Tiene una elevada incidencia en las estrongiloidiasis adquiridas en Asia, donde se alcanzan porcentajes entre el 30 y el 92%, como lo muestran las series de antiguos prisioneros de la Segunda Guerra Mundial en el Sudeste asiático<sup>11,12</sup>. En nuestro medio este proceso es infrecuente, alrededor del 2% de los casos, pero sí encontramos otras manifestaciones cutáneas más inespecíficas, como urticaria o prurito, que en nuestra experiencia suponen del 30 al 40% de los casos.

Las manifestaciones respiratorias se producen por el paso de las larvas a través de los pulmones; el síndrome de Löeffler es la expresión más característica. Se trata de una neumonitis con infiltrados diseminados, de carácter benigno y casi siempre subclínico. Otro tipo de manifestaciones respiratorias son la tos, la disnea, las sibilancias y

el asma, que pueden estar asociadas a otros procesos subyacentes<sup>13,14</sup>. En nuestra experiencia, las manifestaciones respiratorias se observan en casi el 20% de casos, si bien la mitad de ellos sufría alteraciones respiratorias de base. En un trabajo realizado en nuestra área, se concluía que el tratamiento de la parasitosis no supuso una mejoría significativa en la función respiratoria en el grupo de enfermos con obstrucción crónica del flujo aéreo y que estaban parasitados con *Strongyloides*, aunque se observó una cierta mejoría de los síntomas respiratorios, de los parámetros biológicos (eosinofilia e inmunoglobulina [Ig] E) y una reducción en el tratamiento broncodilatador y esteroideo, lo que sugería que la erradicación del parásito llevó consigo una disminución en el componente inflamatorio de la vía aérea<sup>15</sup>.

La forma grave de la estrongiloidiasis es un concepto que abarca la hiperinfección, la estrongiloidiasis diseminada y la complicada<sup>3</sup>. El síndrome de hiperinfección es la expresión clínica de una aceleración elevada del proceso de autoinfección dentro del ciclo parasitario de *S. stercoralis*. Esta situación casi siempre está motivada por una alteración del estado inmunitario del hospedador. El mecanismo que da lugar a este proceso no está suficientemente explicado. Actualmente se barajan dos hipótesis: la primera sería que la alteración inmunológica dé lugar a una ausencia de respuesta frente al nematodo, lo que rompería el equilibrio hospedador-parásito, con el consiguiente incremento del grado de parasitación, o bien que las circunstancias inmunosupresoras sean, por sí mismas, las que actúen sobre los *Strongyloides* en fase de parasitismo crónico, lo que potenciaría el ciclo directo y exacerbaría la producción de larvas infecciosas y el proceso de autoinfección. Una tercera explicación sería la acción conjunta de las dos anteriores.

En la hiperinfección, las larvas están confinadas en las localizaciones propias del ciclo parasitario de *Strongyloides*: intestino, pulmones y piel, y los signos y síntomas que produce, al igual que sucede con la estrongiloidiasis crónica, son producto de las alteraciones producidas en estos lugares, pero en ésta la expresión clínica, si bien es igualmente inespecífica, reviste mayor gravedad.

Las principales manifestaciones clínicas del tracto digestivo son dolores intestinales con retortijones, diarreas acuosas de cierta gravedad, vómitos y hemorragias intestinales. La enteropatía puede producir hipoalbuminemia y alteraciones electrolíticas. En el examen directo de las heces las larvas son abundantes y la presencia de sangre no es infrecuente. El examen radiológico puede mostrar distensión con niveles hidroaéreos en el intestino delgado. Las manifestaciones respiratorias pueden ser las mismas que las de la estrongiloidiasis crónica pero, además, se puede presentar dolor pleurítico, hemoptisis, disnea grave, alcalosis, neumonía y distrés respiratorio en su forma más grave. Las alteraciones cutáneas se pueden complicar con lesiones petequiales, purpúricas, vasculitis y otras lesiones propias de la sepsis.

La estrongiloidiasis diseminada se puede producir en un contexto de hiperinfección, aunque no es imprescindible, y presenta la peculiaridad de que las larvas, además de afectar a los tractos propios de la autoinfección, alcanzan órganos distintos, tales como el sistema nervioso central, el hígado, el sistema linfático, el tracto urinario y otros. En muchos casos, la diseminación no es fácilmente

demostrable y sólo se constata con estudios anatomopatológicos<sup>16-18</sup>.

Las formas graves de este parasitismo se suelen complicar con infecciones bacterianas que tienen su hábitat en el tracto intestinal, como enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), enterococos, estreptococos intestinales (*Streptococcus bovis*), y a veces también con infecciones fúngicas. Estas infecciones son el resultado de la alteración de la integridad de la pared intestinal por la elevada penetración de larvas filariformes desde la luz del intestino, facilitando el paso a las bacterias que pueden dar lugar a abscesos orgánicos, infección del tracto urinario, sepsis y meningitis, entre otras, que frecuentemente causan la muerte de estos pacientes.

La frecuencia estimada con que se produce la infección grave en pacientes con infección crónica oscila entre el 1,5 y el 2,5%, aunque estas cifras pueden variar según las distintas series, dependiendo de diferentes circunstancias como el área geográfica y la situación inmunitaria de la población estudiada, entre otras<sup>19</sup>. En dos de nuestras series<sup>17</sup>, la frecuencia de estrongiloidiasis grave osciló entre el 5,4 y el 13%; en esta última, en 3 casos se pudo demostrar la diseminación parasitaria (15%), en el 65% hubo complicaciones bacterianas y 6 de los pacientes con infección grave, el 30%, fallecieron<sup>7</sup>. En otra publicación, el porcentaje de mortalidad llega a alcanzar el 87% de las estrongiloidiasis diseminadas<sup>16</sup>.

Los principales factores que propician la estrongiloidiasis grave son los tratamientos inmunosupresores, principalmente glucocorticoides, y las enfermedades hematológicas malignas. En los trasplantes orgánicos, sobre todo renales, es interesante hacer notar que, desde que se empezó a utilizar la ciclosporina a principios de los años noventa, la incidencia de hiperinfección ha descendido enormemente, debido a que este fármaco tiene un efecto antiparasitario en *S. stercoralis*<sup>20</sup>. Otros factores de riesgo asociados a la infección grave son: tumores sólidos, diabetes mellitus, alcoholismo crónico, fracaso renal crónico, infecciones por HTLV-1, hipogammaglobulinemia, malnutrición y enfermedades debilitantes. También se han descrito algunas modificaciones de la función intestinal como factores de riesgo: tránsito intestinal alargado y aclorhidria relativa como resultado de un tratamiento médico o gastrectomía, aunque esta última no está totalmente demostrada<sup>5,13</sup>. En cuanto a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), considerada como un factor de riesgo, estudios recientes cuestionan su implicación en el desarrollo de la infestación grave<sup>20,21</sup>.

Hay que destacar la importancia del tratamiento con corticoides como factor desencadenante de la hiperinfección. Este fenómeno se atribuye a la acción de grandes concentraciones de corticoides sobre la inmunidad celular, en concreto favoreciendo la lisis de linfocitos, incluidos los Th2, lo que produce una disminución de los eosinófilos circulantes e inhibición de los mastocitos<sup>22</sup>. Otros autores<sup>23</sup> sugieren que los corticoides pueden actuar directamente sobre los parásitos, al incrementar la producción de unas sustancias análogas a los ecdisteroides (esteroles naturales), que tienen la capacidad de acelerar la producción y transformación hacia larvas infectivas.

En nuestra experiencia, los procesos que producen descenso de la inmunidad, como enfermedades malignas hematológicas y tumores sólidos, y el tratamiento con

corticoides u otros fármacos inmunosupresores, son situaciones que se encontraban significativamente incrementadas en los enfermos con la forma grave de la parasitosis, comparados con los que presentaban la forma crónica. En el análisis multivariante, sólo las enfermedades inmunodebilitantes se asociaban a la forma grave de la infección<sup>7</sup>.

## Diagnóstico etiológico

El diagnóstico directo de *S. stercoralis* consiste en la detección de las formas parasitarias, generalmente larvas rabditoideas, mediante el examen microscópico de muestras fecales, si bien en casos de hiperinfección las larvas filariformes pueden observarse en secreciones respiratorias, y en las formas diseminadas incluso en otros fluidos orgánicos. La excreción de larvas en la etapa crónica es escasa e irregular, por lo que resulta muy dificultoso el diagnóstico directo y se requieren procedimientos que aumenten la rentabilidad, así como la investigación de varias muestras para aumentar la probabilidad de detección de las larvas. El examen puede hacerse a partir de suspensiones de heces directamente o tras someter las muestras a procesos de concentración para huevos y parásitos (sedimentación por centrifugación con formalina-éter). La observación directa de la suspensión de heces tiene el inconveniente de precisar una muestra recién emitida, por otra parte necesaria para cualquier proceso de concentración o cultivo de larvas.

Existen varios procedimientos para la concentración, aunque citaremos únicamente los de Baermann, Harada-Mori y el cultivo en carbón<sup>2</sup>. En los años ochenta se implantó la utilización de un cultivo en medio de agar<sup>24</sup>. Estos procedimientos se basan en la migración de la larva rabditoide fuera de la materia fecal, desplazándose hacia el agua que le rodea, o hacia la superficie de agar en el caso del medio de cultivo. Las larvas son observadas directamente con lupa, o bien se recoge y centrifuga el medio líquido y se observa el sedimento. Nosotros hemos utilizado, desde 1994, el medio de cultivo en agar con la misma composición del medio original descrito por Arakiki et al<sup>24,25</sup> (extracto de carne 0,5%, peptona 1,0%, cloruro sódico 0,5% y agar 1,5%), al que añadimos anfotericina B para evitar el crecimiento de mohos que interfirieran la visión del parásito. Las placas son sembradas con una porción, en torno a los 2 g de heces, depositadas en el centro; se disponen en una bolsa de plástico herméticamente cerrada y se incuban en estufa a 30° C durante 5 días. Las placas se observan con el objetivo de 4× diariamente. El examen microscópico va dirigido a buscar formas parasitarias, larvas de primer estadio y, con menor frecuencia, formas filariformes y adultos, o bien los surcos y los rastros de colonias que *Strongyloides* dejan sobre la superficie del agar (fig. 2). Posteriormente, lavamos la superficie de la placa con una solución de formol al 10% y el líquido resultante se centrifuga para identificar correctamente las formas parasitarias.

Hasta hace unos años, la diferenciación de las larvas rabditoideas aisladas no parecía imprescindible en nuestro ámbito, dado que los enfermos eran todos ellos autóctonos y las larvas sólo podían pertenecer al único nematodo de estas características existente en nuestro medio: *S. ster-*



**Figura 2.** Larva de *Strongyloides stercoralis* y surcos dejados sobre la superficie de la placa de agar (20 ).

*coralis*. La reciente presencia de población procedente de países tropicales en los que es frecuente la infestación por *Strongyloides* junto con uncinarias, nos obliga a hacer una cuidadosa diferenciación entre las larvas de los dos grupos de parásitos. Se ha descrito que los surcos dejados por las uncinarias son más gruesos que los de las larvas de estrongiloides, y que las larvas de uncinarias tardan más en desarrollarse<sup>25</sup>, pero son determinadas características morfológicas las que permiten diferenciar las larvas de estos nematodos entre sí. Las L<sub>1</sub> rhabditoides de *Strongyloides* miden entre 180 y 240  $\mu$ m de longitud por 15  $\mu$ m de ancho; se caracterizan por una cápsula bucal corta, el esófago típico del género con una porción anterior en forma de maza, estrechamiento por detrás de la parte media y un bulbo posterior, y por presentar un primordio genital muy desarrollado en el lado ventral hacia la mitad del intestino medio<sup>3</sup>. Las larvas filariformes de estrongiloides son más finas y delicadas, miden de 500 a 700  $\mu$ m de longitud por 16  $\mu$ m de anchura y se diferencian de las de uncinarias por tener el esófago más largo y el extremo caudal dividido por una muesca. Además, tienen la capacidad de nadar en agua dulce, lo que no ocurre con las uncinarias.

La rentabilidad que obtuvimos con el cultivo fue cerca de 7 veces superior al del examen microscópico directo, más elevada que la encontrada en otras series en las que el incremento de la eficacia fue de 1,5 a 4 veces superior<sup>25,26</sup>. La eficacia diagnóstica con nuestro método de cultivo es semejante a la obtenida con el método de Baermann. Es sabido que el aumento del número de muestras analizado por paciente estudiado aumenta la probabilidad de recuperar la larva de *Strongyloides*<sup>27</sup>. Con el cultivo de una sola muestra el porcentaje de enfermos diagnosticados sería de alrededor del 60%, que se eleva al 80-90% cuando se estudian 3 muestras<sup>28</sup>. En un estudio prospectivo realizado en nuestra área encontramos unos resultados parecidos<sup>17</sup>. No obstante, tenemos la experiencia de que en algún caso aislado la demostración de estrongiloidiasis ha requerido el cultivo de hasta 8 muestras. En los enfermos con hiperinfestación, el diagnóstico parasitológico resulta más sencillo; un solo examen microscópico de heces suele ser suficiente para descubrir las larvas, en muchos casos filariformes. Con frecuencia,

se encuentran, además, larvas en esputo y, más excepcionalmente, en otros líquidos orgánicos en la estrongiloidiasis diseminada.

Hay 2 parámetros biológicos que, con frecuencia, están alterados en los pacientes parasitados: el número de eosinófilos y la IgE. La elevación de ambos muestra una reacción bien conocida de los mamíferos ante la parasitación por nematodos, lo que refleja una respuesta del sistema inmunitario dominada por la producción de citocinas y motivada por la polarización Th2<sup>29</sup>. La eosinofilia suele presentar valores elevados, aunque moderados (de 5 a 15%)<sup>30</sup>, pero con una sensibilidad para el diagnóstico de estrongiloidiasis insuficiente, con cifras que oscilan entre el 68<sup>31</sup> y el 82,5%<sup>32</sup>. En nuestra experiencia, la eosinofilia (> 500 eosinófilos/ml) está presente en el 82% de los pacientes diagnosticados<sup>5,17</sup>, un porcentaje mayor al referido por otros autores. Estos elevados porcentajes de pacientes con eosinofilia en nuestras series se podrían explicar porque utilizamos ésta como un indicador para iniciar la investigación del nematodo. El recuento de eosinófilos fluctúa, ya que depende de una serie de variables, como la carga parasitaria, el estatus inmunológico del paciente, tratamientos (corticoides), así como infecciones bacterianas o virales. Hay que destacar el hecho de que en la estrongiloidiasis grave no se detecta eosinofilia y se admite que la elevación de los eosinófilos es un factor de buen pronóstico<sup>16,17</sup>. En los pacientes infectados por *Strongyloides*, la IgE total sérica se encuentra elevada<sup>7,33</sup>. En un reciente trabajo hemos confirmado que, además de la IgE, también se encuentran valores elevados de interleucina (IL) 5 y eotaxina<sup>34</sup>.

El diagnóstico indirecto de la estrongiloidiasis se fundamenta en la detección de anticuerpos dirigidos hacia antígenos de las larvas filariformes. Se han desarrollado técnicas de inmunofluorescencia indirecta con larvas muertas<sup>35</sup>, pruebas con radioalergoabsorbentes<sup>36</sup> específicos para la IgE y enzimoimmunoensayos (ELISA) dirigidos a IgG específicas frente a antígenos de la larva filariforme; esta última es la técnica que ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad. En las zonas endémicas, la principal limitación del método son las reacciones cruzadas con otras helmintiasis, especialmente con microfilarias. Una de las soluciones planteadas para evitar reacciones inespecíficas consistió en una preincubación del suero con un extracto de *Onchocerca gutturosa*, antes de proceder a la realización del análisis mediante ELISA, lo que mejoró considerablemente la especificidad<sup>37</sup>. Con el mismo objetivo se han desarrollado *immunoblots* en los que se utilizan 3 proteínas antigénicas de 41, 31 y 28 kDa, procedentes de la larva infectante; con la de 41 kDa en concreto, se ha llegado a alcanzar una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94,2% en algunos estudios<sup>38,39</sup>.

En nuestra área, la serología podría ser una herramienta de diagnóstico muy útil en población autóctona, ya que no se conocen interferencias con otras parasitosis, y utilizarse como método de cribado dada la baja sensibilidad de las técnicas parasitológicas convencionales. También se ha mostrado como un método valioso para controlar la eficacia del tratamiento, ya que los títulos de anticuerpos IgG disminuyen de forma significativa cuando se erradica el parásito, al igual que los recuentos de eosinófilos en sangre periférica; ambos marcadores de curación son más sensibles que los basados en la investigación del parásito en heces<sup>32</sup>.

El problema de la disponibilidad de antígenos específicos para las técnicas serológicas se ha intentado subsanar generando clones bacterianos con insertos de ADN para poder obtener antígeno a demanda<sup>40</sup>. A partir de algunas de las proteínas conseguidas (41-, 31-, 28-, 29- y 85 kDa), se han diseñado *western-blot* que permiten incluso diferenciar entre los anticuerpos de clase IgE y subclase IgG4. Estos antígenos recombinantes también se han utilizado para desarrollar pruebas cutáneas inductoras de una respuesta de hipersensibilidad inmediata, aunque por el momento siguen en fase de experimentación. También se ha intentado conseguir suficiente cantidad de antígeno recurriendo a otras especies que presentan antígenos heterólogos, como *S. ratti*, que son reconocidos por epítomos de la IgE específica humana, tal y como se ha demostrado mediante ELISA e *immunoblot*<sup>41</sup>.

En un estudio reciente<sup>42</sup> se compararon 3 métodos de ELISA y una inmunocromatografía en forma de tiras reactivas. La especificidad fue superior al 95% en todos los ensayos y la sensibilidad mejoró en los que utilizaron antígeno somático de larvas filariformes de *S. stercoralis* respecto de los que llevan antígenos solubles o antígenos procedentes de larvas de otras especies, como *S. ratti* o *S. venezuelensis*. Cabe destacar que la eficacia de la tira reactiva fue muy buena, con la ventaja añadida de su rapidez, aunque aún no está comercializada; los EIA permiten, además, cuantificar los valores de anticuerpos.

## Tratamiento

La estrongiloidiasis es la infección por nematodos intestinales más difícil de tratar debido a los procesos de autoinfección, que mantienen la carga infectiva, y a la relativa resistencia de las larvas filariformes a los antiparasitarios<sup>3</sup>. Existen 2 tipos de fármacos altamente eficaces en el tratamiento de la estrongiloidiasis: los benzimidazoles y la ivermectina.

El tiabendazol fue el primer benzimidazol utilizado como terapia para la estrongiloidiasis y ha sido fármaco de primera elección desde su introducción en los años setenta. La dosis estándar recomendada era de 25 mg/kg/12 h (hasta un máximo de 3 g/día) durante 2 o 3 días. Con unas tasas de curación de más del 90%, la principal limitación que planteaba su uso era su toxicidad, que en la mayoría de los pacientes provocaba efectos secundarios: náuseas, vértigo, prurito, somnolencia, delirios y dolor de cabeza. Actualmente no está disponible. El benzimidazol más activo es el albendazol. Diversos estudios han demostrado su eficacia si se administra a razón de 400 mg/12 h durante 3 días, con curación en más del 90% de los pacientes.

La ivermectina es el fármaco que se ha mostrado más eficaz en todos los estudios publicados<sup>19</sup>. Se trata de un fármaco estructuralmente semejante a los macrólidos y que ha demostrado una tasa de curación cercana al 100%, salvo en las parasitaciones diseminadas. En nuestra área<sup>43</sup>, se realizó un estudio comparativo en el que se evaluaron 3 pautas de tratamiento para la estrongiloidiasis crónica no complicada: tiabendazol en régimen estándar, ivermectina a dosis de 200 g/kg/día en monodosis y la misma dosis de ivermectina durante 2 días consecutivos. El tratamiento con ivermectina durante 2 días resultó la terapia más eficaz en términos de erradicación del parási-

to, mejora de los parámetros biológicos y tolerancia, incluso en pacientes que presentaban comorbilidad y estaban en tratamiento con otros fármacos. Pese a considerarse como la mejor opción terapéutica en todos los estudios realizados<sup>20</sup>, la ivermectina no es fácilmente accesible; en nuestro país, se solicita como medicación extranjera al Ministerio de Sanidad. El acceso restringido a la ivermectina ha propiciado que el albendazol se haya convertido, en muchos casos, en la primera alternativa, por su disponibilidad y su eficacia.

En resumen, las pautas que se deben seguir, de acuerdo con los estudios más recientes<sup>44</sup>, serían las siguientes:

1. Tratamiento recomendado en larva *currentis* y estrongiloidiasis crónica no complicada en las que la eosinofilia aparece en el 70% de los casos: monoterapia con albendazol 400 mg/12 h durante 7 días o ivermectina 0,200 mg/kg/día durante 2 días.
2. Tratamiento recomendado en inmunodeprimidos sin presencia de eosinofilia: terapia combinada con albendazol 400 mg/12 h, durante 7 días, e ivermectina 0,200 mg/kg/día, durante 2 días.
3. En los casos de estrongiloidiasis diseminada, continuar con la terapia combinada, hasta que se produzca evidencia de que el parásito ha sido erradicado.

## Conclusión

Si bien en nuestro medio el número de casos graves ha disminuido en los últimos años, recomendamos que, en todas aquellas personas procedentes de zonas endémicas, o que tengan antecedentes epidemiológicos de riesgo, se investigue la parasitación por *S. stercoralis* antes de iniciar cualquier terapia inmunosupresora.

## Bibliografía

1. Oltra C, Igual R, Sánchez P, Viñals MJ, Andreu O, Sarrión A, et al. Characteristics and geographical profile of strongyloidiasis in healthcare area 11 of the Valencian community (Spain). *J Infect*. 2004;49:152-8.
2. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica de Craig Faust. 3.ª ed. México: MDM; 2003. p. 253-67.
3. Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol*. 1996;38:251-309.
4. Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis*. 1989;2:755-66.
5. Román P, Pastor A, Moreno S, Igual R, Suñer A, Tornero 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.
6. Conway DJ, Hall A, Anwar KS, Rahman ML, Bundy DA. Household aggregation of *Strongyloides stercoralis* infection in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:258-66.
7. Román P, Pastor A, Moreno S, Igual R, Martín A, Navarro I, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish mediterranean coast. *QJ Med*. 2001;94:357-63.
8. Diaz J, Igual R, Alonso MC, Moreno MJ. Estudio del parasitismo intestinal en inmigrantes de la comarca de LA Sabor (Comunidad Valenciana). *Med Clin (Bar)*. 2002;119:36.
9. Igual R, Román P, Martí A, Pastor A. Infección por *Strongyloides stercoralis*: estudio de 31 casos (resumen E 4/10). Madrid: Resúmenes del IV Congreso de la SEIMC, 1990.
10. Rodríguez D, Oltra C, Igual R, Parra F, Martínez J, Ángel C, et al. Treinta casos de estrongiloidiasis en un centro de atención primaria: características y posibles complicaciones. *Aten Primaria*. 1998;21:271-4.

11. Grove DI. Strongyloidiasis in allied ex-prisoners of war in south-east Asia. *Br Med J*. 1980;iii:598-601.
12. Gill GV, Welch E, Bailey JE, Bell DR, Beeching NJ. Chronic *Strongyloides stercoralis* infection in former British Far East prisoners of war. *Q J Med*. 2004;97:789-95.
13. Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin*. 1993;7:655-82.
14. Kitchen LW, Tu KK, Kerns FT. *Strongyloides*-infected patients at Charleston area medical center, West Virginia, 1997-1998. *Clin Infect Dis*. 2000;31:E5-6.
15. Cremades MJ, Pellicer C, Menéndez R, Ricart C, Pastor A, Estellés F, et al. Infección por *Strongyloides stercoralis* en pacientes con patología bronquial obstructiva. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:384-8.
16. Igra-Siegmán Y, Kapila R, Sen P, Kaminski ZC, Louria DB. Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Rev Infect Dis*. 1981;3:397-407.
17. Cremades MJ, Igual R, Ricart C, Estellés F, Pastor A, Menéndez R. Infección por *Strongyloides stercoralis* en la comarca de La Safor (Comunidad Valenciana). *Med Clin (Bar)*. 1997;109:212-5.
18. Rivera E, Maldonado N, Vélez-García E, Grillo AJ, Malaret G. Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Ann Intern Med*. 1970;72:199-204.
19. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:8.
20. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microb Rev*. 2004;17:208-17.
21. Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, et al. Why does HIV not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis*. 2004;190:2175-80.
22. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *J Clin Infect Dis*. 2001;32:76-102.
23. Genta RM. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:345-55.
24. Arakiki T, Hasegawa H, Asato R, Ikeshiro T, Kinjo F, Saito A, et al. A new method to detect *Strongyloides stercoralis* from human stool. *Jpn J Trop Med Hyg*. 1988;16:11-7.
25. Arakiki T, Iwanaga M, Kinjo F, Saito A, Asato R, Ikeshiro T. Efficacy of agar-plate culture in detection of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol*. 1990;76:425-8.
26. Koga K, Kasuya S, Khamboonruang C, Sukhavat K, Ieda M, Takatsuka N, et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45:518-21.
27. Uparanukraw P, Phongsri S, Morakote N. Fluctuations of larval excretion in *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:967-73.
28. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;53:248-50.
29. MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of parasitic helminth infections. *Infect Immun*. 2002;70:427-33.
30. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1040-7.
31. Gyorkos TW, Genta RM, Viens P, MacLean JD. Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the South East Asian refugee population in Canada. *Am J Epidemiol*. 1990;132:257-64.
32. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:749-52.
33. Mahmoud Adel AF. Strongyloidiasis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:949-53.
34. Mir A, Benahmed D, Igual R, Borrás R, O'Connor JE, Moreno MJ, et al. Eosinophil-selective mediators in human strongyloidiasis. *Parasite Immunol*. 2006;28:397-400.
35. Grove DI, Blair J. Diagnosis of human strongyloidiasis by immunofluorescence, using *Strongyloides ratti* and *S. stercoralis* larvae. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30:344-9.
36. McRury J, Messias IT, Walzer PD, Huitger T, Genta R. Specific IgE responses in human strongyloidiasis. *Clin Exp Immunol*. 1986;65:631-8.
37. Conway DJ, Atkins NS, Lillywhite JE, Bailey JW, Robinson RD, Lindo JF, et al. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:173-6.
38. Conway DJ, Blair JW, Lindo JF, Robinson RD, Bundy DAP, Bianco AE. Serum IgG reactivity with 41-kDa, 31-kDa and 28-kDa larval proteins of *Strongyloides stercoralis* in individuals with strongyloidiasis. *J Infect Dis*. 1993;168:784-87.
39. Lindo JF, Conway DJ, Atkins NS, Bianco AE, Robinson RD, Bundy DA. Prospective evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot methods for the diagnosis of endemic *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51:175-9.
40. Ramachandran S, Thompson RW, Gam AA, Neva FA. Recombinant cDNA clones for immunodiagnosis of strongyloidiasis. *J Infect Dis*. 1998;177:196-203.
41. Rodrigues RM, Sapelete MC, Oliveira DA, Júnior PC, Taketomi EA, et al. *Strongyloides ratti* antigenic components recognized by IgE antibodies in immunoblotting as an additional tool for improving the immunodiagnosis in human strongyloidiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:89-93.
42. Van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn CFMJ, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *J Clin Microbiol*. 2007;2:438-48.
43. Igual R, Oltra C, Soler E, Sánchez P, Matogo J, Rodríguez D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:2615-9.
44. Lim S, Katz K, Krajden S, Fuksa M, Keystones J, Kain K. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *Can Med Ass J*. 2004;171:479-84.