



**NEMATODOSIS TRANSMITIDAS
A TRAVÉS DE LA PIEL 3.
(FILARIOSIS LINFÁTICAS)**

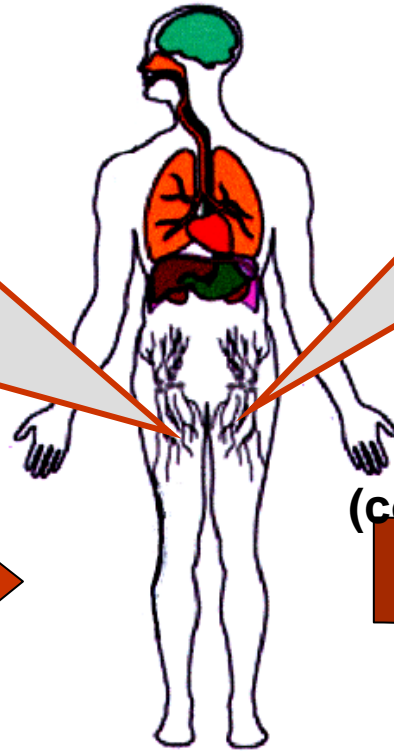
Los parásitos

***Wuchereria bancrofti, Brugia malayi,
Brugia timori***

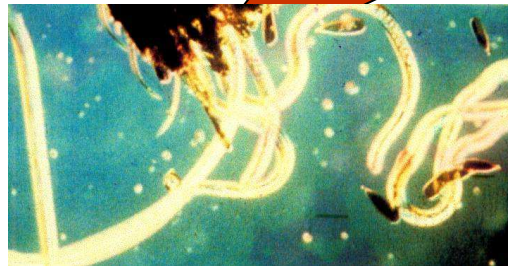
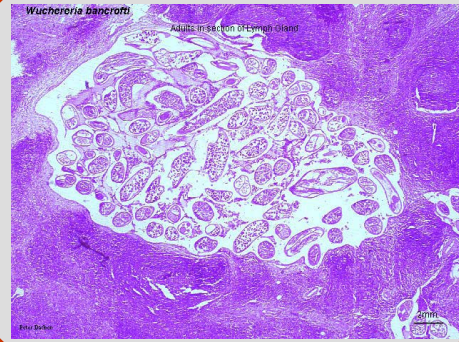


Hembra

Macho

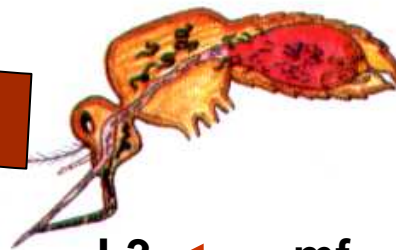


Vermes adultos
en un ganglio linfático
(contienen bacterias simbiotes)



L3

Vector



L3 ← mf



Microfilarias
en sangre

Wuchereria bancrofti

***Machos: 28-100 mm**

***Hembras: 80 -100 mm**

**Aparecen en sangre 6-12 meses
despues de la infección. Pueden
vivir varios años**

**Pueden producir microfilarias
durante más de 15 años**

***Microfilarias con vaina que puede
teñirse o permanecer transparente.**

***El hombre es el único H.D.**

***Vectores: *Aedes*, *Anopheles* y
Culex.**

Brugia malayi

***Machos: 13-23 mm**

***Hembras: 43-45 mm**

***Período de prepatencia 67-98 días**

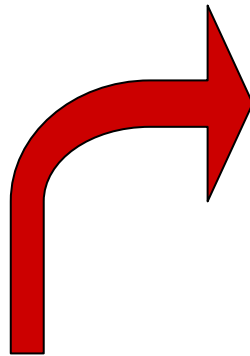
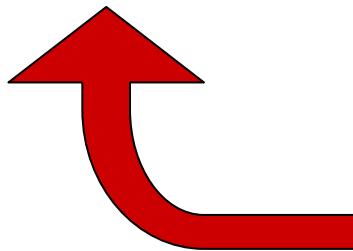
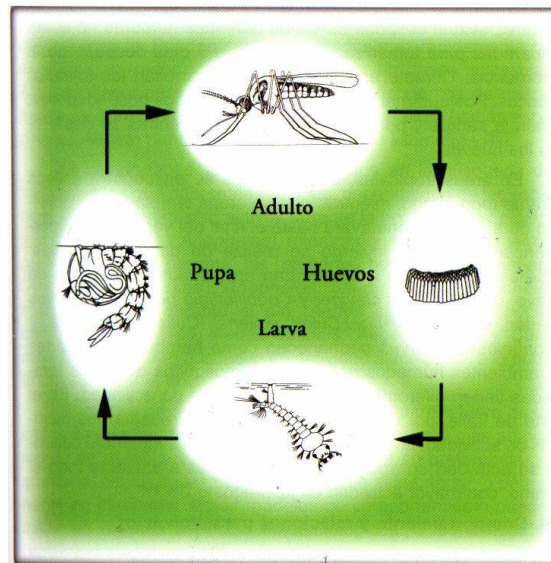
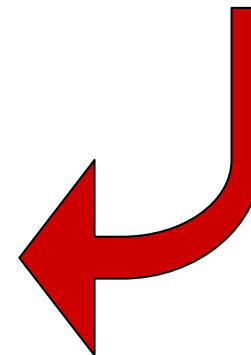
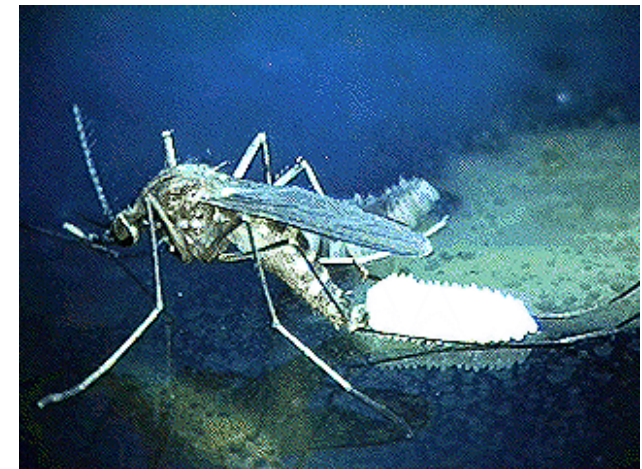
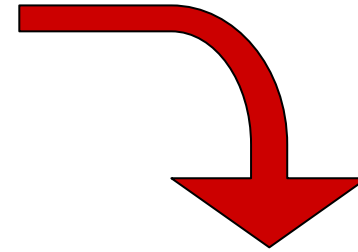
***Variantes de periodicidad**

***Microfilarias de las variantes sub-
periódicas con vaina la mayoría;
las de periodicidad nocturna 50%
sin vaina.**

***Además del hombre hay
reservorios animales**

***Vectores: *Aedes*, *Anopheles*,
*Mansonia***

Los vectores



Eficiencia vectorial

- 
- Tamaño de las poblaciones de vectores
 - Disponibilidad de hospedadores
 - Comportamiento trófico
 - Factores ambientales (temperatura, humedad)
 - Mecanismos de defensa

Comportamiento trófico (búsqueda del alimento)



- Período de actividad diaria
 - - Nocturnos.- *Culex pipiens* y la mayoría de los *Anopheles*
 - - Primeras horas de la mañana.- *Anopheles gambiae*, *A. balabacensis* y *A. maculipennis*
 - - Diurnos: *Aedes albopictus*
 - - Con dos máximos diarios: puesta de sol y noche. *Aedes aegypti*, *Ae. caspius*, *Ae. vexans*
- Actividad estacional
- Tendencia a entrar en las casas a alimentarse, o alimentarse fuera
- Comportamiento posterior a la toma de sangre: dentro o fuera de las casas
- Especificidad de hospedador: zoofílicos, antropofílicos, zoo-antropofílicos.

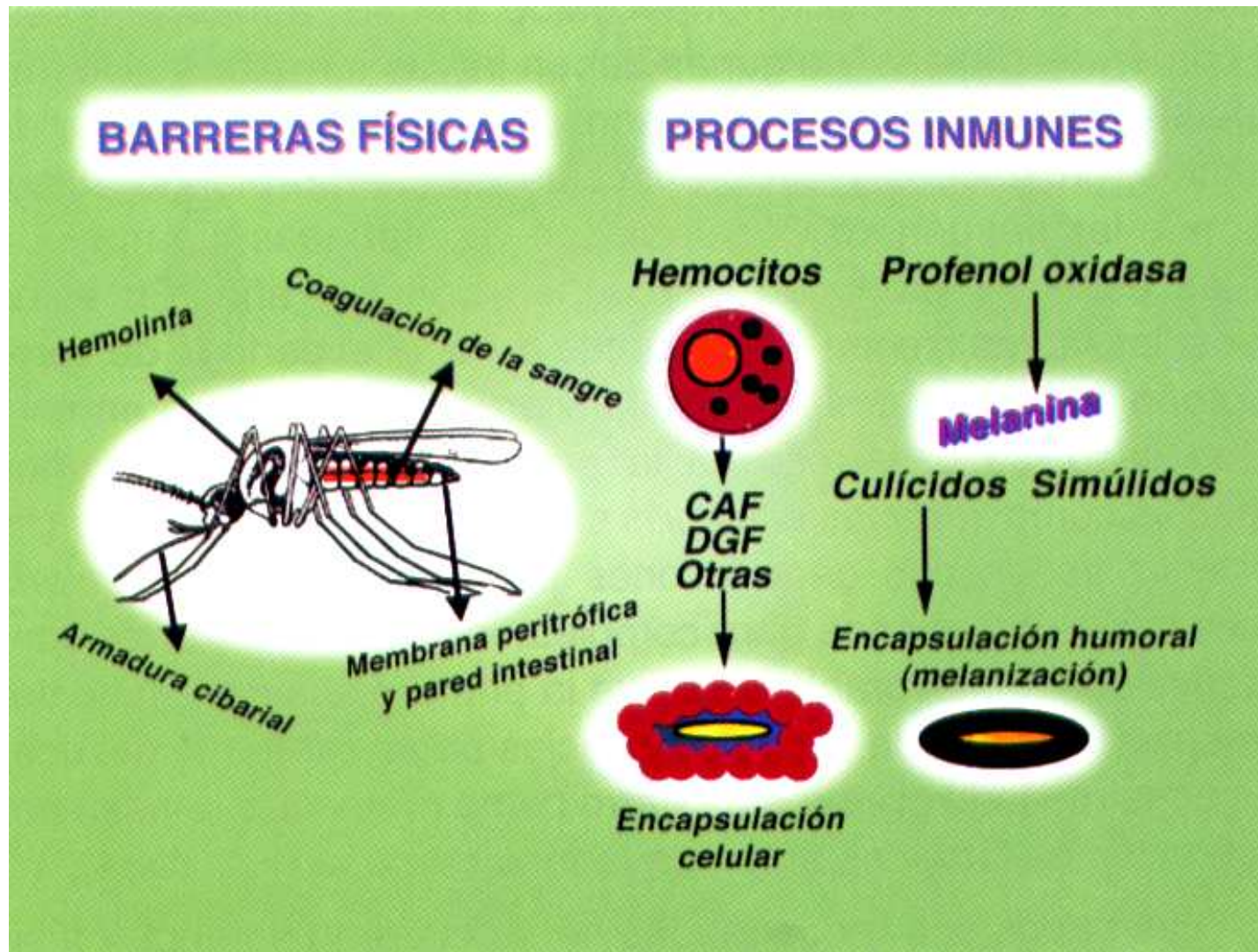
Temperatura

Determina la rapidez del desarrollo de las larvas en los vectores

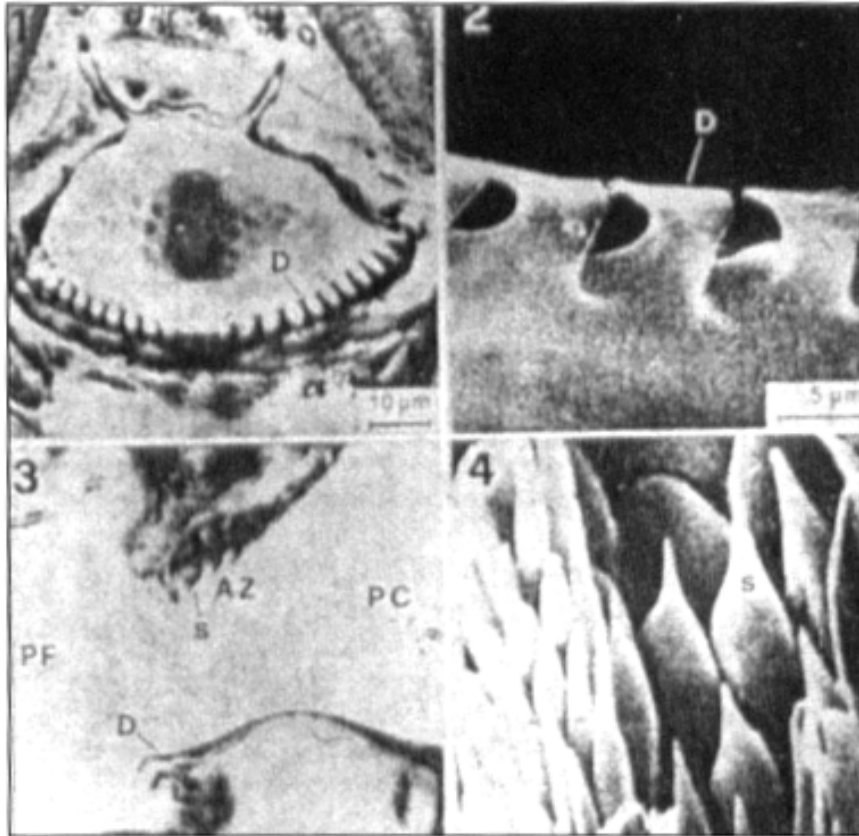
- **15°C durante 50 días. Larvas quiescentes pero viables**
- **28°-30°C. L3 aparecen en 8-10 días**
- **24°C. L3 aparecen en 12 días**
- **22°C. L3 aparecen en 16-20 días**

MECANISMOS DE DEFENSA DE LOS CULÍCIDOS

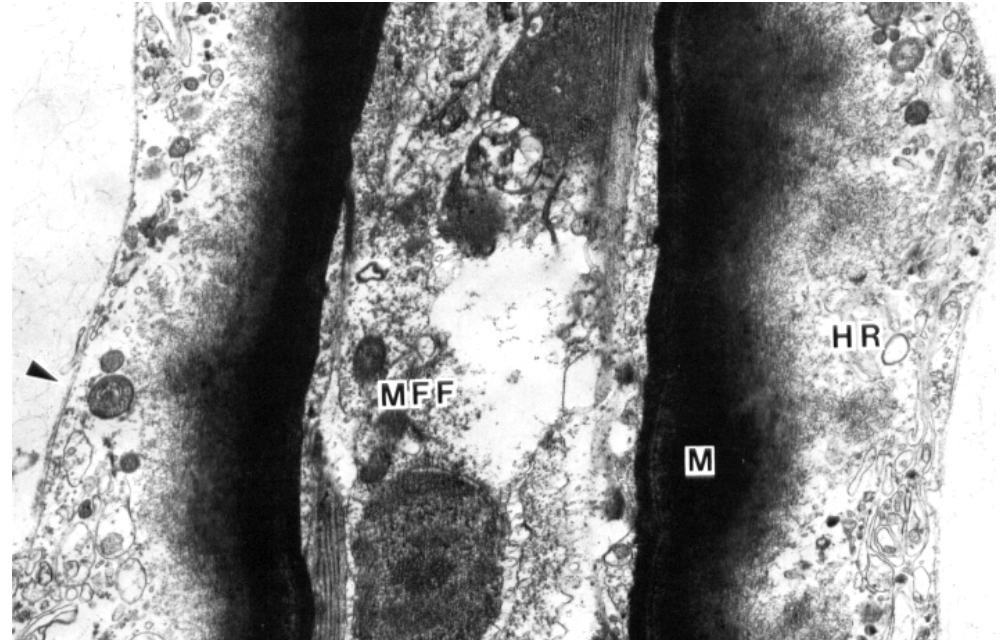
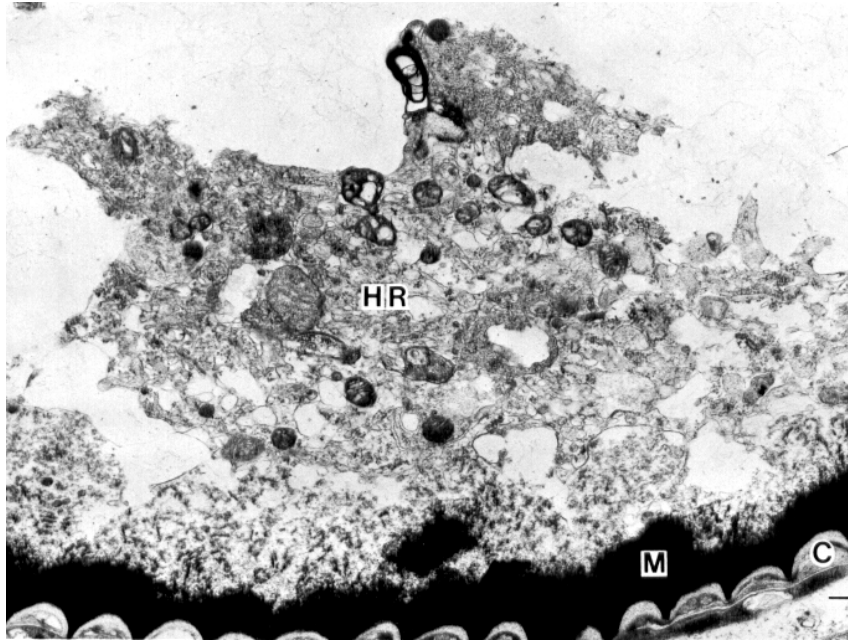
Influyen sobre el nº de larvas que se desarrollan sobre el
Nº de mosquitos infectados que sobreviven.



ARMADURA CIBARIAL



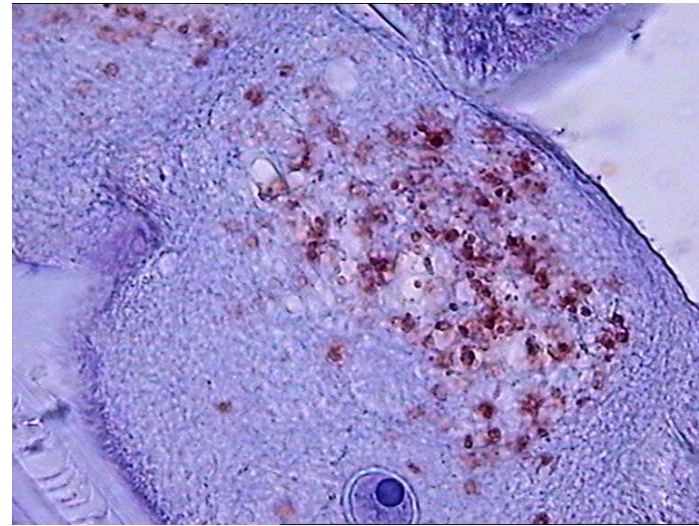
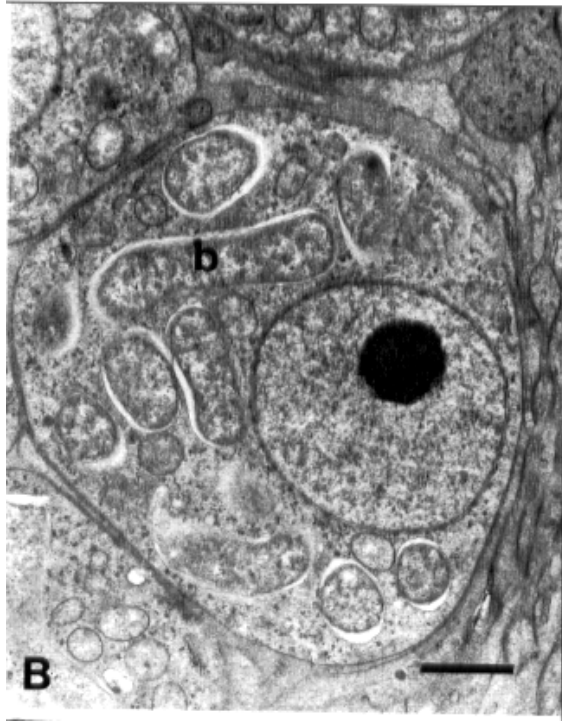
MELANIZACIÓN



- * La capacidad de melanización varía con la edad. Los mosquitos más jóvenes (< 14 días) tienen mayor capacidad de melanización que los de mayor edad.
- * La melanización se produce en los primeros 5 días post-infección

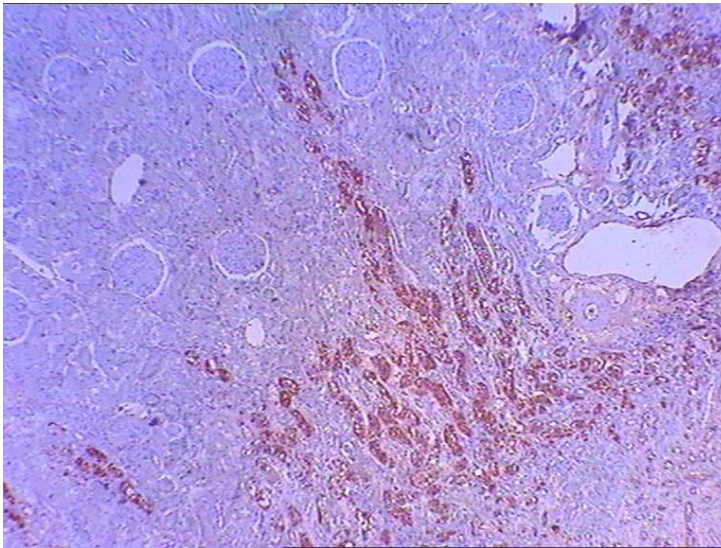
No está claro a que edad tienen los mosquitos mayor capacidad vectorial

***Las bacterias endosimbiontes
del género Wolbachia***

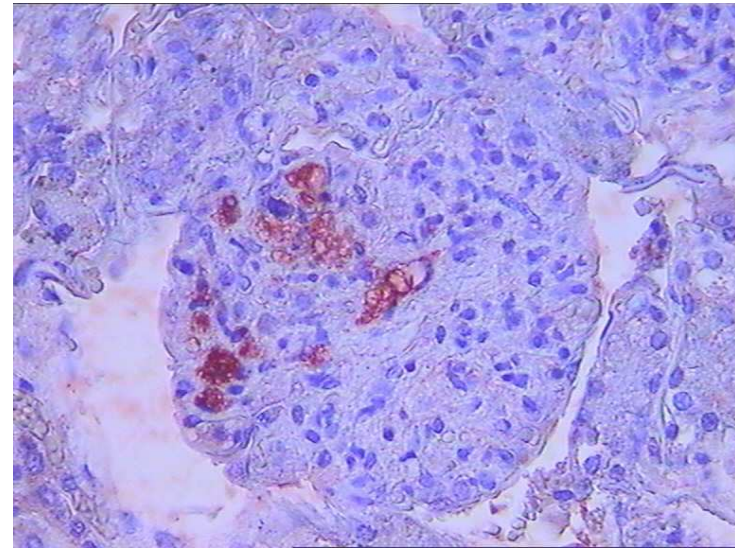


- *Pertenece a las α 2 proteobacterias del Orden Rickettsiales.**
- *Están presentes en todas las fases evolutivas de las filarias. Más abundantes en los adultos (hipodermis y órganos sexuales de las hembras).**
- *Transmisión transovárica.**
- *Relación simbiótica con sus hospedadores.**
 - Tetraciclinas:**
 - Alteran el desarrollo de los embriones.
 - Bloquean la muda de L4 a L5.
- *¿Participan en la polarización de la respuesta inmune de los hospedadores?**
- *¿Pueden infectar a los hospedadores?**

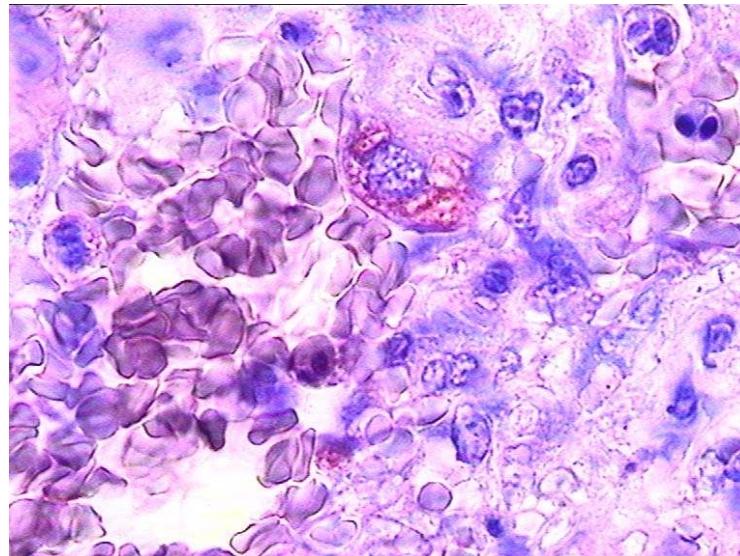
¿PUEDE *WOLBACHIA* INFECTAR A LOS HOSPEDADORES DE LAS FILARIAS?



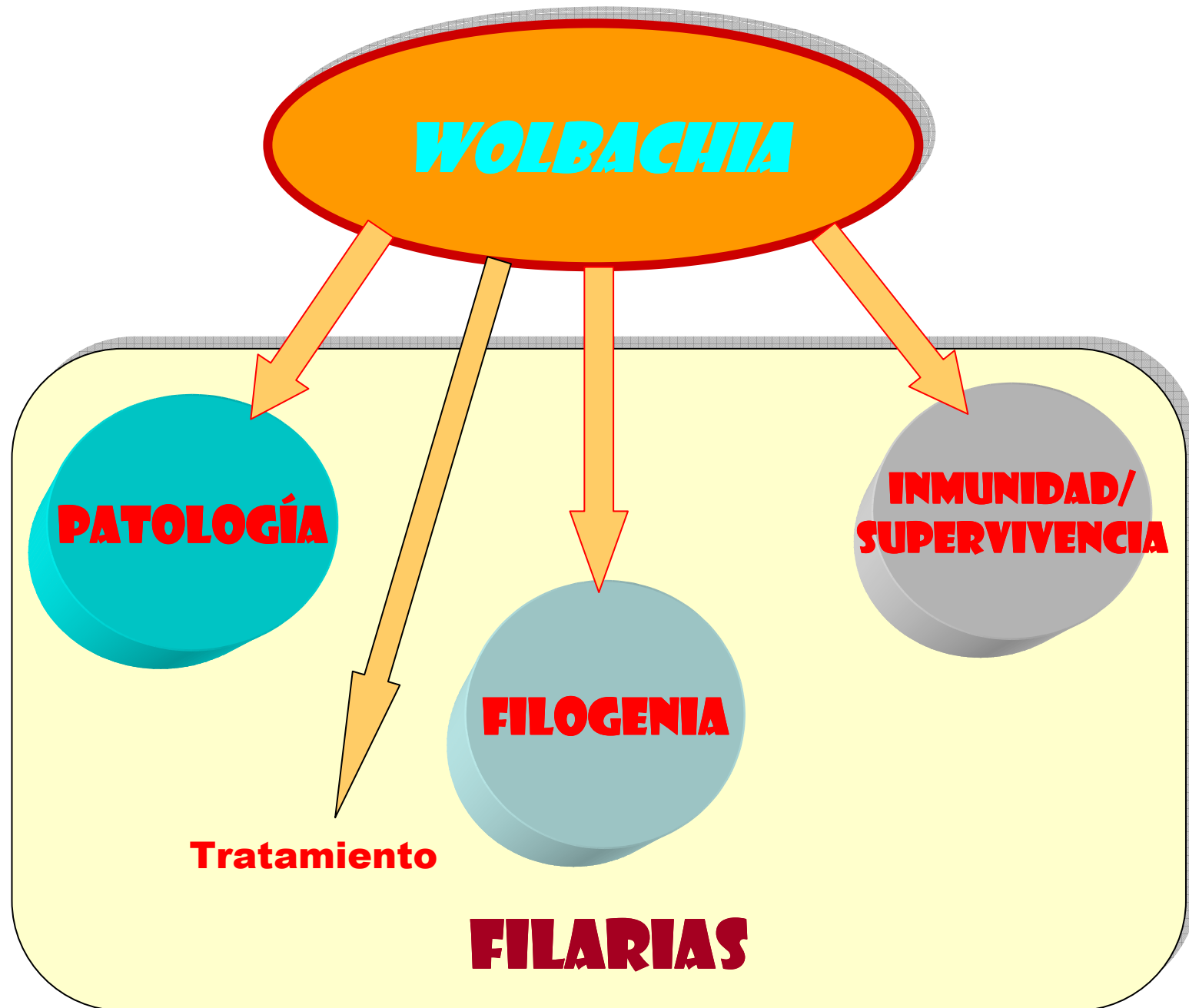
Túbulos renales



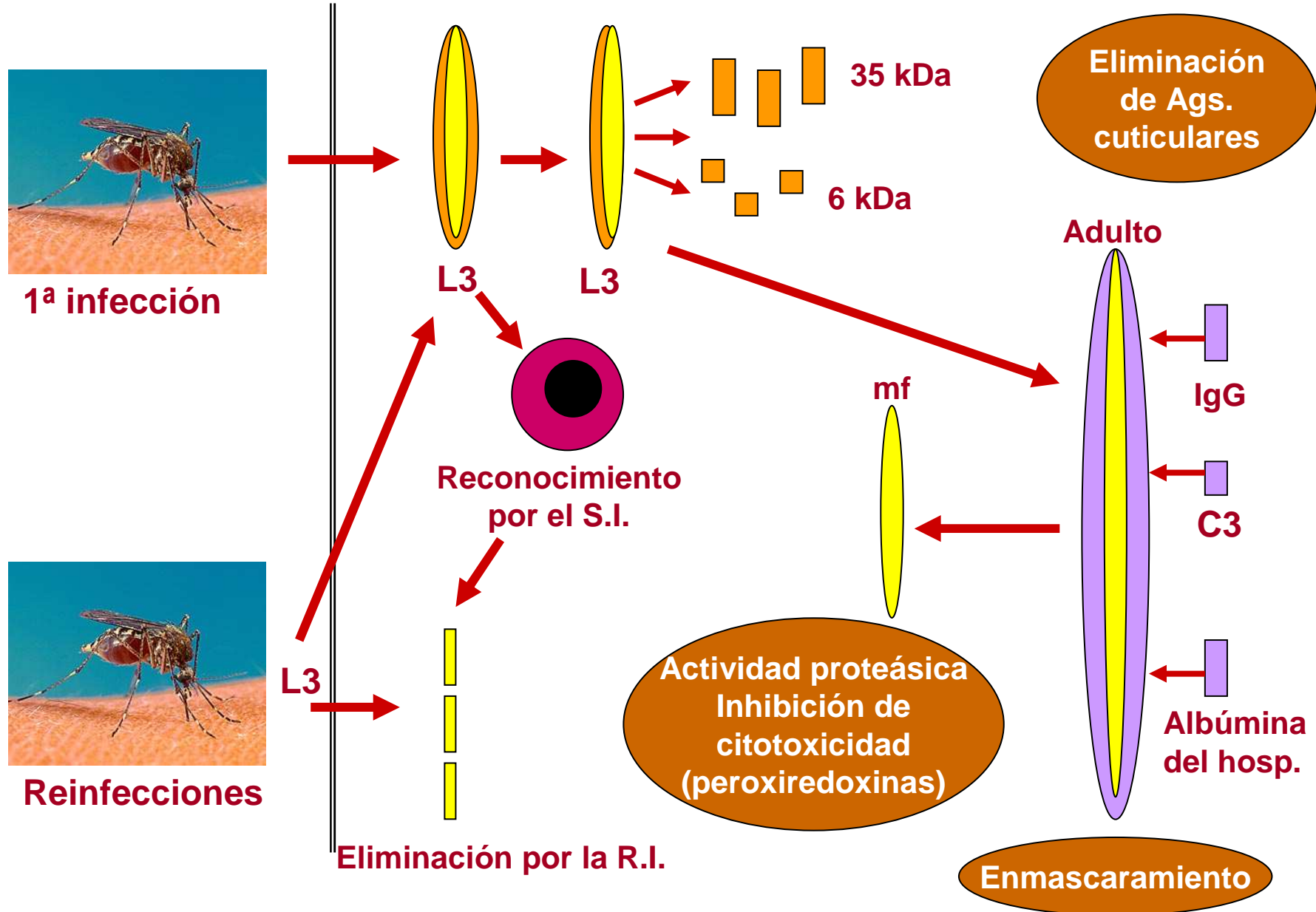
Glomérulos



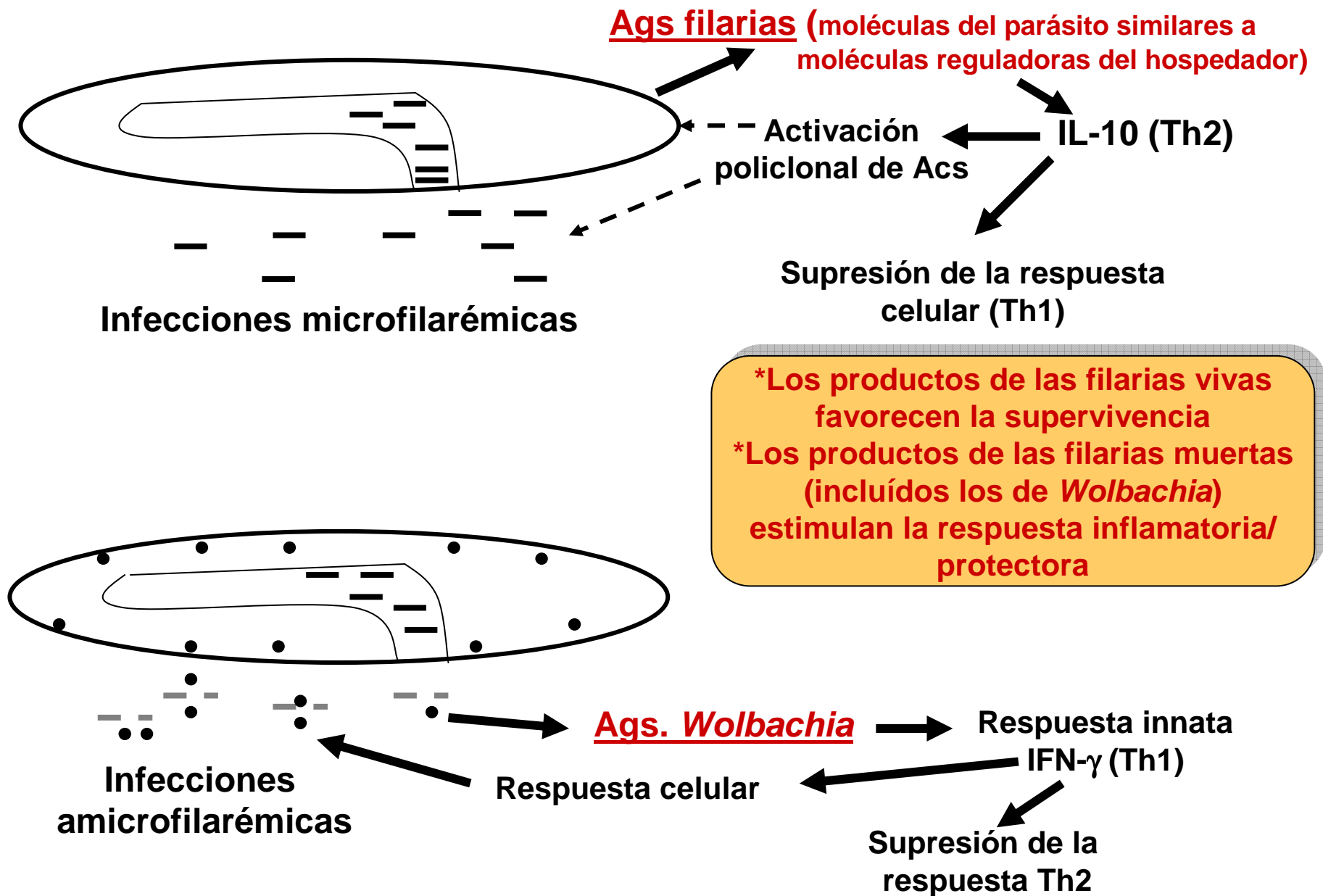
Macrófagos alveolares



EVASIÓN INMUNE Y SUPERVIVENCIA. I

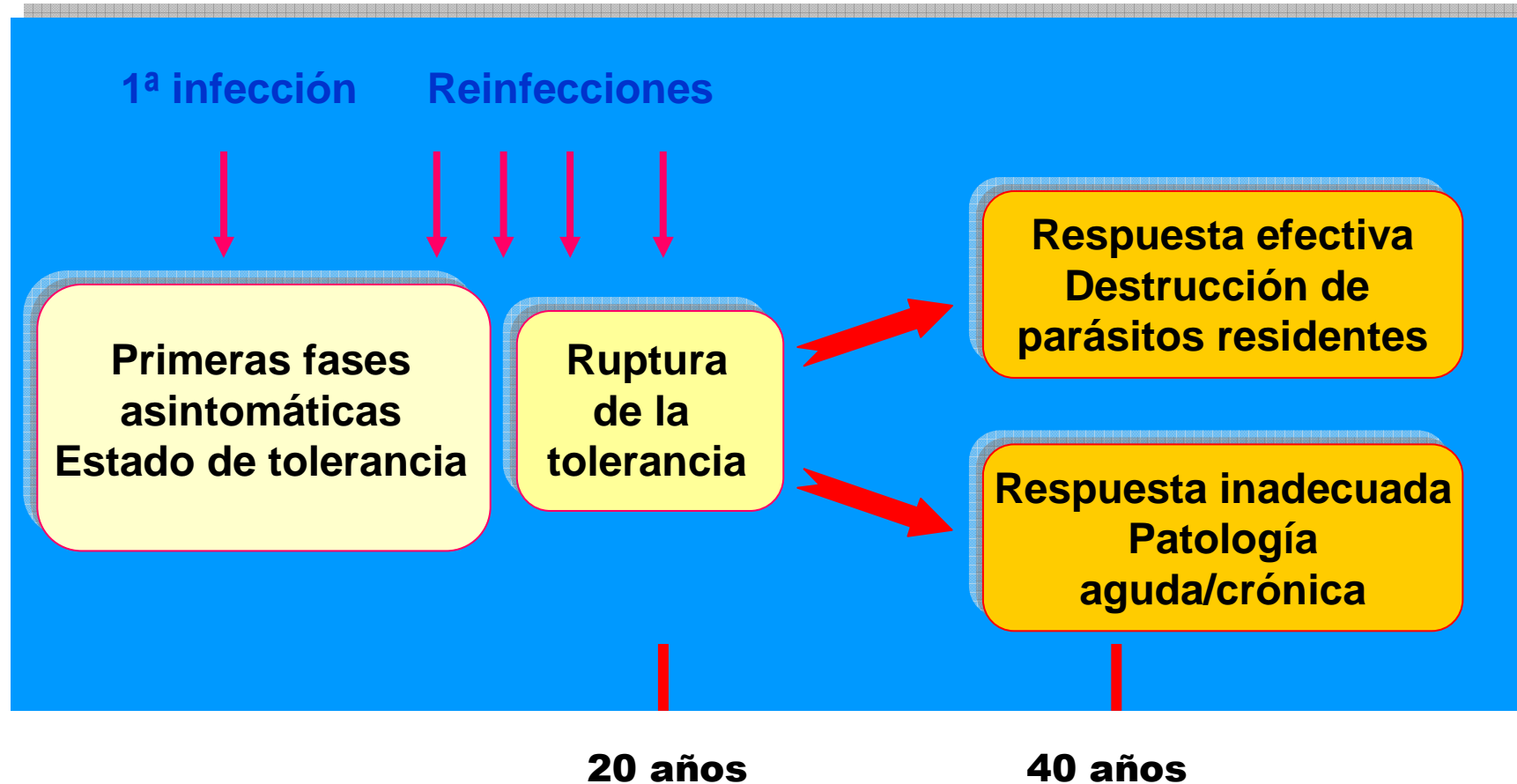


EVASIÓN INMUNE Y SUPERVIVENCIA. II

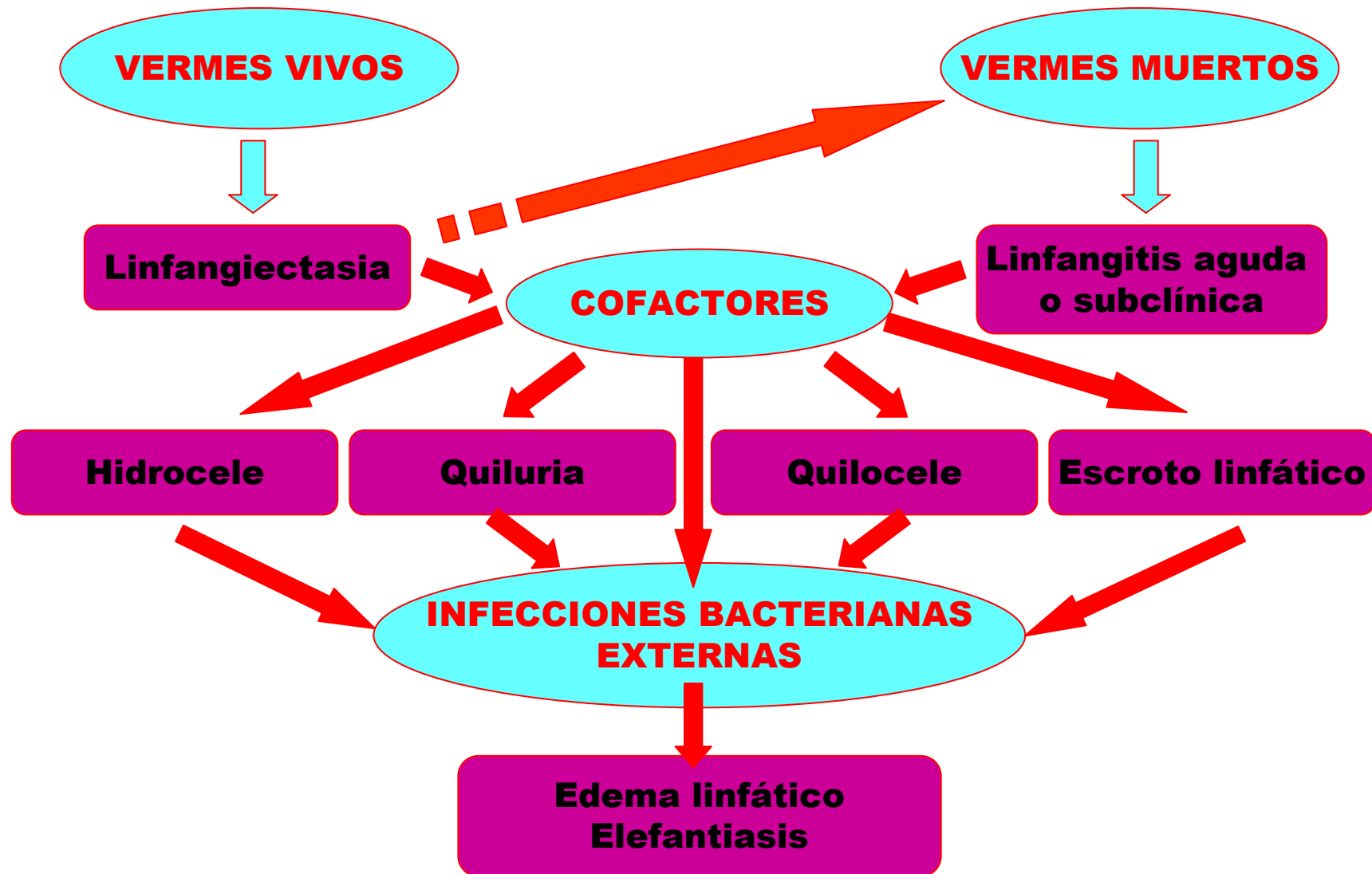


- Los amplios períodos de vida de las filarias (10-15 años) implican la existencia de mecanismos de supervivencia.
- La cronicidad de la enfermedad implica una acumulación de vermes adultos y de microfilarias, que conduce a una desregulación de la respuesta celular específica, mientras que el nivel de anticuerpos se incrementa.
- La respuesta innata y de tipo Th1 dependen del estímulo producido por los antígenos de *Wolbachia*. Su actuación continua deriva en la desensibilización del sistema inmune.
- La respuesta Th2 depende de los antígenos de las filarias, y parece tener una acción protectora contra las larvas, más que contra los adultos.
- La presencia de eosinófilos parece más relacionada con el daño a los tejidos (patología inflamatoria), que con el control de los vermes.

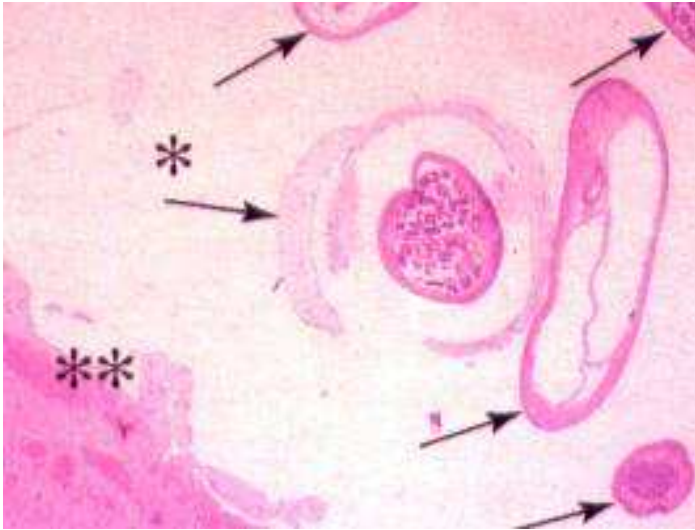
LA COMPOSICIÓN DE LAS POBLACIONES ENDÉMICAS



EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA FILARIOSIS LINFÁTICA

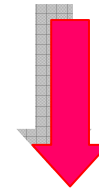


LINFANGIECTASIA



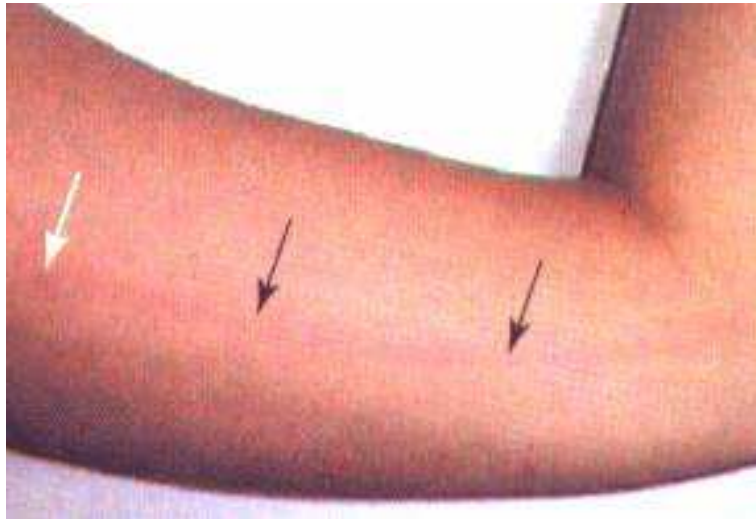
Vaso linfático con filarias adultas vivas.

- Está presente en todos los portadores de vermes adultos vivos.
- No se asocia con inflamación de los canales linfáticos en inmunocompetentes.
- En ratones SCID la linfangiectasia puede ser revertida retirando los vermes



- *Los vermes vivos son capaces de causar linfangiectasia por mecanismos que no implican obstrucción linfática y que son independientes de la respuesta inmune.**
- *La linfangiectasia es el primer factor de riesgo para que aparezca posteriormente la enfermedad crónica.**

LINFANGITIS



Linfangitis aguda en el brazo

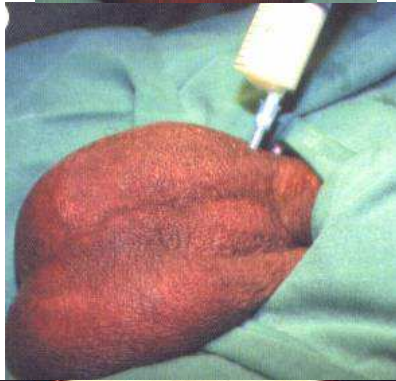
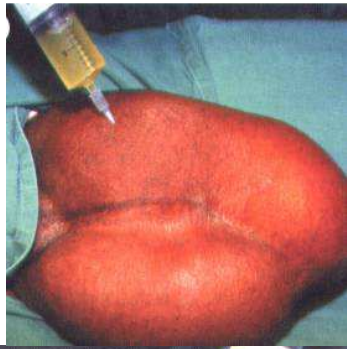
- La patología inflamatoria comienza cuando mueren los vermes.
- Pueden ocurrir episodios de linfangitis aguda o subclínica

El origen es la reacción del hospedador contra los vermes dañados o muertos y/o contra los productos liberados a su muerte

Edema linfático.
Se debe a la obstrucción temporal de un canal linfático y se resuelve en días.

DISFUNCIÓN LINFÁTICA

HIDROCELE, QUILOCELE, QUILURIA Y ESCROTO LINFÁTICO



***Factores que intervienen asociados a la linfangiectasia:**

- Grado y extensión de la linfangiectasia
- Cantidad
- Localización y
- Cronología de la muerte de los vermes

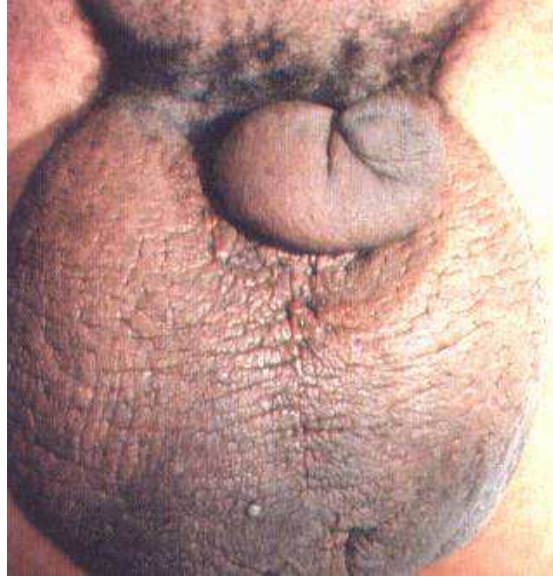
***La descarga de linfa se produce por la ruptura de un canal linfático dilatado o por la formación de fístula.**

***La linfa se deposita en diversas partes del cuerpo o sale con la orina.**

EDEMA LINFÁTICO CRÓNICO

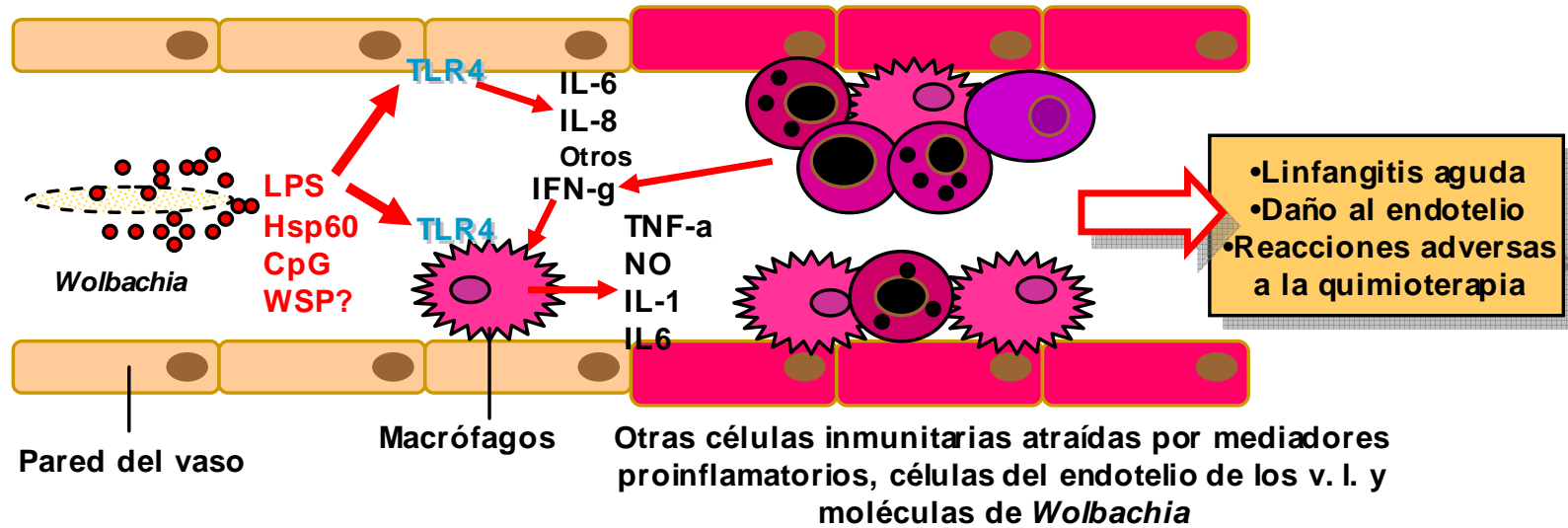


El factor fundamental para el desarrollo del edema linfático crónico y de su progresión a elefantiasis, así como la progresión del escroto linfático al edema escrotal son las infecciones bacterianas externas recurrentes.

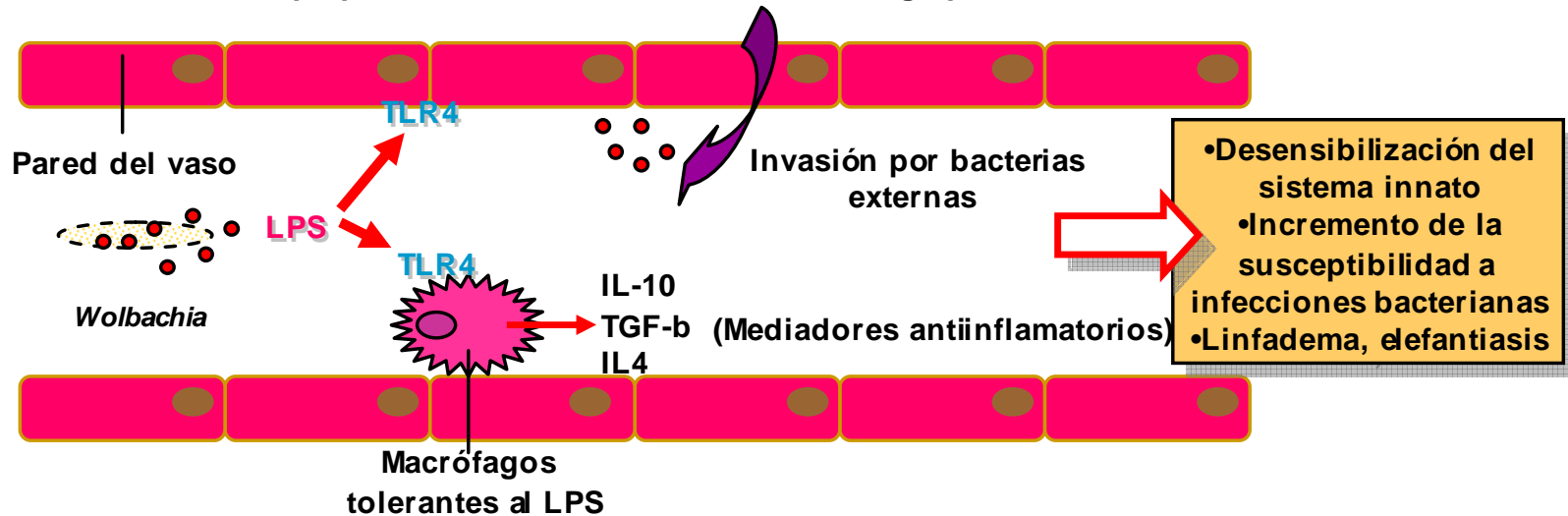


ELEFANTIASIS

1. Eliminación masiva de *Wolbachia* por muerte simultánea de muchos vermes.



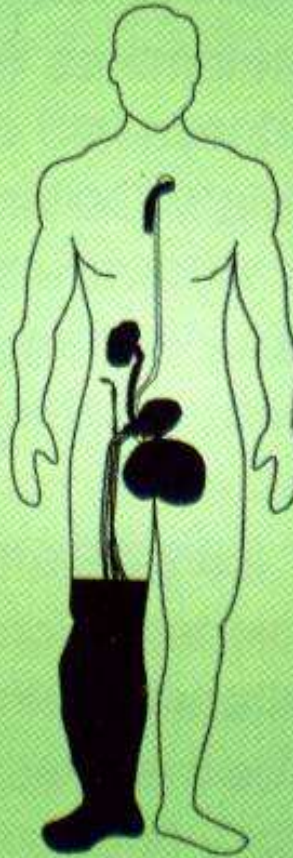
2. Eliminación de pequeñas cantidades de *Wolbachia* a largo plazo. Tolerancia al LPS.



SÍNTOMAS

• *W. bancrofti*

- El hidrocele es la manifestación más frecuente en todo el mundo.
- Afección genital con funiculitis, epididimitis, orquitis, sensibilización y dolor.
- La linfadenitis y linfangitis de las piernas son más frecuentes en Indonesia y África; las de los brazos, en las Islas del Pacífico.
- La elefantiasis de los miembros es menos frecuente que en la filariosis malaya. Afecta a todo el miembro y puede alcanzar 3 veces el diámetro normal.
- En viajeros: linfangitis, linfadenitis, dolor genital, erupción, urticaria y otras manifestaciones alérgicas.

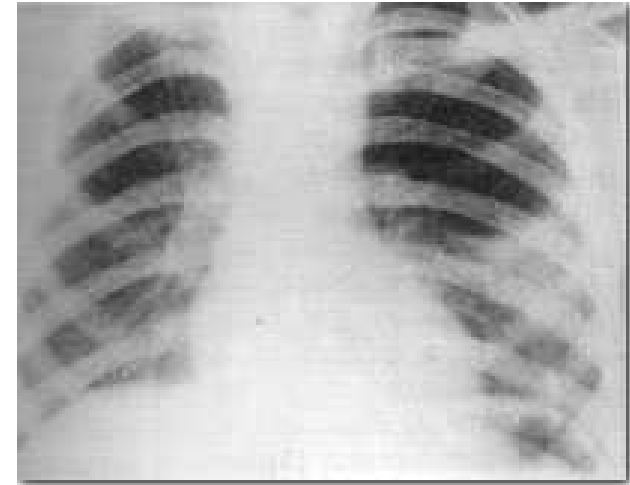


• *B. malayi*

- La manifestación más frecuente es la linfadenitis inguinal seguida de linfangitis retrógrada.
- El nódulo afectado se transforma en un absceso que supura y se ulcera. La úlcera se resuelve en pocos días.
- Fiebre, dolor de cabeza y espalda, náuseas y malestar general.
- La elefantiasis afecta generalmente a la parte inferior de la pierna. Ésta alcanza un diámetro 2 veces superior al normal.

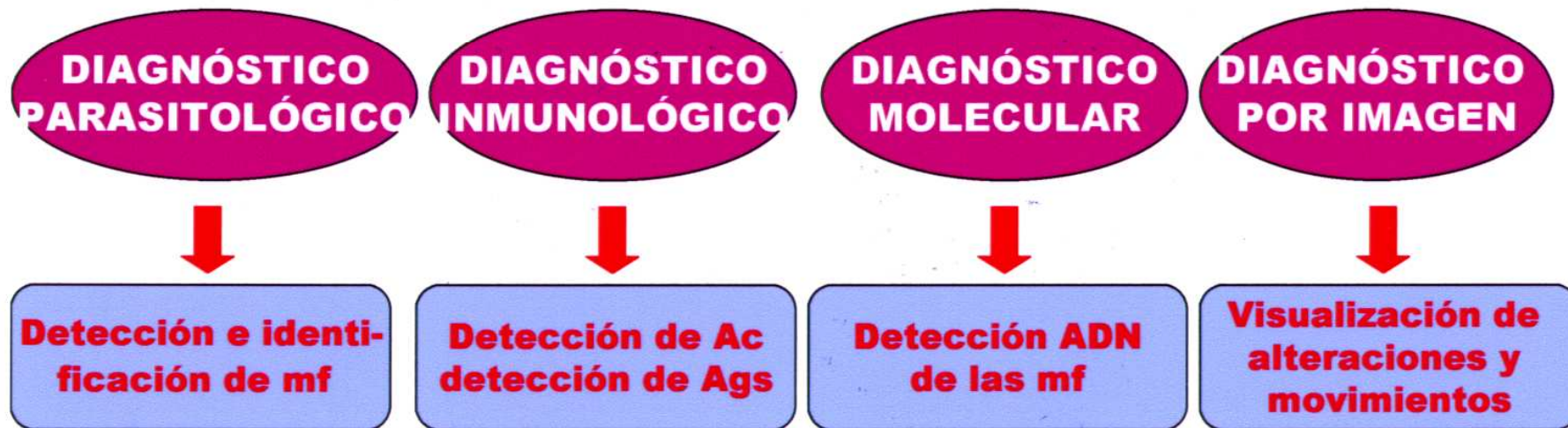
FILARIOSIS OCULTA

- Infecciones filariales en las que no se encuentran mf. en sangre periférica.
- Parecen ocurrir por el desarrollo de una hiperreactividad a los antígenos de las mf.
- Sólo una pequeña parte de los individuos de las comunidades afectadas desarrollan estas formas de la enfermedad.
- Las manifestaciones clínicas son:
 - - Eosinofilia pulmonar tropical
 - - Glomerulonefritis
 - - Fibrosis endomiocárdica
 - - Artritis filarial
 - - Granulomas filariales en el pecho
- Eosinofilia pulmonar tropical.
- Tos persistente, broncoespasmo, asma y espectoración.
- Estriaciones e infiltraciones pulmonares
- Eosinofilia > 3000 células/ml, niveles muy elevados de IgE



DIAGNÓSTICO

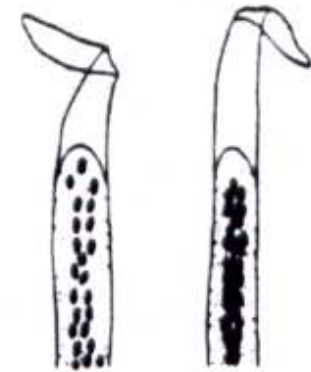
- El diagnóstico es siempre el primer paso en el control, tanto a nivel individual como colectivo.
- Permite evaluar y seguir el efecto del tratamiento/control.



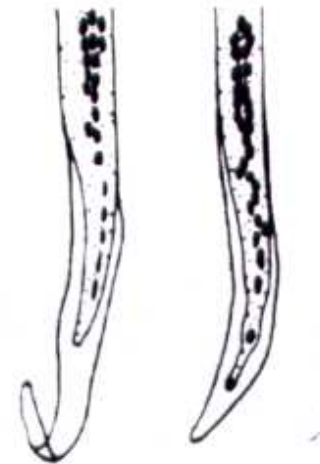
DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO



W. bancrofti



B. malayi



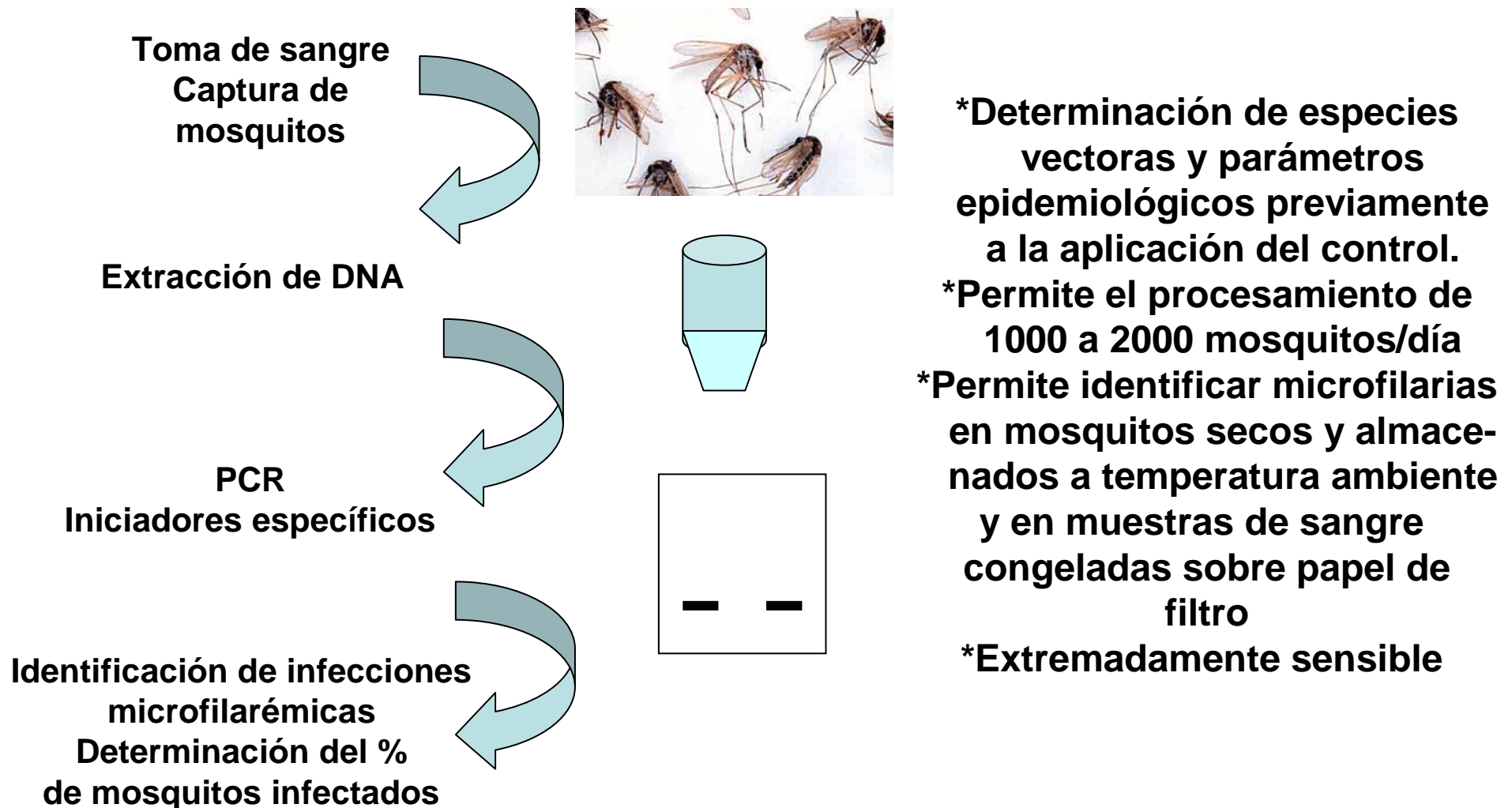
W.b.

B.m.

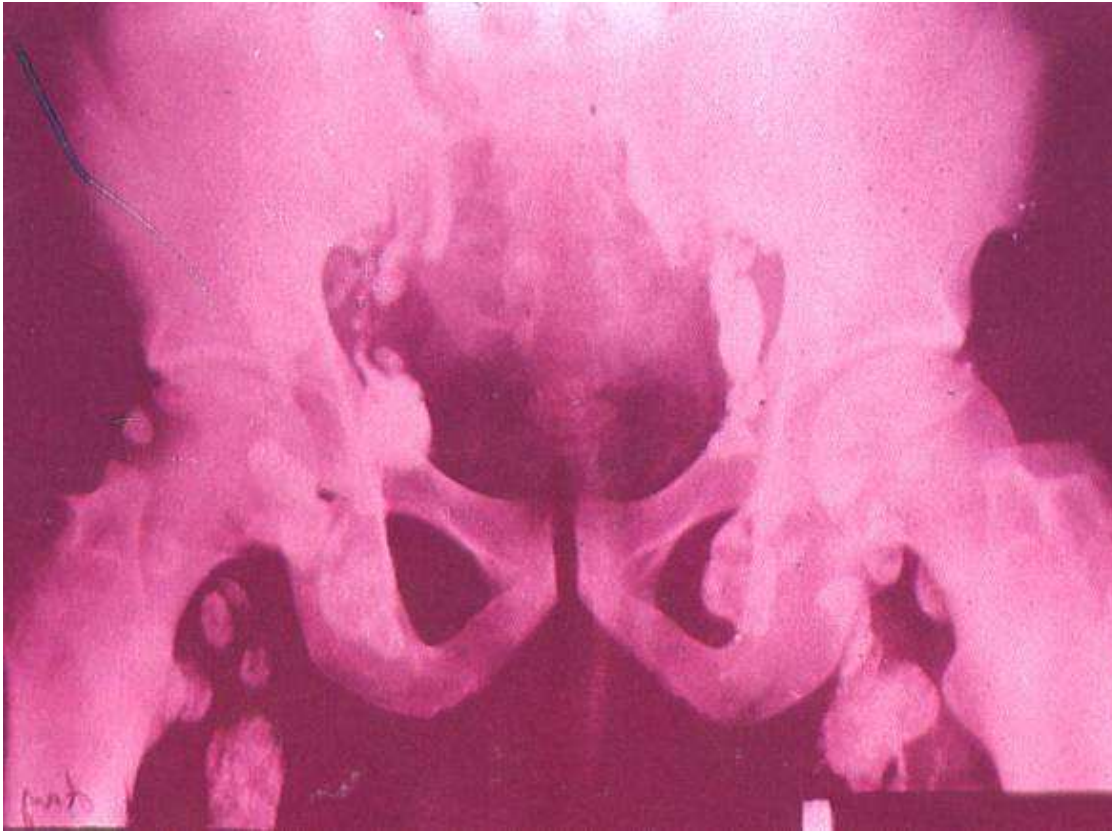
DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO

- La detección de antígenos constituye la “regla de oro” del diagnóstico de *W. bancrofti*. Posee excelente especificidad y sensibilidad.
- Detecta todos los casos microfilarémicos y una parte de las infecciones crípticas amicrofilarémicas.
- No se tiene claro el tiempo que persisten los antígenos
- El nivel de excreción de antígenos es muy variable
- Parte de los antígenos excretados forma inmunocomplejos.
- Están en desarrollo tests similares para *B. malayi*.

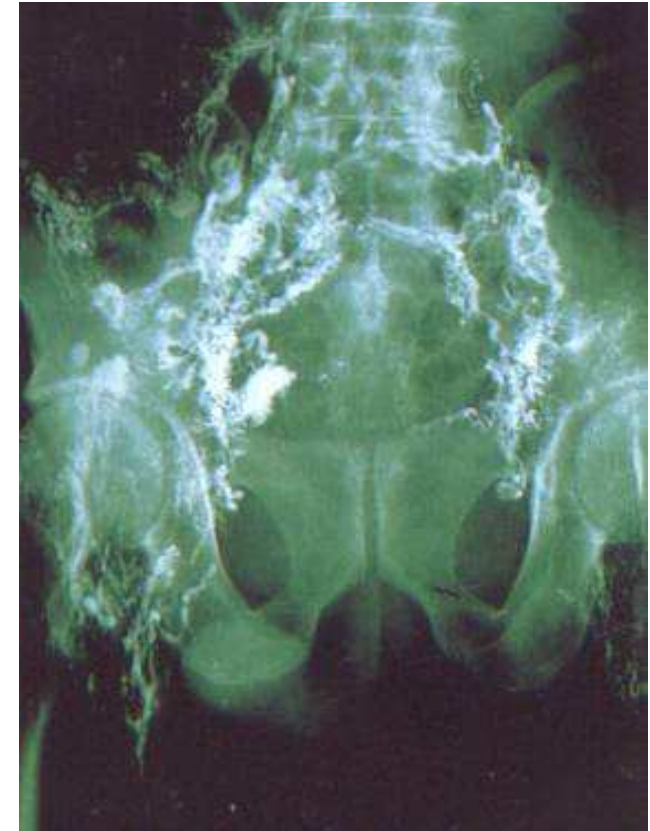
LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR



DIAGNÓSTICO POR IMAGEN



Radiografía en la que se observan numerosos nódulos calcificados en un paciente con filariosis linfática crónica.

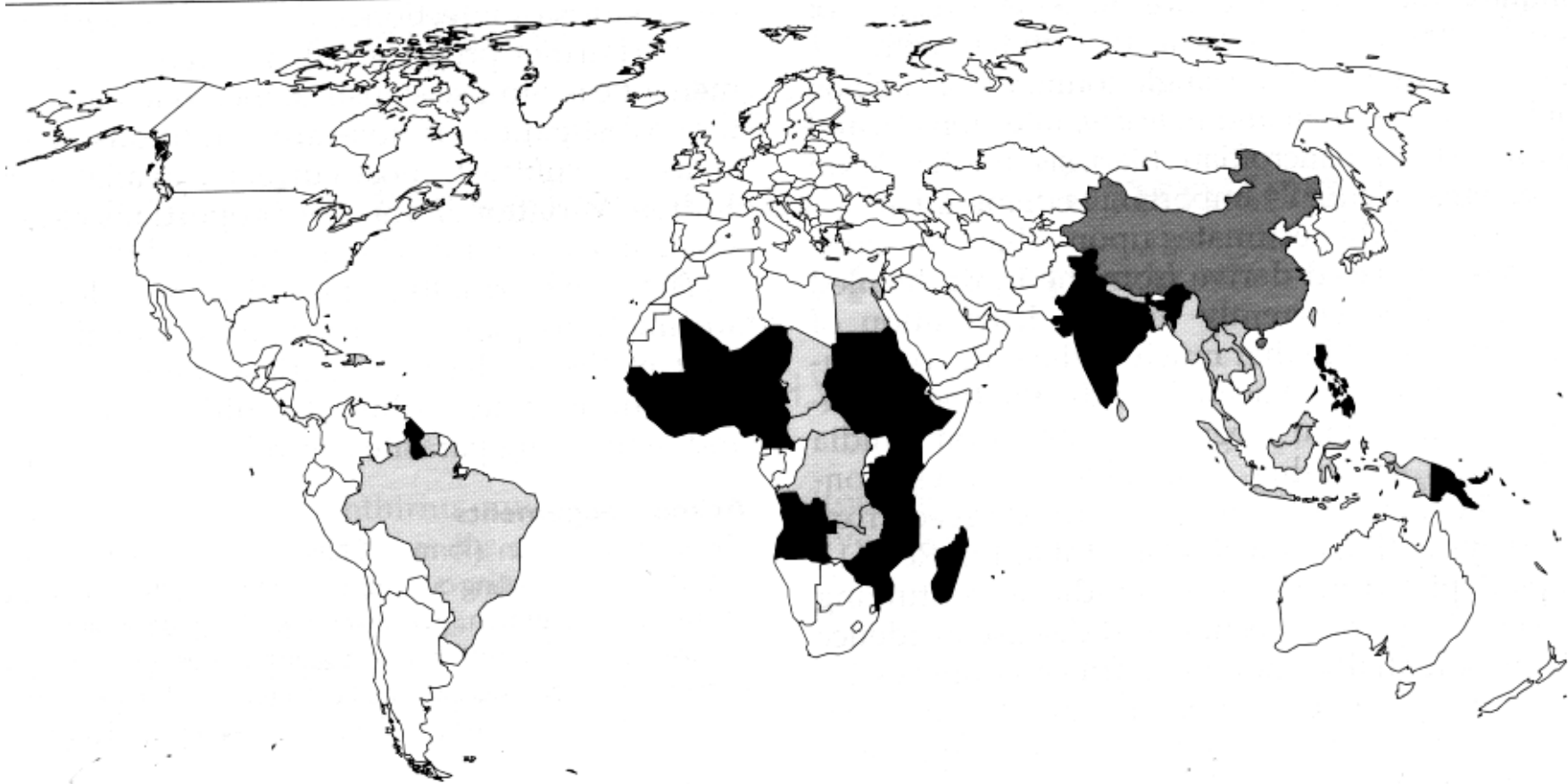


Linfograma en un paciente con quíluria. Obstrucción de conductos linfáticos

COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

TÉCNICAS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	DIFICULTAD TÉCNICA	COSTE
Diagnóstico parasitológico	* _ ***	** _ ***	** _ ***	* _ **
Diagnóstico inmunológico	*** _ *****	** _ *****	***	***
Diagnóstico molecular	***	*****	*****	*****
Tests de 1 solo paso	*****	*****	*	**

Mapa de distribución y de probabilidad de contraer la filariosis linfática



DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE INTERÉS

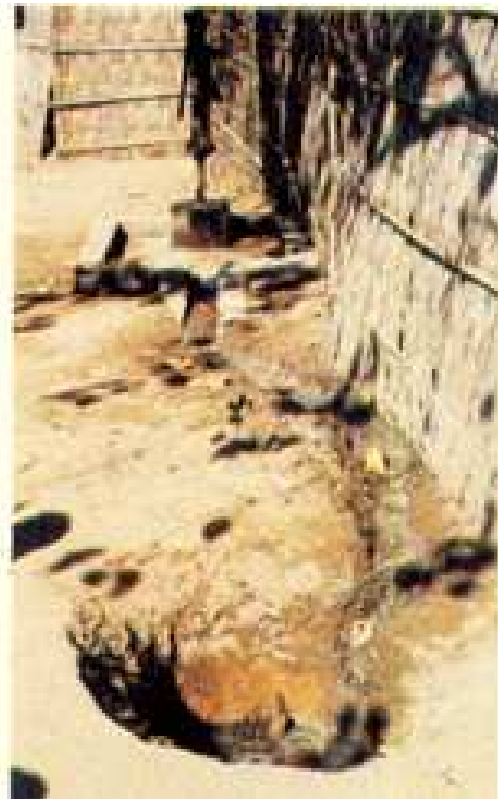
- Nº de casos estimado.- Entre 100 y 300 millones de personas
- Nº de países con la filariosis linfática.- 80
- Prevalencia en países endémicos.- 3,39% (0,1% - 48%)
- Personas que viven en zonas de riesgo.- 1.000 millones
- Personas con síntomas.- 44 millones
- Microfilarémicos asintomáticos.- 76 millones
- Primeras infecciones en edad temprana. Reinfecciones frecuentes a lo largo de la vida.

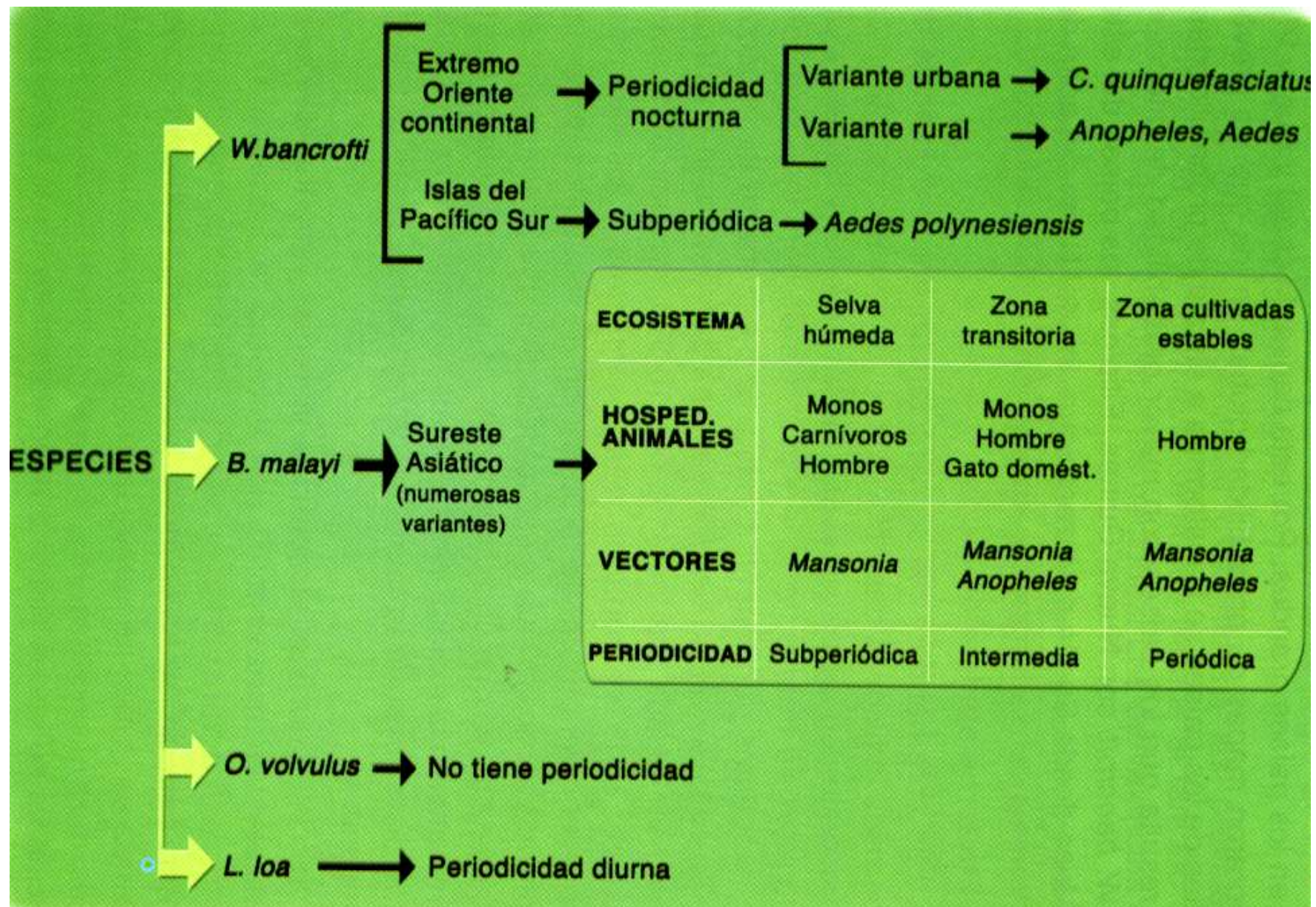
PAÍS	PREVALENCIA DE CASOS %	
	<i>W. bancrofti</i>	<i>Brugia</i>
Nueva Guinea	20-50	1-3
Indonesia	1-5	1-3
Malasia	1-5	1-3
Filipinas	1-5	0,05-1
Vietnam	1-5	0,05-1
Tailandia	1-5	0,01-0,5
India	10-20	0,01-0,5
China	0-1	0,01-0,5
Sudán	20-50	
Etiopía	5-10	
Mali	20-50	
Nigeria	20-50	
Sierra Leona	5-10	
Congo	0-1	
Angola	10-20	
Santo Domingo	1-5	
Brasil	0-1	

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

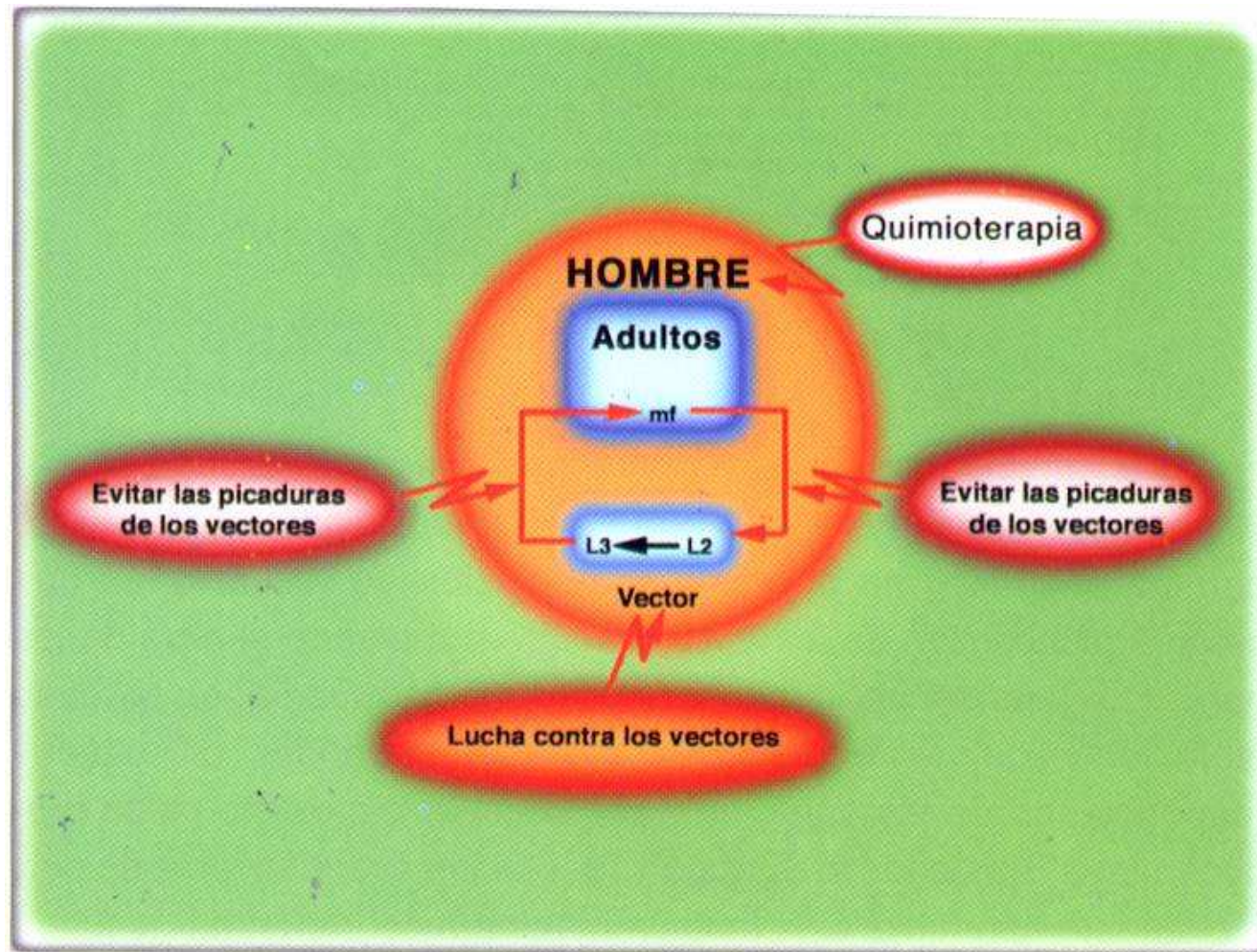
Las áreas endémicas se caracterizan por:

- La presencia de numerosos individuos microfilarémicos,
- Multitud de criaderos de mosquitos en las proximidades de las viviendas humanas y lugares de trabajo,
- Personas susceptibles expuestas permanentemente a la picadura de los mosquitos. Se calcula que en áreas endémicas una persona puede ser picada, teóricamente, por 10.000 mosquitos al día.
- El umbral de población de mosquitos para una transmisión eficiente es muy alto.
- En *Wuchereria* la transmisión es siempre hombre/mosquito/hombre
- Algunas variedades de *B. malayi* tienen transmisión zoonótica.





CONTROL



Objetivos de los programa de eliminación de la filariasis linfática:

- Interrumpir la transmisión del parásito
- Aliviar a los pacientes y prevenir las discapacidades

CONTROL FARMACOLÓGICO

**Areas endémicas de
Filariosis linfática**

**400 mg de albendazol
+
6 mg de DEC**

**Areas con f.l., oncocercosis
y loasis**

**400 mg de albendazol
+
200 µg de ivermectina**

Dosis anual durante 4-8 años

**Cuando se emplea solamente DEC en sales, su uso debe ser diario
durante 6-12 meses**

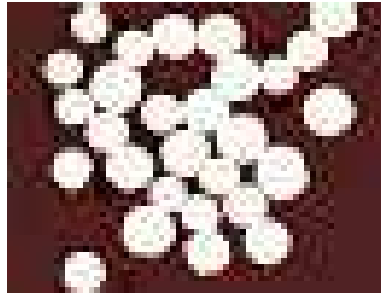
Control de la morbilidad.

- 1. Higiene de las zonas afectadas**
- 2. Ejercicio físico moderado**
- 3. Uso de calzado**
- 4. Aplicación de antisépticos y/o antiinflamatorios**

PERSPECTIVAS FUTURAS

- **La tetraciclina ha sido aplicada con éxito en ensayos experimentales.**
- **Resultados de su aplicación:**
 - **- Infertilidad de los vermes adultos. Cese de la producción de microfilarias.**
 - **- Inhibición de la muda de L4 a L5.**
 - **- Reducción de las reacciones inflamatorias**

CONTROL VECTORIAL



Alteración del medio



Control biológico



Insecticidas



**Medidas
de
autoprotección**

INSECTICIDAS

TIPOS

Organoclorados

Organofosforados

Carbamatos

Piretroides

Insecticidas microbianos

- *Bacillus thuringiensis*
(serotipo H-14)
- *Bacillus sphaericus*

CUESTIONES A DETERMINAR PREVIAMENTE A LA APLICACIÓN DEL PRODUCTO

- Elección del producto
- Procedimiento de aplicación
- Ciclo de tratamiento
- Precauciones:
 - Limitar el área de empleo
 - Aplicar sólo en estación de riesgo
 - Insecticidas sin acción residual cuando sea posible

CONTROL VECTORIAL (MEDIDAS ESPECÍFICAS)

ANOPHELES

- Para especies endofílicas aplicación de insecticidas de acción residual sobre paredes y marcos de ventanas
- Para especies exofílicas empleo de mosquiteras y repelentes
- Para la destrucción de larvas empleo de insecticidas químicos y microbianos

AEDES

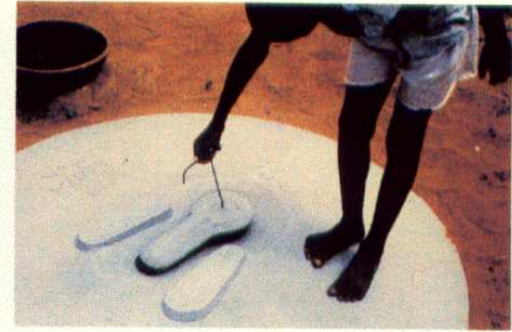
- Retirada de tiestos, recipientes de agua, etc.
- Empleo de especies de peces depredadoras de larvas (*Gambusia spp.* y *Poecilia spp.*)
- Aplicación de larvicidas químicos y microbianos
- Empleo de bolas de poliestireno

CULEX

- Saneamiento ambiental porque crían en aguas polucionadas
- Empleo de bolas de poliestireno en fosas sépticas y similares

MANSONIA

- Retirada de plantas acuáticas
- Alternativamente empleo de productos químicos o insecticidas microbianos
- Los adultos son susceptibles de ser destruidos sobre las paredes mediante insecticidas de acción residual



RECOMENDACIONES A VIAJEROS

- Viajes de corta duración
 - - Medidas de autoprotección
 - (mosquiteras y repelentes)
 - - Análisis serológicos al regresar al punto de origen
 - - En caso de resultado positivo tomar una dosis única de ivermectina (400 mg) o DEC (6 mg)
- Estancias largas
 - - Se recomienda quimioterapia semianual o biterapia anual.