

Diagnóstico de helmintiasis importadas

Javier Pardo^{a,b}, José Luis Pérez-Arellano^c, Inmaculada Galindo^a, Moncef Belhassen^b, Miguel Cordero^b y Antonio Muro^a

^aLaboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. CISET. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas-Medicina Interna III. Hospital Universitario de Salamanca. ^cDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. España.

En los últimos años hemos asistido en España al incremento en la detección de helmintiasis importadas, por dos razones complementarias: la inmigración y el aumento de los viajes internacionales. Aunque las cifras de infección por helmintos son altas en el colectivo de inmigrantes, el riesgo de transmisión a la población autóctona es baja. En esta revisión se dan claves para sospechar una helmintiasis importada resaltando aspectos geográficos, manifestaciones clínicas y analíticas de las helmintiasis más frecuentes. También se destaca la baja sensibilidad de los test de diagnóstico parasitológico clásico fundamentalmente en helmintiasis tisulares. Reseñaremos, cuáles son las técnicas serológicas más frecuentemente utilizadas en la detección de antígenos circulantes y anticuerpos, su utilidad y limitaciones. Se apuntan algunas técnicas moleculares utilizadas para el diagnóstico y las estrategias más rentables en el cribado de una helmintiasis importada.

Palabras clave: Diagnosis. Helminthiasis.

Diagnosing imported helminthiasis

In recent years, there has been an increase in cases of imported helminthiasis in Spain because of two complementary causes: immigration and international travel. Although the prevalence of helminthiasis is high in the immigrant population, the risk of transmission to the Spanish population is low. In this review, we provide clues to aid in the diagnosis of the helminthiasis, highlighting the geographic characteristics, clinical findings and analytical results of the most frequent types. The low sensitivity of the classic parasitological diagnostic test, mainly in tissue helminthiasis, is described. In addition, the advantages and limitations of the common serological methods for detecting related circulating antigens and antibodies are presented. Certain molecular methods used in the diagnosis of imported helminthiasis and the best strategies for screening of this condition are discussed.

Key words: Diagnosis. Helminthiasis.

Correspondencia: Dr. J. Pardo.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Salamanca.
Pº San Vicente, s/n. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: javipard2@mixmail.com

Manuscrito recibido el 24-1-2006; aceptado el 12-2-2006.

Introducción

Las helmintiasis son las enfermedades producidas por vermes o gusanos. Aproximadamente, la cuarta parte de la población mundial, principalmente localizada en países tropicales y subtropicales, está infectada por uno o varios tipos de helmintos¹. Aunque la mortalidad global por esta causa es baja, algunas como las filariasis linfáticas, la esquistosomiasis o la oncocercosis han sido señaladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como importantes causas de morbilidad en países tropicales².

Hasta hace unos años, en España, las helmintiasis no constituían un importante problema sanitario. Sólo algunas parasitosis como la toxocariasis, la estrogiloidosis o la hidatidosis presentaban por su prevalencia en algunas regiones españolas cierto interés médico³⁻⁵. Sin embargo, en los últimos años hemos asistido al incremento de las helmintiasis importadas por dos razones complementarias: la inmigración y el aumento de los viajes internacionales. Así, se ha constatado un aumento exponencial de la inmigración, pasando del 2,7% de la población española en el año 2000 al 7% en el año 2005 (Instituto Nacional de Estadística, padrón municipal)⁶. Un porcentaje importante de pacientes proceden del África Subsahariana y América Latina, donde las helmintiasis constituyen un verdadero problema sanitario. Diferentes estudios de grupos españoles observan en la población inmigrante subsahariana una prevalencia de geohelmintiasis del 23%, filariasis del 30% y esquistosomiasis del 15%⁷⁻⁹. La prevalencia de infección helmíntica en la población inmigrante latinoamericana es algo menor: helmintiasis intestinal 14% y filariasis 1%⁸. Además del fenómeno de la inmigración se ha incrementado el número de españoles (actualmente entre 700.000 y 1.000.000) que viajan cada año a países en vías de desarrollo, por motivos laborales, turísticos y de cooperación internacional¹⁰⁻¹¹. Los datos de infección helmíntica en viajeros españoles no son tan bien conocidos. Un 2,5% de los viajeros que retornan de zonas endémicas pueden regresar con una infección por *Schistosoma* sp.⁹. Otras causas de helmintiasis ocasional en viajeros españoles son la larva cutánea *migrans* y la *gnathostomiasis*^{12,13}.

Aunque estas cifras demuestran una alta prevalencia de infección helmíntica, hay que tener en cuenta que dadas las características higiénico-sanitarias actuales en España (en el caso de las geohelmintiasis), la inexistencia de los vectores o reservorios (para las filariasis) y la ausencia de hospedadores intermediarios adecuados (en las esquistosomiasis) hacen muy difícil o imposible la transmisión a la población autóctona¹⁴. Por ello, el interés del diagnóstico, radica exclusivamente en la preservación de la salud de la población afectada.

TABLA 1. Distribución geográfica, prevalencia estimada mundial y factores asociados a algunas helmintiasis importadas

Helmintos	Prevalencia	Distribución geográfica	Situación de riesgo	Clínica
Esquistosoma <i>S. haematobium</i> <i>S. mansoni</i> <i>S. intercalatum</i>	200 millones	África Subsahariana, Oriente medio África Subsahariana, Brasil, Caribe África Subsahariana	Baño en agua dulce	Forma aguda (fiebre de Katayama) Forma crónica: genitourinaria (<i>S. haematobium</i>), intestinal (<i>S. mansoni</i> , <i>S. intercalatum</i>) y hepatoesplénica (<i>S. mansoni</i>)
Tenia <i>T. saginata</i> , <i>T. solium</i> <i>Cisticerco</i> (<i>T. solium</i>) <i>E. granulosus</i>	ND	Cosmopolita especialmente en América Central y del Sur, China y países del Mediterráneo	Ingesta carne de vaca cruda Contaminación fecal-oral Contacto con perros	Asintomática, dispepsia Encefalitis, meningitis, oftálmica Asintomática, lesión ocupante
Filarias <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Onchocerca volvulus</i>	120 millones 18 millones	África Subsahariana, América del Sur, China, Sudeste Asiático, Pacífico África Subsahariana (oeste), América Central y Amazonas, y Yemen	Picadura mosquitos spp. Picadura mosca <i>Simulium</i>	Linfangitis, linfedema, hidrocele Linfangitis, linfedema, hidrocele Dermopatía y oftalmopatía
<i>Loa-loa</i> <i>Mansonella perstans</i>	3-13 millones 30 millones	África Subsahariana (oeste) África Subsahariana y Suramérica	Picadura tábano <i>Chrysops</i> Picadura mosquito <i>Culicoides</i>	Gusano en ojo, edema de Calabar Inespecífica
Geohelmintos <i>Uncinaria</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	870 millones 200 millones	Amplia, trópico y subtropical Amplia, trópico y subtropical	Caminar descalzo Caminar descalzo	Paucisintomática, anemia ferropénica Síndrome hiperinfección, larva <i>currens</i> , urticaria
<i>Trichuris</i> , <i>Ascaris</i> <i>Ancylostoma caninum</i> y <i>A. braziliensis</i>	> 2.770 millones ND	Amplia, trópico y subtropical Amplia, trópico y subtropical	Malas condiciones sanitarias Caminar descalzo	Paucisintomáticas Larva cutánea <i>migrans</i>

ND: no disponible.

El diagnóstico de estas enfermedades es complejo: el desconocimiento frecuente del modo de transmisión y ciclo biológico por los profesionales médicos que atienden a esta población, la falta de sensibilidad de los métodos parasitológicos clásicos, la ausencia de comercialización de tests eficaces de inmunodiagnóstico en muchos casos y el escaso desarrollo por ahora de métodos moleculares hacen que el diagnóstico sea dificultoso. En esta revisión se propone un esquema diagnóstico de helmintiasis importada contestando a 5 preguntas básicas, ¿cuándo sospechar una helmintiasis importada?, ¿qué utilidades y limitaciones presentan las técnicas de diagnóstico parasitológico clásico?, ¿son las técnicas serológicas útiles en el diagnóstico?, ¿pueden las técnicas de diagnóstico molecular en el futuro mejorar el rendimiento de las técnicas serológicas? y, finalmente, ¿cuáles son las estrategias más rentables en el cribado de una helmintiasis importada?

¿Cuándo sospechar una helmintiasis importada?

El diagnóstico de las enfermedades por helmintos es en ocasiones obvio tras la visualización directa del verme. Este es el caso de la loiasis (causada por la filaria *Loa-loa*) que se diagnostica ocasionalmente al observar en un paciente procedente del África Occidental una filaria móvil en la conjuntiva ocular, o de la larva cutánea *migrans* (causada por *Ancylostoma caninum* o *A. braziliensis*) que se diagnostica al detectar una lesión cutánea serpinginosa de lenta progresión.

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico no será tan evidente y se deberá establecer un diagnóstico de sospecha en función de la procedencia geográfi-

ca, las características epidemiológicas establecidas en la anamnesis (tipo de paciente y actividades de riesgo), las manifestaciones clínicas y las alteraciones en las pruebas complementarias (tabla 1).

Algunas helmintiasis tienen una amplia distribución geográfica (p. ej., las geohelmintiasis, las uncinarias o la strongiloidosis), mientras otras tienen una distribución geográfica más limitada (p. ej., la loiasis que se distribuye exclusivamente en África Subsahariana Occidental o la infección por *Opisthorchis* o *Clonorchis* de distribución exclusiva en el continente asiático). Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que no todas las helmintiasis son igualmente frecuentes en una determinada zona de procedencia. Así, la infección por geohelmintos puede estar presente en el 15% de los inmigrantes procedentes de América Latina, mientras que sólo aparece en 1% o menos, de estos mismos inmigrantes⁸.

La frecuencia de helmintiasis importada también depende del tipo de paciente (viajero-inmigrante) y de las actividades de riesgo. Así, en viajeros, la larva cutánea *migrans* es una helmintiasis muy común mientras que los inmigrantes no suelen presentar esta manifestación clínica. En viajeros, es especialmente necesario conocer las actividades de riesgo, ya que algunas se asocian a helmintiasis concretas. Así, por ejemplo, el baño en agua dulce de zona endémica es una actividad reconocida para la infección por *Schistosoma* sp. o el caminar descalzo puede asociarse a infección por uncinarias o strongiloidosis.

Una vez considerados los aspectos epidemiológicos es muy importante considerar aspectos clínicos asociados con la helmintiasis. La presencia de algunos datos clínicos es altamente sugerente de determinadas helmintiasis (tabla 1). La realización de una exploración física detallada es obligada en la valoración clínica inicial de cualquier

paciente y permite excluir múltiples patologías, aunque rara vez orienta el diagnóstico final de una helmintiasis¹⁵. Ocasionalmente podemos detectar alteraciones analíticas sugerentes de infección helmíntica importada. Así la aparición de microhematuria (en inmigrantes y viajeros procedentes del África Subsahariana, Egipto y Oriente Medio) se asocia frecuentemente al diagnóstico final de esquistosomiasis urinaria¹⁶. La elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK) se puede asociar a un diagnóstico final de triquinosis, si bien hay que tener en cuenta que los individuos de raza negra tienen valores superiores que los caucásicos¹⁷. Sin embargo, la eosinofilia es el dato analítico más frecuentemente asociado a helmintiasis importada. Al final de este texto nos referiremos más exhaustivamente al valor de la eosinofilia como marcador de infección helmíntica.

¿Cuáles son las ventajas y limitaciones que presentan las técnicas parasitológicas clásicas en el diagnóstico de las helmintiasis importadas?

En principio, las técnicas parasitológicas clásicas están al alcance de cualquier laboratorio, son fáciles y baratas. Permiten un diagnóstico específico de género y frecuentemente de especie, y una cuantificación de la intensidad de la infección que, en algunos casos, se ha correlacionado con la gravedad de las lesiones. Por el contrario son técnicas que consumen excesivo tiempo y que precisan experiencia por parte del observador. Además presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico y en las fases agudas de la enfermedad no es posible el mismo. El tipo de muestra que hay que recoger depende de la helmintiasis y de la fase del ciclo parasitario.

La coprología se basa en la detección de huevos, larvas (sólo *Strongyloides stercoralis* y uncinarias) o adultos en las heces. Es una prueba útil en el diagnóstico de helmintos intestinales (*Ascaris* sp., *Trichuris* sp., uncinarias, *Strongyloides* sp., *Schistosoma mansoni*, tenias y otros) y biliares (*Fasciola* sp., *Opisthorchis* sp., *Clonorchis* sp.) en fase patente de la enfermedad. Dado que la eliminación de huevos y larvas es intermitente y a menudo escasa es necesario la recogida de una muestra en 3 días diferentes antes de considerar un diagnóstico como negativo. Los métodos de concentración mejoran la sensibilidad de la inspección directa. El método más utilizado es la técnica de concentración con formol-éter o test de Ritchie. Aún en las mejores condiciones la sensibilidad de la técnica para la detección de algunos helmintos es baja. La recogida de jugo duodenal mediante aspirado o cápsula entérica (Enterotest®) puede aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de *S. stercoralis*¹⁸ aunque son técnicas caras y molestas para el paciente. Los test de concentración basados en la capacidad de migración de las larvas rhabditiformes de *Strongyloides* sp. en medio líquido (Baerman o Harada) o sólido (placa de agar) aumentan la sensibilidad diagnóstica hasta el 95%¹⁹.

El tamaño y fragilidad de los huevos de *Schistosoma* sp. y *Fasciola* sp. obliga a realizar técnicas de sedimentación como el Kato Katz para el diagnóstico de ambas trematodosis^{20,21}. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica es

baja. En pacientes con alta sospecha de esquistosomiasis intestinal la realización de biopsia rectal aumenta la rentabilidad diagnóstica del 57 al 100%²².

El estudio parasitario de orina permite la detección de huevos de *Schistosoma haematobium* en fase crónica de la enfermedad. Ocasionalmente puede detectarse microfilarias linfáticas. Las técnicas de concentración utilizadas son las de centrifugación y las de filtración con nailon de 3-20 μm ^{23,24}. La realización de biopsia vesical en pacientes con alto grado de sospecha de esquistosomiasis urinaria aumenta la sensibilidad diagnóstica de un 4 al 100%²⁵.

El examen de sangre es la técnica de elección para la detección de la mayoría de las filariasis importadas. Aunque se pueden detectar en un test de gota gruesa en situaciones de alta parasitemia, es preciso en general utilizar métodos de concentración o de filtración. El método de concentración más empleado es el test de Knott. Además de éste, se han empleado los de filtración con membrana de nucleopore de 5 μm . Sin embargo, con esta técnica no es posible detectar microfilarias de *Mansonella perstans* ni *M. ozzardi* por su pequeño diámetro, debiendo utilizar filtros de 3 μm ²⁶. Hay que reseñar que teniendo en cuenta la periodicidad de liberación de microfilarias a la circulación sistémica, en la infección por *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malayi* la muestra debe tomarse en período nocturno, mientras que para el diagnóstico de *Loa-loa* debe realizarse en período diurno. Este hecho asociado a la existencia de un porcentaje importante de pacientes infectados amicrofilarémicos hace que las técnicas de detección de microfilarias sean poco sensibles especialmente en pacientes con baja parasitemia.

Para el diagnóstico de filariasis cutánea (*Onchocerca volvulus* y *Mansonella streptocerca*) la técnica que hay que emplear es el pellizco cutáneo. Las regiones de mayor sensibilidad para la realización de esta técnica son las crestas ilíacas para pacientes procedentes de África y en región subescapular en los procedentes de América del Sur^{27,28}. En ocasiones, en pacientes con nódulos cutáneos fijos o móviles se puede realizar una biopsia más profunda para detectar fases adultas de *Onchocerca*.

¿Qué utilidades y limitaciones presentan las técnicas serológicas en el diagnóstico de estas infecciones?

Los parásitos vivos producen y excretan múltiples compuestos proteicos en las diferentes fases del ciclo parasitario. Las técnicas de inmunodiagnóstico se basan en la detección de estas proteínas parasitarias o de anticuerpos formados frente a ellas. En general son técnicas más sensibles que las parasitológicas clásicas y son de especial utilidad para el diagnóstico de helmintiasis tisulares.

Para la detección de antígenos parasitarios se pueden utilizar diferentes tests inmunes aunque el sándwich-enzimoinmunoensayo (EIA) y la inmunocromatografía (ICT) han sido las más utilizadas. La ICT tiene la ventaja inicial de no necesitar un laboratorio para su realización, permitiendo una fácil lectura en pocos minutos, estando especialmente indicada para el diagnóstico de campo²⁹. Las técnicas de inmunodiagnóstico de detección de antígenos circulantes permiten diferenciar infección activa de infec-

TABLA 2. Técnicas de detección de antígenos parasitarios con utilidad diagnóstica. Algunos ejemplos

Diagnóstico	Antígeno	Técnica	Muestra	S (%)	E (%)	Referencia
<i>Schistosoma</i> sp.	Ag anódico circulante	EIA	Suero	65-82	100	De Jonge et al ⁶⁵ Van Lieshout et al ⁶⁶
	Ag catódico circulante	EIA	Suero	82-65		
	Ag anódico circulante	EIA	Orina	88	100	
	Ag catódico circulante	EIA	Orina	87		
<i>Fasciola</i> sp.	Excretor/secretor	EIA	Heces	81	100	Espino et al ⁶⁷ Espino et al ⁶⁸
	Excretor/secretor	EIA	Sangre	100	100	
Cisticerco	Ag vesicular <i>T. crassiceps</i>	EIA	LCR	95	100	Pardini et al ⁶⁹
<i>T. solium</i>	Ag proglotides <i>T. solium</i>	EIA	Heces	—	100	Allan et al ⁷⁰
<i>Onchocerca</i> sp.	Ag circulante oncocerca	RIA	Sangre	75	—	Ouaissi et al ⁷¹
<i>Brugia</i> sp.	rBm-SXP1	EIA	Suero	95	100	Lalitha et al ⁷²
<i>Wuchereria</i> sp.	Ag Soluble	ICT*	Sangre	96-100	96-100	Weil et al ²⁹
	rWb-SXP1	EIA	Suero	88	100	Lalitha et al ⁷²

*Comercializada.

HAI: hemoaglutinación indirecta; EIA: enzima inmunoanálisis; LCR: líquido cefalorraquídeo; ICT: inmunocromatografía.

TABLA 3. Técnicas de detección de anticuerpos con utilidad diagnóstica. Algunos ejemplos

Diagnóstico	Antígeno	Técnica	Técnica	S (%)	E (%)	Referencia
<i>Schistosoma</i> sp.	Huevo <i>S. mansoni</i>	HAI*	Suero	94	94	Van Gool et al ⁷³ Al-Sherbiny et al ¹⁶
	Microsomal <i>S. mansoni</i>	EIA	Suero	83	100	
	Adulto <i>S. bovis</i>	EIA	Suero	94	97	
<i>Fasciola</i> sp.	E/S <i>F. hepatica</i>	EIA	Suero	95	95	Espino et al ⁷⁴ Knobloch et al ⁷⁵
	HAI*		Suero	56	—	
Cisticerco	Extracto crudo cisticerco	EIA	LCR	41	95	Proaño-Narvaez et al ⁷⁶
	EIA		Suero	71	95	
<i>Echinococcus</i> sp.	Fluido quiste hidatídico	EIA	Suero	77	84	Lorenzo et al ⁷⁷ Liance et al ⁷⁸
	HAI*		Suero	80-94	—	
<i>Filarias</i> sp.	Adulto <i>D. immitis</i>	EIA	Suero	90	97	No publicados
<i>Onchocerca</i> sp.	Adulto <i>O. gutturosa</i>	EIA	Suero	—	—	Dafa'alla et al ³⁷
<i>Strongyloides</i> sp.	Larvas <i>S. venezuelensis</i>	EIA	Suero	90	40	Machado et al ⁴⁰
	Larvas <i>S. stercoralis</i>	EIA*	Suero	—	—	

*Comercializada.

HAI: hemoaglutinación indirecta; EIA: enzima inmunoanálisis; LCR: líquido cefalorraquídeo.

ción pasada, y son útiles en el control postratamiento³⁰⁻³³. Se ha correlacionado con la intensidad de la infección, morbilidad y gravedad^{34,35}. Su principal inconveniente es que, con algunas excepciones como el ICT® filariasis test, comercializada para el diagnóstico de *W. bancrofti*, sólo están disponibles en laboratorios especializados y precisan en general del desarrollo y producción de metodología de anticuerpos monoclonales. Algunas de las técnicas más desarrolladas en el diagnóstico de helmintiasis importadas se muestran en la tabla 2.

Las pruebas de detección de anticuerpos permiten realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad (en la fase prepatente), tienen una sensibilidad alta, permitiendo el diagnóstico de casos no detectados por técnicas parasitológicas convencionales, demostrándose especialmente útiles en las helmintiasis tisulares. Una excepción a esto lo constituye el diagnóstico de las metacestodosis en las que dada la baja sensibilidad de los métodos de serológicos, los métodos de diagnóstico radiológico siguen siendo los más rentables.

La limitación fundamental supone el no poder diferenciar infección actual de pasada, dado que los anticuerpos se pueden mantener a títulos altos durante meses e incluso años. Además presentan como problema importante una limitada especificidad, por la reactividad cruzada entre las diferentes helmintiasis.

Aunque se han empleado diferentes métodos para la detección de anticuerpos (hemaglutinación indirecta, inmu-

nofluorescencia indirecta, radioinmunoensayo, etc.) el análisis inmunoenzimático (ELISA) ha sido una de las técnicas más desarrolladas. En la realización del ELISA se han utilizado antígenos homólogos (completos y purificados) de cada especie de helmintos. Algunos de los más frecuentemente empleados en el inmunodiagnóstico de las helmintiasis importadas se muestran en la tabla 3. Estos antígenos presentan una alta sensibilidad diagnóstica y aceptable especificidad. El principal inconveniente es la dificultad técnica de mantener ciclos eficaces para la obtención de proteínas parasitarias.

El empleo de antígenos heterólogos para el inmunodiagnóstico de estas helmintiasis ha sido validado en diferentes estudios. Así, el antígeno de *Dirofilaria immitis* se ha utilizado para el diagnóstico de filariasis tropical³⁶, el antígeno de *Onchocerca gutturosa* para el diagnóstico de oncocercosis humana³⁷, el antígeno de *Strongyloides ratti* y *S. venezuelensis* para el diagnóstico de strongyloidosis humana³⁸⁻⁴⁰, o recientemente el antígeno de *Schistosoma bovis* para el diagnóstico de esquistosomiasis humana⁴¹.

Se han descrito antígenos recombinantes con utilidad diagnóstica para la mayor parte de helmintos tisulares (p. ej., proteínas de fusión de *S. mansoni* Sm31 y Sm32⁴², catepsinas de *Fasciola hepatica*⁴³, proteína Ov20/OvS1 de *O. volvulus*⁴⁴ y Ll-SXP-1 de *Loa-loa*⁴⁵, Ag B8/1 de *Echinococcus granulosus*⁴⁶). Estas pruebas presentan la ventaja inicial de poder producir proteínas sin necesidad de mantener el ciclo artificialmente. Además presentan una alta

especificidad, pero la sensibilidad es en general algo más baja que los test serológicos con antígenos nativos complejos y purificados.

Con algunas excepciones, la mayor parte de los tests de inmunodiagnóstico desarrollados para las helmintiasis importadas no han sido comercializados y sólo siguen disponibles en laboratorios especializados.

¿Pueden las técnicas de diagnóstico molecular en el futuro mejorar el rendimiento diagnóstico de estas infecciones?

El empleo de técnicas de biología molecular para el diagnóstico de helmintiasis ha sido la última incorporación al arsenal de métodos de diagnóstico microbiológico. La descripción del genoma no completo de algunas filarias tropicales y de *S. mansoni*⁴⁷ han conducido a la aplicación de estas técnicas en el diagnóstico de estas helmintiasis. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta en principio la ventaja de una alta sensibilidad y especificidad. Así la amplificación de regiones repetidas, como la 15r3 de *Loa-loa* o la región SspI de *W. bancrofti*, además de presentar una alta sensibilidad (95 y 88%, respectivamente) tienen una especificidad del 100%⁴⁸⁻⁵⁰. Resultados similares se han detectado con otras filarias⁵¹. La utilidad diagnóstica de la PCR ha sido demostrada también para el diagnóstico de filarias cutáneas con sensibilidad del 90% en el diagnóstico de *O. volvulus*^{52,53}.

En un trabajo reciente de Pontes et al, amplificando por PCR una secuencia de 121 pb de *S. mansoni* en suero y heces, se demostró una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta infección^{54,55}. Recientemente Sandoval et al amplificando secuencias comunes a partir de la región 28S de *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. intercalatum*, en muestras de orina, han podido realizar el diagnóstico de las 3 especies de esquistosomiasis importada con alta sensibilidad y especificidad⁵⁶. Estos mismos autores en un modelo de infección experimental con *S. mansoni* detectaron ADN en orina en la primera semana de la infección, mucho antes de la aparición de huevos en heces, pudiendo constituir una herramienta eficaz en el diagnóstico de la esquistosomiasis aguda⁵⁷.

Otra aplicación reciente ha sido la realización de PCR para el diagnóstico diferencial entre infección parasitaria por *Taenia solium*, *T. saginata* y *T. saginata asiatica* dada la imposibilidad de diferenciar los huevos de éstas, con técnicas de diagnóstico directo^{58,59}.

En los últimos años, la aplicación de la biotecnología ha traído consigo el diseño de sondas de ADN fijadas en un medio sólido (o arrays de ADN) sobre las cuales se realiza la hibridación. Esta tecnología se ha aplicado al campo de la microbiología en la epidemiología molecular, la patogenia y el diagnóstico. La ventaja potencial en el diagnóstico de los arrays es la posibilidad de detectar mediante multitud de sondas un gran número de microorganismos diferentes, al mismo tiempo que conocer factores de virulencia y de resistencia a antimicrobianos. La principal desventaja radica en la baja sensibilidad que exige realizar la amplificación genética previa⁶⁰. De momento no

existen trabajos publicados del rendimiento de los arrays en el diagnóstico de helmintiasis.

¿Qué estrategias deben utilizarse en la actualidad en el cribado diagnóstico de helmintiasis importadas?

El diagnóstico de sospecha clínica de una helmintiasis importada debe conducir a la realización de tests dirigidos a su diagnóstico. Sin embargo, como hemos señalado anteriormente un alto porcentaje de pacientes que las presentan están asintomáticos o presentan sintomatología inespecífica (fatiga, prurito, lesiones cutáneas, etc.). Hay que añadir además que algunas (especialmente las tisulares y la infección por *S. stercoralis*) pueden con el tiempo producir graves complicaciones. Realizar un cribado sistemático en todos los pacientes paucisintomáticos o asintomáticos que retornan del trópico puede consumir excesivo tiempo y dinero. Algunos autores abogan por la realización de métodos de diagnóstico parasitológico directos e indirectos, especialmente, en el colectivo de pacientes que presentan eosinofilia teniendo en cuenta el alto valor predictivo negativo para estas enfermedades (85-98%)^{36,61,62}.

Se han establecido diferentes estrategias diagnósticas en función del tipo de paciente (viajero, expatriado, inmigrante) y la procedencia de los mismos. Las técnicas que presentan mejores rendimientos diagnósticos en pacientes procedentes del sudeste asiático son la coprología (incluida cultivo de larvas de *S. stercoralis* en placa de agar) y la serología de *Strongyloides* sp.⁶³. En pacientes latinoamericanos es posible que el esquema no varíe del presentado en pacientes asiáticos. En pacientes procedentes del África Subsahariana a estas técnicas se deben añadir la detección de parásitos en orina, la serología para *Schistosoma* sp. En el subgrupo de pacientes procedentes del África del Oeste a éstas se deben añadir técnicas de diagnóstico de filarias (test de Knott, pellizco cutáneo y serología)⁶²⁻⁶⁴.

Conclusiones

El nuevo escenario epidemiológico en España ha traído consigo un interés creciente en el diagnóstico de las helmintiasis importadas. Los test parasitológicos clásicos son de gran utilidad en la valoración diagnóstica inicial pero presentan como principal limitación una baja sensibilidad en fase aguda de enfermedad o en pacientes con baja intensidad de parasitación. Las técnicas serológicas mejoran la sensibilidad en estos grupos de pacientes, aunque presentan como inconveniente la existencia de reacciones cruzadas y la falta de comercialización. Las técnicas de diagnóstico molecular basadas en PCR están en desarrollo, aunque los resultados preliminares son muy prometedores. Finalmente, es necesario validar estrategias de cribado sistemático para grupos concretos de sujetos asintomáticos recién llegados.

Bibliografía

1. Wakelin D. Helminths. Cur Opin Infect Dis. 2000;13:465-9.
2. More CM. Reaching maturity-25 years of the TDR. Parasitology Today. 2000;16:522-8.

3. Fenoy S, Cuéllar C, Guillén JL. Seroprevalence of toxocaríasis in children and adults in Madrid and Tenerife, Spain. *J Helminthol*. 1996;70:109-13.
4. Sánchez PR, Guzmán AP, Guillén SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM*. 2001;94:357-63.
5. Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:266-9.
6. Disponible en: <http://www.ine.es>
7. Martín Sánchez AM, Hernández García A, González Fernández M, Afonso Rodríguez O, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano JL. Intestinal parasitosis in the asymptomatic Sub-Saharan immigrant population. *Gran Canaria* 2000. *Rev Clin Esp*. 2004;204:14-7.
8. López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:115-21.
9. Roca C, Balanzó X, Gascon J, Vinuesa T, Valls ME, et al. Comparative, clinico-epidemiologic study of schistosoma infections in travellers and immigrants in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:219-23.
10. Disponible en: <http://www.world-tourism.org>
11. Disponible en: <http://www.iet.tourspain.es/Estudios/familitur/familitur.htm>
12. Puente S, Bru Gorraiz F, Azuara Solís M, Colomo Gómez C, González Lahoz JM. Cutaneous larva migrans: 34 outside cases. *Rev Clin Esp*. 2004;204:636-9.
13. Puente S, Gárate T, Grouch MP, Janitschke K, Bru F, Rodríguez M, et al. Two cases of gnathostomiasis in Spanish women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:617-20.
14. Pérez Arellano JL, Carranza C. Imported respiratory infections: new challenges and threats. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:289-91.
15. Whitty CJ, Carroll B, Armstrong M, Dow C, Snashall D, Marshall T, et al. Utility of history, examination and laboratory tests in screening those returning to Europe from the tropics for parasitic infection. *Trop Med Int Health*. 2000;5:818-23.
16. Al-Sherbiny MM, Osman AM, Hancock K, Deelder AM, Tsang VC. Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical findings. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:960-6.
17. Gledhill RF, Van Niekerk MM, Van der Merwe CA. Racial differences in serum creatine kinase levels. *Am J Med*. 1987;83:365-6.
18. Vighi G, Schroeder J, Gallo C, Ortolani C. Enterotest and *Strongyloides stercoralis*. *Lancet*. 1989;2:156-7.
19. Arakaki 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.
20. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1972;14:397-402.
21. O'Neill SM, Parkinson M, Strauss W, Angles R, Dalton JP. Immunodiagnosis of *Fasciola hepatica* infection (fascioliasis) in a human population in the Bolivian Altiplano using purified cathepsin L cysteine proteinase. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:417-23.
22. Abdel-Hafez MA, Bolbol AH. Fibre-optic sigmoidoscopy compared with the Kato technique in diagnosis and evaluation of the intensity of *Schistosoma mansoni* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:641-3.
23. Mshinda H, Lengeler C, Hatz C, De Savigny D. Field diagnosis of urinary schistosomiasis by multiple use of nuclepore urine filters. *J Parasitol*. 1989;75:476-8.
24. Gyorkos TW, Ramsan M, Foun A, Khamis IS. Efficacy of new low-cost filtration device for recovering *Schistosoma haematobium* eggs from urine. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2681-2.
25. Patil KP, Ibrahim AI, Shetty SD, El Tahir MI, Anandan N. Specific investigations in chronic urinary bilharziasis. *Urology*. 1992;40:117-9.
26. Lynne S. Garcia. Practical guide to diagnostic parasitology. Washington: American Society for Microbiology; 1999. p. 156-7.
27. Organización Panamericana de la Salud. Manual de técnicas básicas para un laboratorio de Salud N° 439. Ed. OMS. Washington: USA 1983. p. 204-19.
28. Mas J, Yumbe A, Solé N, Capote R, Cremades T. Prevalence, geographical distribution and clinical manifestations of onchocerciasis on the Island of Bioko (Equatorial Guinea). *Trop Med Parasitol*. 1995;46:13-8.
29. 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.
30. Van Lieshout L, De Jonge N, El-Masry N, Mansour MM, Bassily S, Krijger FW, et al. Monitoring the efficacy of different doses of praziquantel by quantification of circulating antigens in serum and urine of schistosomiasis patients. *Parasitology*. 1994;108:519-26.
31. Kremsner PG, Enyong P, Krijger FW, De Jonge N, Zotter GM, Thalhammer F, et al. Circulating anodic and cathodic antigen in serum and urine from *Schistosoma haematobium*-infected Cameroonian children receiving praziquantel: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 1994;18:408-13.
32. Schuetz A, Addiss DG, Eberhard ML, Lammie PJ. Evaluation of the whole blood filariasis ICT test for short-term monitoring after antifilarial treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62:502-3.
33. Sánchez-Andrade R, Paz-Silva A, Suárez JL, Panadero R, Pedreira J, Díez-Banos P, et al. Effect of fasciolicides on the antigenaemia in sheep naturally infected with *Fasciola hepatica*. *Parasitol Res*. 2001;87:609-14.
34. Pelayo L, Espino AM, Dumenigo Ripoll BE, Finlay Villalvilla CM. The detection of antibodies, antigens and circulating immune complexes in acute and chronic fascioliasis. Preliminary results. *Rev Cubana Med Trop*. 1998;50:209-14.
35. Hassan MM, Hegab MH, Soliman SZ, Gaber OA, Shalaby MM, Kamel FM. Relationship between circulating antigen level and morbidity in *Schistosoma mansoni*-infected children evaluated by ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:635-8.
36. 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.
37. Dafa'alla TH, Ghalib HW, Abdelmageed A, Williams JF. The profile of IgG and IgG subclasses of onchocerciasis patients. *Clin Exp Immunol*. 1992;88:258-63.
38. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1040-7.
39. Neva FA, Gam AA, Burke J. Comparison of larval antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for strongyloidiasis in humans. *J Infect Dis*. 1981;144:427-32.
40. Machado ER, Ueta MT, De Fatima Goncalves-Pires Mdo R, Alves de Oliveira JB, Faccioli LH, Costa-Cruz JM. *Strongyloides venezuelensis* alkaline extract for the diagnosis of human strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98:849-51.
41. Pardo J, Carranza C, Turrientes MC, Pérez Arellano JL, López-Vélez R, Ramajo V, et al. Utility of *Schistosoma bovis* adult worm antigens for diagnosis of human schistosomiasis by enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot techniques. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:1165-70.
42. El-Sayed LH, Ghoneim H, Demian SR, El-Sayed MH, Tawfik NM, Sakr I, et al. Diagnostic significance of *Schistosoma mansoni* proteins Sm31 and Sm32 in human schistosomiasis in an endemic area in Egypt. *Trop Med Int Health*. 1998;3:721-7.
43. Cornelissen JB, Gaasenbeek CP, Boersma W, Borgsteede FH, Van Milligen FJ. Use of a pre-selected epitope of cathepsin-L1 in a highly specific peptide-based immunoassay for the diagnosis of *Fasciola hepatica* infections in cattle. *Int J Parasitol*. 1999;29:685-96.
44. Mpagi JL, Buttner DW, Tischendorf FW, Ertmann KD, Brattig NW. Use of the recombinant *Onchocerca volvulus* protein Ov20/OvS1 for the immunodiagnostic differentiation between onchocerciasis and mansonielliasis and for the characterization of hyperreactive onchocerciasis (sowda). *Trop Med Int Health*. 2000;5:891-7.
45. Klion AD, Vijaykumar A, Oei T, Martín B, Nutman TB. Serum immunoglobulin G4 antibodies to the recombinant antigen, LI-SXP-1, are highly specific for *Loa loa* infection. *J Infect Dis*. 2003;187:128-33.
46. Lorenzo C, Ferreira HB, Monteiro KM, Rosenzvit M, Kamenetzky L, Garcia HH, et al. Comparative analysis of the diagnostic performance of six major *Echinococcus granulosus* antigens assessed in a double-blind, randomized multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2764-70.
47. LoVerde PT, Hirai H, Merrick JM, Lee NH, El-Sayed N. *Schistosoma mansoni* genome project: an update. *Parasitol Int*. 2004;53:183-92.
48. Toure 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.
49. Toure FS, Kassambara L, Williams T, Millet P, Bain O, Georges AJ, et al. Human occult loiasis: improvement in diagnostic sensitivity by the use of a nested polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:144-9.
50. Williams SA, Nicolas L, Lizotte-Waniewski M, Plichart C, Luquaud P, Nguyen LN, et al. A polymerase chain reaction assay for the detection of *Wuchereria bancrofti* in blood samples from French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:384-7.
51. Lizotte MR, Supali T, Partono F, Williams SA. A polymerase chain reaction assay for the detection of *Brugia malayi* in blood. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51:314-21.
52. Toe L, Boatín BA, Adjami A, Back C, Merriweather A, Unnasch TR. Detection of *Onchocerca volvulus* infection by O-150 polymerase chain reaction analysis of skin scratches. *J Infect Dis*. 1998;178:282-5.
53. Zhang S, Li BW, Weil GJ. Paper chromatography hybridization: a rapid method for detection of *Onchocerca volvulus* DNA amplified by PCR. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63:85-9.

54. Pontes LA, Dias-Neto E, Rabello A. Detection by polymerase chain reaction of *Schistosoma mansoni* DNA in human serum and feces. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:157-62.
55. Rabello A, Pontes LA, Dias-Neto E. Recent Advances in the diagnosis of *Schistosoma* infection: the detection of parasite DNA. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:171-2.
56. Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez Arellano JL, Carranza C, Puente S, López 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.
57. Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez Arellano JL, Carranza C, Puente S, López Aban J, et al. *Schistosoma mansoni*: A diagnostic approach to detect acute schistosomiasis infection in a murine model by PCR. *Exp Parasitol.* 2006; 114:84-8.
58. González LM, Montero E, Harrison LJS, Parkhouse RME, Garate T. Differential diagnosis of *T. saginata* and *T. solium* infection by PCR. *J Clin Microb.* 2000;38:133-7.
59. González LM, Montero E, Morakote N, Puente S, Díaz De Tuesta JL, Serra T, et al. Differential diagnosis of *Taenia saginata* and *Taenia saginata asiatica* taeniasis through PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:183-8.
60. Doménech-Sánchez A, Vila J. Basis, types and application of DNA arrays in clinical microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:46-54.
61. Nutman TB, Ottesen EA, Ieng S, Samuels J, Kimball E, Lutkoski M, et al. Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. *J Infect Dis.* 1987;155:309-13.
62. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, Von Sonnenburg F, Loscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis.* 2002;34:407-11.
63. Whetham J, Day JN, Armstrong M, Chiodini PL, Whitty CJ. Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. *J Infect.* 2003;46:180-5.
64. Pardo J, Carranza C, Muro A, Ángel-Moreno A, Martín AM, Martín T, et al. Helminth-related Eosinophilia in New Arrived African Immigrants to Spain. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1587-9.
65. De Jonge N, Rabello AL, Krijger FW, Kremsner PG, Rocha RS, Katz N, et al. Levels of the schistosome circulating anodic and cathodic antigens in serum of schistosomiasis patients from Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85:756-9.
66. Van Lieshout L, De Jonge N, El-Masry NA, Mansour MM, Krijger FW, Deelder AM. Improved diagnostic performance of the circulating antigen assay in human schistosomiasis by parallel testing for circulating anodic and cathodic antigens in serum and urine. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47:463-9.
67. Espino AM, Díaz A, Pérez A, Finlay CM. Dynamics of Antigenemia and Coproantigens during a Human *Fasciola hepatica* Outbreak. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2723-6.
68. Espino AM, Marcet R, Finlay CM. Detection of circulating excretory secretory antigens in human fascioliasis by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2637-40.
69. Pardini AX, Peralta RH, Vaz AJ, Machado Ldos R, Peralta JM. Use of *Taenia crassiceps* cysticercus antigen preparations for detection of antibodies in cerebrospinal fluid samples from patients with neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:190-3.
70. Allan JC, Craig PS, García Noval J, Mencos F, Liu D, Wang Y, et al. Copro-antigen detection for immunodiagnosis of echinococcosis and taeniasis in dogs and humans. *Parasitology.* 1992;104:347-56.
71. Ouaisi A, Kouemini LE, Haque A, Ridet PR, Andre PS, Capron A. Detection of circulating antigens in onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30: 1211-8.
72. Lalitha P, Eswaran D, Gnanasekar M, Rao KV, Narayanan RB, Scott A, et al. Development of antigen detection ELISA for the diagnosis of brugian and bancroftian filariasis using antibodies to recombinant filarial antigens Bm-SXP-1 and Wb-SXP-1. *Microbiol Immunol.* 2002;46:327-32.
73. Van Gool T, Vetter H, Vervoort T, Doenhoff MJ, Wetsteyn J, Overbosch D. Sero-diagnosis of imported schistosomiasis by a combination of a commercial indirect hemagglutination test with *Schistosoma mansoni* adult worm antigens and an enzyme-linked immunosorbent assay with *S. mansoni* egg antigens. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3432-7.
74. Espino AM, Dumenigo BE, Fernández R, Finlay CM. Immunodiagnosis of human fascioliasis by enzyme-linked immunosorbent assay using excretory-secretory products. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;37:605-8.
75. Knobloch J. Human fascioliasis in Cajamarca/Peru. II. Humoral antibody response and antigenaemia. *Trop Med Parasitol.* 1985;36:91-3.
76. Proano-Narváez JV, Meza-Lucas A, Mata-Ruiz O, García-Jerónimo RC, Correa D. Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2115-8.
77. Lorenzo C, Ferreira HB, Monteiro KM, Rosenzvit M, Kamenetzky L, García HH, et al. Comparative analysis of the diagnostic performance of six major *Echinococcus granulosus* antigens assessed in a double-blind, randomized multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2764-70.
78. Liance M, Janin V, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Houin R, Piarroux R. Immunodiagnosis of *Echinococcus* infections: confirmatory testing and species differentiation by a new commercial Western Blot. *J Clin Microbiol.* 2000;38: 3718-21.