



Hemoparasitosis transmitidas por artrópodos: *Babesia sp*, *Theileria sp* y *Hepatozoon sp*

C. Giménez Pardo

Prof. Contratado. Área de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid)

Resumen:

Se realiza una revisión del papel que algunos artrópodos tienen al actuar como transmisores de diversas hemoparasitosis, tanto de los animales de producción como del hombre, consideradas emergentes o reemergentes. Se actualiza el papel que estos vectores pudieran tener en la transmisión de las diversas patologías que afectan al hombre o a los animales que se encuentran próximos a él.

A lo largo de los últimos años comienzan a utilizarse con frecuencia los términos emergente y reemergente referidos a múltiples enfermedades, incluidas las parasitarias. Muchas de éstas son comunes en animales de compañía que viajan con sus dueños y vuelven de regiones endémicas con infecciones a nivel subclínico (Shaw et al., 2001). Otras dependen de una gran variedad de elementos, que facilitan la introducción y propagación de vectores transmisores que no existían en una región determinada (Irwin, 2002).

Son varios los factores responsables del estatus "emergente", entre ellos, los cambios climáticos y ecológicos, el aumento en los sistemas de vigilancia de las enfermedades transmitidas por artrópodos, un aumento del número de individuos inmunodeprimidos (HIV positivos, personas sometidas a trasplantes y/o a terapias inmunosupresoras) y, por supuesto, la vuelta

a las zonas rurales tanto como lugar para vivir como para realizar actividades recreativas al aire libre, lo que permite una mayor exposición de los seres humanos a los distintos vectores.

Precisamente, son diferentes artrópodos los que transmiten los protozoos hemáticos del *Phylum apicomplexa*: *Babesia sp*, *Theileria sp* y *Hepatozoon sp*.

El género *Babesia* corresponde a protozoos parásitos de la familia *Babesiidae* (orden *Piroplasmida*) (Levine, 1971). A este género se le conoce por ser organismos intraeritrocíticos con forma piriforme que se localizan dispuestos en parejas (Fig. 1).

En la familia *Babesiidae* hay además otros géneros de importancia veterinaria entre los que se incluye, el género *Theileria*, del que hablaremos más adelante. *Babesia sp*, es el que parasita con mayor posibilidad al género humano y la babesiosis, considerada como una enfermedad emergente (Kjemtrup y Conrad, 2000), es una zoonosis transmitida por la picadura de una garrapata que pertenece al género *Ixodes* (Fig. 2).

El género *Babesia* recibe el nombre por Babes a raíz de que él observara estos parásitos en 1888 en la sangre de vacas y ovejas procedentes de Rumanía. Fue, de hecho, el primer patógeno de vertebrados que se sugirió que podría estar transmitido por artrópodos (Smith y Kilbourne, 1893), aunque más tarde Wilson y Chowning (1904) demostraron que los humanos podían infectarse con *Babesia sp*.

El primer caso de babesiosis humana se documentó en 1957 en un granjero de la antigua Yugoslavia (hoy Serbia) y estaba ocasionado por *Babesia divergens* (Skrabalo y Deanovic, 1957). Desde entonces, las infecciones humanas por este piroplasma han ido surgiendo esporádicamente en Europa (Gorenflot et al., 1998; Denes et al., 1999), siendo los casos más severos los que se han observado en pacientes esple-

nectomizados. Algo similar ocurre en España, aunque recientemente se ha descrito un caso grave de babesiosis en un paciente al que no se le había extirpado el bazo (Moreno-Giménez et al., 2006).

La mayoría de los casos humanos proceden de los Estados Unidos, donde *Babesia microti* ha sido la especie causante de unos trescientos casos de babesiosis desde 1969 (Moreno-Giménez et al., 2006). El ser humano no tiene especies propias de *Babesia*, pero interviene como un hospedador accidental, sobre todo en el ciclo epidemiológico de las especies de roedores y bóvidos (Camacho et al., 2002).

De los casos descritos de babesiosis humanas en Europa, la mayoría son causados por *Babesia divergens* (Gorenflot et al., 1998). Más de la mitad proceden de Francia y de las Islas Británicas, lo cual tiene que ver más con los sistemas de vigilancia médica, que con la prevalencia de la enfermedad. En cuanto a la aparición de los casos en ganado, éstos aparecen en un primer pico de mayo a junio, y en un segundo pico de septiembre a octubre. Por el contrario, en los casos humanos, los picos ocurren entre mayo y septiembre, siendo todas aquellas personas que de forma habitual frecuentan áreas rurales donde hay ganado, las que más riesgo presentan a la hora de adquirir babesiosis. En el caso de *B. divergens*, el mayor factor de riesgo es que los individuos estén esplenectomizados.

De hecho, en los pacientes sin bazo o inmunodeprimidos, unas tres semanas después de la infección aparece una hemólisis intravascular severa acompañada de hemoglobinuria e ictericia. Aparece fiebre alta (40°-41° C), mialgia (dolor lumbar y abdominal), dolor de cabeza, vómitos y diarrea. Todos los síntomas son fácilmente confundibles con los de la malaria. Además puede observarse una ligera hepatomegalia, aparecer dolor y también pueden presentarse signos de edema pulmonar. Unos cuatro o siete días después de la hemoglobinuria, si no hay tratamiento,

o cuando el tratamiento se instaura demasiado tarde, ocurre fallo renal y sobreviene la muerte del paciente. No hay casos humanos descritos por *Babesia microti* en Europa, ya que *Ixodes trianguliceps* (Randolph, 1975), que es la garrapata hospedadora, no pica a humanos.

En el resto del mundo, en las regiones maláricas, la babesiosis humana se confunde con la malaria originada por las diferentes especies de *Plasmodium*, por su similitud en cuanto a la clínica, la morfología observada en las extensiones y la posible coinfección con ambos agentes. De hecho, en Sudán, la observación de las extensiones sanguíneas de veinte pacientes humanos, de los ciento treinta y siete examinados, demostraron merozoítos intraeritrocíticos más consistentes con *Babesia sp* que con *Plasmodium sp*, hecho similar a lo ocurrido en Sudáfrica con dos casos de malaria (Kjemtrup et al., 2000).

En cuanto a su ciclo biológico, en líneas generales, los parásitos de *Babesia*, localizados en el interior de los eritrocitos de hospedadores vertebrados, son ingeridos por una garrapata cuando se alimenta de un hospedador infectado. En el intestino de la garrapata, algunos de los estados intraeritrocíticos evolucionan hacia gametos (macrogametocitos y microgametocitos), que se fusionan dando un cigoto. Esto ocurre a los 14-18 días de que la garrapata se alimenta, tiempo durante el cual están mudando. En el intestino, el cigoto se transforma en un ooquineto móvil, que deja el intestino, viaja vía hemolinfa y penetra en otros órganos como ovario y glándulas salivares. Dependiendo de las especies de *Babesia*, puede ser que los ooquinetos se inserten en los oocitos de garrapatas hembras adultas, haciendo que las larvas infectadas emerjan posteriormente de los huevos, originándose una transmisión transovárica sin necesidad de paso a través de un huésped vertebrado. En otros casos, puede que la reproducción ocurra en otros tejidos de larvas o ninfas, como en glándulas salivares, originándose una transmisión transtestadial.

En relación al tipo de transmisión, en los primeros dos o tres días que siguen al ataque de la garrapata y al inicio de la alimentación, los ooquinetos migran a las glándulas salivares y sufren una esporogonia originando unos cien mil esporozoítos. Éstos se inoculan al hospedador cuando la garrapata se alimenta. Una vez allí, los esporozoítos invaden los eritrocitos directamente, ocurriendo la reproducción asexual o merogonia. Tan pronto como los eritrocitos se destruyen, los parásitos dejan la célula para invadir a otros eritrocitos (Mehlhorn y Schein, 1984).

En cuanto al diagnóstico, tras la sospecha clínica si nos encontramos en áreas endémicas, se utilizan frotis teñidos con Giemsa, aunque los parásitos son demasiado pequeños para poder emitir un diagnóstico definitivo mediante esta técnica. Las extensiones tienen poca sensibilidad cuando las parasitemias son bajas y además resulta complicado discernir entre hemoparásitos similares. Difícil, pero no imposible es diferenciar mediante tinción a *Babesia sp* de *Plasmodium sp*, pues aunque los anillos de *Babesia sp*, son similares a los trofozoítos de *Plasmodium sp*, éstos carecen de los depósitos de hemozoína.

Algunos autores sostienen que la mejor estrategia para un diagnóstico definitivo es el empleo de métodos moleculares (Herwaldt et al., 2003; Criado-Fornelio et al., 2003). Para el caso de parasitemias bajas se utilizan "primers" específicos que se unen a la subunidad pequeña del ARNr de 18S, y esto es porque hay muchas copias presentes en cada organismo. La secuencia, desde el punto de vista filogenético, es informativa y, además, hay regiones bien conservadas que permiten el desarrollo de "primers" específicos para identificar babesias no descritas con anterioridad (Persing y Conrad, 1992). De este modo, la biología molecular ha permitido además, descubrir algunos otros piroplásmidos en poco tiempo como *Hepatozoon americanus* (Vincent-Johnson et al., 1997), *Theileria annae* (Zahler et al., 2000) y *Babesia leo* (Penzhorn et al., 2001). Otros autores, están recu-

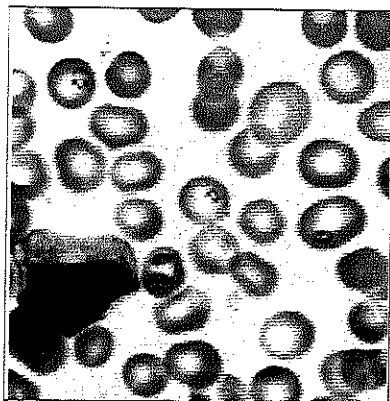


Fig. 1.- *Babesia* sp en eritrocitos.



Fig. 2.- *Ixodes* sp.

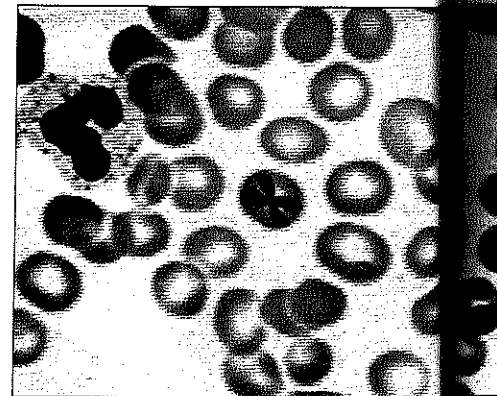


Fig. 3.- Cruz de Malta.

riendo a la PCR cuantitativa, basada en la amplificación de un fragmento del gen del citocromo b, técnica que presenta, al parecer, una gran sensibilidad y especificidad (Buling et al., 2007), aunque de momento todos los ensayos se están llevando a cabo con población animal.

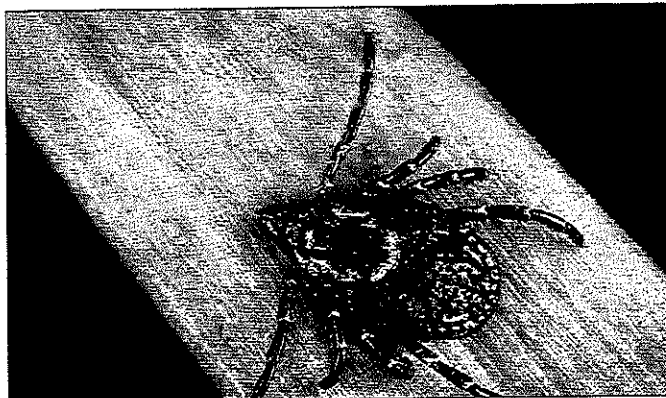
El tratamiento de la babesiosis humana debe ser rápido y se recomienda utilizar una combinación de quinina oral (650 mg, tres veces por día) y clindamicina vía oral (1.200 mg, dos veces por día), durante siete días (Telford y Spielman, 1997). En el caso de individuos infectados con HIV, se requiere la adición de doxiciclina (200 mg/día) y azitromicina (2.000 mg/día) (Falagas y Klempner, 1996).

En cuanto al otro género importante de la familia Babesiidae, fue a principios del siglo veinte cuando se descubrió que la fiebre de la Costa Este, una zoonosis que estaba originando importantes pérdidas económicas en ganado, estaba causada por el protozoo *Theileria parva*, siendo transmitido por la picadura de la garrapata *Rhipicephalus appendiculatus*.

Sin embargo, no fue hasta la década de los setenta cuando la variedad de diferentes manifestaciones

de la enfermedad se aceptaron de modo generalizado. Algunos miembros de este género son muy patógenos. Otros son moderadamente patogénicos o benignos (Brown et al., 1990) y diferenciar entre unos y otros es bastante complejo, pues, entre otras cuestiones, tienen una morfología similar, aún no se han identificado todos los vectores, los tests serológicos no discriminan y, a menudo, aparecen infecciones mixtas y reacciones cruzadas. Además, es difícil obtener aislamientos puros especialmente en el caso de organismos benignos, donde los niveles de parasitemia son muy bajos (Chae et al., 1999).

Por otra parte, el género *Theileria*, pese a pertenecer a la misma familia que el género *Babesia*, presenta diferencias sustanciales respecto a éste. De hecho, *Theileria* sp realiza esquizogonia y sólo presenta transmisión transestadial en la garrapata. También hay diferencias en su reproducción dentro de los eritrocitos, pues en el caso de *Theileria* sp aparecen cuatro merozoítos que adoptan la forma conocida como cruz de Malta, y no dos como ocurre con *Babesia* sp (Fig. 3). De hecho, algunos autores han propuesto recientemente que lo que se denomina comúnmente *Babesia microti*, no es una *Babesia*, siendo más lógico hablar de theileriosis humana que de babesiosis humana (Uilenberg, 2006).

Fig. 4.- *Dermacentor* sp.Fig. 5.- *Rhipicephalus sanguineus*.

Por último, si mencionamos a Hepatozoon (Apicomplexa: Adeleína), hablaremos de un hemoparásito de ciclo heteroxeno. Como hospedador invertebrado y definitivo, utilizan vectores que pueden ser del orden Anoplura, Siphonaptera, Hemiptera y Diptera, así como distintas garrapatas (duras y blandas). Como hospedadores intermediarios emplean diferentes vertebrados entre los que se encuentran pájaros, cocodrilos, ranas y animales domésticos cercanos al hombre, como perros y gatos. En líneas generales, en los hospedadores invertebrados ocurre el desarrollo esporogónico, mientras que en el hospedador vertebrado ocurren los desarrollos merogónico y gametogónico (Smith, 1996).

Pese a que aún no se han comunicado casos de hepatozoonosis en humanos, esta enfermedad parasitaria, transmitida también por garrapatas, comienza desde hace unos años a tener una importancia progresiva al aparecer entre los animales de compañía, fundamentalmente en perros y en regiones donde siempre se ha considerado que estaban libres de esta infección (Irwin, 2002). Los más comunes por orden de patogenicidad son *Hepatozoon americanum*, cuyo vector es la garrapata *Amblyomma maculatum*, y *Hepatozoon canis*, el cual se está introduciendo por el creste de Europa por perros que han sido picados

por las garrapatas infectadas *Rhipicephalus sanguineus* y *Dermacentor* spp, durante visitas a regiones endémicas (Holland, 2001) (Figs. 4 y 5).

Si tenemos en cuenta que los protozoos parásitos que poseen complejo apical son los mayores patógenos del mundo, tanto del ser humano como de los animales domésticos (Shiels et al., 1998), podemos suponer que resulta básico obtener una información adecuada sobre las infecciones parasitarias, causadas por éstos y otros organismos, en los animales cercanos al hombre (ganado, mascotas, etc.), especialmente por la posibilidad de transmisión a los grupos de población más vulnerables como son niños, ancianos e individuos inmunocomprometidos. Para ello se deben hacer esfuerzos desde las diferentes instituciones con el fin de que funcionen de una manera adecuada y coordinada los servicios de vigilancia epidemiológica. De la misma forma, es necesario potenciar tanto la educación sanitaria de los grupos de población susceptibles, como la formación de los profesionales sanitarios que ejercen en zonas rurales. En cuanto a los investigadores que se encargan del estudio de las enfermedades que transmiten estos y otros artrópodos, es necesario que dediquen sus esfuerzos al desarrollo de técnicas cada vez más sensibles y específicas que permitan no sólo diagnosticar

de manera eficiente, sino observar las relaciones filogenéticas entre los distintos grupos de poblaciones autóctonas y foráneas para controlar la aparición de brotes de estas parasitosis debido a patógenos exóticos.

Bibliografía

1. Brown CDG, Hunter AG, Luckins AG. Diseases caused by protozoa. In: Sewell, MMH, Brucoklesby, DW (eds). Handbook on animal diseases in the tropics. Bailliere, Tindal and Cox, London (1990), pp 161-226.
2. Buling A, Criado-Fornelio A, Asenzo G, Benítez D, Barba-Carretero JC, Florin-Christensen M. A quantitative PCR assay for the detection and quantification of *Babesia bovis* and *Babesia bigemina*. *Vet. Parasitol.* (DOI: 10.1016) (2007).
3. Camacho AT, Pallas E, Gestal JJ, Guitián J, Sonia Olmedo A, Kenny M, Telford S, Spielman A. *Babesia microti*: a new form of human babesiosis in Europe? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, (2002);20:417-418.
4. Chae J, Levy M, Hunt JrJ, Schlater J, Snider G, Waghela SD, Holman PJ, Wagner GG. *Theileria* sp infections associated with bovine facilities in the United States confirmed by small-subunit rRNA gene analysis of blood and tick samples. *J Clin Microbiol* (1999); 37:3037-3040.
5. Criado-Fornelio A, Martínez-Marcos A, Buling-Saraña A, Barba-Carretero JC. Presence of *Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum* and piroplasmids in cats from southern Europe: a molecular study. *Vet Microbiol* (2003);93:307-317.
6. Denes E, Rogez JP, Dardé ML, Weinbreck P. Management of *Babesia divergens* babesiosis without a complete course of quinine treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1999);18:672-673.
7. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* (1996);22:809-812.
8. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol*, (1998); 92:489-501.
9. Herwaldt BL, Cacció S, Gherlinzoni F, Aspöck H, Shemenda SB, Piccaluga P, Martinelli G, Edelhofer R, Hollenstein U, Poletti G, Pampiglione S, Loschenberger K, Tura S, Peniazek NJ. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emer Infect Dis*, (2003);9:942-948.
10. Holland M. Emerging diseases in northern Europe. *J Small Anim Pract*, (2001);42:205-206.
11. Irwin PJ. Companion animal parasitology: a clinical perspective. *Int J Parasitol*, (2002);32(5):581-593.
12. Kjemtrup AM, Conrad PA. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol*, (2000);30: 1323-1337.
13. Kjemtrup AM, Thomford J, Robinson T, Conrad PA. Phylogenetic relationships of human and wildlife piroplasm isolates in the western United States inferred from the 18S nuclear small subunit RNA gene. *Parasitology*, (2000);120:487-493.
14. Levine ND. Taxonomy of piroplasms. *Trans Am Microsc Soc*, (1971);90:2-33.
15. Mehlhorn H, Shein E. The piroplasms: life cycle and sexual stages. *Adv Parasitol* (1984);23:37-103.
16. Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán Gutiérrez M, Ortega Salas R, Duenas Jurado JM. Erythema figuratum in septic babesiosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, (2006);20(6):726-728.
17. Penzhorn B, Kjemtrup A, López-Rebollar L, Conrad PA. *Babesia leo* n. sp. from lions in the Kruger National Park, South Africa, and its relation to other small piroplasms. *J Parasitol*, (2001);87:681-685.
18. Persing DH, Conrad PA. Babesiosis: new insights from phylogenetic analysis. *Infect. Agent Dis*, (1995);4:182-195.
19. Randolph SE. Patterns of distribution of the tick *Ixodes trianguliceps* Birula on its hosts. *J Animal Ecol*, (1975); 44:425-449.
20. Shaw SE, Day MJ, Birtles RJ, Breitschwerdt Eb. Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends Parasitol*, (2001); 17:74-80.
21. Shiels B, Swan D, McKellar S, Aslam N, Dando C, Fox M, Ben-Miled L, Kinnaird J. Directing differentiation in *Theileria annulata*: old methods and new possibilities for control of apicomplexan parasites. *Int J Parasitol*, (1998);28(11):1659-1670.

