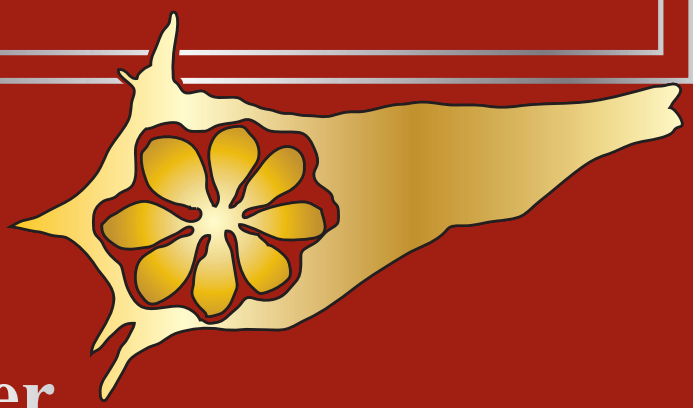
Sexta Edición

# Enfermedades Parasitarias



Despommier
Griffin
Gwadz
Hotez
Knirsch

Parasites Without Borders, Inc. NY
(Parásitos Sin Fronteras)

Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch

Ciclos de Vida de
John Karapelou

Fotografías de
Dickson D. Despommier
y Daniel Griffin

# Enfermedades Parasitarias

## Sexta Edoción

Con más de 400 ilustraciones a todo color

>3,000 referencias

Parasites Withour Borders, Inc. NY
(Parásitos Sin Fronteras, Inc. NY)

Dickson D. Despommier, Ph.D. Profesor Emérito de Salud Pública (Parasitología) y Microbiología, Escuela Joseph L. Cartero de Salud Pública, Universidad de Columbia en la Ciudad de Nueva York 10032.

Daniel O. Griffin, M.D., Ph.D. CTropMed® ISTM CTH© Instructor Clínico de Medicina, Departamento de Medicina-División de Enfermedades Infecciosas; Investigador Asociado Científico, Departamento de Bioquímica y Biofísica Molecular, Centro Médico de la Universidad de Columbia Nueva York, Nueva York, NY 10032, ProHealth, Plainview, NY 11803.

Robert W. Gwadz, Ph.D. Capitán USPHS (ret), Profesor Visitante, Collegium Medicum, Universidad Jagiellonian, Cracovia, Polonia; miembro de la Universidad Hebrea de Jerusalén; miembro de la Universidad Ain Shams, El Cairo, Egipto; Caballero de la Nación, República de Malí.

Peter J. Hotez, MD, Ph.D., FASTMH, FAAP Decano de la Escuela Nacional de Medicina Tropical; Profesor de Pediatría y Virología Molecular y Microbiología; Jefe de la Sección de Medicina Tropical Pediátrica del Baylor College of Medicine; Catedrático de Pediatría Tropical en el Hospital Infantil de Texas, Presidente de Sabin Vaccine Institute, del Hospital Infantil de Texas para Desarrollo de Vacunas, Presidente del Sabin Vaccine Institute; Profesor en el Instituto Baker en Enfermedad y Pobreza, Universidad de Rice; Universidad de Baylor, Co-Editor en Jefe, PLOS, Enfermedades Tropicales Descuidadas, Presidente, Consejo Asesor Técnico, Fondo END, Delegado Científico de los Estados Unidos.

Charles A. Knirsch, M.D., M.P.H. Profesor Asistente de Clínica, División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina, Colegio de Médicos y Cirujanos, Universidad de Columbia en la Ciudad de Nueva York, Nueva York, NY 10032;
Vicepresidente de Investigaciones Clínicas y Desarrollo de Vacunas de Pfizer, Pearl River, NY, 10965.

Un número de los dibujos utilizados aquí se imprimen con el permiso de Karapalou Medical Art, con todos los derechos reservados. 3739 Pendlestone Drive, Columbus, Ohio. 43230.
Diseño de portada: Dickson Despommier y Daniel O. Griffin (célula infectada por *Toxoplasma gondii*)

Diagramación: Dickson Despommier y Daniel O. Griffin

Clasificación de la Biblioteca del Congreso

Enfermedades Parasitarias / Dickson D. Despommier, Robert W. Gwadz, Daniel O. Griffin, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch: - 6a edición

pag. cm.

Incluye referencias bibliográficas e índices.
ISBN: 978-0-9978400-0-1 (Tapa dura) ISBN: 9781976832727 (Tapa dura en español)
ISBN: 978-0-9978400-1-8 (Versión en PDF)
ISBN: 978-0-9978400-2-5 (Versión para Kindle en Inglés)
ISBN: 9781520889979 (KDP) ISBN-13: 978-1520889979 ISBN-10:1520889976 (Edición en rústica)
ISBN: 978-0-9978400-3-2 (Versión iBook) ISBN: 978-0-9978400-2-5 (Edición en rústica en español)

1. Enfermedades Parasitarias Dickson D. Despommier, Robert W. Gwadz, Daniel O. Griffin, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch.
IV. Título. Enfermedades Parasitarias
.©
Impreso en papel hecho de pulpa de árboles cosechados en bosques cultivados.

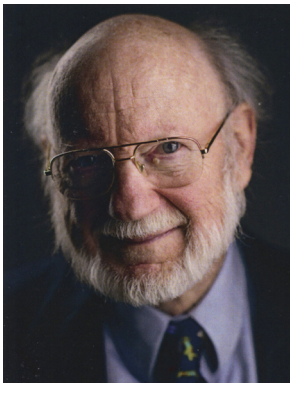
© 2017 Parásitos Sin Fronteras; 2005, 2000 Apple Tree Productions; 1995, 1989, 1982, Springer-Verlag, New York, Inc.

Todos los derechos reservados. Este trabajo no puede ser traducido o copiado en su totalidad o en parte sin el permiso escrito de Parasites Without Borders (www.parasiteswithoutborders.com), excepto por pequeñas porciones citadas en revisiones o trabajos académicos. Cualquier otro uso (almacenamiento electrónico de información, recuperación o adaptación, software informático, o por una metodología similar o diferente) está estrictamente prohibido. El uso de nombres, nombres comerciales o marcas registradas en la 5ª ed. de las Enfermedades Parasitarias, aun cuando no estén identificados como tales, no debe interpretarse en el sentido de que dichos nombres, tal como se definen en la Ley de Marcas Registradas y Marcas de Mercancías pueden ser utilizados por cualquier otra persona. Ni los autores ni el editor aceptan responsabilidad legal por los errores u omisiones que puedan cometerse. El editor no ofrece ninguna garantía con respecto al material contenido aquí.

Impreso por Sentinel Printing, 250 North Highway 10, St. Cloud, MN 65302

Dedicamos nuestra 6ª edición al presidente Jimmy Carter y a William Campbell. Queremos reconocer el liderazgo y el apoyo del Presidente Carter para la erradicación y la eliminación de las enfermedades tropicales desatendidas, como un elemento central para aliviar el sufrimiento y mejorar la vida de las poblaciones más desfavorecidas del mundo. Queremos reconocer a William Campbell como uno de los responsables de la droga milagrosa, la ivermectina. Por su excelente trabajo, recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2015.

President Jimmy Carter



William Campbell

## Reconocimientos:

Reconocemos la contribución de John Karapelou por sus elegantes dibujos de ciclo de vida. Gracias a David Scharf por autorizarnos el uso de sus sorprendentes micrografías de barrido electrónico de los aspectos fundamentales que atraen a legiones de nuevos estudiantes de medicina al campo de la medicina tropical. Gracias a todos los directores de curso de enfermedades parasitarias y parasitología que eligen nuestro libro como guía de sus estudiantes a través de las complejidades de los ciclos de vida, presentaciones clínicas y biología. Esperamos que la 6ª edición sea aún más útil para usted y sus estudiantes en los próximos años.

Gracias a todos los expertos en enfermedades infecciosas (Justin Aaron, Sapha Barkati y Craig Boutlis, Mary Burgess, Lucy Cheng, Elise O'Connell, Priya Kodiyanplakkal, Atul Kothari, Michael Libman, Tim McDonald, Keyur Vyas, and Johnnie Yates) quienes han ofrecido su tiempo y experiencia para revisar este libro antes de su publicación. Gracias a todos los donantes que hacen posible que este libro llegue a manos de quienes más lo necesitan.

## Prefacio

Durante los últimos diez años se han logrado notables logros en la investigación de enfermedades parasitarias, tanto básicas como traslacionales, y hemos incorporado la mayoría de ellas en la sexta edición de las Enfermedades Parasitarias. Hemos añadido más de 1.000 nuevas referencias para documentar estos avances. El trabajo innovador en el laboratorio ha proporcionado al clínico / investigador científico una comprensión mucho más clara de los mecanismos de la patogénesis. El número de interleucinas recientemente descubiertas y sus redes celulares ha reordenado completamente nuestra comprensión de cómo los parásitos y nuestro sistema de defensa trabaja para producir protección contra la infección / reinfección, o en algunos casos, cómo se convierte en subvertido por el patógeno ofensor para permitir que se mantenga dentro de nosotros durante largos lapsos. Un enorme número de pruebas de diagnóstico basadas en la molécula han encontrado su camino en la rutina del laboratorio de diagnóstico parasitológico, mejorando la facilidad con la que el patógeno ofensor puede ser rápidamente identificado. Los medicamentos más nuevos, muchos de los cuales tienen efectos secundarios menos nocivos que los reemplazados, han aparecido en el mercado haciendo posible el control de las poblaciones de parásitos a nivel de la comunidad, sin el riesgo de dañar a los que queremos ayudar.

El Proyecto del Genoma Humano se completó en 2003. Ahora también se han determinado los genomas de un número significativo de patógenos, y muchos de la variedad eucariótica aparecen en la 6ª edición de Enfermedades Parasitarias. Además, también se han publicado los genomas de algunos importantes vectores de artrópodos. Los resultados de estos esfuerzos son muy prometedores para el desarrollo de nuevas vacunas, fármacos y programas de control eficaces basados en la identificación de vías moleculares únicas esenciales para cada patógeno en cuestión. Estos proyectos en curso sirven como un testimonio vivo de la perseverancia de un pequeño y dedicado grupo de talentosos parasitólogos / e investigadores de enfermedades parasitarias, cuyo único deseo es ayudar a detener la marea con respecto a la propagación de estas entidades que ponen en peligro la vida.

La voluntad política y el fuerte apoyo social se han combinado para limitar rigurosamente la propagación de algunos parásitos sin el uso de vacunas ni drogas. Por ejemplo, la dracunculosis ha sido controlada en casi todas las regiones de África, y la iniciativa del cono sur de América ha dado lugar a un número cada vez menor de casos de la enfermedad de Chagas. El uso de la ivermectina ha reducido en gran medida la carga de la oncocercosis o Ceguera de los Ríos en muchos países de África occidental. Aunque no existen nuevas clases de fármacos para el tratamiento de la malaria resistente, los derivados de la artemesinina siguen siendo eficaces para reducir la mortalidad de la enfermedad infecciosa más devastadora del mundo, donde quiera que este agente quimioterapéutico esté disponible.

Tan alentadores e inspiradores como son estos esfuerzos de investigación, son los únicos puntos brillantes en un panorama cada vez más deprimente de la salud mundial, lo que revela la falta de control de muchas especies de parásitos eucariotas que perjudican significativamente nuestra capacidad para llevar a cabo un día decente de trabajo. Por ejemplo, las infecciones por lombrices continúan afectando el desarrollo normal de los niños del mundo, que son forzados, simplemente por donde viven, a coexistir con estos helmintos intestinales. Además, las enfermedades diarreicas causadas por una variedad de agentes infecciosos, como *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayatenensis*, completan la lista de miserias a tratar por todos los que viven en medio de la pobreza en el mundo subdesarrollado. El aparentemente simple empleo de saneamiento básico, tratamiento seguro de las heces y la orina lejos de nuestro suministro de agua potable y alimentos, sigue siendo una de las principales prioridades de los países en los que estos dos subproductos humanos son la única

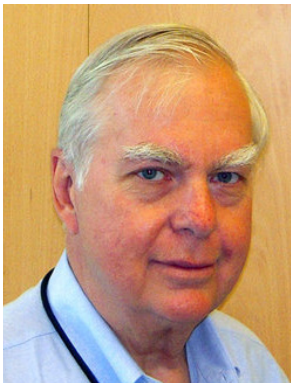
fuente de fertilizantes.

La inestabilidad política de vastas regiones de África y Oriente Medio ha llevado al resurgimiento de muchas enfermedades infecciosas, incluyendo la leishmaniasis y la tripanosomiasis africana. Esto se debe en gran medida a la destrucción del medio ambiente, al abandono de los programas de control, y a la migración forzada de decenas de miles de personas de regiones relativamente seguras para vivir, a lugares que nadie debería ocupar. Estas situaciones aparentemente inmanejables requieren más que vacunas y fármacos para lograr una cura. La equidad social, el desarrollo económico y la planificación a largo plazo son las variables claves. El impacto del VIH / SIDA, en áreas geográficas con recursos limitados, ha reducido significativamente la esperanza de vida global. La interacción de la inmunosupresión causada por esta enfermedad y el impacto en otras enfermedades parasitarias todavía es poco entendida y requiere un cuidadoso seguimiento. A medida que el acceso al tratamiento antirretroviral mejora debido al Fondo Mundial y a otras entidades no gubernamentales, es probable que surjan nuevos síndromes clínicos debido a que los parásitos se comportan de manera diferente en los huéspedes con un estado inmunológico en constante cambio.

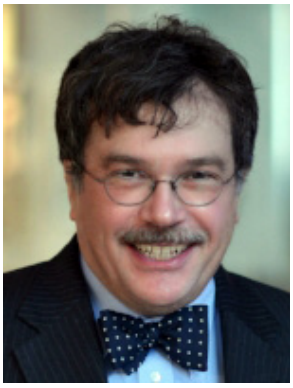
Es nuestra intención que los lectores de este texto estén adecuadamente armados con el conocimiento básico de los parásitos y las clases de enfermedades clínicas que causan, para permitirles unirse a un esfuerzo global, ya en marcha, relativo a mejorar la aptitud y la supervivencia de gran parte de la especie humana.

Dickson D. Despommier

Daniel O. Griffin



Robert W. Gwadz



Peter J. Hotez

Charles A. Knirsch

Contenido

I. Agradecimientos iv

II. Prefacio v

III. Parásitos Eucarióticos 1-8

IV. Los Protozoos 9-10

1. *Giardia lamblia* 11-22

2. Introducción a la *Leishmania* 23-30
3. Leishmaniasis cutánea 31-42
*Leishmania (L) major*
*Leishmania (L) tropica*
*Leishmania (L) mexicana*

4. Leishmaniasis muco-cutánea 43-50
*Leishmania (V) braziliensis*

5. Leishmaniasis visceral 51-60
*Leishmania (L) donovani*
*Leishmania (L) infantum*
*Leishmania (L) infantum chagasi*

6. Tripanosomiasis africana 61-72
*Trypanosoma brucei rhodesiense*
*Trypanosoma brucei gambiense*

7. Tripanosomiasis americana 73-88
*Trypanosoma cruzi*

8. *Trichomonas vaginalis* 89-96

9. Las Malarias 97-128
*Plasmodium falciparum*
*Plasmodium vivax*
*Plasmodium ovale*
*Plasmodium malariae*
*Plasmodium knowlesi*

10. *Cryptosporidium parvum* 129-140

11. *Toxoplasma gondii* 141-154

12. *Entamoeba histolytica* 155-168

13. *Balantidium coli* 169-174

14. Protozoos de menor importancia médica 175-194
*Babesia* spp.
*Naeglaria fowleri*
*Acanthamoeba castellani*
*Cystoisospora belli*
*Blastocystis hominis*
*Dientamoeba fragilis*

15. Protozoos no patógenos 195-198
Comensales flagelantes
Amebas comensales

V. Los Nemátodos 199-200

16. *Enterobius vermicularis* 201-208

17. *Trichuris trichiura* 209-216

18. *Ascaris lumbricoides* 217-226

19. Los Anquilostomas 227-240
*Necator americanus*
*Ancylostoma duodenale*
*Ancylostoma ceylanicum*

20. *Strongyloides stercoralis* 241-252

21. *Trichinella spiralis* 253-266

22. *Filariae linfática* 267-278
*Wuchereria bancrofti*
*Brugia malayi*

23. *Onchocerca volvulus* 279-290

24. *Loa loa* 291-298

25. *Dracunculus medinensis* 299-304

26. Nemátodos de menor importancia médica 305-312
*Manzonella ozzardi*
*Mansonella perstans*

*Mansonella streptocerca*
*Dirofilaria immitis*
*Capillaria hepatica*
*Capillaria philippinensis*
*Oesophagostomum bifurcum*

27. Infecciones aberrantes de nemátodos 313-328
*Larva Migrans* cutánea
*Larva Migratoria* visceral

VI. Los Cestodos 329-330

28. *Taenia saginata* 331-338

29. *Taenia solium* 339-354

30. *Diphyllobothrium latum* 355-362

31. Tenias de menor importancia médica 363-372
*Hymenolepis nana*
*Hymenolepis diminuta*
*Dipylidium caninum*

32. Infecciones juveniles de la tenia en los seres humanos 373-388
*Echinococcus granulosus*
*Echinococcus multilocularis*
*Mesocestoides* spp.
*Spirometra* spp.
*Taenia* spp. *(Distintos de T. saginata y T.solium)*

VII. Los Tremátodos 389-390

33. Los esquistosomas 391-418
*Schistosoma mansoni*
*Schistosoma japonicum*
*Schistosoma haematobium*
*Schistosoma mekongi*
*Schistosoma intercalatum*

34. *Clonorchis sinensis* 419-426

35. *Fasciola hepatica* 427-434

36. *Paragonimus westermani* 435-442

37. Tremátodos de menor importancia médica 443-448
*Fasciolopsis buski*
*Echinostoma* spp.
*Heterophyes heterophyes*
*Metagonimus yokogawai*
*Nanophyetes salmincola*

VIII. Los Artrópodos 449-450

38. Los Insectos 451-490

39. Los Arácnidos 491-512

40. Artrópodos de importancia médica menor 513-516

Apéndice A. Procedimientos para recolectar especímenes clínicos para Diagnóstico de protozoos y Parásitos Helmínticos 517-520

Apéndice B. Métodos de diagnóstico de laboratorio 521-528

Apéndice C. Atlas de color de diagnóstico de Protozoos y Helmintos 529-546

Tablas de identificación de parásitos 547-548

Ciclos de vida 549-592

Índice 593-600

## III. Parásitos eucariotas

Los parásitos eucarióticos abarcan subconjuntos de organismos dentro de los grupos de protozoos y helmintos (gusanos parásitos). Además, los artrópodos médicamente importantes se han incluido en las discusiones de parásitos eucariotas, ya que muchos de estos patógenos son transmitidos a los seres humanos por vectores artrópodos. Además, algunos artrópodos clínicamente relevantes causan enfermedades por sí mismos.

Desde una perspectiva biológica, una presentación filogenética de organismos parasitarios eucariotas satisfacería sin duda a aquellos especialistas que se adhieren estrictamente a la literatura zoológica, mientras que la mayoría de los estudiantes de medicina y los médicos practicantes tendrían poco o ningún interés de esta información. El médico está más inclinado a agruparlos según sus síndromes, si es que los clasificaran en absoluto. Nos hemos puesto de acuerdo con un compromiso, en el que estos organismos son encontrados por el lector en un orden de alguna forma biológicamente correcto, junto con un esquema de su clasificación y presentaciones clínicas. Sin embargo, es en cierto sentido intelectualmente satisfactorio, revisar los organismos parasitarios con una apariencia de precisión evolutiva, permitiendo a cada estudiante aprender sobre ellos en una secuencia que la mayoría de los expertos en el campo de la parasitología han acordado, pasando de los parásitos de una sola célula a los gusanos y más allá. Presentamos los protozoarios en primer lugar, seguidos por los helmintos, y finalmente redondeamos la sinopsis con artrópodos clínicamente significativos.

En la última mitad del siglo XX ha sido notable el control por parte de la comunidad de organismos patógenos. Las nuevas vacunas y los antibióticos también han ayudado a reducir la incidencia de numerosos organismos patógenos. Al mismo tiempo, también se ha anunciado la aparición y reaparición de una amplia gama de agentes infecciosos: virus (por ejemplo, SARS, VIH, varicela, gripe aviar, dengue, chikunguña, Zika), bacterias (por ejemplo, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi*, *Escherichia coli*, cepa OH157), protozoos (por ejemplo, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*) y helmintos (por ejemplo, *Echinococcus multilocularis*, *Angiostrongylus cantonesis* y *Trichinella spiralis*). Visto desde una perspectiva evolutiva, los seres humanos representan un sistema altamente exitoso de nichos esenciales, de los cuales una asombrosa variedad de eucariotas se han podido aprovechar.

El número de individuos infectados con un parásito dado rara vez llama la atención; incluso para el más atento estudiante de medicina, especialmente, cuando es un número muy grande, como es el caso del *Ascaris lumbricoides*, que infecta a cientos de millones de personas en todo el mundo. Por lo tanto, cuando uno oye por primera vez que 100 millones de personas están infectados con malaria cada año, y más de un millón y medio de niños mueren al año por esta infección en África, estos hechos parecen algo remotos, incluso abstractos. Sin embargo, cuando un sólo niño que sufre de la forma cerebral de esta entidad causante de la enfermedad es admitido en un hospital moderno en estado crítico e independientemente del tratamiento, ese joven muere, la comunidad de atención de salud de esa institución es sometida a un choque colectivo. Si la muerte se produce en un hospital universitario, una junta médica es el resultado habitual, tal vez motivado por un vago sentimiento de culpabilidad, en un intento de ver si se podía haber hecho algo para salvar esa vida. Desafortunadamente, la especie más letal de malaria, *Plasmodium falciparum*, está evolucionando tornándose cada vez más resistencia a nuestro arsenal de medicamentos.

### Protozoos Parásitos

¿Qué es un protozoario? ¿Cuáles causan enfermedades? ¿Cómo difieren los parásitos de sus contrapartes de vida autónoma? ¿Cuáles son los mecanismos patógenos que causan la enfermedad? Hay más de 200.000 especies nombradas de organismos unicelulares que caen bajo la categoría de protozoos, mientras que muchos más, sin duda, esperan ser descubiertos. Sólo una pequeña fracción de éstos son parasitarios para el huésped humano, sin embargo, algunos pueden causar un gran daño (por ejemplo, la malaria), especialmente cuando se contrae por primera vez.

Los protozoos son organismos unicelulares dentro de los cuales habitualmente reside un núcleo unido a la membrana, con algunas excepciones, como *Giardia lamblia* y *Dientamoeba fragilis*. La mayoría de los protozoos tienen un tipo de organelo que ayuda en su movimiento (por ejemplo, flagelos, membrana ondulante, cilios). Las vías metabólicas también varían de un grupo a otro, estando representados los metabolismos de energía anaeróbica y aeróbica entre los parásitos a tratar. En el caso de organismos parasitarios, el huésped proporciona la fuente de energía. Hay una variedad de fármacos que se aprovechan de la dependencia de los parásitos en el metabolismo energético del huésped.

Las siguientes secciones están organizadas de tal manera que permitan al estudiante o al clínico acceder fácilmente a un cuerpo altamente detallado de información relacionada con los esquemas generales empleados cuando estos organismos interactúan con el huésped humano para producir la enfermedad. Por lo tanto, en lugar de ser un texto exhaustivo, sólo se hará hincapié en la información biológica esencial para la comprensión de los aspectos clínicos de un determinado organismo causante de la enfermedad.

Los siguientes temas se consideran médicamente importantes; 1. Mecanismos de entrada, 2. Selección del nicho, 3. Reproducción, 4. Mecanismos de supervivencia (es decir, factores de virulencia), y 5. Mecanismos de patogénesis. Todos los organismos mono celulares tienen bioquímicas complejas, a menudo empleando vías únicas que dan algunas de ellas ventajas evolutivas notables. Éstos incluyen la capacidad para una población dada de variar sus superficies proteicas, editar sus transcripciones de mRNA, secretar péptidos que evitan la fusión de membranas lisosómicas a la vacuola parasitófora y desprenden sustancias que inhiben las respuestas inmunes protectoras del huésped. Una cantidad de caminos moleculares únicos se han descrito para este grupo diverso de parásitos, pero una descripción comprensiva de ellos está más allá del alcance de este libro. Se prestará cierta atención a los hallazgos bioquímicos y de biología molecular para un organismo dado, siempre que tengan relevancia para la comprensión de los mecanismos de patogénesis o estrategias de supervivencia del parásito

## Mecanismos de entrada

Los protozoos penetran en su anfitrión por varias vías; oral, sexual, inhalación, contacto directo, y a través de las picaduras de los vectores chupadores de sangre. Evitar o prevenir la infección requiere un conocimiento profundo de su ciclo de transmisión, y conocer la ruta de entrada al huésped es uno de los aspectos más importantes a este respecto. Muchas especies de protozoos parásitos han desarrollado etapas que facilitan su dispersión en el medio ambiente, aumentando sus posibilidades de encontrarse con un huésped. Algunos protozoos intestinales producen un quiste resistente que les permite permanecer latentes en el medio ambiente, en algunos casos, durante mucho tiempo, meses o años, Otros dependen de las actividades humanas para su dispersión, como en el caso de *Trichomonas vaginalis*, que se transmite sexualmente. Ciertas amebas pueden infectar a los humanos por inhalación o contacto directo. Los organismos transmitidos por

vectores se basan en la biología de los insectos chupadores de sangre, en su mayor parte. Los mosquitos transmiten todas las especies de malaria (*Plasmodium spp*.), Las moscas tsé-tsé transmiten la Enfermedad del Sueño Africana (*Trypanosoma brucei spp.*) y las moscas transmisoras de todas las especies de *Leishmania*. En estos casos, el organismo se inyecta directamente en el torrente sanguíneo del huésped o en fluidos del tejido intersticial donde sufren complejos ciclos de vida de desarrollo que culminan en numerosos ciclos de división asexual, una vez que alcanzan sus nichos esenciales.

Una estrategia más compleja es empleada por el *Trypanosoma cruzi*, un organismo transmitido por un hemíptero grande con partes de boca mordaces de apariencia feroz. En este caso, los organismos se excretan junto con el exudado fecal en el momento de la segunda alimentación de sangre. Nos infectamos, sin saberlo, frotando los organismos en la herida de la mordedura o en una membrana mucosa después de que el insecto retira sus partes de su boca.

## Selección de Nichos

Cada protozoario ha sido seleccionado para vivir en un nicho esencial específico, que sólo puede definirse por un conocimiento exhaustivo de las características anatómicas, fisiológicas y bioquímicas de ese sitio. Para obtener alguna idea de las dificultades asociadas con el intento de describir el nicho esencial, ya sea el de un parásito o de cualquier otro organismo, consideremos el medio intracelular de los glóbulos rojos normales. Este sitio representa uno de los más estudiados de todos los ambientes intracelulares. Sin embargo, en su mayor parte, aún no entendamos con precisión cómo las membranas de las células anucleadas interactúan con las células endoteliales vasculares cuando la célula atraviesa el capilar e intercambia gases con los tejidos circundantes. Para empeorar las cosas, un glóbulo rojo que está infectado con *Plasmodium falciparum* se comporta de manera muy diferente a uno normal, por no deformarse a medida que entra en el lecho capilar. Este único aspecto de la infección tiene graves consecuencias patológicas para el huésped, como se detallará en la sección que trata de los aspectos clínicos de la malaria. El entorno molecular interno de los eritrocitos infectados debe considerarse como un "híbrido", consistente de elementos huésped y parásito. Las proteínas, producidas por el merozoíto en desarrollo, se localizan en el citoplasma de la célula huésped, y algunas incluso se integran en la superficie de la membrana de los glóbulos rojos, formando complejos con proteínas estructurales del huésped, tales como espectrina y glicoforano. Otros permanecen en la región general del citoplasma de los glóbulos rojos. Durante todo el período del ciclo de desarrollo del parásito, se producen nuevas proteínas que se ubican en regiones específicas de un entorno de células huésped en constante cambio. La célula roja infectada representa una situación muy dinámica; incluso con la instrumentación más sofisticada, ha sido imposible apreciar plenamente el entorno en el que este importante patógeno vive su vida. Finalmente, dos especies de *Plasmodium* no se comportan igual en su nicho eritrocítico, debido en gran parte a las dramáticas diferencias genéticas entre las principales especies que infectan a los seres humanos. Por lo tanto, es probable que nunca obtengamos una visión "de frente" de éste o de cualquier otro patógeno a fin de diseñar suficientemente nuevas terapias que evitarían que el organismo aprovechara al máximo su entorno ecológico. Las complejidades presentadas al investigador parasitólogo por este único organismo continúan desafiando el diseño de experimentos innovadores que nos permitan algún día tener más que un vistazo a su vida secreta.

En el otro extremo de la escala se encuentra el *Toxoplasma gondii*, un protozoario

capaz de infectar virtualmente cualquier célula de mamífero y reproducirse dentro de ella. La falta de limitaciones de acogida del *Toxoplasma gondii* lo convierte en el parásito más ampliamente distribuido en la tierra.

La migración a sitios favorables dentro del huésped a menudo requiere de un papel activo para el patógeno, pero frecuentemente "se embarcan" en nuestro torrente sanguíneo o a través de nuestro tracto intestinal. Algunos son capaces de infectar células que en la mayoría de las circunstancias nos servirían para protegernos de este tipo de organismos. El macrófago es una célula huésped permisiva para el *Toxoplasma gondii* y para todas las especies de *Leishmania*. En estas infecciones, el tipo de células de las que dependeríamos para la protección innata contra los invasores, resulta ser el culpable, ayudando en su dispersión en todo el cuerpo.

## División y Reproducción

La multiplicación dentro del huésped humano es la regla para los protozoos, en contraste con la mayoría de las especies de helmintos, en los cuales la infección generalmente resulta en un solo parásito adulto. El huésped definitivo es aquél que alberga las etapas sexuales o los estadios adultos de un parásito dado. Por lo tanto, el ser humano no es el huésped definitivo para una amplia gama de infecciones de protozoarios, incluyendo *Plasmodia* y *Toxoplasma gondii*. Los mosquitos anofeles femeninos son los anfitriones definitivos de todas las especies de malaria que infectan a los seres humanos, mientras que el gato doméstico es el huésped permisivo para las etapas sexuales de Toxoplasma gondii. Los seres humanos son el huésped definitivo de *Cryptosporidium parvum*. Cabe destacar, sin embargo, que no todos los protozoos parásitos tienen ciclos sexuales.

Como se ha señalado, todos los protozoos se reproducen asexualmente después de introducirse en el huésped humano. Las consecuencias patológicas resultan directamente de su creciente número. Durante la cima de la infección, hacen demandas cada vez mayores sobre sus nichos esenciales. Los mecanismos por los cuales los protozoarios se dividen asexualmente son numerosos, siendo la fisión binaria la más común. Los parásitos maláricos se reproducen dentro de los eritrocitos por un proceso llamado esquizogonia, en el cual el organismo experimenta la división nuclear dentro de un citoplasma común (cariocinesis). Justo antes de romperse de la célula roja vacía de hemoglobina, el citoplasma del parásito se divide para acomodar cada núcleo, dejando su residuo tóxico, cristales de hemazono, en el estroma de los glóbulos rojos ahora vacíos.

## Mecanismos de supervivencia

Cada especie de parásito se ha seleccionado para vivir dentro del huésped humano mediante la evolución de las estrategias que; (A) inhiben o desvían nuestro sistema inmune, (B) evitan o inhiben los mecanismos de muerte intracelular, y (C) infectan regiones del cuerpo que son incapaces de respuestas inmunes protectoras. Por ejemplo, los tripanosomas africanos producen "pantallas de humo" de antígenos de superficie cuyo único propósito parece ser mantener el sistema inmune ocupado, mientras que una pequeña población seleccionada cambia su capa proteínica a una variante antigénica diferente, escapando temporalmente al sistema de vigilancia inmunológica del huésped. Ciertas etapas del parásito de la malaria y *Giardia lamblia* también pueden variar sus proteínas de superficie, presentando nuestro sistema inmunológico con una serie desconcertante de determinantes antigénicos para tratar a medida que avanza la infección. El *Toxoplasma gondii* inhibe la fusión de vesículas lisosomales con el vacuolo parasitóforo, escapando así de los efectos mortales de las hidrolasas ácidas. El *Cryptosporidium parvum* y todas las especies de malaria ocupan nichos

inmunológicamente "silenciosos". El *Trypanosoma cruzi* realmente penetra fuera del vacuolo parasitóforo en el citoplasma desnudo, escapando de los estragos de la actividad enzimática lisosómica. Hay muchos otros ejemplos los cuales serán discutidos cuando sea oportuno. Independientemente de la estrategia bioquímica empleada por el parásito protozoario, el resultado es daño tisular, a menudo severo.

## Mecanismos de la patogénesis

Independientemente del mecanismo empleado por el parásito para escapar a la muerte, la consecuencia habitual de la infección desde la perspectiva del huésped humano es el daño tisular. El grado de daño celular infligido, por un parásito dado, está relacionado con la localización de su nicho esencial, las necesidades metabólicas del parásito y su densidad de población a lo largo de la infección. La energía proviene del anfitrión, colocando una carga en los anfitriones infectados para proporcionar este ingrediente esencial. La propensión del parásito para matar la célula que invade o erosionar el tejido que ocupa, mientras se alimenta de nuestras células da lugar a consecuencias patológicas medibles que se traducen directamente en signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, cuando el parásito de la malaria sale de los eritrocitos al final de su ciclo de división, la ruptura del estroma resulta en la liberación de productos tóxicos (hemozoina) que provocan fiebre. El *E. histolytica*, como su nombre lo indica, se adhiere, y luego ingesta células vivas. Luego las digiere, usando hidrolasas ácidas para hacerlo, y en el proceso induce diarrea sanguinolenta (disentería).

La infección con *T. gondii* produce linfedema y fiebre debido a la muerte de un gran número de células anfitrionas en todo el cuerpo. La base molecular de estos efectos patológicos se discutirá en detalle en el momento apropiado. Baste decir aquí, que no conocemos completamente el *modus operandi* de un parásito, y la literatura científica continuará sin duda alguna con nuevas sorpresas y revelaciones en un futuro próximo.

## Helmíntos Parásitos (lombrices)

Los helmintos pertenecen a cuatro troncos: Nemátodos (gusanos redondos), Platelmintos (lombrices planas),

Acantocefalos (gusanos de cabeza espinosa), y Neumatóforos (gusanos de pelo). Sólo los gusanos pertenecientes a los dos primeros son endoparásitos para los seres humanos. Tanto el nemátodo y el platelmintos tienen muchas especies de vida independiente también. Una descripción general de cada grupo principal precede cada sección. Lo que sigue es una descripción general de su biología.

## Mecanismos de entrada

Los helmintos han desarrollado múltiples estrategias para ingresar al huésped y establecer la infección. Entre los nemátodos, la infección suele establecerse mediante la exposición a una etapa ambientalmente resistente.

Para muchos de los nemátodos intestinales comunes, tales como el *Ascaris lumbricoides* o el *Trichuris trichiura*, esto ocurre a través de la ingestión de huevos embrionados en el suelo, o en frutas y vegetales contaminados fecalmente. En muchos países tropicales se han aislado huevos de helmintos de casi todos los ambientes. Incluso se han recuperado del papel moneda. Para otros nemátodos, la infección se establece cuando las etapas larvarias, que viven en el suelo, entran en el huésped. Algunas veces la infección es estrictamente transmitida por los alimentos y sólo se produce cuando las larvas son ingeridas en carne cruda. Muchas especies de nemátodos son transmitidas por artrópodos, tales como *filariasis linfática* (mosquito), *loaiasis* (mosca

del ciervo), *onchocherciasis* (mosca negra) e infección por gusano de Guinea (copépodos).

Los trematodos pasan una parte de su ciclo de vida en una amplia variedad de huéspedes intermedios de caracoles. Después de salir del caracol, la etapa larvaria, conocida como cercaria, se adhiere típicamente a un segundo huésped intermedio, como un pez, un cangrejo o vegetación acuática. Por esta razón, la mayoría de las infecciones por trematodos son transmitidas por alimentos. Las excepciones son los esquistosomas, que causan un espectro de enfermedades. Las cercarias de la esquistosoma son capaces de penetrar la piel a través de un vástago capilar.

Los Cestodos son adquiridos por vía oral, independientemente del estado que termine causando la infección. La mayoría de las infecciones de tenia en los adultos resultan de la ingestión de peces, carne de res o de cerdo contaminados e inadecuadamente cocidos. Dos infecciones clínicamente significativas de la tenia juvenil, la cisticercosis y la equinococosis, resultan de la ingestión accidental de los huevos.

## Selección de Nichos

A diferencia de los protozoos, la mayoría de las especies de helmintos parásitos ocupan más de un solo nicho en su huésped humano durante su ciclo de vida. Por ejemplo, aunque los anquilostomas viven como adultos en el intestino delgado, para llegar allí, las larvas infecciosas frecuentemente deben primero pasar por la piel y el sistema linfático antes de pasar tiempo en el torrente sanguíneo y los pulmones. Del mismo modo, los huevos de *Ascaris* eclosionan en el intestino antes de que la fase larval emergente entre en la circulación; las larvas entran en el hígado y los pulmones antes de volver a entrar en el intestino. Como adultos, los helmintos se han recuperado de casi todos los órganos incluyendo el hígado, los pulmones, el sistema linfático, el torrente sanguíneo, los músculos, la piel, los tejidos subcutáneos y el cerebro.

Muchas especies de helmintos parásitos (nemátodos, cestodos y trematodos) viven como adultos sexualmente maduros en el tracto gastrointestinal. En muchos países subdesarrollados, es usual encontrar niños en edad escolar que albergan tres o cuatro especies diferentes de helmintos en su intestino, con cada especie ocupando una porción diferente de la vía intestinal. Los síntomas derivados de una infección intensa con un helminto dado están asociados con una región particular del tracto gastrointestinal.

## Reproducción

Los parásitos de los nemátodos que viven en el tracto gastrointestinal producen óvulos o larvas que salen del huésped con la masa fecal. Los nemátodos que viven en sangre o en vasos linfáticos producen larvas que circulan por el torrente sanguíneo y deben ser ingeridas por el vector artrópodo apropiado para salir del huésped.

En los cestodos, la situación es algo diferente ya que cada segmento proglótide de la tenia de cestodos adultos es hermafrodita. Debido a que por lo general sólo hay un gusano adulto presente, el gusano auto fertiliza los segmentos adyacentes. Las tenias adultas desprenden segmentos en el lumen del intestino delgado y pueden salir del huésped bajo su propio poder. Otras tenias adultas producen segmentos que luego se desintegran liberando sus huevos en la masa fecal para la exportación. Las infecciones de tenia juvenil permanecen como tales y no producen ninguna etapa de diagnóstico. Estas infecciones presentan problemas reales para el clínico que buscan un diagnóstico definitivo para su paciente.

Excepto para los esquistosomas, los trematodos son todos hermafroditas. A pesar de este arreglo reproductivo todo en uno, la fertilización cruzada entre dos trematodos de la misma especie es común. Trématodos

intestinales producen huevos que salen con las heces, como por ejemplo, con los huevos de *Heterophyes heterophyes*. Los huevos de la pulga del pulmón, *Paragonimus westermani*, salen del huésped ya sea cuando se tose en el esputo o después de que se tragan, en cuyo caso salen en las heces. Algunos helmintos han desarrollado adaptaciones elaboradas para asegurar que sus huevos dejen el huésped humano. Por ejemplo, los huevos de esquistosoma se depositan contra la pared interior de un vaso sanguíneo. Estos huevos están equipados con espinas agudas y una batería de enzimas líticas que les permiten atravesar el endotelio del vaso y la pared del intestino. Los huevos se rompen a través de la superficie serosa del intestino o la vejiga (dependiendo de la especie), antes de entrar en la masa muscular y luego en el lumen. Los esquistosomas adultos y *Paragonimus*, que se localizan en sitios ectópicos (por ejemplo, el sistema nervioso), producen huevos que permanecen en el sitio de la infección, dando lugar frecuentemente a consecuencias patológicas graves para el huésped.

## Mecanismos de supervivencia

Al igual que los protozoarios, los helmintos ocupan hábitats que la mayoría de nosotros consideramos altamente inhóspitos. Las presiones selectivas que llevaron a sus elaborados mecanismos de supervivencia en estos ambientes todavía son pobremente entendidas. Los esquistosomas adultos viven en el torrente sanguíneo, un lugar donde uno podría esperar encontrar el bombardeo constante de las eslingas del sistema inmune y flechas de moléculas de anticuerpos y leucocitos de varios tipos. Sin embargo, allí los gusanos pueden permanecer hasta veinte años en ese nicho. La base molecular por la cual esto ocurre no se conoce, aunque se ha descrito una serie de evasión inmune y mecanismos de enmascaramiento inmunológico. Importante para la supervivencia de helmintos es su única variedad de productos naturales elaborados y liberados en el huésped. Los anquilostomas pueden ingerir sangre libremente en la mucosa intestinal y submucosa porque producen péptidos y eicosanoides que bloquean la coagulación del huésped, la agregación plaquetaria del huésped y la inflamación del huésped. Muchos de estos péptidos han demostrado ser útiles como nuevos agentes terapéuticos potenciales para la enfermedad coronaria humana, el ictus y los trastornos autoinmunes. El *Trichuris trichiura* libera una proteína formadora de poros que promueve la fusión celular alrededor del extremo anterior del organismo, permitiéndole incrustarse en los túneles epiteliales. De hecho, se ha argumentado que los helmintos parásitos son en sí mismos equivalentes a las pequeñas empresas biotecnológicas que, a través de la investigación y el desarrollo en forma de millones de años de selección evolutiva, producen ahora una amplia gama de compuestos farmacológicamente activos que podemos encontrar útiles, también.

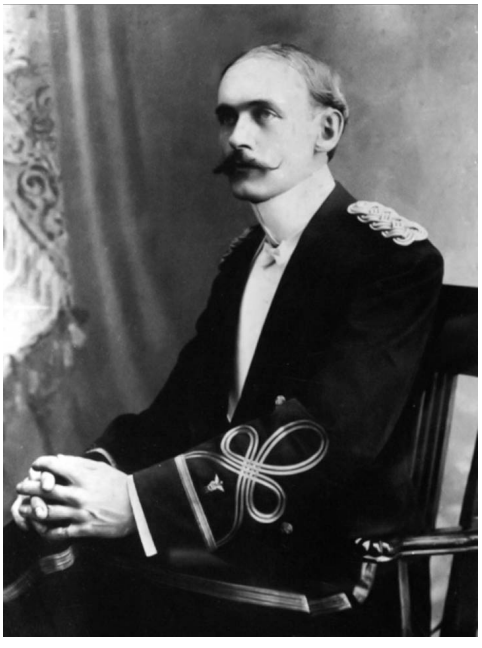
## Mecanismos de la patogénesis

Los helmintos perjudican a su huésped humano tanto por medios mecánicos como químicos. Los helmintos grandes, como *Ascaris lumbricoides*, pueden causar obstrucción física del intestino, o ejercer daño cuando migran al árbol biliar. Como ya se ha indicado, los helmintos liberan péptidos y eicosanoides que regulan los procesos inflamatorios del huésped. En algunos casos, los helmintos sesgan la inmunidad del huésped para producir respuestas de tipo Th-2 que pueden hacer que el huésped tenga menos probabilidades de eliminar el parásito. La regulación inmune, por parte del parásito, también puede tener consecuencias para el huésped con respecto a una amplia variedad de infecciones virales. Hay algunas pruebas que apoyan el papel de los helmintos como co-patógenos que promueven la susceptibili-

dad a la infección por el VIH y el SIDA. En muchos casos, todavía no se conocen algunos de los mecanismos más importantes de patogénesis. Se considera que la infección intensa con algunos nemátodos intestinales (por ejemplo, anquilostomiasis) es la causa principal de la atrofia del crecimiento durante la infancia, así como la inducción de un deterioro del comportamiento cognitivo y del desarrollo intelectual. Si bien intuitivamente podríamos sospechar que la desnutrición inducida por parásitos desempeña un papel importante en este proceso, la verdadera base por la que se producen estos procesos no se conoce.

La inmunopatología mediada por el huésped explica una gran parte del daño que ocurre durante algunas infecciones por helmintos. Esto es particularmente cierto en el caso de la infección con los esquistosomas. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que en el caso de la infección de filiarasis por especies de gusanos, un endosymbiont, *Wolbachia sp*. de las bacterias, puede ser responsable de la mayoría de las consecuencias patológicas de la infección. La inflamación parenquimatosa cerebral y las convulsiones en la cisticercosis están bien documentadas.

Los genomas de muchos de estos patógenos importantes de los seres humanos están ahora disponibles, por lo que nuevos enfoques para el manejo clínico de los pacientes que sufren de ellos seguramente saldrán del laboratorio y encontrarán su camino al lecho del paciente. Por lo menos es el resultado esperado de tal investigación.



**Bailey K. Ashford, MD (1873-1934)**

Bailey K. Ashford identificó la infección por anquilostomas como la principal causa de la "anemia de Puerto Rico" que afectó a casi el 60% de la población rural. Instituyó programas exitosos de tratamiento e intervención (construcción de letrinas, uso de calzado, educación en salud pública), lo que redujo significativamente la tasa de mortalidad por anemia debida a este parásito. En 1925, Ashford promueve una escuela de salud pública en la ciudad de Puerta de Tierra..

## IV. Los Protozoos

Hasta la fecha se han caracterizado más de 200.000 especies de protozoos, de los cuales, más de la mitad están representados en el registro fósil. El repertorio de especies vivas conocidas (aproximadamente 35.000) incluye más de 10.000 que han sido clasificados como parásitos. Independientemente de su estilo de vida, todos los protozoos son organismos eucariotas de una sola célula. Las especies autónomas ocupan todos los nichos ecológicos concebibles, incluyendo trincheras marinas, selvas tropicales, aguas termales y artesanales, lagos salados, corrientes de hielo, glaciares y muchos otros, mientras que los protozoos parásitos infectan un amplio espectro de vida de vertebrados e invertebrados.

A diferencia de la gran mayoría de las especies de helmintos parásitos, los parásitos protozoarios son capaces de reproducirse dentro de un huésped dado, causando a menudo cientos de miles de nuevos individuos dentro de unos pocos días después de la infección inicial. Esta característica única de su ciclo de vida con frecuencia tiene graves consecuencias para el anfitrión.

Los protozoos parásitos han jugado un papel importante en la evolución de la especie humana, principalmente debido a las consecuencias letales de la infección, o limitando donde la gente puede vivir afectando negativamente a su ganado. Estas mismas presiones de selección continúan jugando en muchas partes del mundo hoy. Por ejemplo, la malaria en todas sus formas, la tripanosomiasis africana y la leishmaniasis visceral infectan a millones de personas y son responsables de un número incalculable de muertes y enfermedades crónicas debilitantes. Muchos otros causan una enfermedad menos grave (por ejemplo, diarrea crónica) que sin embargo da como resultado tiempo perdido en el trabajo y la escuela y la pérdida de actividades recreativas que consideramos vitales para vivir una vida enriquecida, sana y libre de enfermedad. Esto se debe, en parte, al hecho que algunas especies importantes de protozoos parásitos ya no son susceptibles a los fármacos que una vez fueron eficaces en la limitación de la enfermedad. No hay vacunas eficaces para el control de ninguna infección por protozoarios en humanos.

Si bien la biología de los protozoos parasitarios varía ampliamente de un grupo a otro, estos organismos comparten muchas características comunes. Las une una membrana unitaria que funciona de manera similar a todas las demás células eucarióticas. Los nutrientes pueden ser transportados activamente, fagocitados o trasladados a la célula por pinocitosis. La digestión del material particulado es por enzimas lisosómicas dentro del fagolisosoma. Los protozoos excretan desechos por difusión o por exocitosis. Los mecanismos de motilidad aprovechan la presencia de una de una variedad de estructuras (por ejemplo, cilios, flagelos, seudópodos). Todas las especies de protozoos pueden dividirse asexualmente, generalmente por fisión binaria. En algunos casos el proceso es más complejo, e incluye múltiples divisiones nucleares seguidas de citocinesis. Los capaces de reproducción sexual lo hacen dentro del huésped definitivo, dando lugar a la formación de un cigoto.

Además, su citoplasma puede contener organelos subcelulares, incluyendo el Aparato de Golgi, lisosomas, mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso y liso, y una amplia variedad de gránulos secretores de función especializada (por ejemplo, el hidrogenosoma de *Trichomonas vaginalis* y el glicosoma de kinetoplastidae). Colectivamente, estas inclusiones citoplasmáticas permiten al organismo respirar, digerir los alimentos, generar energía, crecer y reproducirse.

Algunas especies han desarrollado capas superficiales elaboradas que consisten en materiales derivados del huésped o secretadas por el parásito que ofrecen cierta protección

contra las respuestas inmunes del huésped, extendiendo así su vida dentro de un cierto individuo y dando como resultado un gran daño al huésped también.

El campo de la inmunoparasitología, la genómica del parásito y la proteómica del parásito también ha madurado en los últimos años. Una nueva comprensión sobre el papel de citoquinas e interleucinas en la patogénesis de la enfermedad ha llevado a nuevos enfoques clínicos para varias enfermedades protozoarias importantes. Además, se han descrito los detalles de los mecanismos protectores del huésped que contrarresta el proceso de invasión, dando esperanza al desarrollo de una nueva generación de fármacos y tal vez incluso la primera de muchas vacunas eficaces.

Los capítulos siguientes no son más que una pequeña muestra del entusiasmo generado en el campo de la parasitología de protozoos. Están diseñados para presentar al estudiante de medicina y al médico información útil y práctica específica para el diagnóstico, tratamiento y manejo de infecciones causadas por estos patógenos.

## **1**. ***Giardia lamblia*** (también conocida como *G. duodenalis* o *G. intestinalis*) (Stiles 1915)

### Introducción

La *Giardia lamblia* (también conocida como *G. duodenalis* o *G. intestinalis*) es un protozoario flagelado que carece de una mitocondria [1]. Es aerotolerante, pero respira como un anaerobio y vive en el intestino delgado. Otros protozoos que comparten esta estrategia metabólica incluyen el *Entamoeba histolytica*, y el *Trichomonas vaginalis*. La especie de Giardia se divide en ocho grupos genéticos, de los cuales los grupos A y B infectan a los seres humanos.[2] *Giardia lamblia* produce un etapa de quiste que es resistente al medio ambiente.[3] La infección se adquiere a través de la vía fecal-oral, generalmente por medio de aguas, para beber, contaminadas. [4] La *G. lamblia* tiene una distribución mundial y es endémica en muchas regiones.[5] La giardiasis ocurre con frecuencia en niños, (especialmente en los que asisten a guarderías), viajeros, inmunocomprometidos (incluidos los infectados por el VIH) y pacientes con trastornos genéticos como Fibrosis quística.[6-11] *G. Lamblia* es también una infección común en humanos y animales domésticos en los Estados Unidos[12]. Es probable que muchas personas infectadas sigan sin diagnosticarse y muchas más puedan albergar la Giardia en forma asimtomática.[13] Los castores son los principales huéspedes del reservorio que a menudo son responsables de contaminar el suministro público de agua potable, y la infección con *Giardia lamblia* es conocida en muchas partes del país por el nombre común de "*fiebre del castor*" .[14, 15] La Giardia es objeto de una investigación muy intensiva, incluyendo un análisis completo de la secuencia de su genoma.[16] Un estudio de su genoma ha revelado la presencia de genes para la meiosis, aunque una etapa sexual para este protozoario aún no ha sido descrito.[17] En el año 2001, Adam publicó una excelente revisión de la biología de la *Giardia lamblia*, aunque se ha agregado mucho trabajo a este campo, desde que se publicó esta revisión exhaustiva.[18]

### Información histórica

Antony Van Leeuwenhoek, el famoso microscopista holandés, en una carta escrita a Robert Hooke en 1681, describió en detalle la etapa de trofozoitos vivos de *Giardia*, que observó en una muestra de su propio taburete: *"... Animálculos moviéndose muy ágilmente. Sus cuerpos eran algo más largos que anchos, y su vientre, que era plano, provisto de pequeñas garras. . . Sin embargo, a pesar de todo lo que investigaron, el progreso fue lento. "*[19]

En 1859, Vilem Lambl describió las principales características morfológicas de la etapa trofozoítica que obtuvo de las heces de varios pacientes pediátricos en Praga.[20] Sus elegantes dibujos científicos siguen siendo impresionantes, incluso en el mundo actual de la sofisticada y tecnológicamente avanzada microscopía óptica. En 1921, C.E. Simon completó la descripción de su morfología.[21]

### Ciclo vital

La *Giardia lamblia* existe en dos formas: el trofozoíto (Fig. 1.1) y el quiste (Fig. 1.2). El trofozoíto es en forma de pera y móvil, midiendo 10-20 µm de largo y 7-10 µm. en diámetro. Posee ocho flagelos y es bi-nucleado.

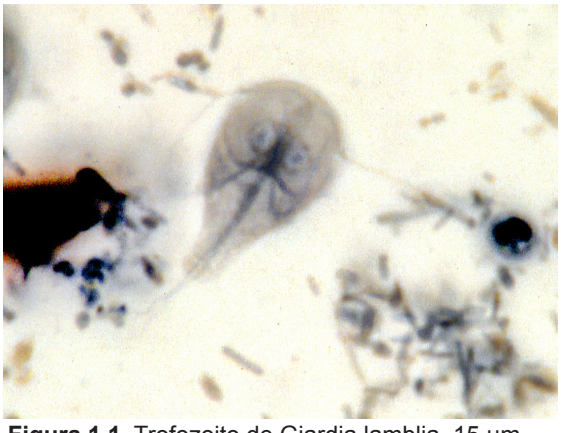
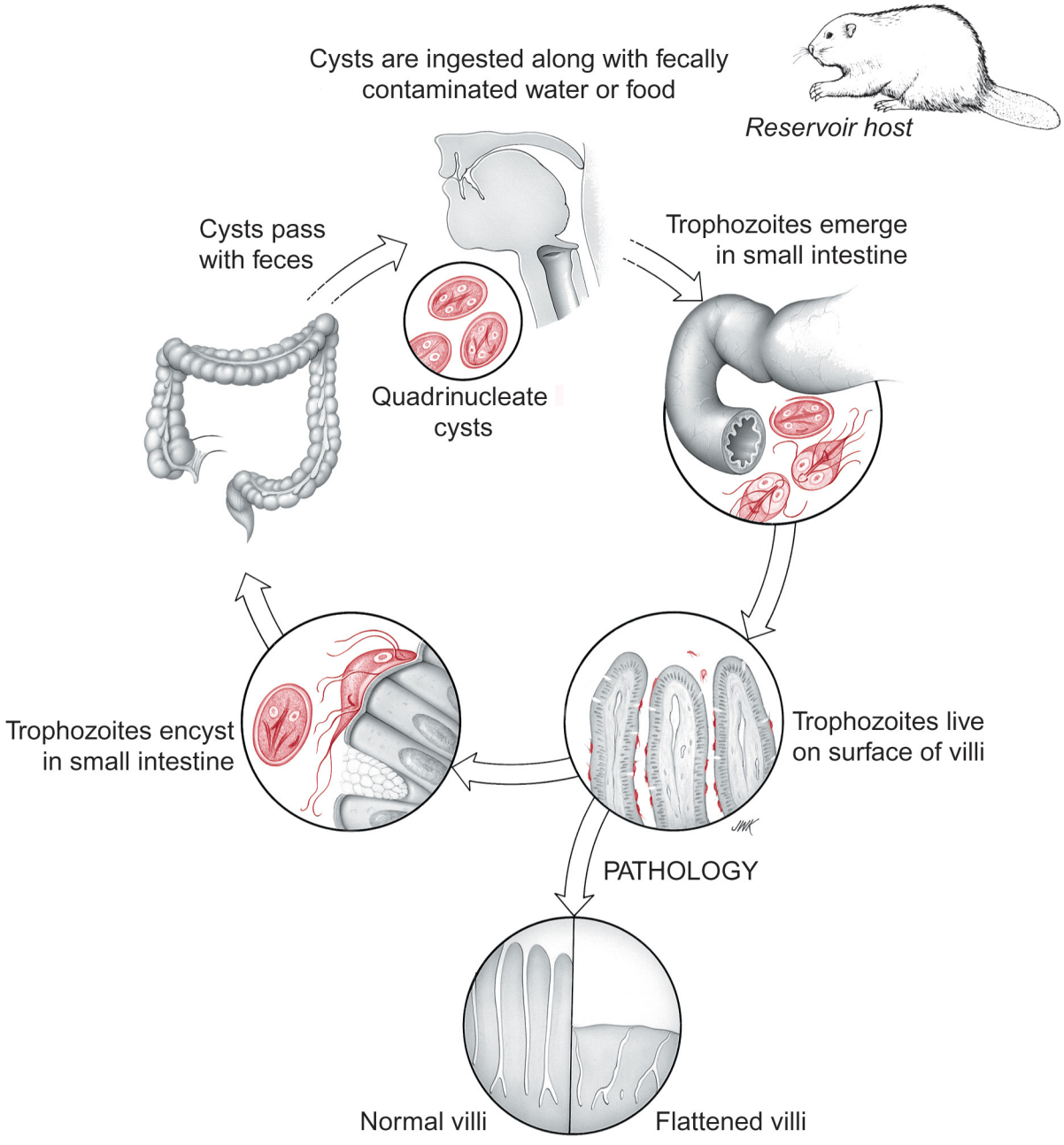


**Figura 1.1.** Trofozoito de Giardia lamblia. 15 µm

# *Giardia lamblia*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

**Figura 1.2.** Quiste de G. lamblia. Se pueden ver dos núcleos. 13 µm.

Ambos núcleos tienen actividad transcripcional.[22] Además, contiene dos estructuras rígidas, llamadas cuerpos medianos, que ahora se sabe forman parte del complejo y único citoesqueleto.[23] La *G. lamblia* no tiene mitocondrias, peroxisomas, hidrogenosomas ni organelos subcelulares relacionados que podrían estar asociados con el metabolismo energético, pero parece utilizar un homólogo de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial (GPDH) que participa en la glicolisis.[24] Algunas cepas del parásito transportan virus de ARN de cadena doble, conocidos como *Giardia*virus, cuyo impacto sobre la virulencia se sigue explorando[25,26]. Estos virus han facilitado la expresión de genes extraños en Giardia, sirviendo como vectores lanzadera.[27]

La región ventral anterior de la *Giardia lamblia* tiene un organelo, tipo disco, que utiliza para su fijación a la superficie de las células epiteliales. La integridad del disco es mantenida por la tubulina y las giardinas.[28] Estos últimos son miembros de las anexinas de clase III de baja afinidad vinculantes al calcio.[29] Su estructura ha sido investigada usando microscopía cryoelectrónica[30].

La infección comienza con la ingestión del quiste cuadrinuclear, que debe desenquistarse en respuesta a una secuencia compleja de señales ambientales recibidas por el parásito.[31] Ingiriendo en la etapa de trofozoíto no se produce infección. A medida que el quiste pasa a través del estómago y hacia el intestino delgado, se expone secuencialmente al HCl y luego a las enzimas pancreáticas.[32,33] La desenquistación puede ser inhibida por los jabones desinfectantes para las manos que contienen etanol e isopropanol.[34]

Cada quiste produce dos trofozoitos binucleados que luego se unen a las células epiteliales por sus discos ventrales (Fig. 1.3). La *G. lamblia* se une a las células huésped utilizando este organelo de unión especializado, el disco ventral, que parece utilizar un homólogo de epsinR (Glepsina) para unir tanto fosfatidilinositol (3,4,5) -trifosfato fosfolípidos sin dominios canónicos para la interacción con el recubrimiento de clatrina Una vez unidos a las células epiteliales, los trofozoítos bi-nucleados crecen y se dividen por fisión binaria. Los quistes son incapaces de reproducirse.

La *G. lamblia* se puede cultivar *in vitro* (Fig. 1.4). Las necesidades nutricionales totales del trofozoíto aún no se han determinado completamente, pero se conocen algunas de sus vías de energía bioquímica.[36, 37] La glucosa y la arginina parecen ser sus principales fuentes de energía y pueden acceder a una parte de su necesidad de ellas a través de la descomposición del moco.[38,39] La Giardia es incapaz de sintetizar las bases de ácido nucleico *de novo* y, en consecuencia, emplea vías de recuperación.[40] Los lípidos son absorbidos directamente, probablemente facilitado por la bilis y las sales biliares, y quizás por la endocitosis de las lipoproteínas.[41, 42]

**Figura 1.3.** Exploración EM de un trofozoito de G. muris en el epitelio del intestino delgado de ratón. Cortesía R. Owen.

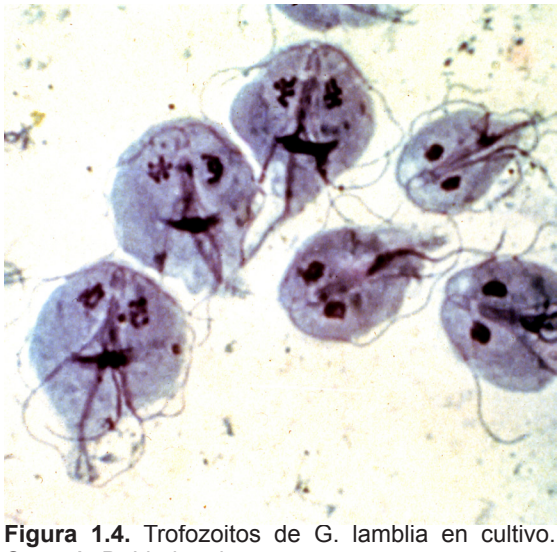


**Figura 1.4.** Trofozoitos de G. lamblia en cultivo. Cortesía D. Lindmark.

La *G. lamblia* no se considera un parásito invasivo o de tejido, pero su capacidad de adherirse estrechamente a las células columnares a nivel de las microvellocidades y su inclinación por la secreción de proteínas en el sitio, da lugar a la producción de anticuerpos y, eventualmente, a la inmunidad protectora. [43] Para salir del huésped y sobrevivir, los trofozoítos deben enquistarse, y pasar al intestino grueso. Las sales biliares parecen estar implicadas en el desencadenamiento de este proceso.[3, 44, 45] La enquistación *in vitro* es inducible por la exposición en la etapa de trofozoíto a la bilis y a un pH elevado, posiblemente capturando colesterol.[46] Los trofozoítos absorben y liberan sales biliares conjugadas.[45, 47] Estas condiciones pueden ser necesarias para su supervivencia en su nicho esencial (Figura 1.3). Aparentemente, también se requiere una novedosa transglutaminasa para la enquistación.[48] Los parásitos enquistados pueden permanecer durante largos lapsos fuera del huésped si permanecen húmedos y la temperatura no es elevada.[49] Tanto los quistes como los trofozoítos pasan por el intestino en la masa fecal, pero sólo el en etapa de quiste sobreviven. Los quistes pueden resistir la exposición a tratamientos químicos suaves, como el agua clorada durante lapsos cortos a bajas temperaturas.[50]

La congelación, la ebullición, la exposición a los rayos UV o el secado pueden destruir los quistes.[51]

La producción de quistes ocurre durante toda la infección, pero el número producido cada día varía mucho, dependiendo de una amplia variedad de condiciones, incluyendo el desarrollo de la inmunidad protectora adquirida.[52] La inmunidad protectora aparece dirigida tanto contra los antígenos de superficie[53] como contra los antígenos que son secretados.[54]

**Figura 1.5.** Vellosidades del intestino delgado aplanadas y fusionadas de un paciente que sufre de síndrome de malabsorción debido a G. lamblia.

## Patogénesis Celular y Molecular

La esteatorrea y la malabsorción con aplanamiento de las vellosidades (Fig. 1.5), a menudo acompañadas de importante pérdida de peso, son las consecuencias patológicas dominantes de la infección crónica.[55, 56] A pesar de que existen numerosas especies relacionadas de Giardia y que pueden ser manipulados *in vivo* e *in vitro*, se sabe sorprendentemente poco sobre su efecto biológico en la fisiología y la bioquímica del intestino delgado.[18] Parece que parte de la diarrea generada por la *G. lamblia* se debe al aumento de peristaltismo y alteración de las uniones estrechas de la célula huésped.[57, 58]

La infección por *G. lamblia* induce numerosas respuestas celulares y humorales, algunas de las cuales son de naturaleza protectora.[59-61] Particularmente importante es la IgA secretora. Se ha demostrado para los no secretores que la infección es fácilmente contagiada y no

se controla con facilidad.[62] Los cambios fisiológicos experimentados durante la infección sintomática podrían relacionarse con estas respuestas basadas en el huésped e incluso podrían ser inducidos por mecanismos relacionados con las alergias,[60] como los observados en individuos sensibles al gluten de trigo.[61]

La variación antigénica de los componentes superficiales del trofozoíto es típica en la fase temprana de la infección [53, 63] y muy probablemente ayude al parásito a evitar la eliminación por respuestas humorales (por ejemplo, anticuerpos IgA) [62] dirigidos a las proteínas superficiales de los trofozoítos.[64] El cambio de cisteína- ricas en proteínas de superficie variante (VSPs) también se produce cuando el parásito está a punto de desenquistar, permitiendo que el parásito evada la eliminación inmunológica.[65] Los ratones de inmunodeficiencia combinada (SCID) no inducen la conmutación de VSP, una indicación de que el proceso global está bajo el control de las respuestas del huésped mediadas por células B. Sin embargo, el cambio también ocurre espontáneamente o en respuesta a la selección fisiológica, pero a un ritmo mucho más lento que en huéspedes inmunocompetentes. Se han desarrollado sistemas virales de transferencia para la transfección de *G. lamblia*.[66] Por lo tanto, la manipulación genética es ahora posible, lo que puede conducir a una comprensión más completa de los eventos moleculares que rigen la patogénesis.

La leche materna humana es protectora porque contiene anticuerpos de la clase IgA.[67] Las defensas no específicas, como la lactoferrina o los productos de la hidrólisis lipídica de la leche en el tracto digestivo normal, también pueden desempeñar un papel ya que cada uno es tóxico para la Giardia.[68-70] El óxido nítrico, liberado luminalmente por las células epiteliales intestinales en respuesta a la infección, inhibe el crecimiento y la diferenciación del parásito, aunque la Giardia podría desarmar este potencial mecanismo de defensa al consumir competitivamente la arginina que necesitan las células huéspedes para la síntesis de óxido nítrico. En síntesis, la duración y la gravedad de la infección dependen tanto de las defensas inmunes como no inmunes del huésped, así como de la capacidad del parásito para evadirlas.

**Figura 1.6a.** G. lamblia trofozoíto en muestras de heces.

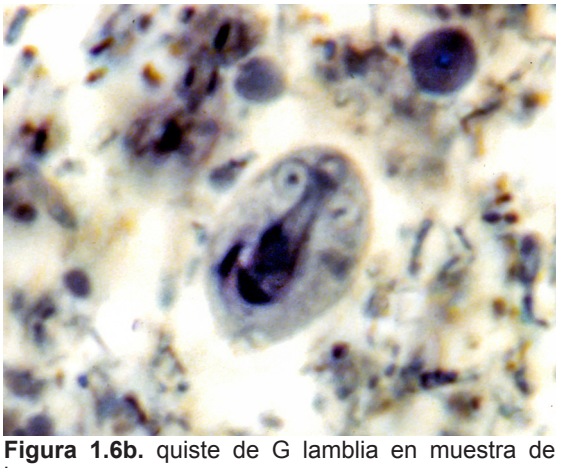


**Figura 1.6b.** quiste de G lamblia en muestra de heces.

## Enfermedad Clínica

Se estima que una gran parte quienes entran en contacto con *G. lamblia* y se infectan no progresan a un estado de mala salud.[72, 73] Los individuos infectados pueden permanecer asintomáticos durante largos lapsos, aunque

todavía estén infectados y podrían convertirse en portadores crónicos llamados portadores de quistes. Los síntomas de la diarrea aguda de la giardiasis se describen clásicamente por su mal olor con flatulencia, náuseas, pérdida de peso y calambres abdominales con hinchazón[75]. Una minoría de los pacientes puede describir síntomas sistémicos tales como fiebre. Sin tratamiento, este tipo de diarrea puede durar semanas o meses, aunque varía generalmente en intensidad, los niños afectados a menudo no prosperan.[76] Las infecciones crónicas se caracterizan por la esteatorrea acompañada de síndrome de malabsorción, pérdida de peso sustancial, debilidad general y consiguiente fatiga.[39] Además, algunas personas pueden quejarse de malestar epigástrico, anorexia e incluso dolor. Ciertos grupos de pacientes corren mayor riesgo de adquirir giardiasis y de desarrollar una infección crónica. Los pacientes que sufren de condiciones inmunocomprometidas (por ejemplo, *hipogamma globulinemia*, quimioterapias contra el VIH / SIDA o el cáncer), fibrosis quística y niños con desnutrición subyacente pueden tener una enfermedad prolongada con síntomas más severos.[11, 77-79]

## Diagnóstico

El diagnóstico de giardiasis ha cambiado dramáticamente con la introducción de nuevas modalidades diagnósticas. El diagnóstico definitivo todavía depende de la observación directa y microscópica de los trofozoítos (Figura 1.6a) o de los quistes (Figura 1.6b) en las deposiciones concentradas de heces.[80] Debido a los desafíos inherentes a la obtención de tales especímenes y al número limitado de personal de laboratorio estos ensayos de detección de antígenos de heces, en particular la prueba directa de anticuerpos fluorescentes (DFA), tienen mayor sensibilidad que la microscopía de heces, tiempo de manipulación más rápido y sólo requieren una sola muestra de heces.[82, 83] La prueba de la cadena (entero test) que implicaba tragar una cápsula de gelatina unida al extremo de una larga cuerda, está ahora relegada a un lugar en la historia ya que nuevas técnicas de diagnóstico mejor toleradas están disponibles. Ya están disponibles pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que están revolucionando el diagnóstico de diarrea infecciosa. El BioFire, el FilmArray y el panel de patógenos gastrointestinales xTAG de Luminex están entre las pruebas NAAT comercialmente disponibles que pueden detectar con alta sensibilidad y especificidad un amplio número de patógenos virales, bacterianos y protozoarios.[85-87]

## Tratamiento

Se recomienda que todos los pacientes sintomáticos infectados con Giardia sean tratados con terapia antimicrobiana, ya que se ha demostrado que alivia los síntomas con mínimos efectos secundarios.[88] Los nitroimidazoles, el metronidazol y el tinidazol son los fármacos primarios utilizados para el tratamiento.[88, 89] El Metronidazol, es una opción barata, se administra generalmente a una dosis de 250 mg. por vía oral tres veces al día durante 5-7 días para adultos, mientras que el tinidazol puede administrarse como una dosis oral única de 2 gramos con una alta eficacia. Otra opción de fármaco preferida es la nitazoxanida 500 mg. por vía oral dos veces al día durante tres días. Los antimicrobianos alternativos incluyen paromomicina (durante el embarazo), furazolidona, quinacrina y albendazol.[88]

La recurrencia o persistencia de los síntomas debe evaluarse cuidadosamente, ya que la persistencia de la malabsorción y la intolerancia a la lactosa pueden durar, de semanas a meses, después de la infección[90]. Antes del nuevo tratamiento se recomienda nuevamente valorar al paciente y confirmar la presencia de infección.[91] Cepas resistentes de las giardias son cada vez más frecuentes y muchos se eliminarán, pero con una clase

diferente de terapia antimicrobiana o un curso más prolongado del agente original.[92-95] En algunos casos resistentes, la terapia antimicrobiana combinada puede ser necesaria.[96]

## Prevención y control

La *Giardia lamblia* es principalmente una infección transmitida por el agua, aunque los manipuladores de alimentos y los niños infectados en guarderías, sin duda, juegan un papel importante en la transmission.[4,97] Las estrategias de prevención incluyen la eliminación adecuada de los desechos humanos, la filtración del suministro de agua potable, el mantenimiento de las zonas de amortiguación alrededor de las cuencas hidrográficas cuando la filtración no se practica (por ejemplo, en la ciudad de Nueva York), y mantener los más altos estándares de higiene en guarderías e instituciones mentales, aunque esta última recomendación es sin duda la más difícil de lograr. Existe un modelo con ratones de laboratorios para una vacuna contra la giardia, sin embargo los esfuerzos para desarrollar vacunas candidatas clínicas, incluyendo trabajo en vacunas caninas, se ven obstaculizados por la falta de una necesidad médica bien articulada para conseguir nuevos recursos en el establecimiento de muchas opciones terapéuticas efectivas. [98]

Referencias

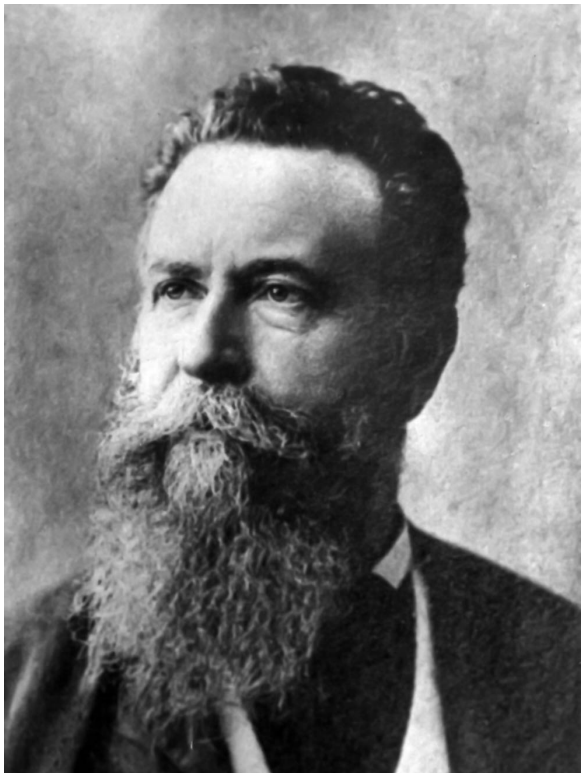

1. Roger, A. J.; Svärd, S. G.; Tovar, J.; Clark, C. G.; Smith, M. W.; Gillin, F. D.; Sogin, M. L., A mitochondrial-like chaperonin 60 gene in Giardia lamblia: evidence that diplomonads once harbored an endosymbiont related to the progenitor of mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998,** *95* (1), 229-34.
2. Vanni, I.; Caccio, S. M.; van Lith, L.; Lebbad, M.; Svard, S. G.; Pozio, E.; Tosini, F., Detection of Giardia duodenalis assemblages A and B in human feces by simple, assemblage-specific PCR assays. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (8), e1776.
3. Faso, C.; Bischof, S.; Hehl, A. B., The proteome landscape of Giardia lamblia encystation. *PLoS One* **2013,** *8* (12), e83207.
4. Levy, D. A.; Bens, M. S.; Craun, G. F.; Calderon, R. L.; Herwaldt, B. L., Surveillance for waterborne-disease outbreaks--United States, 1995-1996. *MMWR. CDC surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report. CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control* **1998,** *47* (5), 1-34.
5. Feng, Y.; Xiao, L., Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev* **2011,** *24* (1), 110-40.
6. Sagi, E. F.; Shapiro, M.; Deckelbaum, R.; J., Giardia lamblia: prevalance, influence on growth, and symptomatology in healthy nursery children. *Isr Sci* **1983,** *19* 815-817.
7. Pickering, L. K.; Woodward, W. E.; DuPont, H. L.; Sullivan, P., Occurrence of Giardia lamblia in children in day care centers. *The Journal of pediatrics* **1984,** *104* (4), 522-6.
8. Daszak, P., Giardia, HIV, and nature's horrifying beauty. *Ecohealth* **2014,** *11* (2), 277-8.
9. Cimino, A.; Ali, S. Z., Giardia intestinalis on anal PAP of an HIV-positive male. *Diagn Cytopathol* **2010,** *38* (11), 814-5.
10. Jelinek, T.; Loscher, T., Epidemiology of giardiasis in German travelers. *J Travel Med* **2000,** *7* (2), 70-3.
11. Roberts, D. M.; Craft, J. C.; Mather, F. J.; Davis, S. H.; Wright, J. A., Prevalence of giardiasis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* **1988,** *112* (4), 555-9.
12. Mohamed, A. S.; Levine, M.; Camp, J. W., Jr.; Lund, E.; Yoder, J. S.; Glickman, L. T.; Moore, G. E., Temporal patterns of human and canine Giardia infection in the United States: 2003-2009. *Prev Vet Med* **2014,** *113* (2), 249-56.
13. Nash, T. E.; Herrington, D. A.; Losonsky, G. A.; Levine, M. M., Experimental human infections with Giardia lamblia. *J Infect Dis* **1987,** *156* (6), 974-84.
14. Carlson, D. W.; Finger, D. R., Beaver fever arthritis. *J Clin Rheumatol* **2004,** *10* (2), 86-8.
15. Taverne, J., Beaver fever and pinworm neuroses on the Net. *Parasitol Today* **1999,** *15* (9), 363-4.
16. Best, A. A.; Morrison, H. G.; McArthur, A. G.; Sogin, M. L.; Olsen, G. J., Evolution of eukaryotic transcription: insights from the genome of Giardia lamblia. *Genome research* **2004,** *14* (8), 1537-47.
17. Ramesh, M. A.; Malik, S.-B.; Logsdon, J. M., A phylogenomic inventory of meiotic genes; evidence for sex

in Giardia and an early eukaryotic origin of meiosis. *Current biology : CB* **2005,** *15* (2), 185-91.
18. Adam, R. D., Biology of Giardia lamblia. *Clinical microbiology reviews* **2001,** *14* (3), 447-75.
19. Leenwenhoek, A.; Dobell, C., Van Cited by In Antony van Leeuwen-hoek and His "Little Animals". *Publications New Dover P* **1960,** *224*.
20. Lambi, V. D. F., Mikroskopische Untersuchungen der Darm-Excrete. *Beitrag zur Pathologie des Darms und zur Diagnostik am Krankenbette Vierteljahrschrift fur die Praktische Heilkunde Med Fac Prague* **1859,** *1*, 1-58.
21. Simon, C. E.; J., Giardia enterica, a parasitic intestinal flagellate of man. *Am* **1921,** *1*, 440-491.
22. Kabnick, K. S.; Peattie, D. A., In situ analyses reveal that the two nuclei of Giardia lamblia are equivalent. *Journal of cell science* **1990,** *95 ( Pt 3)*, 353-60.
23. Piva, B.; Benchimol, M., The median body of Giardia lamblia: an ultrastructural study. *Biol Cell* **2004,** *96* (9), 735-46.
24. Lalle, M.; Camerini, S.; Cecchetti, S.; Finelli, R.; Sferra, G.; Muller, J.; Ricci, G.; Pozio, E., The FAD-dependent glycerol-3-phosphate dehydrogenase of Giardia duodenalis: an unconventional enzyme that interacts with the g14-3-3 and it is a target of the antitumoral compound NBDHEX. *Front Microbiol* **2015,** *6*, 544.
25. Tai, J. H.; Chang, S. C.; Chou, C. F.; Ong, S. J., Separation and characterization of two related giardiaviruses in the parasitic protozoan Giardia lamblia. *Virology* **1996,** *216* (1), 124-32.
26. Janssen, M. E.; Takagi, Y.; Parent, K. N.; Cardone, G.; Nibert, M. L.; Baker, T. S., Three-dimensional structure of a protozoal double-stranded RNA virus that infects the enteric pathogen Giardia lamblia. *J Virol* **2015,** *89* (2), 1182-94.
27. Liu, Q.; Zhang, X.; Li, J.; Ying, J.; Chen, L.; Zhao, Y.; Wei, F.; Wu, T., Giardia lamblia: stable expression of green fluorescent protein mediated by giardiavirus. *Experimental parasitology* **2005,** *109* (3), 181-7.
28. Aggarwal, A.; Adam, R. D.; Nash, T. E., Characterization of a 29.4-kilodalton structural protein of Giardia lamblia and localization to the ventral disk [corrected]. *Infection and immunity* **1989,** *57* (4), 1305-10.
29. Bauer, B.; Engelbrecht, S.; Bakker-Grunwald, T.; Scholze, H., Functional identification of alpha 1-giardin as an annexin of Giardia lamblia. *FEMS microbiology letters* **1999,** *173* (1), 147-53.
30. Brown, J. R.; Schwartz, C. L.; Heumann, J. M.; Dawson, S. C.; Hoenger, A., A detailed look at the cytoskeletal architecture of the Giardia lamblia ventral disc. *J Struct Biol* **2016,** *194* (1), 38-48.
31. Hetsko, M. L.; McCaffery, J. M.; Svärd, S. G.; Meng, T. C.; Que, X.; Gillin, F. D., Cellular and transcriptional changes during excystation of Giardia lamblia in vitro. *Experimental parasitology* **1998,** *88* (3), 172-83.
32. Bingham, A. K.; Meyer, E. A., Giardia excystation can be induced in vitro in acidic solutions. *Nature* **1979,** *277* (5694), 301-2.
33. Rice, E. W.; Schaefer, F. W., Improved in vitro excystation procedure for Giardia lamblia cysts. *Journal of clinical microbiology* **1981,** *14* (6), 709-10.
34. Chatterjee, A.; Bandini, G.; Motari, E.; Samuelson, J., Ethanol and Isopropanol in Concentrations Present in Hand Sanitizers Sharply Reduce Excystation of Giardia and Entamoeba and Eliminate Oral Infectivity of Giardia Cysts in Gerbils. *Antimicrob Agents Chemother* **2015,** *59* (11), 6749-54.
35. Ebneter, J. A.; Hehl, A. B., The single epsin homolog in Giardia lamblia localizes to the ventral disk of trophozoites and is not associated with clathrin membrane coats. *Mol Biochem Parasitol* **2014,** *197* (1-2), 24-7.
36. Jarroll, E. L.; Manning, P.; Berrada, A.; Hare, D.; Lindmark, D. G., Biochemistry and metabolism of Giardia. *The Journal of protozoology* **1989,** *36* (2), 190-7.
37. Coombs, G. H.; Muller, M.; Marr, J. J., Energy Metabolism in Anaerobic Protozoa. 1995; p 109-131.
38. Edwards, M. R.; Schofield, P. J.; Sullivan, W. J.; Costello, M., Arginine metabolism during culture of Giardia intestinalis *Mol Biochem Parasitol* **1992,** *103*, 1-2.
39. Farthing, M. J. G.; Gorbach, S. L.; Bartlett, J. G.; Blacklow, N. R., Giardia lamblia. 1998; p 2399-2406.
40. Wang, C. C.; Aldritt, S., Purine salvage networks in Giardia lamblia. *The Journal of experimental medicine* **1983,** *158* (5), 1703-12.
41. Farthing, M. J.; Keusch, G. T.; Carey, M. C., Effects of bile and bile salts on growth and membrane lipid uptake by Giardia lamblia. Possible implications for pathogenesis of intestinal disease. *The Journal of clinical investigation* **1985,** *76* (5), 1727-32.
42. Lujan, H. D.; Mowatt, M. R.; Nash, T. E., Lipid requirements and lipid uptake by Giardia lamblia trophozoites in culture. *The Journal of eukaryotic microbiology* **1996,** *43* (3), 237-42.
43. Velazquez, C.; Beltran, M.; Ontiveros, N.; Rascon, L.; Figueroa, D. C.; Granados, A. J.; Hernandez-Martinez, J.; Hernandez, J.; Astiazaran-Garcia, H., Giardia lamblia infection induces different secretory and systemic antibody responses in mice. *Parasite Immunol* **2005,** *27* (9), 351-6.
44. Lujan, H. D.; Mowatt, M. R.; Nash, T. E., Mechanisms of Giardia lamblia differentiation into cysts *Microbio*

*Mol Biol Rev* **1997,** *61* (3 ), 294-304.
45. Halliday, C. E.; Inge, P. M.; Farthing, M. J., Characterization of bile salt uptake by Giardia lamblia. *International journal for parasitology* **1995,** *25* (9), 1089-97.
46. Lujan, H. D.; Mowatt, M. R.; Byrd, L. G.; Nash, T. E., Cholesterol starvation induces differentiation of the intestinal parasite Giardia lamblia. *Proc Natl Acad* **1996,** *93* (15), 7628-33.
47. Halliday, C. E.; Clark, C.; Farthing, M. J., Giardia-bile salt interactions in vitro and in vivo. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1988,** *82* (3), 428-32.
48. Davids, B. J.; Mehta, K.; Fesus, L.; McCaffery, J. M.; Gillin, F. D., Dependence of Giardia lamblia encystation on novel transglutaminase activity. *Molecular and biochemical parasitology* **2004,** *136* (2), 173-80.
49. Alum, A.; Absar, I. M.; Asaad, H.; Rubino, J. R.; Ijaz, M. K., Impact of environmental conditions on the survival of cryptosporidium and giardia on environmental surfaces. *Interdiscip Perspect Infect Dis* **2014,** *2014*, 210385.
50. Jarroll, E. L.; Bingham, A. K.; Meyer, E. A., Effect of chlorine on Giardia lamblia cyst viability. *Appl Environ Microbiol* **1981,** *41* (2), 483-7.
51. Einarsson, E.; Svard, S. G.; Troell, K., UV irradiation responses in Giardia intestinalis. *Exp Parasitol* **2015,** *154*, 25-32.
52. Farthing, M. J.; Goka, A. J., Immunology of giardiasis. *Bailliere's clinical gastroenterology* **1987,** *1* (3), 589-603.
53. Nash, T. E., Antigenic variation in Giardia lamblia and the host's immune response. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **1997,** *352* (1359), 1369-75.
54. Kaur, H.; Samra, H.; Ghosh, S.; Vinayak, V. K.; Ganguly, N. K., Immune effector responses to an excretory-secretory product of Giardia lamblia. *FEMS immunology and medical microbiology* **1999,** *23* (2), 93-105.
55. Carroccio, A.; Montalto, G.; Iacono, G.; Ippolito, S.; Soresi, M.; Notarbartolo, A., Secondary impairment of pancreatic function as a cause of severe malabsorption in intestinal giardiasis: a case report. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1997,** *56* (6), 599-602.
56. Gottstein, B.; Stocks, N. I.; Shearer, G. M.; Nash, T. E., Human cellular immune response to Giardia lamblia. *Infection* **1991,** *19* (6), 421-6.
57. Buret, A. G.; Mitchell, K.; Muench, D. G.; Scott, K. G., Giardia lamblia disrupts tight junctional ZO-1 and increases permeability in non-transformed human small intestinal epithelial monolayers: effects of epidermal growth factor. *Parasitology* **2002,** *125* (Pt 1), 11-9.
58. Troeger, H.; Epple, H. J.; Schneider, T.; Wahnschaffe, U.; Ullrich, R.; Burchard, G. D.; Jelinek, T.; Zeitz, M.; Fromm, M.; Schulzke, J. D., Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* **2007,** *56* (3), 328-35.
59. Rosales-Borjas, D. M.; Díaz-Rivadeneyra, J.; Doña-Leyva, A.; Zambrano-Villa, S. A.; Mascaró, C.; Osuna, A.; Ortiz-Ortiz, L., Secretory immune response to membrane antigens during Giardia lamblia infection in humans. *Infection and immunity* **1998,** *66* (2), 756-9.
60. Di Prisco, M. C.; Hagel, I.; Lynch, N. R.; Jiménez, J. C.; Rojas, R.; Gil, M.; Mata, E., Association between giardiasis and allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* **1998,** *81* (3), 261-5.
61. Doe, W. F., An overview of intestinal immunity and malabsorption. *The American journal of medicine* **1979,** *67* (6), 1077-84.
62. Eckmann, L., Mucosal defences against Giardia. *Parasite immunology* **2003,** *25* (5), 259-70.
63. Nash, T. E., Surface antigenic variation in Giardia lamblia. *Molecular microbiology* **2002,** *45* (3), 585-90.
64. Heyworth, M. F., Immunology of Giardia and Cryptosporidium infections. *The Journal of infectious diseases* **1992,** *166* (3), 465-72.
65. Svard, S. G.; Meng, T. C.; Hetsko, M. L., Differentiation-associated surface antigen variation in the ancient eukaryote Giardia lamblia. *Molecular Microbiology* **1998,** *30* (5), 979-89.
66. Singer, S. M.; Yee, J.; Nash, T. E., Episomal and integrated maintenance of foreign DNA in Giardia lamblia. *Molecular and biochemical parasitology* **1998,** *92* (1), 59-69.
67. Nayak, N.; Ganguly, N. K.; Walia, B. N.; Wahi, V.; Kanwar, S. S.; Mahajan, R. C., Specific secretory IgA in the milk of Giardia lamblia-infected and uninfected women. *The Journal of infectious diseases* **1987,** *155* (4), 724-7.
68. Gillin, F. D.; Reiner, D. S.; Gault, M. J., Cholate-dependent killing of Giardia lamblia by human milk. *Infection and immunity* **1985,** *47* (3), 619-22.
69. Hernell, O.; Ward, H.; Bläckberg, L.; Pereira, M. E., Killing of Giardia lamblia by human milk lipases: an effect mediated by lipolysis of milk lipids. *The Journal of infectious diseases* **1986,** *153* (4), 715-20.
70. Reiner, D. S.; Wang, C. S.; Gillin, F. D., Human milk kills Giardia lamblia by generating toxic lipolytic

products. *The Journal of infectious diseases* **1986,** *154* (5), 825-32.
71. Eckmann, L.; Laurent, F.; Langford, T. D.; Hetsko, M. L.; Smith, J. R.; Kagnoff, M. F.; Gillin, F. D., Nitric oxide production by human intestinal epithelial cells and competition for arginine as potential determinants of host defense against the lumen-dwelling pathogen Giardia lamblia. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2000,** *164* (3), 1478-87.
72. Ali, S. A.; Hill, D. R., Giardia intestinalis. *Current opinion in infectious diseases* **2003,** *16* (5), 453-60.
73. Lopez, C. E.; Dykes, A. C.; Juranek, D. D.; Sinclair, S. P.; Conn, J. M.; Christie, R. W.; Lippy, E. C.; Schultz, M. G.; Mires, M. H., Waterborne giardiasis: a communitywide outbreak of disease and a high rate of asymptomatic infection. *Am J Epidemiol* **1980,** *112* (4), 495-507.
74. Reinthaler, F. F.; Feierl, G.; Stünzner, D.; Marth, E., Diarrhea in returning Austrian tourists: epidemiology, etiology, and cost-analyses. *Journal of travel medicine* **1998,** *5* (2), 65-72.
75. Hopkins, R. S.; Juranek, D. D., Acute giardiasis: an improved clinical case definition for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* **1991,** *133* (4), 402-7.
76. Craft, J. C., Giardia and giardiasis in childhood. *Pediatric infectious disease* **1982,** *1* (3), 196-211.
77. Moolasart, P., Giardia lamblia in AIDS patients with diarrhea. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* **1999,** *82* (7), 654-9.
78. Bhaijee, F.; Subramony, C.; Tang, S. J.; Pepper, D. J., Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int* **2011,** *2011*, 247923.
79. Sullivan, P. B.; Thomas, J. E.; Wight, D. G.; Neale, G.; Eastham, E. J.; Corrah, T.; Lloyd-Evans, N.; Greenwood, B. M., Helicobacter pylori in Gambian children with chronic diarrhoea and malnutrition. *Archives of disease in childhood* **1990,** *65* (2), 189-91.
80. Kabani, A.; Cadrain, G.; Trevenen, C.; Jadavji, T.; Church, D. L., Practice guidelines for ordering stool ova and parasite testing in a pediatric population. The Alberta Children's Hospital. *American journal of clinical pathology* **1995,** *104* (3), 272-8.
81. Boone, J. H.; Wilkins, T. D.; Nash, T. E.; Brandon, J. E.; Macias, E. A.; Jerris, R. C.; Lyerly, D. M., TechLab and alexon Giardia enzyme-linked immunosorbent assay kits detect cyst wall protein 1. *Journal of clinical microbiology* **1999,** *37* (3), 611-4.
82. Weitzel, T.; Dittrich, S.; Mohl, I.; Adusu, E.; Jelinek, T., Evaluation of seven commercial antigen detection tests for Giardia and Cryptosporidium in stool samples. *Clin Microbiol Infect* **2006,** *12* (7), 656-9.
83. Jahan, N.; Khatoon, R.; Ahmad, S., A Comparison of Microscopy and Enzyme Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Giardia lamblia in Human Faecal Specimens. *J Clin Diagn Res* **2014,** *8* (11), DC04-6.
84. Jones, J. E., String test for diagnosing giardiasis. *American family physician* **1986,** *34* (2), 123-6.
85. Buss, S. N.; Leber, A.; Chapin, K.; Fey, P. D.; Bankowski, M. J.; Jones, M. K.; Rogatcheva, M.; Kanack, K. J.; Bourzac, K. M., Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (3), 915-25.
86. Mengelle, C.; Mansuy, J. M.; Prere, M. F.; Grouteau, E.; Claudet, I.; Kamar, N.; Huynh, A.; Plat, G.; Benard, M.; Marty, N.; Valentin, A.; Berry, A.; Izopet, J., Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrhoeic patients. *Clin Microbiol Infect* **2013,** *19* (10), E458-65.
87. Claas, E. C.; Burnham, C. A.; Mazzulli, T.; Templeton, K.; Topin, F., Performance of the xTAG(R) gastrointestinal pathogen panel, a multiplex molecular assay for simultaneous detection of bacterial, viral, and parasitic causes of infectious gastroenteritis. *J Microbiol Biotechnol* **2013,** *23* (7), 1041-5.
88. Granados, C. E.; Reveiz, L.; Uribe, L. G.; Criollo, C. P., Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* **2012,** *12*, CD007787.
89. Freeman, C. D.; Klutman, N. E.; Lamp, K. C., Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* **1997,** *54* (5), 679-708.
90. Hanevik, K.; Dizdar, V.; Langeland, N.; Hausken, T., Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. *BMC Gastroenterol* **2009,** *9*, 27.
91. Gardner, T. B.; Hill, D. R., Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* **2001,** *14* (1), 114-28.
92. Abboud, P.; Lemée, V.; Gargala, G.; Brasseur, P.; Ballet, J. J.; Borsa-Lebas, F.; Caron, F.; Favennec, L., Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2001,** *32* (12), 1792-4.
93. Fox, L. M.; Saravolatz, L. D., Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2005,** *40* (8), 1173-80.
94. Yereli, K.; Balcioğlu, I. C.; Ertan, P.; Limoncu, E.; Onağ, A., Albendazole as an alternative therapeutic agent for childhood giardiasis in Turkey. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2004,** *10* (6), 527-9.

95. Miyamoto, Y.; Eckmann, L., Drug Development Against the Major Diarrhea-Causing Parasites of the Small Intestine, Cryptosporidium and Giardia. *Front Microbiol* **2015,** *6*, 1208.
96. Lopez-Velez, R.; Batlle, C.; Jimenez, C.; Navarro, M.; Norman, F.; Perez-Molina, J., Short course combination therapy for giardiasis after nitroimidazole failure. *Am J Trop Med Hyg* **2010,** *83* (1), 171-3.
97. Steiner, T. S.; Thielman, N. M.; Guerrant, R. L., Protozoal agents: what are the dangers for the public water supply? *Annual review of medicine* **1997,** *48*, 329-40.
98. Jenikova, G.; Hruz, P.; Andersson, M. K.; Tejman-Yarden, N.; Ferreira, P. C.; Andersen, Y. S.; Davids, B. J.; Gillin, F. D.; Svard, S. G.; Curtiss, R., 3rd; Eckmann, L., Alpha1-giardin based live heterologous vaccine protects against Giardia lamblia infection in a murine model. *Vaccine* **2011,** *29* (51), 9529-37.



**Joseph Bancroft, MD (1836-1894)**

La pasión de Joseph Bancroft por la medicina fue incrementada por su interés en las plantas comestibles, y realizó una investigación dirigida a mejorar la resistencia a enfermedades para algunos cultivos comerciales importantes (por ejemplo, trigo, caña de azúcar, banano). Bancroft también trabajó con lepra y fue el primero en describir al gusano adulto de *Wuchereria bancrofti* – que lleva su nombre y el de Wucherer. Sugirió que la filaria linfática podría ser transmitida por los mosquitos, una idea que más tarde fue defendida por Patrick Manson, a quien se le da crédito por describir esa parte del ciclo de vida del gusano.

## 2. Introducción a la *Leishmania*

El género *Leishmania* comprende un grupo genéticamente diverso de parásitos hemoflagelados transmitidos por vectores.[1,2] Los parásitos *Leishmania spp.* se transmiten de anfitrión a anfitrión por la picadura de moscas de arena (Fig. 2.1). Hay dos géneros de moscas de arena; *Phlebotomous spp*., Vectores de *Leishmaniasis* del Viejo Mundo y *Lutzomyia spp*. transmitiendo la leishmaniasis en todo el Hemisferio Occidental.[3]

Los *Leishmania spp*. son principalmente de naturaleza zoonótica, infectando una amplia gama de vertebrados en todo el mundo tropical y subtropical.[4,5] Todos los *Leishmania spp*. poseen un cinetoplasto bien caracterizado y viven como parásitos intracelulares forzados dentro de los macrófagos y otras células fagocíticas del sistema reticuloendotelial. Todas las especies de *Leishmania* comparten muchas características de su genética, su modo de transmisión, su bioquímica, su biología molecular, su inmunobiología y su susceptibilidad a los fármacos, entre los cuales destacan los macrófagos residentes en tejidos, las células dendríticas, los fibroblastos y los neutrófilos. Existen diferencias en todos los niveles anteriores entre las especies cutáneas y visceralizantes de *Leishmania*.

Los *Leishmania spp*. se sabe que causan diversas manifestaciones de la enfermedad incluyendo leishmaniasis visceral, leishmaniasis cutánea, leishmaniasis mucocutánea, leishmaniasis cutánea difusa y menos frecuentemente la leishmaniasis recidivante.[7] El número de seres humanos que sufren de leishmaniasis es desconocido, pero se estima que hay de 0,2 a 0,4 millones de casos de leishmaniasis visceral y de 0,7 a 1,2 millones de casos de leishmaniasis cutánea contagiados por año.[8] Más de 350 millones de personas viven en un área de transmisión.[8] La leishmaniasis se presenta en 88 países del sur de Europa, África, Asia, Centro y Sur América.[8] El subgénero *Leishmania* se distribuye a lo largo del Viejo y el Nuevo Mundo, mientras que el subgénero *Viannia* sólo se encuentra en el Nuevo Mundo. En el hemisferio occidental, varias especies infectan regularmente a las personas: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania* (*Viannia) braziliensis*, *L. (V.) peruviana*, *L. (V.) colombiensis*, *L. (L.) donovani, L. L.) L. garnhami, L. (V.) guyanensis, L. (L.) infantum chagasi, L. (V.) lainsoni, .) Naiffi, L. (V.) panamensis, L. (L.) pifanoi, L. (V.) shawi* y *L. (L.) venezualensis.* En el hemisferio oriental, hay significativamente menos especies que infectan a los seres humanos: *L. (L.) donovani, L. (L.) infantum, L. (L.) aethiopica, L. (L.) major* y *L. L.) tropica.*

**Figura 2.1.** Mosca de arena que se alimenta de la sangre.

Como era de esperar, las condiciones clínicas causadas por el *Leishmania spp*. varían mucho, dependiendo de las especies de *leishmania* y del estado inmunológico del huésped. La enfermedad puede presentarse como lesiones cutáneas que se acaban con el tiempo, o como enfermedad sistémica del sistema reticuloendotelial que a menudo resulta en la muerte del huésped de no tratarse. Afortunadamente, hay menos entidades clínicas que el número de especies de patógenos que las causan; cutánea, muco-cutánea y visceral, y las cutáneas y recidivantes menos comúnmente diseminadas.

Este capítulo introductorio resumirá la biología y la biología molecular de todo el grupo, con el supuesto tácito de que todos se comportan de manera similar en su entorno intracelular y dentro de sus vectores de mosca

de arena. Se presentarán excepciones siempre que se refieran a un proceso de enfermedad aplicable sólo a esa especie. El Proyecto Genoma de *Leishmania* se basa en el genoma de *Leishmania major* que en 2005 se finalizó la secuencia genómica completa.

No existen vacunas comercialmente disponibles hasta el momento, pero la infección con muchas de las especies de *leishmania* da como resultado inmunidad permanente a la reinfección con la misma especie.[10] Quizás los datos derivados del proyecto del genoma aceleren el desarrollo de un sistema eficaz, para administrar la vacuna contra las formas más peligrosas de leishmaniasis. El desarrollo de una vacuna para animales y seres humanos es un área activa de investigación. [11].

## Ciclo Vital

### La mosca de arena

La infección de la mosca de arena comienza cuando el insecto obtiene sangre de un mamífero infectado. Las moscas de arena, masculinas y femeninas, chupan sangre como única fuente de nutrición. Al hacerlo, inyecta saliva que contiene numerosos componentes bioactivos bien caracterizados, muchos de los cuales son péptidos o proteínas.[12,13] Una de estas proteínas, el maxadilán (un potente vasodilatador), es un 7 kDa péptido que se cree es esencial para el alimento de la mosca con sangre.[14] El modo primario de acción de maxadilán es reducir el calcio intracelular en el huésped en el sitio de la herida causada por la picadura a través de un mecanismo dependiente de cAMP, causando dilatación arterial.[15,16] Así la sangre puede ser fácilmente extraída por el insecto. El receptor de maxadilán es el polipéptido hipofisario que inhibe la adenilato ciclasa pituitaria, una proteína unida a la membrana que se encuentra en muchos tipos de células del cuerpo, incluyendo células de músculo liso y macrófagos.[15] Durante la alimentación, las moscas de arena se llenan al máximo de sangre y no pueden regurgitar el exceso debido a la inhibición del reflejo de vaciado por un péptido específico del parásito que interactúa con la miosina para prevenir la contracción del músculo estomacal.[17] Esto aumenta las posibilidades de que la mosca de arena se infecte y permanezca así durante todo el período que el parásito necesita (es decir, 1 a 2 semanas) con el fin de evolucionar a la etapa infecciosa en un huésped mamífero.

El parásito sufre una serie compleja de cambios de desarrollo dentro del tracto intestinal de la mosca de arena y progresa a la fase metacíclica flagelada después de aproximadamente una semana de la ingestión.[2] El parásito se une primero a la pared del tracto intestinal mediante interacciones hidrófobas no específicas entre la superficie del flagelo del parásito y la membrana celular del estómago del insecto.[18] La adherencia a otras regiones del tracto intestinal del insecto más tarde durante la diferenciación a la etapa del promastigote metacíclico está mediada, en parte, por específicas galectinas de insectos (por ejemplo, PpGalec), y por la molécula polivalente de la superficie celular de los parásitos, lipofosfoglicano.[19,20] La liberación de organismos en etapa infecciosa, etapa final necesaria en su desarrollo, está mediada por la formación de un arabinosilo de residuos de GLG scGal al diferenciarse de la etapa metacíclica.[21] La etapa de leptomonas (antes no reconocida) se localiza en la región anterior del intestino y secreta una sustancia similar a un gel que bloquea el tracto digestivo de la mosca de arena, haciendo que el insecto infectado regurgite su complemento de promastigotes metacíclicos infecciosos en los tejidos subcutáneos del huésped durante la alimentación.[2]

### El huésped mamífero

La etapa del promastigote metacíclico flagelado (Fig. 2.2) reside en el intestino medio anterior y el tórax y se inyecta en el huésped junto con las secreciones salivales del díptero. Además de ayudar al parásito a

**Figura 2.2.** Promastigotes de Leishmania spp., como se ve en el cultivo.

establecer la infección en la mosca de arena, algunas de esas mismas proteínas salivales ayudan a la capacidad de la *leishmania* para colonizar el huésped mamífero.[22,23] Tras la inyección de la etapa metamascótica de promastigotes hay una rápida infiltración de neutrófilos en la piel.[24] El maxadilán, producido por el parásito, induce efectos negativos sobre la función de la célula inmune del huésped, incluyendo la inhibición de la liberación de TNF-α, la regulación positiva de la IL -6 en los macrófagos, aumento de la producción de IL-10 y estimulación de la producción de prostaglandina E2.[26] Todo esto conduce a una regulación negativa de las citocinas de tipo Th1 y a un cambio a una respuesta Th2.[27]

Los promastigotes depositados en la matriz extracelular en el sitio de la picadura se adhieren allí, ayudados por el lipofosfoglicano y una proteína receptora de laminina de membrana superficial en su superficie.[28] Los promastigotes inducen la producción de anticuerpos y se vuelven opsonizados. Como resultado, el componente C3 del complemento se adhiere a la superficie celular del parásito.[29] Los promastigotes son capaces entonces de unirse a los glóbulos rojos o plaquetas y quedar engullidos por células dendríticas o macrófagos (Fig. 2.3).[30] Muchos patógenos potenciales son incapaces de sobrevivir a este paso y son digeridos por inclusión en vacuolas fagolisosómicas. En cambio, la *leishmania* es capaz de evitar la digestión y es libre de diferenciarse en amastigotes para comenzar la fase intracelular de su ciclo de vida, debido a su capacidad para inhibir la maduración del fagolisosoma. La inhibición necesaria de la biogénesis de los fagolisosomas es inhibida en gran medida por el glicolípido lipofosfoglicano (GPL) de la superficie promastigote[31]. El mecanismo de supervivencia de la *leishmania* en el macrófago implica alteración del fagolisosoma y se produce como resultado de la interacción de la célula huésped con el lipofosfoglicano[32]. Fagocitos infectados muestran una maduración anormal del fagolisosoma debido a la interferencia del lipofosfoglicano con la actina F, un componente esencial del proceso de fusión de los lisosomas con la vacuola fagocítica.[33] Esta falta de fusión, en parte, permite al parásito evadir la digestión.

Es en este punto en el ciclo de vida que las diferencias entre especies de *leishmania* se hacen evidentes. Las que causan sólo lesiones cutáneas permanecen en el sitio durante toda la infección, mientras que aquéllas que causan lesiones viscerales o mucocutáneas logran encontrar el sitio adecuado en el cuerpo. Las causas del huésped y del parásito que resultan en estas diferentes estrategias de infección todavía están bajo investigación. Por ejemplo, las células dendríticas aumentan en número en los ganglios linfáticos drenantes de ratones infectados experimentalmente con *L. (L.) tropica*, pero las células dendríticas

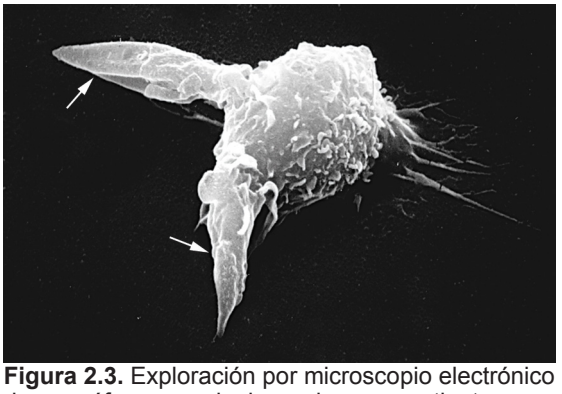


**Figura 2.3.** Exploración por microscopio electrónico de macrófagos que ingieren dos promastigotes (flechas). Cortesía de K-P Chang

**Figura 2.4.** Micrografía electrónica de dos amastigotes de Leishmania spp. Cortesía de K-P Chang.

infectadas no parecen migrar a los ganglios linfáticos.[34] Cómo los parásitos alcanzan el tejido linfoide drenante queda por demostrar.

Los amastigotes se dividen dentro de sus células huésped (Fig. 2.4) y pueden permanecer en el sitio de inyección, dando como resultado la condición clínica conocida como leishmaniasis cutánea. Alternativamente, pueden ser llevados por los fagocitos a las uniones mucocutáneas, o a los tejidos reticuloendoteliales, dando lugar a leishmaniasis mucocutánea o visceral, respectivamente.

El *Leishmania spp*. tienen rutas de rescate para la síntesis de ácidos nucleicos.[33,35] Las enzimas residen dentro del glicosoma, un organelo especializado único para los kinetoplastidae.[36] En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas se forman permitiendo a las moscas de arena el acceso a las células huésped infectadas en el margen elevado. Los macrófagos circulantes en los amastigotes portadores de sangre también pueden ser absorbidos por el vector.

## Patogenia Celular y Molecular

### Factores de virulencia y patogénesis

La biología celular y molecular del *Leishmania spp*. y la complejidad de su interacción con el sistema inmune innato y adaptativo del huésped ha sido objeto de muchas revisiones extensas que sugieren que una mejor comprensión de esta interacción puede conducir a una mejoría terapéutica.[6,35,37] La mayor parte de lo conocido con respecto a la biología de la *leishmania* se deriva de modelos murinos y cultivo de células *in vitro* utilizando varias especies de *leishmania*.[38] El siguiente resumen de mecanismos patógenos se deriva de ambos tipos de enfoques experimentales. La activación de los genes de choque térmico, así como de otros genes regulados por el desarrollo, ocurre cuando el parásito hace la transición de un ambiente dependiente de la temperatura ambiente (mosca de arena) al nicho esencial homeotérmico dentro de la célula huésped de mamífero.[39,40] El amastigote disminuye la actividad de la IL-12, lo que retrasa la aparición de las respuestas inmunes protectoras mediadas por células[41,42].Amastigotes de *L. mexicana* interfieren con la presentación de antígenos por los macrófagos, empleando cisteína proteasa B.[43] La etapa de amastigote también posee potentes inhibidores de cisteína proteasa,[44] que presumiblemente utiliza para modificar la actividad de la cisteína proteasa del huésped durante la infección intracelular.

La reproducción de amastigotes depende de las ciclofilinas del huésped, ya que la

división está inhibida por la ciclosporina A.[45,46] La membrana del promastigote contiene una proteasa de zinc, la leishmanolisina, una glicoproteína 63 kDa cuya estructura cristalina ha sido determinada.[47,48] La evidencia actual favorece el papel de la leishmanolisina en migración de parásitos a través de la matriz intracelular mediante la digestión del colágeno tipo IV después de su liberación de células infectadas.[49] La inducción de la quimioquina MIP-1β por los neutrófilos que albergan amastigotes atrae a los macrófagos al sitio de la infección. Los macrófagos luego envuelven a los neutrófilos infectados, adquiriendo así la infección.[50]

Un avance impactante en la comprensión de la gravedad de ciertas formas de enfermedad mucocutánea fue el descubrimiento de un virus de ARN que infecta el subgénero *Leishmania Viannia*.[51] Parece que este virus 1 ARN de *leishmania* (LRV1) es identificado por receptores vigilantes que induce una respuesta inmune hiperinflamatoria con lesiones destructivas resultantes.[51]

## Mecanismos inmuno protectores

Los mecanismos inmuno protectores varían según los tipos clínicos de *leishmania*.[52] Las formas cutáneas típicamente inducen respuestas Th1 bien definidas, que son mediadas por células T y juegan un papel crítico en el control y finalmente en la eliminación del organismo.[53] La inmunidad permanente a la reinfección con organismos causantes de leishmaniasis cutánea es la regla, y depende de la inducción de altos niveles de memoria de células CD4 + T. Además, las células de Langerhans se cree juegan un papel importante en la presentación de antígenos y en la inducción de IL-12 y IL-27.[55-57] El mecanismo efector principal involucra la activación de macrófagos dependientes de células CD4 + T y la posterior muerte de amastigotes por óxido nítrico.[58] Las quimiocinas también son importantes para la inmunidad[59,60] e incluyen MIP-3b e INF-g.60. Los anticuerpos no juegan ningún papel en la inmunidad a la leishmaniasis cutánea y probablemente ayudan al parásito a entrar en el macrófago.[61] Los mecanismos inmunitarios protectores inducidos por la infección con leishmaniasis visceral (*L. (L.) donovani* y *L. (L.) infantum*), incluyendo IL-12 y INF-g es suprimida por IL-10 y TGF-β.[53]

Para complicar aún más el espectro clínico de las enfermedades causadas por la leishmania, hay que recordar que la *Leishmania spp*. existe desde mucho tiempo, en los últimos 165 millones de años, comenzado a divergir evolutivamente debido a la deriva continental. Los organismos en el Nuevo Mundo deben, por necesidad, comportarse de manera algo diferente de sus especies ancestrales que siguen infectando a los mamíferos en el Viejo Mundo. Lo mismo es cierto para sus huéspedes, incluidos los humanos. Por lo tanto, al considerar el tipo de enfermedad y las respuestas inmunes a ellos, existen muchas excepciones a los resúmenes anteriores. Para una excelente revisión sobre este aspecto de la biología de la leishmania, véase McMahon-Pratt y Alexander.[62]

Referencias


1. Mauricio, I. L.; Howard, M. K.; Stothard, J. R.; Miles, M. A., Genomic diversity in the Leishmania donovani complex. *Parasitology* **1999,** *119 ( Pt 3)*, 237-46.
2. Bates, P. A.; Rogers, M. E., New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of Leishmania. *Current molecular medicine* **2004,** *4* (6), 601-9.
3. Bates, P. A., Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int J Parasitol* **2007,** *37* (10), 1097-106.
4. Ashford, R. W., The leishmaniases as model zoonoses. *Annals of tropical medicine and parasitology* **1997,** *91* (7), 693-701.
5. Quinnell, R. J.; Courtenay, O., Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology* **2009,** *136* (14), 1915-34.

6. Kaye, P.; Scott, P., Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat Rev Microbiol* **2011,** *9* (8), 604-15.
7. Marovich, M. A.; Lira, R.; Shepard, M.; Fuchs, G. H.; Kruetzer, R.; Nutman, T. B.; Neva, F. A., Leishmaniasis recidivans recurrence after 43 years: a clinical and immunologic report after successful treatment. *Clin Infect Dis* **2001,** *33* (7), 1076-9.
8. Alvar, J.; Velez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M.; Team, W. H. O. L. C., Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* **2012,** *7* (5), e35671.
9. Ivens, A. C.; Peacock, C. S.; Worthey, et al., The genome of the kinetoplastid parasite, Leishmania major. *Science* **2005,** *309* (5733), 436-42.
10. Handman, E., Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Clinical microbiology reviews* **2001,** *14* (2), 229-43.
11. Kumar, R.; Engwerda, C., Vaccines to prevent leishmaniasis. *Clin Transl Immunology* **2014,** *3* (3), e13.
12. Valenzuela, J. G.; Garfield, M.; Rowton, E. D.; Pham, V. M., Identification of the most abundant secreted proteins from the salivary glands of the sand fly Lutzomyia longipalpis, vector of Leishmania chagasi. *The Journal of experimental biology* **2004,** *207* (Pt 21), 3717-29.
13. Dominguez, M.; Moreno, I.; Aizpurua, C.; Torano, A., Early mechanisms of Leishmania infection in human blood. *Microbes Infect* **2003,** *5* 507-13.
14. Jackson, T. S.; Lerner, E.; Weisbrod, R. M.; Tajima, M.; Loscalzo, J.; Keaney, J. F., Vasodilatory properties of recombinant maxadilan. *The American journal of physiology* **1996,** *271* (3 Pt 2), H924-30.
15. Moro, O.; Lerner, E. A., Maxadilan, the vasodilator from sand flies, is a specific pituitary adenylate cyclase activating peptide type I receptor agonist. *The Journal of biological chemistry* **1997,** *272* (2), 966-70.
16. Uchida, D.; Tatsuno, I.; Tanaka, T.; Hirai, A.; Saito, Y.; Moro, O.; Tajima, M., Maxadilan is a specific agonist and its deleted peptide (M65) is a specific antagonist for PACAP type 1 receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1998,** *865*, 253-8.
17. Vaidyanathan, R., Isolation of a myoinhibitory peptide from Leishmania major (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) and its function in the vector sand fly Phlebotomus papatasi (Diptera: Psychodidae). *Journal of medical entomology* **2005,** *42* (2), 142-52.
18. Wakid, M. H.; Bates, P. A., Flagellar attachment of Leishmania promastigotes to plastic film in vitro. *Experimental parasitology* **2004,** *106* (3-4), 173-8.
19. Kamhawi, S.; Ramalho-Ortigao, M.; Pham, V. M.; Kumar, S.; Lawyer, P. G.; Turco, S. J.; Barillas-Mury, C.; Sacks, D. L.; Valenzuela, J. G., A role for insect galectins in parasite survival. *Cell* **2004,** *119* (3), 329-41.
20. Beverley, S. M.; Dobson, D. E., Flypaper for parasites. *Cell* **2004,** *119* (3), 311-2.
21. Dobson, D. E.; Mengeling, B. J.; Cilmi, S.; Hickerson, S.; Turco, S. J.; Beverley, S. M., Identification of genes encoding arabinosyltransferases (SCA) mediating developmental modifications of lipophosphoglycan required for sand fly transmission of leishmania major. *The Journal of biological chemistry* **2003,** *278* (31), 28840-8.
22. Ribeiro, J. M., Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists? *Infectious agents and disease* **1995,** *4* (3), 143-52.
23. Nuttall, P. A.; Paesen, G. C.; Lawrie, C. H.; Wang, H., Vector-host interactions in disease transmission. *Journal of molecular microbiology and biotechnology* **2000,** *2* (4), 381-6.
24. Peters, N. C.; Egen, J. G.; Secundino, N.; Debrabant, A.; Kimblin, N.; Kamhawi, S.; Lawyer, P.; Fay, M. P.; Germain, R. N.; Sacks, D., In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. *Science* **2008,** *321* (5891), 970-4.
25. Ng, L. G.; Hsu, A.; Mandell, M. A.; Roediger, B.; Hoeller, C.; Mrass, P.; Iparraguirre, A.; Cavanagh, L. L.; Triccas, J. A.; Beverley, S. M.; Scott, P.; Weninger, W., Migratory dermal dendritic cells act as rapid sensors of protozoan parasites. *PLoS Pathog* **2008,** *4* (11), e1000222.
26. Soares, M. B.; Titus, R. G.; Shoemaker, C. B.; David, J. R.; Bozza, M., The vasoactive peptide maxadilan from sand fly saliva inhibits TNF-alpha and induces IL-6 by mouse macrophages through interaction with the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) receptor. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1998,** *160* (4), 1811-6.
27. Brodie, T. M.; Smith, M. C.; Morris, R. V.; Titus, R. G., Immunomodulatory effects of the Lutzomyia longipalpis salivary gland protein maxadilan on mouse macrophages. *Infect Immun* **2007,** *75* (5), 2359-65.
28. Ghosh, A.; Bandyopadhyay, K.; Kole, L.; Das, P. K., Isolation of a laminin-binding protein from the protozoan parasite Leishmania donovani that may mediate cell adhesion. *The Biochemical journal* **1999,** *337 ( Pt 3)*, 551-8.
29. Antoine, J.-C.; Prina, E.; Courret, N.; Lang, T., Leishmania spp.: on the interactions they establish with antigen-presenting cells of their mammalian hosts. *Advances in parasitology* **2004,** *58*, 1-68.
30. Steigerwald, M.; Moll, H., Leishmania major modulates chemokine and chemokine receptor expression by dendritic cells and affects their migratory capacity. *Infection and immunity* **2005,** *73* (4), 2564-7.
31. Moradin, N.; Descoteaux, A., Leishmania promastigotes: building a safe niche within macrophages. *Front Cell Infect Microbiol* **2012,** *2*, 121.
32. Turco, S. J.; Descoteaux, A., The lipophosphoglycan of Leishmania parasites. *Annual review of microbiology* **1992,** *46*, 65-94.
33. Lodge, R.; Descoteaux, A., Modulation of phagolysosome biogenesis by the lipophosphoglycan of

Leishmania. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* **2005,** *114* (3), 256-65.
34. Baldwin, T.; Henri, S.; Curtis, J.; O'Keeffe, M.; Vremec, D.; Shortman, K.; Handman, E., Dendritic cell populations in Leishmania major-infected skin and draining lymph nodes. *Infection and immunity* **2004,** *72* (4), 1991-2001.
35. Olivier, M.; Gregory, D. J.; Forget, G., Subversion mechanisms by which Leishmania parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clinical microbiology reviews* **2005,** *18* (2), 293-305.
36. Moyersoen, J.; Choe, J.; Fan, E.; Hol, W. G. J.; Michels, P. A. M., Biogenesis of peroxisomes and glycosomes: trypanosomatid glycosome assembly is a promising new drug target. *FEMS microbiology reviews* **2004,** *28* (5), 603-43.
37. Gull, K., The biology of kinetoplastid parasites: insights and challenges from genomics and post-genomics. *International journal for parasitology* **2001,** *31* (5-6), 443-52.
38. Debrabant, A.; Joshi, M. B.; Pimenta, P. F. P.; Dwyer, D. M., Generation of Leishmania donovani axenic amastigotes: their growth and biological characteristics. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (2), 205-17.
39. Bente, M.; Harder, S.; Wiesgigl, M.; Heukeshoven, J.; Gelhaus, C.; Krause, E.; Clos, J.; Bruchhaus, I., Developmentally induced changes of the proteome in the protozoan parasite Leishmania donovani. *Proteomics* **2003,** *3* (9), 1811-29.
40. Duncan, R. C.; Salotra, P.; Goyal, N.; Akopyants, N. S.; Beverley, S. M.; Nakhasi, H. L., The application of gene expression microarray technology to kinetoplastid research. *Current molecular medicine* **2004,** *4* (6), 611-21.
41. Sutterwala, F. S.; Mosser, D. M., The taming of IL-12: suppressing the production of proinflammatory cytokines. *Journal of leukocyte biology* **1999,** *65* (5), 543-51.
42. McDowell, M. A.; Sacks, D. L., Inhibition of host cell signal transduction by Leishmania: observations relevant to the selective impairment of IL-12 responses. *Current opinion in microbiology* **1999,** *2* (4), 438-43.
43. Buxbaum, L. U.; Denise, H.; Coombs, G. H.; Alexander, J.; Mottram, J. C.; Scott, P., Cysteine protease B of Leishmania mexicana inhibits host Th1 responses and protective immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2003,** *171* (7), 3711-7.
44. Besteiro, S.; Coombs, G. H.; Mottram, J. C., A potential role for ICP, a Leishmanial inhibitor of cysteine peptidases, in the interaction between host and parasite. *Molecular microbiology* **2004,** *54* (5), 1224-36.
45. Hoerauf, A.; Rascher, C.; Bang, R.; Pahl, A.; Solbach, W.; Brune, K.; Röllinghoff, M.; Bang, H., Host-cell cyclophilin is important for the intracellular replication of Leishmania major. *Molecular microbiology* **1997,** *24* (2), 421-9.
46. Meissner, U.; Juttner, S.; Rollinghoff, M.; Gessner, A.; Cyclosporin, A., mediated killing of Leishmania major by macrophages is independent of reactive nitrogen and endogenous TNF-alpha and is not inhibited by IL-10 and 13. *Parasitol Res* **2002,** *89*, 221-7.
47. Chaudhuri, G.; Chaudhuri, M.; Pan, A.; Chang, K. P., Surface acid proteinase (gp63) of Leishmania mexicana. A metalloenzyme capable of protecting liposome-encapsulated proteins from phagolysosomal degradation by macrophages. *The Journal of biological chemistry* **1989,** *264* (13), 7483-9.
48. Schlagenhauf, E.; Etges, R.; Metcalf, P., The crystal structure of the Leishmania major surface proteinase leishmanolysin (gp63). *Structure (London, England : 1993)* **1998,** *6* (8), 1035-46.
49. McGwire, B. S.; Chang, K.-P.; Engman, D. M., Migration through the extracellular matrix by the parasitic protozoan Leishmania is enhanced by surface metalloprotease gp63. *Infection and immunity* **2003,** *71* (2), 1008-10.
50. van Zandbergen, G.; Klinger, M.; Mueller, A.; Dannenberg, S.; Gebert, A.; Solbach, W.; Laskay, T., Cutting edge: neutrophil granulocyte serves as a vector for Leishmania entry into macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2004,** *173* (11), 6521-5.
51. Ives, A.; Ronet, C.; Prevel, F.; Ruzzante, G.; Fuertes-Marraco, S.; Schutz, F.; Zangger, H.; Revaz-Breton, M.; Lye, L. F.; Hickerson, S. M.; Beverley, S. M.; Acha-Orbea, H.; Launois, P.; Fasel, N.; Masina, S., Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* **2011,** *331* (6018), 775-8.
52. Wilson, M. E.; Jeronimo, S. M. B.; Pearson, R. D., Immunopathogenesis of infection with the visceralizing Leishmania species. *Microbial pathogenesis* **2005,** *38* (4), 147-60.
53. Scott, P.; Artis, D.; Uzonna, J.; Zaph, C., The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development. *Immunological reviews* **2004,** *201*, 318-38.
54. Gabaglia, C. R.; Sercarz, E. E.; Diaz-De-Durana, Y.; Hitt, M.; Graham, F. L.; Gauldie, J.; Braciak, T. A., Life-long systemic protection in mice vaccinated with L. major and adenovirus IL-12 vector requires active infection, macrophages and intact lymph nodes. *Vaccine* **2004,** *23* (2), 247-57.
55. Oliveira, M. A. P.; Tadokoro, C. E.; Lima, G. M. C. A.; Mosca, T.; Vieira, L. Q.; Leenen, P. J. M.; Abrahamsohn, I. A., Macrophages at intermediate stage of maturation produce high levels of IL-12 p40 upon stimulation with Leishmania. *Microbes and infection / Institut Pasteur* **2005,** *7* (2), 213-23.
56. Simin, M.; Shahriar, D., A quantitative study of epidermal Langerhans cells in cutaneous Leishmaniasis caused by Leishmania tropica. *International Journal of Dermatology* **2004,** *43*, 819-823.
57. Hunter, C. A.; Villarino, A.; Artis, D.; Scott, P., The role of IL-27 in the development of T-cell responses during parasitic infections. *Immunological reviews* **2004,** *202*, 106-14.
58. Awasthi, A.; Mathur, R. K.; Saha, B., Immune response to Leishmania infection. *The Indian journal of*

*medical research* **2004,** *119* (6), 238-58.
59. Roychoudhury, K.; Roy, S., Role of chemokines in Leishmania infection. *Current molecular medicine* **2004,** *4* (6), 691-6.
60. Mitra, R.; Dharajiya, N.; Kumari, L.; Varalakshmi, C.; Khar, A., Migration of antigen presenting cells from periphery to the peritoneum during an inflammatory response: role of chemokines and cytokines. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **2004,** *18* (14), 1764-6.
61. Miles, S. A.; Conrad, S. M.; Alves, R. G.; Jeronimo, S. M. B.; Mosser, D. M., A role for IgG immune complexes during infection with the intracellular pathogen Leishmania. *The Journal of experimental medicine* **2005,** *201* (5), 747-54.
62. McMahon-Pratt, D.; Alexander, J., Does the Leishmania major paradigm of pathogenesis and protection hold for New World cutaneous leishmaniases or the visceral disease? *Immunological reviews* **2004,** *201*, 206-24.

## 3. Leishmaniasis Cutánea

***Leishmania (L) mayor***
(Yakimov y Schockov 1915)

***Leishmania (L) tropica***
(Wright 1903)

***Leishmania (L) mexicana***
(Biagi 1953)

Introducción

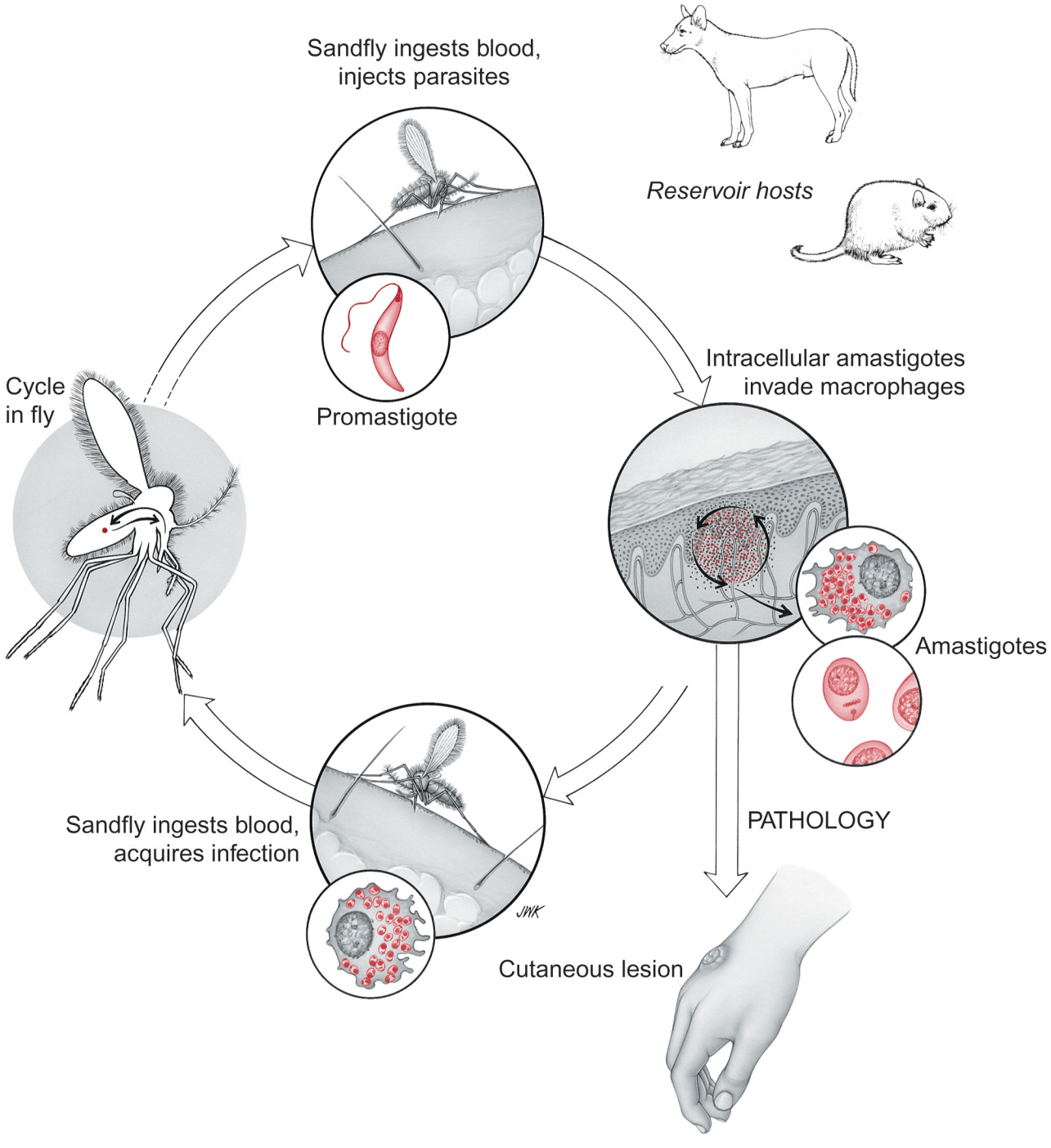
La leishmaniasis cutánea (LC) es una enfermedad complicada de entender debido al gran número de especies diferentes y variantes clínicas. En términos generales, consideramos que la LC se divide en las líneas de LC del Viejo Mundo, lo que significa que se encuentra predominantemente en las regiones de Oriente Medio y Norte de África (MONA), África Oriental, Asia Meridional y Asia Central y LC en América. Cada una de estas especies varía con respecto a su distribución geográfica, manifestaciones clínicas, huésped intermedio de la mosca de arena y si es o no zoonótica, lo que significa que la transmisión requiere un importante reservorio animal como perros o roedores (por ejemplo, *Leishmania major*) o es antropótica Lo que significa que la enfermedad sólo hace ciclos predominantemente entre los seres humanos y las moscas de arena (por ejemplo, *Leishmania tropica*).

La LC del Viejo Mundo es causada por cuatro especies: *Leishmania (Leishmania) aethiopica*, *L. (L.) major*, *L. (L.) tropica y L. (L.) infantum.* Sus vectores incluyen moscas de arena de las siguientes especies; *Papatasi flebotomosa, P. sergenti, P. longipes, P. argentipes* y *P. ariasi*. Al menos 15 especies de *leishmania* en el Nuevo Mundo causan tipos similares de enfermedad: *Leishmania (Leishmania) amazonensis, L. (V.) braziliensis, L. (L.) colombiensis, L. (L.) garnhami, L. (L.) lindenbergi, L. (L.) mexicana, L. (V.) naiffi, L. (L. ) Panamensis, L. (V.) peruviana, L. (L.) pifanoi, L. (L.) shawi, L. (L.) venezuelensis*. Las especies vectoriales principales son *Lutzomyia olmeca olmeca, Lu. Flaviscutellata,* y *Lu. Trapidoi.* En algunos lugares y en algunas poblaciones*, L. (L.) tropica visceralizes*, como se vio en los soldados que regresaron de la Operación Tormenta del Desierto (1990-1991) sugiriendo que otra cepa de esta especie existe con características muy diferentes de la que sólo provoca las lesiones cutáneas o más probablemente que los factores del huésped, como los antecedentes genéticos o la historia inmunológica, puedan influir en el tipo de enfermedad que se manifiesta.[1,2]

Aunque no se dispone de estadísticas precisas sobre las tasas de incidencia y la prevalencia, se estima que se producen entre 0,7 y 1,2 millones de casos de leishmaniasis cutánea cada año.[3] Los roedores son un reservorio primario para la infección humana causada por la *L. (L.) major*, Los perros sirven como reservorios en muchas partes del mundo para otras especies de *leishmania*.[4] En los últimos cinco años se ha producido una explosión de casos de LC en el Viejo Mundo

**Figura 3.1**. Antigua lesión en la cara debido a la *Leishmania mayor.*

# *Leishmania tropica*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

relacionados con la interrupción de la infraestructura de salud pública resultante de los conflictos en el Estado Islámico de Irak y las zonas ocupadas del Levante (EIIL) de Siria, Irak y Libia.[5] Las estimaciones son difíciles de conseguir debido a la ausencia de control de la salud pública en estas regiones, pero se cree que las cifras podrían ser de cientos de miles. La nueva LC mundial también está relacionada con los conflictos y las migraciones humanas, incluidos los casos relacionados con los movimientos guerrilleros, el narcotráfico en América del Sur y una diáspora cubana a través de la selva del Darién en Panamá.[6,7]

## Información histórica

En 1856, Alexander Russell describió los aspectos clínicos de LC.[8] En 1885, David Cunningham, mientras trabajaba en la India, describió con precisión el organismo de leishmania que vio en una sección histológica fija de una lesión cutánea.[9] En 1921, Edouard Sergent y Etienne Sergent demostraron que las moscas de arena eran los vectores responsables de transmitir la leishmania a los seres humanos; Una especie lleva su nombre. Cosme Bueno, mucho antes (1764) sospechaba que lo mismo era cierto para "uta", una lesión cutánea, que más tarde se demostró como causada por una infección con leishmania.[10]

El "prurito oriental" es común entre las personas que viven en áreas endémicas de Oriente Medio, India y África. En Medio Oriente se practicaba un tipo rudimentario de inmunización denominado "leishmanización", donde se sabía que la infección resulta en inmunidad permanente a la reinfección[11]. Los individuos no infectados fueron inoculados deliberadamente en zonas distintas de la cara con raspaduras que contenían organismos de los bordes de las lesiones activas. Esto controlaba la zona del cuerpo sobre la que se desarrolló la cicatriz.[12] Desafortunadamente, un número significativo de individuos desarrollarían lesiones crónicas que no cicatrizaron como resultado de estas inoculaciones, y se está poniendo mucho esfuerzo en enfoques alternativos.[13]

## Ciclo vital

La infección comienza con la picadura de una mosca de arena infectada. Los promastigotes se introducen en el tejido subcutáneo, se adhieren a la matriz extracelular y luego son absorbidos por células dendríticas y macrófagos. Los promastigotes se transforman en la etapa amastigote y comienzan a reproducirse. La infección progresa en el sitio de la picadura solamente. Con el tiempo, una úlcera crateriforme grande y sin dolor se forma como resultado de una extensa muerte celular.[14] Las moscas de arena adquieren la infección alimentándose de sangre tomada al borde de la úlcera.[15]

## Enfermedad Clínica

La leishmaniasis cutánea (LC) se reconoce por primera vez como una pequeña pápula roja en el sitio de la herida de la picadura aproximadamente de 2 a 8 semanas después de la inyección de promastigotes metacíclicos. La lesión progresa a partir de un nódulo indoloro, que mide aproximadamente 1 cm

**Figura 3.2.** Lesión en proceso de sanación debida a *Leishmania spp*.

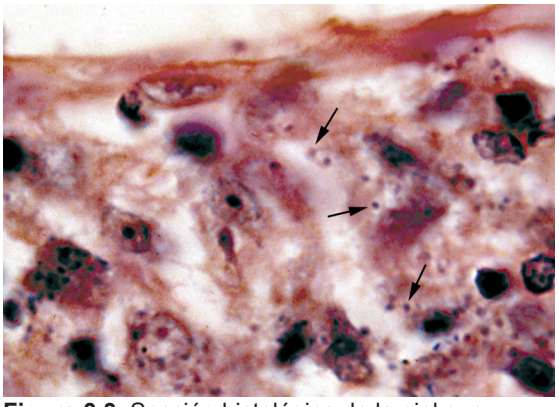


**Figura 3.3.** Sección histológica de la piel que muestra amastigotes (flechas) de *Leishmania spp*. En células dendríticas y macrófagos.

de diámetro, en uno mucho más grande por la formación de pápulas satélites (Fig. 3.1). El área alrededor de la herida de la picadura se ulcera eventualmente debido a la destrucción intensa de células, y se convierte en un pequeña depresión, entonces sana a través de la cicatrización (Fig. 3.2). Los organismos se encuentran sólo en el tejido vivo en el borde elevado, independientemente de la edad de la lesión (Fig. 3.3). Ocasionalmente, más de una lesión está presente (Fig. 3.4).

Después de la cura de la úlcera, que puede tardar semanas o meses, la inmunidad a la reinfección es a menudo permanente, y también es eficaz contra otras especies de leishmania que causan solamente lesiones cutáneas.[12] En infecciones experimentales en roedores, la exposición a *L. (V.) braziliensis* confiere protección contra desafíos con *L. (L.) major*, lo que sugiere que los antígenos compartidos de reacción cruzada podrían ser buenos candidatos para una vacuna para la LC.[16, 17]

Independientemente de cuál especie cause la lesión, ésta puede variar en tamaño y forma, a veces confundiendo incluso al clínico más experimentado. La existencia de la LC se debe sospechar siempre en viajeros o pacientes de áreas endémicas cuando se encuentra cualquier lesión que no se cure.[18] Esto es particularmente cierto para la LC en el hemisferio occidental.[19] La infección prolongada es la regla en un subconjunto de pacientes que tienen un patrón de inmunidad alterado.[20] La úlcera de Chiclero, en el pabellón auricular (Fig. 3.5), es un buen ejemplo de esta excepción.[21]

La infección por *L. (L.) aethiopica* se limita a Etiopía y Kenia, y causa un amplio espectro de enfermedades, incluyendo la leishmaniasis cutánea difusa (DCL), caracterizada por el involucramiento de toda la superficie de la piel.[22-24] Otras especies de Leishmania (por ejemplo, *L. (V.) braziliensis, L. (L.) amazonensis*) también se han diagnosticado en pacientes que sufren de DCL.[25] La DCL comienza como un nódulo único en una parte expuesta de la piel, luego comienza a crecer y propagarse, eventualmente involucrando vastas áreas de la piel. De forma simi-

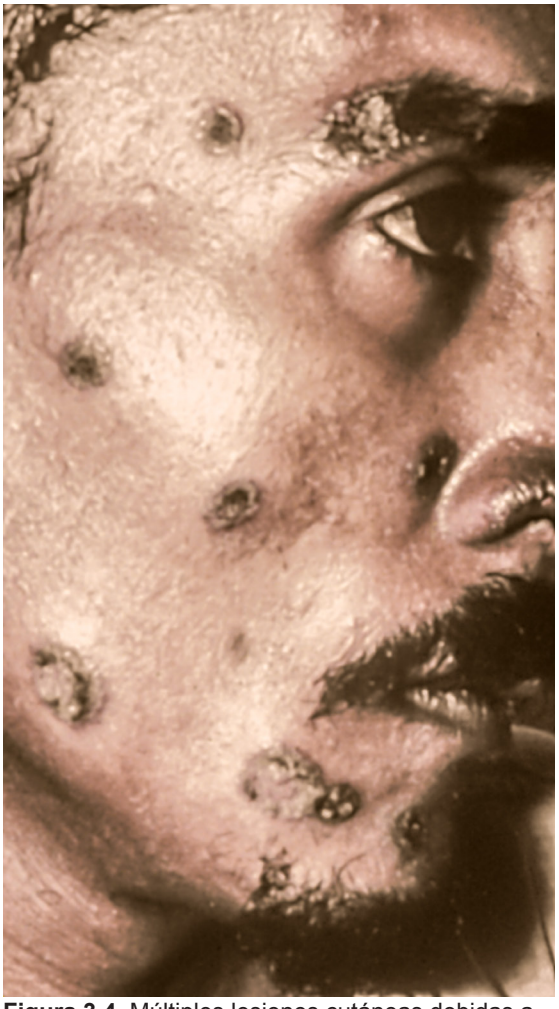


**Figura 3.4.** Múltiples lesiones cutáneas debidas a *Leishmania panamanensis*.

**Figura 3.5.** La úlcera de Chiclero debida a la *Leishmania spp.*

lar, la *L. (L.) mexicana, L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) venezuelensis* causan ocasionalmente leishmaniasis cutánea anérgica diseminada (LCAD), que es similar a la DCL.[27] Los nódulos y los grandes parches de piel implicada, en los cuales se encuentran abundantes células infectadas de amastigote, son típicos y pueden permanecer así durante muchos años. La quimioterapia es de poca importancia para el resultado, que incluye cicatrices extensas de todas las áreas involucradas. Sin embargo, los pacientes pueden beneficiarse de nuevos enfoques de tratamiento.[28-30]

La *Leishmania (L.) infantum* puede causar lesiones cutáneas, pero se asocia más comúnmente a la enfermedad visceral en niños en toda la cuenca mediterránea.[14] Los pacientes con VIH/SIDA pueden presentarse con el borde de la úlcera y se puede realizar una preparación táctil antes de enviar los especímenes a la histología, cultivo, microscopía o NAAT.[32] Las técnicas NAAT tienen alta sensibilidad y también ofrecen la ventaja de la identificación de especies.[33-37] La identificación de especies puede ser crítica para determinar si la especie infectante tiene el potencial de evolucionar hacia la enfermedad mucocutánea.[38] El examen histopatológico del tejido de la biopsia tiene menos sensibilidad que las técnicas NAAT y requiere el reconocimiento de la forma característica del tejido amastigote del parásito con el núcleo y kinetoplast (el *punto y el guión*).[39] El cultivo de muestras de aspiración con aguja, raspados y muestras de biopsia es una alternativa viable a la PCR, pero tarda mucho más (varios días), debido al lento crecimiento de los promastigotes a 20ºC. Los laboratorios con la mayor experiencia en el cultivo de parásitos, generalmente atienden sólo lesiones cutáneas o la infección puede visceralizarse.[19] La coinfección con leishmania y VIH no es común en el Nuevo Mundo, pero esta falta de asociación no se debe al bajo número de individuos albergando a cualquier grupo de agentes infecciosos.[31]

## Diagnóstico

La lesión típica observada en la leishmaniasis cutánea es un nódulo que se agranda en una úlcera indolora con un borde endurecido. Aunque la mayoría de las lesiones cutáneas causadas por la leishmania parecen similares (es decir, forma de cráter con un borde elevado), hay muchas otras condiciones dermatológicas que podrían confundirse con LC. El diagnóstico de todas las formas de LC debido a la leishmania se realiza mejor con el aislamiento del organismo o PCR. Las muestras para el cultivo, la microscopía o la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) deben tomarse del borde de una úlcera activa que no esté obviamente superinfecta.[32] El borde puede ser raspado suavemente con un bisturí para obtener el material, se puede realizar una aspiración, o una biopsia de grosor completo puede ser la alternativa de más alta tasa de éxito.[40-42]

La serología no se utiliza rutinariamente en el diagnóstico de leishmaniasis cutánea, pero en algunos casos se han utilizado pruebas

de anticuerpos en la evaluación de pacientes de áreas no endémicas.[43] La prueba cutánea de leishmaniasis se utiliza en ciertas partes del mundo e implica la inyección de células muertas de promastigotes por vía intradérmica y se lee entre las 48 y 72 horas, al igual que la prueba cutánea PPD para la infección tuberculosa.[44] También se está desarrollando un ensayo de liberación de IFN-g (IGRA) para la leismaniasis.[45]

## Tratamiento

El tratamiento de la leishmaniasis cutánea depende de la gravedad de la lesión, su localización y las especies involucradas. Las infecciones no complicadas que no involucran especies que están asociadas con la enfermedad de la mucosa pueden ser tratadas con terapia local, ya que muchos se resuelven clínicamente sin tratamiento. Es importante señalar que el objetivo de la terapia es la curación clínica y no la depuración completa de los parásitos, ya que algunos parásitos persistirán aún con la terapia exitosa.[46,47] En la mayoría de los casos, la cicatrización espontánea ocurrirá con higiene adecuada y cuidado de la herida.[48] El tratamiento con termoterapia administrada por radiofrecuencia, calor superficial a 50 °C o la aplicación de puntas de tenedor calentados puede dar lugar a una cura clínica, pero debe utilizarse con precaución para evitar daños en los nervios y quemaduras.[53, 54] La paromomicina tópica y el estibogluconato de sodio intralesional (antimonio pentavalente) son enfoques alternativos pero menos estudiados. Las inyecciones intralesionales de antimonio pentavalente no están aprobadas en los Estados Unidos y están asociadas con dolor significativo.[55-57]

Varias terapias sistémicas están en uso para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea incluyendo; antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio o antimoniato de meglumina), anfotericina, miltefosina, pentamidina y azol.[58] Se recomienda la terapia sistémica si existe la preocupación de que la especie infectante tenga la capacidad de causar enfermedad de la mucosa, basándose en la identificación o adquisición de la infección en lo que se conoce como el cinturón de la mucosa (Brasil, Bolivia y partes de Perú).[59] El estibogluconato de sodio, un fármaco que contiene antimonio con muchos efectos secundarios graves, incluyendo la erupción cutánea, dolor de cabeza, artralgias y mialgias, pancreatitis, transaminitis, y supresión hematológica es la droga de elección en muchas partes del mundo, en parte debido a su costo relativamente bajo, pero las tasas crecientes de resistencia ya han limitado su uso.[60] La anfotericina B y su forma liposomal son otras opciones altamente eficaces para el tratamiento.[61] En el mundo desarrollado, la anfotericina B liposomal es una opción frecuente de terapia, pero su costo es prohibitivo en muchas áreas del mundo donde esta enfermedad es endémica. La miltefosina es una opción eficaz pero costosa que permite la terapia sistémica con dosificación oral que actualmente está aprobada por la FDA en los Estados Unidos para el tratamiento de la leishmaniaisis.[29,62-65] La pentamidina es una terapia poco utilizada debido a los efectos secundarios y limitados datos sobre su eficacia.[66] Azoles como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol son terapias alternativas, pero muestran una eficacia variable en comparación con otras opciones en función de la especie de parásito Leishmania involved.[55, 67-73]

## Prevención y control

Puesto que los seres humanos son un huésped sin salida en la mayoría de los casos, no se espera que el tratamiento de seres humanos infectados tenga un impacto significativo en la transmisión de enfermedades.[74] Aunque los perros han sido identificados como un reservorio significativo, la infección en múltiples mamíferos, tanto silvestres como domésticos, no es valorada.[75] La erradicación de los

criaderos de moscas de arena cerca de los centros urbanos y suburbanos, la fijación de collares impregnados de piretroides a perros domésticos y el dormir bajo toldillos de cama impregnadas con insecticida son medidas de control rentables.[55] Las moscas de arena sólo pican en ciertos momentos del día en lo que se denomina patrón crepuscular/nocturno; por la mañana, al final de la tarde y en la noche.[76] Aunque previniendo las actividades al aire libre durante estas horas reduce la posibilidad de ser picado, esto puede ser un consejo difícil para los viajeros en las áreas endémicas, que pueden tener poco tiempo para lograr cumplir con su itinerario y tal vez imposible para los residentes a largo plazo que no pueden darse el lujo de ajustar su horario. Métodos adicionales y quizás más viables para evitar las picaduras de moscas de arena para viajeros y trabajadores en áreas de alto riesgo son el uso de repelentes de insectos y ropas que cubran la mayor parte del cuerpo y tratadas con insecticidas.[77, 78]

Las vacunas, que emplean demostradas combinaciones de proteínas parásitas inductoras de la protección, ofrecen la esperanza de que una vacuna estándar para el uso contra las formas LC y LV de leishmaniasis pueden eventualmente estar disponibles, pero actualmente no hay vacuna humana disponible [17,79]. Un reciente estudio económico confirmó la factibilidad económica de una vacuna de LC.[80]

Referencias


1. Berman, J., Recent Developments in Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Current infectious disease reports* **2005,** *7* (1), 33-38.
2. Magill, A. J.; Grogl, M.; Gasser, R. A., Jr.; Sun, W.; Oster, C. N., Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* **1993,** *328* (19), 1383-7.
3. Alvar, J.; Velez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M.; Team, W. H. O. L. C., Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* **2012,** *7* (5), e35671.
4. Rassi, Y.; Gassemi, M. M.; Javadian, E.; Rafizadeh, S.; Motazedian, H.; Vatandoost, H., Vectors and reservoirs of cutaneous leishmaniasis in Marvdasht district, southern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* **2007,** *13* (3), 686-93.
5. Hotez, P. J., Vaccine Science Diplomacy: Expanding Capacity to Prevent Emerging and Neglected Tropical Diseases Arising from Islamic State (IS)--Held Territories. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (9), e0003852.
6. Beyrer, C.; Villar, J. C.; Suwanvanichkij, V.; Singh, S.; Baral, S. D.; Mills, E. J., Neglected diseases, civil conflicts, and the right to health. *Lancet* **2007,** *370* (9587), 619-27.
7. Barry, M. A.; Koshelev, M. V.; Sun, G. S.; Grekin, S. J.; Stager, C. E.; Diwan, A. H.; Wasko, C. A.; Murray, K. O.; Woc-Colburn, L., Cutaneous leishmaniasis in Cuban immigrants to Texas who traveled through the Darien Jungle, Panama. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *91* (2), 345-7.
8. Russell, A.; Millar, A., Natural History of Aleppo and Parts Adjacent. 1856; p 262-266.
9. Cunningham, D. D., On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi boil. *Sci Mem Med Officers Army India* **1885,** *1* 21-31.
10. Theodorides, J., Note historique sur la decouverte de la transmission de la leishmaniose cutanee par les phlebotomes. *Bull Soc Pathol Exot* **1997,** *90*, 177-180.
11. Handman, E., Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Clinical microbiology reviews* **2001,** *14* (2), 229-43.
12. McCall, L. I.; Zhang, W. W.; Ranasinghe, S.; Matlashewski, G., Leishmanization revisited: immunization with a naturally attenuated cutaneous Leishmania donovani isolate from Sri Lanka protects against visceral leishmaniasis. *Vaccine* **2013,** *31* (10), 1420-5.
13. Greenblatt, C. L., The present and future of vaccination for cutaneous leishmaniasis. *Prog Clin Biol Res* **1980,** *47*, 259-85.

14. del Giudice, P.; Marty, P.; Lacour, J. P.; Perrin, C.; Pratlong, F.; Haas, H.; Dellamonica, P.; Le Fichoux, Y., Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania infantum. Case reports and literature review. *Archives of dermatology* **1998,** *134* (2), 193-8.
15. Bates, P. A., Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int J Parasitol* **2007,** *37* (10), 1097-106.
16. Lima, H. C.; DeKrey, G. K.; Titus, R. G., Resolution of an infection with Leishmania braziliensis confers complete protection to a subsequent challenge with Leishmania major in BALB/c mice. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **1999,** *94* (1), 71-6.
17. Coler, R. N.; Reed, S. G., Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends in parasitology* **2005,** *21* (5), 244-9.
18. Mansueto, P.; Seidita, A.; Vitale, G.; Cascio, A., Leishmaniasis in travelers: a literature review. *Travel Med Infect Dis* **2014,** *12* (6 Pt A), 563-81.
19. Lainson, R.; Shaw, J. J.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Despommier, D. D.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., New World Leishmaniasis-The Neotropical Leishmania Species. 2005.
20. van Griensven, J.; Carrillo, E.; Lopez-Velez, R.; Lynen, L.; Moreno, J., Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* **2014,** *20* (4), 286-99.
21. Lianson, R.; Strangeways-Dixon, J., Leishmania mexicana: The epidemiology of dermal Leishmaniasis in British Honduras. *Trasn Roy Soc Trop Med Hyg* **1963,** *57*, 242-265.
22. Hailu, A., The use of direct agglutination test (DAT) in serological diagnosis of Ethiopian cutaneous leishmaniasis. *Diagnostic microbiology and infectious disease* **2002,** *42* (4), 251-6.
23. Akuffo, H.; Maasho, K.; Blostedt, M.; Höjeberg, B.; Britton, S.; Bakhiet, M., Leishmania aethiopica derived from diffuse leishmaniasis patients preferentially induce mRNA for interleukin-10 while those from localized leishmaniasis patients induce interferon-gamma. *The Journal of infectious diseases* **1997,** *175* (3), 737-41.
24. Bryceson, A. D., Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1969,** *63* (6), 708-37.
25. Turetz, M. L.; Machado, P. R.; Ko, A. I.; Alves, F.; Bittencourt, A.; Almeida, R. P.; Mobashery, N.; Johnson, W. D.; Carvalho, E. M., Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *The Journal of infectious diseases* **2002,** *186* (12), 1829-34.
26. Dassoni, F.; Abebe, Z.; Naafs, B.; Morrone, A., Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis resembling borderline-tuberculoid leprosy: a new clinical presentation? *Acta Derm Venereol* **2013,** *93* (1), 74-7.
27. Bonfante-Garrido, R.; Barroeta, S.; de Alejos, M. A.; Meléndez, E.; Torrealba, J.; Valdivia, O.; Momen, H.; Grimaldi Júnior, G., Disseminated American cutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology* **1996,** *35* (8), 561-5.
28. Sharquie, K. E.; Najim, R. A., Disseminated cutaneous leishmaniasis. *Saudi medical journal* **2004,** *25* (7), 951-4.
29. Machado, P. R.; Penna, G., Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* **2012,** *25* (2), 141-4.
30. Ordaz-Farias, A.; Munoz-Garza, F. Z.; Sevilla-Gonzalez, F. K.; Arana-Guajardo, A.; Ocampo-Candiani, J.; Trevino-Garza, N.; Becker, I.; Camacho-Ortiz, A., Case report: Transient success using prolonged treatment with miltefosine for a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis infected with Leishmania mexicana mexicana. *Am J Trop Med Hyg* **2013,** *88* (1), 153-6.
31. Postigo, C.; Llamas, R.; Zarco, C.; Rubio, R.; Pulido, F.; Costa, J. R.; Iglesias, L., Cutaneous lesions in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. *The Journal of infection* **1997,** *35* (3), 265-8.
32. Handler, M. Z.; Patel, P. A.; Kapila, R.; Al-Qubati, Y.; Schwartz, R. A., Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol* **2015,** *73* (6), 911-26.
33. Mimori, T.; Sasaki, J.; Nakata, M.; Gomez, E. A.; Uezato, H.; Nonaka, S.; Hashiguchi, Y.; Furuya, M.; Saya, H., Rapid identification of Leishmania species from formalin-fixed biopsy samples by polymorphism-specific polymerase chain reaction. *Gene* **1998,** *210* (2), 179-86.

34. Gangneux, J.-P.; Menotti, J.; Lorenzo, F.; Sarfati, C.; Blanche, H.; Bui, H.; Pratlong, F.; Garin, Y.-J.-F.; Derouin, F., Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of old world Leishmania infections in an area of nonendemicity. *Journal of clinical microbiology* **2003,** *41* (4), 1419-22.
35. Mouttaki, T.; Morales-Yuste, M.; Merino-Espinosa, G.; Chiheb, S.; Fellah, H.; Martin-Sanchez, J.; Riyad, M., Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and identification of the causative Leishmania species in Morocco by using three PCR-based assays. *Parasit Vectors* **2014,** *7*, 420.
36. Nzelu, C. O.; Caceres, A. G.; Guerrero-Quincho, S.; Tineo-Villafuerte, E.; Rodriquez-Delfin, L.; Mimori, T.; Uezato, H.; Katakura, K.; Gomez, E. A.; Guevara, A. G.; Hashiguchi, Y.; Kato, H., A rapid molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis by colorimetric malachite green-loop-mediated isothermal amplification (LAMP) combined with an FTA card as a direct sampling tool. *Acta Trop* **2016,** *153*, 116-9.
37. Yehia, L.; Adib-Houreih, M.; Raslan, W. F.; Kibbi, A. G.; Loya, A.; Firooz, A.; Satti, M.; El-Sabban, M.; Khalifeh, I., Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species identification: analysis of 122 biopsies with varied parasite index. *J Cutan Pathol* **2012,** *39* (3), 347-55.
38. Palumbo, E., Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. *J Glob Infect Dis* **2010,** *2* (2), 147-50.
39. Faber, W. R.; Oskam, L.; van Gool, T.; Kroon, N. C. M.; Knegt-Junk, K. J.; Hofwegen, H.; van der Wal, A. C.; Kager, P. A., Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2003,** *49* (1), 70-4.
40. Dey, T.; Afrin, F.; Anam, K.; Ali, N., Infectivity and virulence of Leishmania donovani promastigotes: a role for media, source, and strain of parasite. *The Journal of eukaryotic microbiology* **2002,** *49* (4), 270-4.
41. Luz, Z. M.; Silva, A. R.; Silva Fde, O.; Caligiorne, R. B.; Oliveira, E.; Rabello, A., Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of Leishmania spp. from patients with cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2009,** *104* (1), 62-6.
42. Castelli, G.; Galante, A.; Lo Verde, V.; Migliazzo, A.; Reale, S.; Lupo, T.; Piazza, M.; Vitale, F.; Bruno, F., Evaluation of two modified culture media for Leishmania infantum cultivation versus different culture media. *J Parasitol* **2014,** *100* (2), 228-30.
43. Szargiki, R.; Castro, E. A.; Luz, E.; Kowalthuk, W.; Machado, A. M.; Thomaz-Soccol, V., Comparison of serological and parasitological methods for cutaneous leishmaniasis diagnosis in the state of Parana, Brazil. *Braz J Infect Dis* **2009,** *13* (1), 47-52.
44. Skraba, C. M.; de Mello, T. F.; Pedroso, R. B.; Ferreira, E. C.; Demarchi, I. G.; Aristides, S. M.; Lonardoni, M. V.; Silveira, T. G., Evaluation of the reference value for the Montenegro skin test. *Rev Soc Bras Med Trop* **2015,** *48* (4), 437-44.
45. Turgay, N.; Balcioglu, I. C.; Toz, S. O.; Ozbel, Y.; Jones, S. L., Quantiferon-Leishmania as an epidemiological tool for evaluating the exposure to Leishmania infection. *Am J Trop Med Hyg* **2010,** *83* (4), 822-4.
46. Bogdan, C.; Gessner, A.; Solbach, W.; Rollinghoff, M., Invasion, control and persistence of Leishmania parasites. *Curr Opin Immunol* **1996,** *8* (4), 517-25.
47. Mendonca, M. G.; de Brito, M. E.; Rodrigues, E. H.; Bandeira, V.; Jardim, M. L.; Abath, F. G., Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis* **2004,** *189* (6), 1018-23.
48. Willard, R. J.; Jeffcoat, A. M.; Benson, P. M.; Walsh, D. S., Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* **2005,** *52* (6), 977-87.
49. Morizot, G.; Kendjo, E.; Mouri, O.; Thellier, M.; Perignon, A.; Foulet, F.; Cordoliani, F.; Bourrat, E.; Laffitte, E.; Alcaraz, I.; Bodak, N.; Ravel, C.; Vray, M.; Grogl, M.; Mazier, D.; Caumes, E.; Lachaud, L.; Buffet, P. A.; Cutaneous Leishmaniasis French Study, G., Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis* **2013,** *57* (3), 370-80.
50. al-Majali, O.; Routh, H. B.; Abuloham, O.; Bhowmik, K. R.; Muhsen, M.; Hebeheba, H., A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* **1997,** *36* (6), 460-2.
51. Dobrev, H. P.; Nocheva, D. G.; Vuchev, D. I.; Grancharova, R. D., Cutaneous Leishmaniasis -

Dermoscopic Findings And Cryotherapy. *Folia Med (Plovdiv)* **2015,** *57* (1), 65-8.
52. Farajzadeh, S.; Esfandiarpour, I.; Haghdoost, A. A.; Mohammadi, S.; Mohebbi, A.; Mohebbi, E.; Mostafavi, M., Comparison between Combination Therapy of Oral Terbinafine and Cryotherapy versus Systemic Meglumine Antimoniate and Cryotherapy in Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Parasitol* **2015,** *10* (1), 1-8.
53. Pizinger, K.; Cetkovska, P.; Kacerovska, D.; Kumpova, M., Successful treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy and cryotherapy. *Eur J Dermatol* **2009,** *19* (2), 172-3.
54. Sbeghen, M. R.; Voltarelli, E. M.; Campois, T. G.; Kimura, E.; Aristides, S. M.; Hernandes, L.; Caetano, W.; Hioka, N.; Lonardoni, M. V.; Silveira, T. G., Topical and Intradermal Efficacy of Photodynamic Therapy with Methylene Blue and Light-Emitting Diode in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania braziliensis. *J Lasers Med Sci* **2015,** *6* (3), 106-11.
55. Shazad, B.; Abbaszadeh, B.; Khamesipour, A., Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by L. major. *European journal of dermatology : EJD* **2005,** *15* (2), 85-7.
56. Soto, J.; Rojas, E.; Guzman, M.; Verduguez, A.; Nena, W.; Maldonado, M.; Cruz, M.; Gracia, L.; Villarroel, D.; Alavi, I.; Toledo, J.; Berman, J., Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* **2013,** *56* (9), 1255-60.
57. Shin, J. Y.; Lee, Y. B.; Cho, B. K.; Park, H. J., New world cutaneous leishmaniasis treated with intralesional injection of pentavalent antimony. *Ann Dermatol* **2013,** *25* (1), 80-3.
58. Singh, N.; Kumar, M.; Singh, R. K., Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pac J Trop Med* **2012,** *5* (6), 485-97.
59. Hodiamont, C. J.; Kager, P. A.; Bart, A.; de Vries, H. J.; van Thiel, P. P.; Leenstra, T.; de Vries, P. J.; van Vugt, M.; Grobusch, M. P.; van Gool, T., Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (5), e2832.
60. Aronson, N. E.; Wortmann, G. W.; Johnson, S. C.; Jackson, J. E.; Gasser, R. A.; Magill, A. J.; Endy, T. P.; Coyne, P. E.; Grogl, M.; Benson, P. M.; Beard, J. S.; Tally, J. D.; Gambel, J. M.; Kreutzer, R. D.; Oster, C. N., Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1998,** *27* (6), 1457-64.
61. Sundar, S.; Chakravarty, J., Liposomal amphotericin B and leishmaniasis: dose and response. *J Glob Infect Dis* **2010,** *2* (2), 159-66.
62. Madke, B.; Kharkar, V.; Chikhalkar, S.; Mahajan, S.; Khopkar, U., Successful treatment of multifocal cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Indian J Dermatol* **2011,** *56* (5), 587-90.
63. Rubiano, L. C.; Miranda, M. C.; Muvdi Arenas, S.; Montero, L. M.; Rodriguez-Barraquer, I.; Garcerant, D.; Prager, M.; Osorio, L.; Rojas, M. X.; Perez, M.; Nicholls, R. S.; Gore Saravia, N., Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *The Journal of infectious diseases* **2012,** *205* (4), 684-92.
64. Monge-Maillo, B.; Lopez-Velez, R., Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2015,** *60* (9), 1398-404.
65. Dorlo, T. P.; van Thiel, P. P.; Schoone, G. J.; Stienstra, Y.; van Vugt, M.; Beijnen, J. H.; de Vries, P. J., Dynamics of parasite clearance in cutaneous leishmaniasis patients treated with miltefosine. *PLoS neglected tropical diseases* **2011,** *5* (12), e1436.
66. Jaureguiberry, S.; Graby, G.; Caumes, E., Efficacy of short-course intramuscular pentamidine isethionate treatment on Old World localized cutaneous leishmaniasis in 2 patients. *Clin Infect Dis* **2006,** *42* (12), 1812-3.
67. Laffitte, E.; Genton, B.; Panizzon, R. G., Cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania tropica: treatment with oral fluconazole. *Dermatology (Basel, Switzerland)* **2005,** *210* (3), 249-51.
68. Morizot, G.; Delgiudice, P.; Caumes, E.; Laffitte, E.; Marty, P.; Dupuy, A.; Sarfati, C.; Hadj-Rabia, S.; Darie, H.; AS, L. E. G.; Salah, A. B.; Pratlong, F.; Dedet, J. P.; Grogl, M.; Buffet, P. A., Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2007,** *76* (1), 48-

52.
69. Saenz, R. E.; Paz, H.; Berman, J. D., Efficacy of ketoconazole against Leishmania braziliensis panamensis cutaneous leishmaniasis. *The American journal of medicine* **1990,** *89* (2), 147-55.
70. Firooz, A.; Khatami, A.; Dowlati, Y., Itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology* **2006,** *45* (12), 1446-7.
71. Baroni, A.; Aiello, F. S.; Vozza, A.; Vozza, G.; Faccenda, F.; Brasiello, M.; Ruocco, E., Cutaneous leishmaniasis treated with itraconazole. *Dermatol Ther* **2009,** *22 Suppl 1*, S27-9.
72. Saleem, K.; Rahman, A., Comparison of oral itraconazole and intramuscular meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* **2007,** *17* (12), 713-6.
73. Paniz Mondolfi, A. E.; Stavropoulos, C.; Gelanew, T.; Loucas, E.; Perez Alvarez, A. M.; Benaim, G.; Polsky, B.; Schoenian, G.; Sordillo, E. M., Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania infantum with posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* **2011,** *55* (4), 1774-6.
74. Maroli, M.; Khoury, C., [Prevention and control of leishmaniasis vectors: current approaches]. *Parassitologia* **2004,** *46* (1-2), 211-5.
75. Quinnell, R. J.; Courtenay, O., Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology* **2009,** *136* (14), 1915-34.
76. Rivas, G. B.; de Souza, N. A.; Peixoto, A. A.; Bruno, R. V., Effects of temperature and photoperiod on daily activity rhythms of Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae). *Parasites & vectors* **2014,** *7*, 278.
77. Banks, S. D.; Murray, N.; Wilder-Smith, A.; Logan, J. G., Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety. *Med Vet Entomol* **2014,** *28 Suppl 1*, 14-25.
78. Moore, S. J.; Mordue Luntz, A. J.; Logan, J. G., Insect bite prevention. *Infect Dis Clin North Am* **2012,** *26* (3), 655-73.
79. Kumar, R.; Engwerda, C., Vaccines to prevent leishmaniasis. *Clin Transl Immunology* **2014,** *3* (3), e13.
80. Bacon, K. M.; Hotez, P. J.; Kruchten, S. D.; Kamhawi, S.; Bottazzi, M. E.; Valenzuela, J. G.; Lee, B. Y., The potential economic value of a cutaneous leishmaniasis vaccine in seven endemic countries in the Americas. *Vaccine* **2013,** *31* (3), 480-6.

**Amico Bignami, MD (1862- 1929)**

Amico Bignami colaboró con Ettore Marchiafava y Giovanni Battista Grassi en 1892, y elucidó las principales características clínicas de la malaria "maligna" (*Plasmodium falciparum*). Bignami también demostró que la etapa de "media luna" (gametocito) no causaba la enfermedad. En 1898, Bignami y Grassi trabajaron con Antonio Dionisi y Guiseppe Bastianelli para demostrar que los mosquitos anofelinos eran los transmisores de la malaria humana.

## 4. Leishmaniasis mucocutánea

***Leishmania (V) braziliensis***
(Vianna 1911)

### Introducción

En la actualidad hay aproximadamente veinte especies de leishmania que son capaces de causar enfermedad mucocutánea (LMC, también conocida como espundia), con la mayoría de las subespecies clasificadas en el subgénero *L. Vianna.1 L. (V.) braziliensis* es responsable principalmente de LMC, quizás debido a su capacidad de desencadenar una respuesta de hipersensibilidad de células T.[2] Se ha observado que la enfermedad mucocutánea se desarrolla en el 2 al 10% de los pacientes inicialmente infectados con estas subespecies, pero el riesgo parece depender del sexo, la edad y la nutrición del paciente.[3] En general, después de la infección primaria, pero a veces coincidiendo con la enfermedad cutánea, los parásitos hacen metástasis en las uniones mucocutáneas (cavidad bucal, urogenital y zonas anales), donde erosionan los tejidos blandos[4]. Ésta es a menudo una condición desfigurante que puede afectar el rostro y acarrear una destrucción extensa.[5, 6] Como la LMC está restringida en general al Nuevo Mundo, las moscas de arena del género *Lutzomyia* son consideradas ser el vector.[7] La LMC se concentra principalmente en Ecuador, Bolivia y en el norte de Brasil.[8] Varios de los casos clínicos de LMC involucran parásitos de *leishmania* que están infectados con un virus de ARN de doble cadena (*leishmania virus*), que parece correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.[9-11]

**Figura 4.1.** Lesión cutánea en el labio inferior debido a *Leishmania braziliensis*.

### Información histórica

En 1911, Antonio Carini identificó a los pacientes que padecían lesiones mucocutáneas como diferentes de aquéllos que sólo manifestaban lesiones cutáneas, estableciendo así la LMC como una entidad clínica separada.[12] En el año siguiente, Gaspar Vianna identificó, y nombró, a la *L. (V.) braziliensis* como la causante de la enfermedad.[13] Israel Kligler, en 1916, y Hadeyo Noguchi, en 1929, utilizando métodos serológicos y de cultivo, lograron caracterizar a este parásito como una especie distinta, a pesar de la falta de equipos modernos de laboratorio.[14, 15]

### Ciclo de vida

Esta enfermedad comienza igual que la leishmaniasis cutánea con una mosca de arena infectada alimentándose con sangre. Los promastigotes metacíclicos se inyectan en el tejido subcutáneo y se adhieren a la matriz extracelular. Una lesión primaria se forma en el sitio de la picadura como resultado de la infección en células dendríticas y macrófagos (Figura 2.3). La lesión evoluciona desde el principio hacia una úlcera (Fig. 4.1), que es indistinguible de la inducida por cualquier otro número de otras especies que causan leishmaniasis cutánea. Los amastigotes son transportados a la unión mucocutánea al principio o durante la infección, aunque las lesiones en este sitio tardan en aparecer, incluso si el paciente continúa desarrollando la LMC.[4] En estos sitios mucocutáneos distantes, los

# *Leishmania braziliensis*

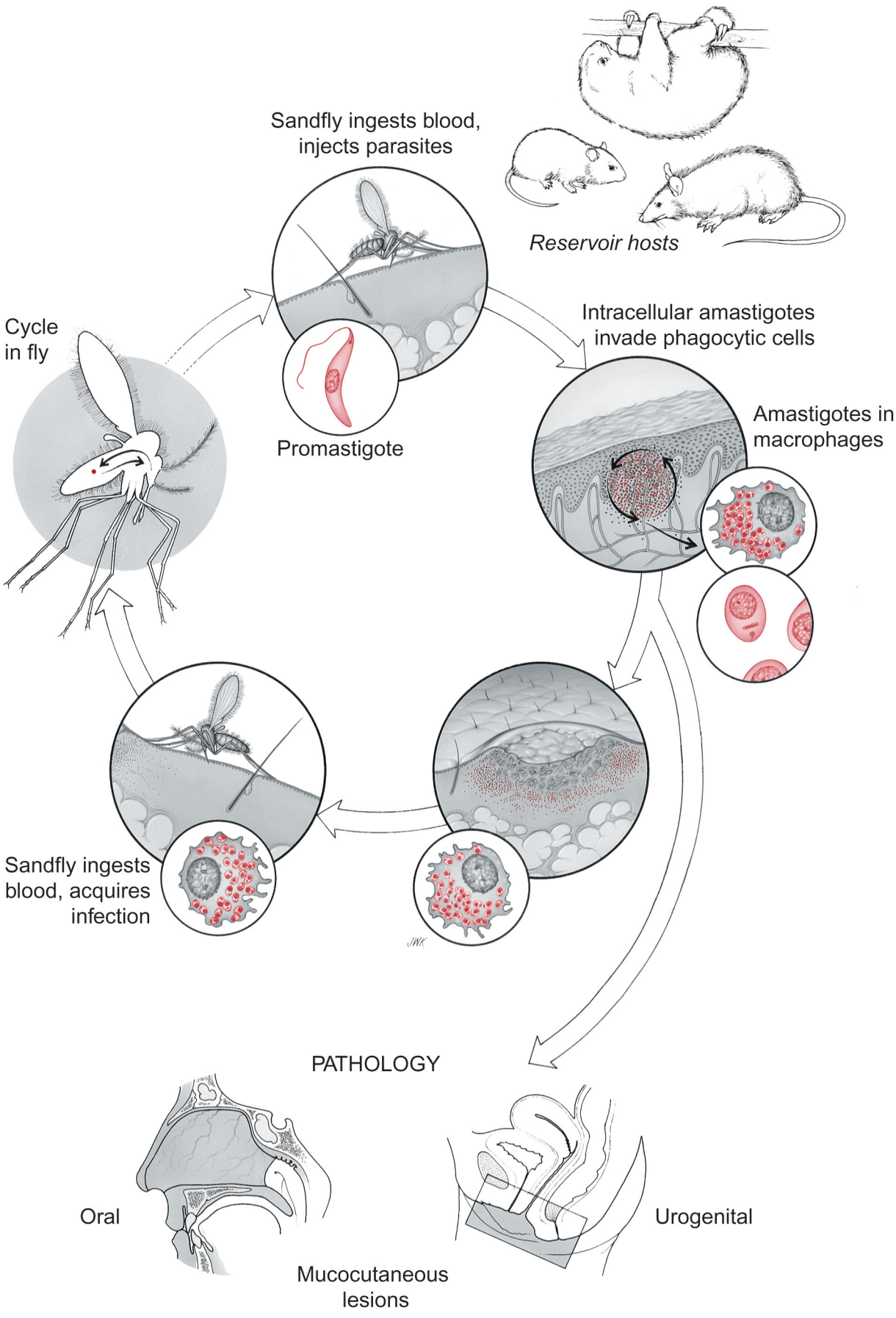


**Figura 4.2**. Espundia. Esta lesión provocó la erosión del paladar blando. La mayoría de las lesiones no avanzan tanto antes de la intervención médica.

amastigotes se dividen dentro de los macrófagos residentes y la erosión tisular se empieza a desarrollar. Es probable que esta destrucción sea atribuible más a una exagerada respuesta del huésped, impulsada por una respuesta de células T, más que cualquier factor intrínseco al parásito[2]. Quizás la presencia de un virus de ARN que infecte a los parásitos de *leishmania* responsables desempeña un papel en el aumento de esta respuesta inmune y motive esta respuesta de hipersensibilidad.[11] Las infecciones típicamente "arden" durante largos períodos de tiempo, usualmente de meses a años.

La transmisión de persona a persona probablemente no ocurre. Por el contrario, los huéspedes del reservorio (perros domésticos, roedores y varios mamíferos de la selva) sirven como fuente de infección.[16]

## Enfermedad Clínica

Las lesiones de LMC que se desarrollan en el conducto nasal (el sitio mucocutáneo más común) se caracterizan por una inflamación necrotizante de tipos de células mixtas (células plasmáticas, linfocitos).[5] También pueden estar involucradas la piel, las membranas mucosas y los cartílagos.[17] Las lesiones de la cavidad oral eventualmente conducen a la destrucción del paladar blando y el tabique nasal, así como la invasión de la laringe.[18] Cuando esto ocurre, el paciente puede morir por una infección que se extiende a los pulmones.[4] La LMC es una enfermedad pauciparasítica y los parásitos rara vez son identificados en lesiones, aunque pueden ser reveladas por PCR.[19] Las úlceras son reemplazadas por granulomas fibrosos que cicatrizan lentamente, cicatrizan y deforman los tejidos. Los casos más avanzados se conocen como "espundia" (Fig. 4.2) .[20] A diferencia de la leishmaniasis cutánea, la LMC no suele cicatrizar espontáneamente.[8,17]

Se han descrito múltiples lesiones cutáneas, así como una extensa afectación mucocutánea en pacientes co-infectados con VIH-1.[21-23] Debido a la enorme variación genética entre las cepas de *Leishmania spp*. causando LMC, los patrones de enfermedad en las infecciones raras de LMC en pacientes con VIH-1 se presentan como un cuadro clínico extremadamente complejo y difícil.[24, 25]

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo es por PCR.[26] Los organismos son difíciles de encontrar en la biopsia del paladar infectado y los tejidos blandos de la cavidad oral, por lo que la microscopía de las secciones histológicas no es una opción para el diagnóstico. El cultivo de material de biopsia es una posibilidad (ver diagnóstico para LC), pero el crecimiento de promastigotes a temperatura ambiente es lento.

## Tratamiento

Como regla general se utilizan terapias sistémicas para el tratamiento de leishmanias mucocutáneas incluyendo; antimonio pentavalente, anfotericina B, miltefosina, pentamidina o azol.[8,27] El estibogluconato sódico, un fármaco que contiene antimonio, con muchos efectos secundarios graves, incluyendo erupciones cutáneas, dolor de cabeza, artralgias y mialgias, pancreatitis, transaminitis y supresión hematológica, es la droga elegida en muchas partes del mundo, en parte, debido a su costo relativamente bajo.[28] La anfotericina B y su forma liposomal son opciones altamente efectivas para el tratamiento y muchos consideran ahora la forma liposómica como el fármaco de elección para la leishmaniasis mucocutánea y visceral . En el mundo en desarrollo, la anfotericina estándar se emplea a menudo para el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea si falla la terapia antimonial. La miltefosina es una opción eficaz pero costosa que permite la terapia sistémica con dosificación oral que actualmente está aprobada por la FDA en los Estados Unidos para el tratamiento de la leishmaniaisis.[29-33] La pentamidina es otra opción que ha demostrado eficacia para el tratamiento de LMC.[34,35] Azoles tales como el ketoconazol, el fluconazol, el intraconazol y el posaconazol son terapias orales alternativas con eficacia variable, en comparación con otras opciones basadas en la especie particular del parásito de la *leishmania* involucrada.[36-43]

Ninguna de las terapias anteriores es 100% efectiva para eliminar todos los parásitos en todos los pacientes. La persistencia de la infección más allá del período de tratamiento se ha registrado en infecciones de larga data, según se juzga por PCR en monos infectados experimentalmente y en el seguimiento de algunos pacientes.[44]

## Prevención y control

La transmisión de *L. (V.) braziliensis* y especies relacionadas capaces de causar LMC ocurre a través del contacto cercano de las poblaciones humanas con huéspedes del reservorio (mamíferos salvajes y domésticos). La deforestación de vastas regiones de selva tropical para la agricultura, la minería, la exploración petrolera, todo lo cual conduce a una mayor urbanización en Centro y Suramérica, ha permitido a un gran número de personas el acceso a las fronteras de la selva tropical. Las fronteras de los sistemas naturales son áreas especiales ecológicamente definidas, denominadas ecotonos.[34,45] Estas zonas constituyen las fronteras entre los ecosistemas y se caracterizan además por el estrés ecológico en todas las especies vegetales y animales en esa zona debido a la competencia intra e inter-específica por los recursos. La distribución de las especies de moscas de arena se determina por la disponibilidad de hábitat natural y de la creada por la invasión humana. Algunas especies favorecen el bosque inalterado, mientras que otras prosperan en situaciones ecológicamente perturbadas.[34] Por desgracia, está fuera del alcance de este texto el ilustrar este concepto con ejemplos específicos, pero muchos podrían ser presentados que servirían para reforzar la idea de que, cuando el cambio ecológico debido a los asentamientos humanos, quienes viven allí corren mayor riesgo de contraer enfermedades zoonóticas infecciosas (Por ejemplo, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Ébola, el virus de Marburg, el virus de la fiebre de Lassa).[45] El número de nuevas especies de *leishmania* que ahora se sabe que sólo infectan a los seres humanos en toda América del Sur ha aumentado dramáticamente.[4]

Evitar el contacto con vectores de LMC es una recomendación demasiado ingenua para solucionar realmente, dada la falta de conciencia de su presencia por parte de quienes viven cerca de ellos. Para aquéllos que viajan

a zonas endémicas que desean evitar completamente las picaduras de la mosca de arena, el siguiente consejo puede ser útil. La mosca de arena sólo pica en ciertos momentos del día, en lo que se denomina patrón crepuscular/nocturno; en la mañana, al final de la tarde y en la noche.[7] Aunque evitar las actividades al aire libre durante estos tiempos reduce la posibilidad de ser picado esto puede ser un consejo difícil de seguir para los viajeros en las zonas endémicas, que pueden tener tiempo limitado para lograr cumplir con las actividades de su itinerario y tal vez imposible para los residentes permanentes que no se pueden dar el lujo de ajustar su horario. Los métodos adicionales, y quizás más viables, para evitar las picaduras de moscas de arena usados por viajeros y trabajadores en áreas de alto riesgo son el uso de repelentes de insectos y ropa tratada con insecticida que cubra la mayor parte del cuerpo.[46,47] Las tasas crecientes de resistencia a los insecticidas en las poblaciones de moscas de arena ya están limitando la utilidad de este enfoque en muchas partes del mundo. Algunas especies de mosca de arena pican solamente durante la estación lluviosa.[48]

El uso de ropa impregnada de insecticida y toldillos de cama ha ayudado a reducir la transmisión de la enfermedad de la malaria, particularmente en África, y han demostrado ser efectivos en la reducción de la transmisión de la *leishmania*. El mantenimiento de amplias zonas de amortiguación entre los asentamientos y el bosque nativo circundante parece ser la mejor solución a largo plazo, basada en el medio ambiente, para controlar la incidencia de la infección en las zonas de transmisión endémica, una recomendación hecha originalmente a aquéllos que desean evitar infectarse con el virus de la fiebre amarilla. Restringir este imperativo humano ha sido hasta ahora imposible de hacer cumplir.

Las vacunas, que utilizan proteínas parasitarias que inducen la protección, ofrecen la esperanza de que una vacuna para el uso contra las formas LC y LV de leishmaniasis pueda eventualmente estar disponible, pero no hay vacuna humana disponible actualmente, a pesar de los continuados esfuerzos.

Referencias


1. Herwaldt, B. L., Leishmaniasis. *Lancet* **1999,** *354* (9185), 1191-9.
2. Silveira, F. T.; Lainson, R.; De Castro Gomes, C. M.; Laurenti, M. D.; Corbett, C. E., Immunopathogenic competences of Leishmania (V.) braziliensis and L. (L.) amazonensis in American cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* **2009,** *31* (8), 423-31.
3. Machado-Coelho, G. L.; Caiaffa, W. T.; Genaro, O.; Magalhaes, P. A.; Mayrink, W., Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2005,** *99* (1), 55-61.
4. Lainson, R.; Shaw, J. J.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Despommier, D. D.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., New World Leishmaniasis-The Neotropical Leishmania Species. 2005.
5. Crovetto-Martinez, R.; Aguirre-Urizar, J. M.; Orte-Aldea, C.; Araluce-Iturbe, I.; Whyte-Orozco, J.; Crovetto-De la Torre, M. A., Mucocutaneous leishmaniasis must be included in the differential diagnosis of midline destructive disease: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **2015,** *119* (1), e20-6.
6. Garcia, A. L.; Kindt, A.; Quispe-Tintaya, K. W.; Bermudez, H.; Llanos, A.; Arevalo, J.; Bañuls, A. L.; De Doncker, S.; Le Ray, D.; Dujardin, J. C., American tegumentary leishmaniasis: antigen-gene polymorphism, taxonomy and clinical pleomorphism. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* **2005,** *5* (2), 109-16.
7. Rivas, G. B.; de Souza, N. A.; Peixoto, A. A.; Bruno, R. V., Effects of temperature and photoperiod on daily activity rhythms of Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae). *Parasites & vectors* **2014,** *7*, 278.
8. Palumbo, E., Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. *J Glob Infect Dis* **2010,** *2* (2),

147-50.
9. Chung, I. K.; Armstrong, T. C.; Scheffter, S. M.; Lee, J. H.; Kim, Y. M.; Patterson, J. L., Generation of the short RNA transcript in Leishmaniavirus correlates with the growth of its parasite host, Leishmania. *Molecules and cells* **1998,** *8* (1), 54-61.
10. Ogg, M. M.; Carrion, R.; Botelho, A. C. d. C.; Mayrink, W.; Correa-Oliveira, R.; Patterson, J. L., Short report: quantification of leishmaniavirus RNA in clinical samples and its possible role in pathogenesis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2003,** *69* (3), 309-13.
11. Ives, A.; Ronet, C.; Prevel, F.; Ruzzante, G.; Fuertes-Marraco, S.; Schutz, F.; Zangger, H.; Revaz-Breton, M.; Lye, L. F.; Hickerson, S. M.; Beverley, S. M.; Acha-Orbea, H.; Launois, P.; Fasel, N.; Masina, S., Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* **2011,** *331* (6018), 775-8.
12. Carini, A., Leishmaniose de Ia muqucuse rhinobuccopharyngee. *Bull Soc Pathol Exot* **1911,** *4* 289-291.
13. Vianna, G., Tratamento da leishmaniose tegumentar por injecoes intravenososas de tartaro emetico. *Ann Congress Brasil Med Cirur* **1912,** *4* 426-428.
14. Kligler, I. J., Some Regulating Factors in Bacterial Metabolism. *Journal of bacteriology* **1916,** *1* (6), 663-71.
15. Noguchi, H.; S., Comparative studies on herpetomonads and Leishmaniasis. *II Differentiation of the organisms by serological reactions and fermentation tests Med* **1929,** *44*, 305-314.
16. Alexander, B.; Lozano, C.; Barker, D. C.; McCann, S. H.; Adler, G. H., Detection of Leishmania (Viannia) braziliensis complex in wild mammals from Colombian coffee plantations by PCR and DNA hybridization. *Acta tropica* **1998,** *69* (1), 41-50.
17. Ahluwalia, S.; Lawn, S. D.; Kanagalingam, J.; Grant, H.; Lockwood, D. N., Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travellers to central and South America. *Bmj* **2004,** *329* (7470), 842-4.
18. Lohuis, P. J.; Lipovsky, M. M.; Hoepelman, A. I.; Hordijk, G. J.; Huizing, E. H., Leishmania braziliensis presenting as a granulomatous lesion of the nasal septum mucosa. *The Journal of laryngology and otology* **1997,** *111* (10), 973-5.
19. Belli, A.; Rodriguez, B.; Aviles, H.; Harris, E., Simplified polymerase chain reaction detection of new world Leishmania in clinical specimens of cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *58* (1), 102-9.
20. Marsden, P. D., Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1986,** *80* (6), 859-76.
21. Machado, E. S.; Braga, M. d. P.; Da Cruz, A. M.; Coutinho, S. G.; Vieira, A. R.; Rutowitsch, M. S.; Cuzzi-Maya, T.; Grimaldi júnior, G.; Menezes, J. A., Disseminated American muco-cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis braziliensis in a patient with AIDS: a case report. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **1992,** *87* (4), 487-92.
22. Mattos, M.; Caiza, A.; Fernandes, O.; Gonçalves, A. J.; Pirmez, C.; Souza, C. S.; Oliveira-Neto, M. P., American cutaneous leishmaniasis associated with HIV infection: report of four cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **1998,** *10* (3), 218-25.
23. Torrico, F.; Parrado, R.; Castro, R.; Marquez, C. J.; Torrico, M. C.; Solano, M.; Reithinger, R.; Garcia, A. L., Co-Infection of Leishmania (Viannia) braziliensis and HIV: report of a case of mucosal leishmaniasis in Cochabamba, Bolivia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2009,** *81* (4), 555-8.
24. Da-Cruz, A. M.; Filgueiras, D. V.; Coutinho, Z.; Mayrink, W.; Grimaldi, G.; De Luca, P. M.; Mendonca, S. C.; Coutinho, S. G., Atypical mucocutaneous leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis in an acquired immunodeficiency syndrome patient: T-cell responses and remission of lesions associated with antigen immunotherapy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **1999,** *94* (4), 537-42.
25. Chouicha, N.; Lanotte, G., Phylogenetic taxonomy of Leishmania (Viannia) braziliensis based on isoenzymatic study of 137 isolates. *Parasitology* **1998,** *115*, 343-8.
26. Olivier, M.; Gregory, D. J.; Forget, G., Subversion mechanisms by which Leishmania parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clinical microbiology reviews* **2005,** *18* (2), 293-305.

27. Singh, N.; Kumar, M.; Singh, R. K., Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pac J Trop Med* **2012,** *5* (6), 485-97.
28. Aronson, N. E.; Wortmann, G. W.; Johnson, S. C.; Jackson, J. E.; Gasser, R. A.; Magill, A. J.; Endy, T. P.; Coyne, P. E.; Grogl, M.; Benson, P. M.; Beard, J. S.; Tally, J. D.; Gambel, J. M.; Kreutzer, R. D.; Oster, C. N., Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1998,** *27* (6), 1457-64.
29. Madke, B.; Kharkar, V.; Chikhalkar, S.; Mahajan, S.; Khopkar, U., Successful treatment of multifocal cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Indian J Dermatol* **2011,** *56* (5), 587-90.
30. Rubiano, L. C.; Miranda, M. C.; Muvdi Arenas, S.; Montero, L. M.; Rodriguez-Barraquer, I.; Garcerant, D.; Prager, M.; Osorio, L.; Rojas, M. X.; Perez, M.; Nicholls, R. S.; Gore Saravia, N., Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *The Journal of infectious diseases* **2012,** *205* (4), 684-92.
31. Monge-Maillo, B.; Lopez-Velez, R., Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2015,** *60* (9), 1398-404.
32. Machado, P. R.; Penna, G., Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* **2012,** *25* (2), 141-4.
33. Dorlo, T. P.; van Thiel, P. P.; Schoone, G. J.; Stienstra, Y.; van Vugt, M.; Beijnen, J. H.; de Vries, P. J., Dynamics of parasite clearance in cutaneous leishmaniasis patients treated with miltefosine. *PLoS neglected tropical diseases* **2011,** *5* (12), e1436.
34. Salomon, O. D.; Rossi, G. C.; Spinelli, G. R., Ecological aspects of phebotomine (Diptera, Psychodidae) in an endemic area of tegumentary leishmaniasis in the northeastern Argentina, 1993-1998. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2002,** *97* (2), 163-8.
35. Jaureguiberry, S.; Graby, G.; Caumes, E., Efficacy of short-course intramuscular pentamidine isethionate treatment on Old World localized cutaneous leishmaniasis in 2 patients. *Clin Infect Dis* **2006,** *42* (12), 1812-3.
36. Laffitte, E.; Genton, B.; Panizzon, R. G., Cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania tropica: treatment with oral fluconazole. *Dermatology (Basel, Switzerland)* **2005,** *210* (3), 249-51.
37. Shazad, B.; Abbaszadeh, B.; Khamesipour, A., Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by L. major. *European journal of dermatology : EJD* **2005,** *15* (2), 85-7.
38. Morizot, G.; Delgiudice, P.; Caumes, E.; Laffitte, E.; Marty, P.; Dupuy, A.; Sarfati, C.; Hadj-Rabia, S.; Darie, H.; AS, L. E. G.; Salah, A. B.; Pratlong, F.; Dedet, J. P.; Grogl, M.; Buffet, P. A., Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2007,** *76* (1), 48-52.
39. Saenz, R. E.; Paz, H.; Berman, J. D., Efficacy of ketoconazole against Leishmania braziliensis panamensis cutaneous leishmaniasis. *The American journal of medicine* **1990,** *89* (2), 147-55.
40. Firooz, A.; Khatami, A.; Dowlati, Y., Itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology* **2006,** *45* (12), 1446-7.
41. Baroni, A.; Aiello, F. S.; Vozza, A.; Vozza, G.; Faccenda, F.; Brasiello, M.; Ruocco, E., Cutaneous leishmaniasis treated with itraconazole. *Dermatol Ther* **2009,** *22 Suppl 1*, S27-9.
42. Saleem, K.; Rahman, A., Comparison of oral itraconazole and intramuscular meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* **2007,** *17* (12), 713-6.
43. Paniz Mondolfi, A. E.; Stavropoulos, C.; Gelanew, T.; Loucas, E.; Perez Alvarez, A. M.; Benaim, G.; Polsky, B.; Schoenian, G.; Sordillo, E. M., Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania infantum with posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* **2011,** *55* (4), 1774-6.
44. Osman, O. F.; Oskam, L.; Zijlstra, E. E.; el-Hassan, A. M.; el-Naeim, D. A.; Kager, P. A., Use of the polymerase chain reaction to assess the success of visceral leishmaniasis treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1998,** *92* (4), 397-400.

45. Despommier, D.; Ellis, B. R.; Wilcox, B. A., The role of ecotones in emerging infectious diseases. *Ecohealth* **2006**.
46. Banks, S. D.; Murray, N.; Wilder-Smith, A.; Logan, J. G., Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety. *Med Vet Entomol* **2014,** *28 Suppl 1*, 14-25.
47. Moore, S. J.; Mordue Luntz, A. J.; Logan, J. G., Insect bite prevention. *Infect Dis Clin North Am* **2012,** *26* (3), 655-73.
48. Souza, N. A.; Andrade-Coelho, C. A.; Vilela, M. L.; Peixoto, A. A.; Rangel, E. F., Seasonality of Lutzomyia intermedia and Lutzomyia whitmani (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), occurring sympatrically in area of cutaneous leishmaniasis in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2002,** *97* (6), 759-65.
49. Coler, R. N.; Reed, S. G., Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends in parasitology* **2005,** *21* (5), 244-9.
50. Kumar, R.; Engwerda, C., Vaccines to prevent leishmaniasis. *Clin Transl Immunology* **2014,** *3* (3), e13.

**Theodor Maximilian Bilharz, MD (1825-1862)**

Theodor Maximilian Bilharz describió la etapa adulta de *Hymenolepis nana* y *Schistosoma haematobium* en autopsias en pacientes humanos mientras servían en el cuerpo médico del ejército alemán como teniente coronel y como jefe de cirugía en el hospital Kasr El Aini en El Cairo, Egipto. En colaboración con von Siebold, estableció la conexión entre la sangre en la orina y la infección con *S. haematobium*.

## 5. Leishmaniasis visceral

***Leishmania (L) donovani***
(Ross 1903)

***Leishmania (L) infantum***
(Cunha y Chagas, 1937)

### Introducción

En comparación con las muchas especies de *leishmania* que causan enfermedad cutánea, la leishmaniasis visceral es causada principalmente por sólo dos especies dentro del complejo *Leishmania donovani*; la *Leishmania donovani* y la *Leishmania infantum.*[1] Anteriormente se identificó una tercera especie de leishmania, *Leishmania chagasi*, pero este organismo es considerado como la misma especie que la *Leishmania infantum.*[2,3] En Europa, África y Asia ambas especies, *Leishmania donovani* y *Leishmania Infantum*, se encuentran en distribuciones geográficas bastante bien definidas, mientras que la mayor parte de la leishmaniasis visceral (LV) del Nuevo Mundo es causada por la *Leishmania infantum*.[4]

En esta forma invasiva de leishmaniasis, promastigotes de *leishmania* infectan a los macrófagos, se transforman en amastigotes e infectan múltiples células en las que se multiplican causando una serie de enfermedades, a menudo fatales, denominadas colectivamente leishmaniasis visceral (LV). Otras pocas especies como *Leishmania tropica, Leishmania amazonensis* y *Leishmania mexicana* también pueden raramente visceralizarse, aunque raramente.[5-9] La enfermedad se caracteriza por hepatoesplenomegalia y fiebre alta. La LV es especialmente predominante en niños.[10,11] Actualmente se calcula que cada año hay 400.000 nuevos casos y 40.000 muertes debidas a la leishmaniasis visceral.[4,12] La mayoría de la enfermedad acaece en un área concentrada en el norte de la India, Nepal y Bangladesh.[13] Como con todas las otras especies de *leishmania*, los vectores de LV son las numerosas especies de moscas de arena. Los seres humanos son la fuente primaria de *L. (L.) donovani infection*, aunque los perros domésticos, a veces, también son infectados. En el norte de la India, Nepal y Bangladesh, el ciclo es casi totalmente antropótico, mientras que en otras áreas como África Oriental hay papeles significativos para una gran variedad de huéspedes del reservorio, incluyendo el perro doméstico y numerosas especies de roedores.

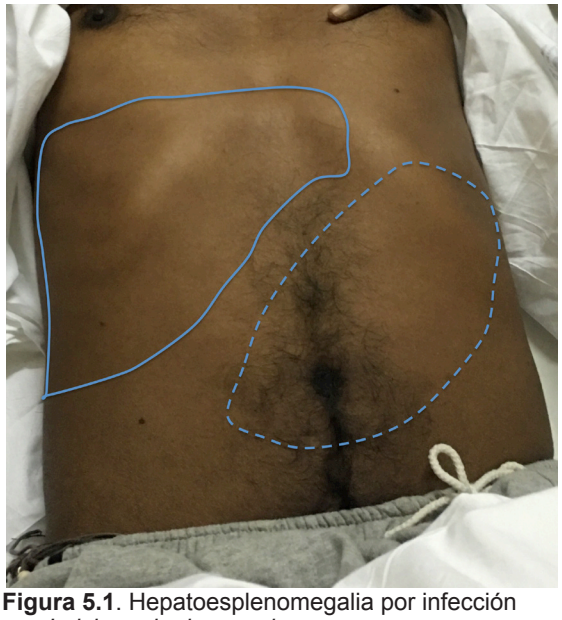
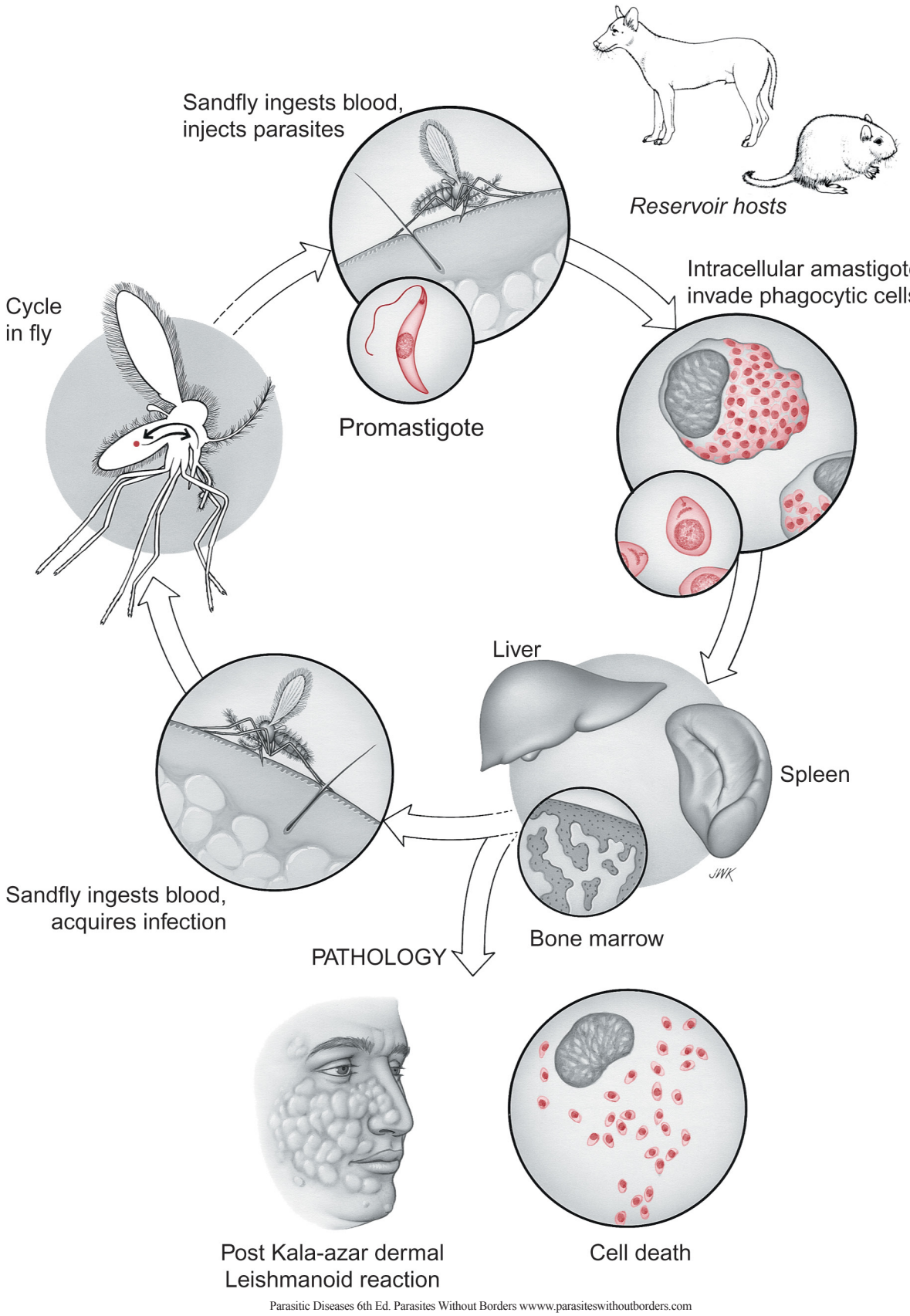


**Figura 5.1**. Hepatoesplenomegalia por infección con *Leishmania donovani.*

Con respecto a la presencia de LV en el Nuevo Mundo, una hipótesis favorece la introducción de la *L. infantum* en el Nuevo Mundo por lo menos hace varios millones de años, ya que se encuentra en una especie nativa de zorro de la remota cuenca amazónica sin causar enfermedad en ese huésped.[14] Este último punto se toma como evidencia para su adaptación a esa especie de zorro huésped con virulencia reducida. Otra opinión favorece su introducción por parte de los españoles hace unos 500 años, durante la época de la colonia.[15,16] En ambos casos, se encuentra en hábitats peri domésticos, infectando perros domésticos y humanos. Además, ocurre en una amplia gama de

# *Leishmania donovani*



entornos naturales, donde infecta una amplia variedad de mamíferos silvestres en áreas de bosques densos, proporcionando amplias oportunidades biológicas para la radiación eventual en numerosas variedades nuevas y quizás incluso nuevas especies. La *L. donovani* no parece estar estrechamente relacionada con ninguna especie de *leishmania* del hemisferio occidental, a pesar que su ADN mini círculo muestra una fuerte homología con especies del Nuevo Mundo.[17]

## Información histórica

La *Leishmania donovani* fue descrita en 1903 por dos médicos, William Leishman y Charles Donovan, quienes trabajaban en lugares separados en la India.[18,19] Leishman era oficial del ejército británico y Donovan sirvió como médico en el Servicio Médico de la India. Ronald Ross, entonces editor del British Medical Journal, revisó sus presentaciones manuscritas separadas, reconoció que habían observado la misma enfermedad y nombró el género y la especie con sus nombres, en reconocimiento a su descubrimiento histórico. En 1908, Charles Nicolle descubrió que también podrían infectarse otros mamíferos, particularmente el perro.[20] C. S. Swaminath y sus colegas, quienes trabajaron en la India en 1942, utilizando voluntarios humanos, mostraron que la infección era transmitida por moscas de arena del género Phlebotomus[21].

Un solo caso, de lo que probablemente fue la leishmaniasis visceral americana (LVA), fue descrito por Lewis. E. Migone en un paciente en Paraguay en 1913. A.M. Cunha y Carlos Chagas lo clasificaron y lo nombraron *Leishmania chagasi* en 1937.[22]

## Ciclo de vida

La infección comienza con la picadura de una mosca infectada (Fig. 2.1). Los promastigotes entran en los tejidos subcutáneos, se

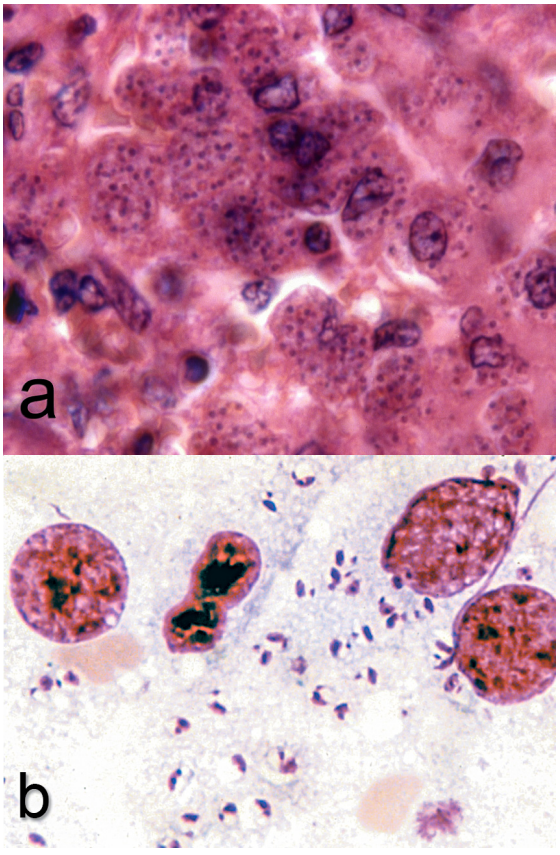



**Figura 5.2a**. Biopsia del hígado positivo para amastigotes de *L. donovani*.

**Figura 5.2b.** Aspiración de médula ósea positiva para amastigotes de *L. donovani*.

adhieren a la matriz extracelular y son finalmente capturados por células dendríticas y macrófagos.[23] Los parásitos se transforman en amastigotes y se dividen, matando a la célula huésped. Los amastigotes liberados circulan o son transportados por células infectadas a nuevas áreas del cuerpo, donde los macrófagos vuelven a infectarse. La capacidad de algunas especies de *Leishmania spp*. para visceralizar, en contraste con aquellas especies restringidas a la piel, pueden relacionarse con la supervivencia del tipo LV a temperaturas corporales más altas.[24] En algunos experimentos con ratones de laboratorio, las células dendríticas aumentan en el tejido linfoide y eventualmente se infectan fuertemente, pero ciertamente parecen estar implicadas en el transporte de los organismos lejos del sitio de la picadura.[23]

El sistema reticuloendotelial completo eventualmente se involucra, comprometiendo la capacidad del huésped para montar un ataque inmune eficaz contra otros microbios invasores. El bazo, el hígado y la médula ósea son los órganos más gravemente afectados (Fig. 5.1). Los amastigotes se han observado en sangre periférica en mayores densidades durante la noche que durante la luz diurna, fenómeno biológico similar al encontrado en la filariasis periódica.[25] Dado que las moscas de arena pican más frecuentemente por la noche, este ritmo diurno hace que la adquisición de parásitos por el vector sea más probable.

El ciclo se completa cuando un ser humano infectado es picado por una mosca de arena no infectada, que ingesta macrófagos que contienen los amastigotes. La duración del ciclo dentro de la mosca es de aproximadamente 10 días. Rara vez, la *L. donovani* se ha transmitido por trasplante de órgano.[26]

La inmunidad depende de las respuestas de Th1 y la respuestas a la pérdida o disminución de Th1 a la *leishmania* puede ser crítica para el desarrollo de las células LV.[27] Células T que producen INF-g, TNF-α e IL-2 activan los macrófagos que matan a los parásitos intracelulares mediante la síntesis de óxido nítrico. A pesar de los altos niveles de IgG e IgE que se generan durante la infección, no hay evidencia que éstos sean funcionales o jueguen un papel significativo en la protección.[29]

## Enfermedad clínica

### Kala-azar (LV del Viejo Mundo)

Aunque no se puede traducir directamente desde el hindi estandarizado moderno, el término "Kalaazar" parece haber derivado originalmente de la palabra indostaní (asamiana) 'kala' que se refiere al negro y 'azar' refiriéndose a la fiebre o a la enfermedad.[30] Kala-azar se traduce tentativamente como "Fiebre negra", debido a la apariencia de la piel del paciente febril al momento máximo de la infección. La mayoría de los casos de Kala-azar tienen un período de incubación de 3-6 meses.[30] Un gran número de pacientes infectados permanecen asintomáticos con frecuencia variable que puede deberse a la virulencia del parásito, la genética del huésped, el estado nutricional y la edad del huésped infectado.[31-34] Cuando la enfermedad se manifiesta, la aparición puede ser gradual o súbita[30]. En la primera, los síntomas iniciales pueden no ser específicos, a menudo relacionados con esplenomegalia, que eventualmente puede ocupar la mayor parte del lado izquierdo del abdomen. El diagnóstico clínico es a menudo fallido, o se descubre por accidente cuando los pacientes presentan otras enfermedades agudas, como una infección respiratoria o gastrointestinal.[35]

La aparición de la enfermedad se acompaña de fiebre alta, que puede ser irregular, a menudo dando lugar a una característica de dos picos diarios. La fiebre es intermitente, disminuyendo días o semanas sólo para regresar, y se asemeja al patrón visto en pacientes que sufren de fiebre ondulante.

El individuo infectado, aunque débil, no se siente necesariamente enfermo y es capaz de soportar episodios de fiebre sin queja, diferenciándose de los individuos con fiebre tifoidea, tuberculosis o malaria. Diagnosticar la enfermedad puede requerir un alto índice de sospecha ya que muchos síntomas son similares a las otras enfermedades febriles comunes en las áreas donde la LV es endémica.[36] La linfadenopatía generalizada, y más tarde, la hepatomegalia eventualmente se desarrollan en diferentes áreas donde se observa LV, el oscurecimiento clásico de la piel asociado con esta enfermedad se observa en frecuencias variables.[37]

La LV es progresiva y el individuo finalmente sufre las consecuencias de un sistema inmune comprometido. Muchas personas mueren con Kala-azar pero por causa de la adquisición de infecciones intercurrentes. La

infección por VIH-1 es notable en la aceleración de la disfunción inmunológica general cuando la co-infección está presente.[38]

A medida que progresa la LV, los pacientes pueden desarrollar anemia, niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia), hepatoesplenomegalia y una caída en Hgb.36 Las altas concentraciones de proteína sérica, cercanas a 10 g/dl, se deben casi exclusivamente a un aumento en la IgG no protectora resultante de una activación policlonal de las células B[29,39]. Los pacientes infectados por VIH/SIDA y LV debido a *L. (L.) donovani* y *L. (L.) infantum* a veces presentan lesiones cutáneas en las que se pueden identificar organismos, además del compromiso del sistema reticuloendotelial.[40,41]

**Kala-azar congénito**

Los bebés nacidos de madres con Kala-azar pueden adquirir la infección en el útero.[42] Los organismos son llevados al feto en desarrollo por macrófagos infectados. La patología y la presentación clínica de la leishmaniasis visceral congénita en recién nacidos es similar a la de adulto.[43]

**Leishmaniasis dérmica post-Kala-azar**

Un número de pacientes tratados desarrollan una erupción cutánea durante seis meses hasta varios años después de la presentación inicial de LV.[12] Esta afección, conocida como leishmaniasis dérmica post-Kala-azar (LDPK), se caracteriza por una erupción cutánea hipo pigmentada o eritematosa que eventualmente se vuelve papular y nodular.[44] Las erupciones cutáneas y las lesiones asociadas son particularmente prominentes en la cara y en las partes superiores del cuerpo, parecidas a lesiones de lepra lepromatosa. Las lesiones están llenas de histocitos que contienen amastigotes y sirven como fuentes de infección para las moscas de arena. Puede presentarse daño neurológico.[45] Entre los pacientes africanos, sólo el 2% de quienes se recuperan desarrollan tales lesiones cutáneas. El contagio en el ojo es también común.[46] La LDPK está fuertemente asociada con un patrón de citoquinas conducido por IL-10 (Th2).[47-49] Los individuos con LDPK son una preocupación significativa en áreas donde la transmisión antropótica es significativa, ya que estos individuos consideran ser distribuidores altamente eficientes de la enfermedad.[12]

La leishmaniasis cutánea atípica también ha sido descrita para infecciones causadas por *L. infantum*; Puede ser una forma de LDPK después de una infección subclínica o una forma de Kala-azar que presenta manifestaciones exclusivamente cutáneas.[50]

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de LV depende del aislamiento del organismo o del uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT).[51-53] La LDPK también puede ser diagnosticada por NAAT.[54] Las muestras para la prueba pueden obtenerse de la médula ósea o de la aspiración esplénica. El procedimiento de alto riesgo de aspiración esplénica se utiliza con menos frecuencia, ya que pueden obtenerse resultados similares con aspiraciones de grandes cantidades de médula ósea y pruebas NAAT. Se pueden enviar muestras de médula ósea o aspiración esplénica para cultivo, evaluación microscópica y NAAT.[55,58] El cultivo de los aspirados de médula ósea es eficaz para identificar los organismos, pero tarda de tres a cuatro días para que los parásitos crezcan a unos números significativos. Los parásitos también se pueden ver en microscopía de material seccionado o en biopsia (Figuras 5.2a, 5.2b). Pruebas adicionales, como el anticuerpo sérico, el antígeno de orina y la prueba de *leishmanina* (LST), ya no se usan rutinariamente. En su lugar, el ensayo por ELISA altamente sensible y altamente específico del antígeno rK39 ya está ampliamente disponible y se usa en muchos contextos.[59, 60] Un simple punto de cuidado de ensayos con

flujo lateral rK39 ahora se utilizan a menudo en muchas áreas endémicas.

## Tratamiento

El tratamiento de elección para VL es la terapia sistémica. La anfotericina B liposomal es actualmente el fármaco de elección para la VL en la India debido a su perfil de seguridad, alta eficacia y el desarrollo de resistencia a otras terapias.[62] La forma liposomal de la anfotericina es mejor tolerada, tiene un perfil de seguridad mejorado, a la anfotericina, y es absorbido por las células fagocíticas que están infectadas por los amastigotes de leishmania.[63]

El estibogluconato de sodio se prefiere para su uso en África oriental para los pacientes con Kala-azar, pero la resistencia limita su uso como una alternativa en la India y debe ser monitoreada en otros lugares.[64,65] El uso continuado de antimoniales depende actualmente de las tasas de resistencia regional (alta en la India) Y el acceso a terapias alternativas.[62] La miltefosina es un agente oral disponible como opción secundaria para el tratamiento sistémico de la LV y otros estudios ayudarán a definir su papel en el tratamiento de la VL infanTIL.[66,67] La miltefosina puede ser una parte importante del tratamiento combinado de corta duración con anfotericina B liposomal, pero se necesitan más estudios.[68] La pentamidina y la sitamaquina (otro agente oral) son alternativas que pueden tener un papel en la terapia de LV. La respuesta a cualquier terapia generalmente se evalúa clínicamente con disminución de la fiebre, tamaño esplénico reducido y aumento de peso.

## Prevención y control

La infección por *L. donovani* y *L. infantum* difieren entre sí en cuanto a la fuente o depósito de la infección. La transmisión de *L. donovani*, es en gran medida antropótica, mientras que los mamíferos como el perro doméstico son una fuente importante de infección para la *L. infantum*. Cochrane en una revisión evaluó como débil la evidencia para la efectividad del control de las moscas de arena en los depósitos de agua haciendo hincapié en la naturaleza descuidada de estas enfermedades. La India ha tenido un éxito limitado en el control de la leishmaniasis visceral, a pesar del progreso contra otras enfermedades olvidadas, tales como el pián, que han sido eliminadas.[69,70] La inestabilidad política, la migración forzada debido a las guerras (principalmente en África y Afganistán) y prolongados períodos de sequía en la India) han desencadenado grandes epidemias recientes de Kala-azar.[5,71] Estas situaciones concentran a la gentes en áreas que favorecen altas tasas de transmisión. La falta de insecticidas, repelentes de insectos y toldillos de cama, así como la falta general de atención adecuada a las necesidades de atención sanitaria en épocas de alto estrés, a menudo permiten que las enfermedades transmitidas por vectores se "abran paso" con los refugiados, y la *Leishmania spp.* no es una excepción.

Los intentos de controlar la transmisión de *L. infantum* mediante el control de su propagación en perros domésticos en toda la cuenca mediterránea han tenido una singular falta de éxito, como es también el caso en toda Centro y Suramérica. La leishmaniosis en perros domésticos y salvajes ha sido identificada recientemente en los Estados Unidos, debido a la *L. infantum*.[72] No se han reportado casos humanos en esta zona del mundo, pero las especies de moscas de arena apropiadas están presentes y tal vez es sólo cuestión de tiempo antes que se produzca un brote humano.

Las investigaciones para desarrollar una vacuna de *leishmania* humana vienen de vieja data con resultados frustrantes por las variables a tener en cuenta, como el estado del huésped, las múltiples especies y nuestra falta de comprensión de lo que constituye la protección inmunológica.[73] Existe una vacuna canina y dado los recientes avances

en el desarrollo de nuevos adyuvantes junto con preparaciones mejoradas de antígeno, puede preveer una esperanza de progreso hacia una vacuna humana.[74] Los esfuerzos de teledetección han identificado la lluvia y la altitud como las dos variables ambientales más importantes en la predicción de brotes de LV en ciertas partes del mundo.[75] Se espera que futuros estudios, se extiendan también a otras partes del mundo, utilizando esta nueva tecnología, y con una aplicación aún mayor de los datos satelitales al control de la leishmaniasis.

Referencias


1. Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar, J.; Boelaert, M., Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* **2007,** *5* (11), 873-82.
2. Dantas-Torres, F., Leishmania infantum versus Leishmania chagasi: do not forget the law of priority. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2006,** *101* (1), 117-8; discussion 118.
3. Dantas-Torres, F., Final comments on an interesting taxonomic dilemma: Leishmania infantum versus Leishmania infantum chagasi. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2006,** *101* (8), 929-30.
4. Ready, P. D., Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clin Epidemiol* **2014,** *6*, 147-54.
5. Berman, J., Recent Developments in Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Current infectious disease reports* **2005,** *7* (1), 33-38.
6. Pastor-Santiago, J. A.; Chavez-Lopez, S.; Guzman-Bracho, C.; Flisser, A.; Olivo-Diaz, A., American visceral leishmaniasis in Chiapas, Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2012,** *86* (1), 108-14.
7. Monroy-Ostria, A.; Hernandez-Montes, O.; Barker, D. C., Aetiology of visceral leishmaniasis in Mexico. *Acta tropica* **2000,** *75* (2), 155-61.
8. Magill, A. J.; Grogl, M.; Gasser, R. A., Jr.; Sun, W.; Oster, C. N., Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* **1993,** *328* (19), 1383-7.
9. Magill, A. J.; Grögl, M.; Gasser, R. A.; Sun, W.; Oster, C. N., Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of Operation Desert Storm. *The New England journal of medicine* **1993,** *328* (19), 1383-7.
10. Maltezou, H. C.; Siafas, C.; Mavrikou, M.; Spyridis, P.; Stavrinadis, C.; Karpathios, T.; Kafetzis, D. A., Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2000,** *31* (5), 1139-43.
11. Haidar, N. A.; Diab, A. B.; El-Sheik, A. M., Visceral Leishmaniasis in children in the Yemen. *Saudi medical journal* **2001,** *22* (6), 516-9.
12. Desjeux, P.; Ghosh, R. S.; Dhalaria, P.; Strub-Wourgaft, N.; Zijlstra, E. E., Report of the Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) Consortium Meeting, New Delhi, India, 27-29 June 2012. *Parasit Vectors* **2013,** *6*, 196.
13. Alvar, J.; Velez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M.; Team, W. H. O. L. C., Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* **2012,** *7* (5), e35671.
14. Lainson, R.; Shaw, J. J.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Despommier, D. D.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., New World Leishmaniasis-The Neotropical Leishmania Species. 2005.
15. Mauricio, I. L.; Howard, M. K.; Stothard, J. R.; Miles, M. A., Genomic diversity in the Leishmania donovani complex. *Parasitology* **1999,** *119 ( Pt 3)*, 237-46.
16. I., J. M. A. M.; Mauricio, I. L., The strange case of Leishmania chagasi. *Parasitol Today* **2000,** *16*, 188-189.
17. Singh, N.; Curran, M. D.; Middleton, D.; Rastogi, A. K., Characterization of kinetoplast DNA minicircles of an Indian isolate of Leishmania donovani. *Acta tropica* **1999,** *73* (3), 313-9.
18. Leishman, W. B., On the possibility of occurrence of trypanosomiasis in India. *BMJ* **1903,** *1*, 1252-1254.
19. Donovan, C., On the possibility of occurrence of trypanosomiasis in India. *BMJ 79* **1903,** *2*

20. Nicolle, C., Nouvelles acquisitions sur kala-azar: cultures: inoculation au chien: etiologie. . *Hebdom Sci* **1908,** *146*, 498-499.
21. Swaminath, C. S.; Shortt, H. E.; Anderson, L. A. P.; J., Transmission of Indian kala-azar to man by the bites of Phlebotomus argentipes. *Ann Brun Indian Res* **1942,** *30*, 473-477.
22. Cunha, A. M.; Chagas, E., Nova especie de protozoario do genero Leishmania pathogenico para o homen. *Leishmania chagasi n spp Nota PreviaHospital Rio de Janerio* **1937,** *11* 3-9.
23. Baldwin, T.; Henri, S.; Curtis, J.; O'Keeffe, M.; Vremec, D.; Shortman, K.; Handman, E., Dendritic cell populations in Leishmania major-infected skin and draining lymph nodes. *Infection and immunity* **2004,** *72* (4), 1991-2001.
24. Callahan, H. L.; Portal, I. F.; Bensinger, S. J.; Grogl, M., Leishmania spp: temperature sensitivity of promastigotes in vitro as a model for tropism in vivo. *Experimental parasitology* **1996,** *84* (3), 400-9.
25. Saran, R.; Sharma, M. C.; Gupta, A. K.; Sinha, S. P.; Kar, S. K., Diurnal periodicity of Leishmania amastigotes in peripheral blood of Indian Kala-azar patients. *Acta tropica* **1997,** *68* (3), 357-60.
26. Hernandez-Perez, J.; Yebra-Bango, M., Visceral Leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* **1999,** *29*, 918-21.
27. Bern, C.; Amann, J.; Haque, R.; Chowdhury, R.; Ali, M.; Kurkjian, K. M.; Vaz, L.; Wagatsuma, Y.; Breiman, R. F.; Secor, W. E.; Maguire, J. H., Loss of leishmanin skin test antigen sensitivity and potency in a longitudinal study of visceral leishmaniasis in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* **2006,** *75* (4), 744-8.
28. Arora, S. K.; Pal, N. S.; Mujtaba, S., Leishmania donovani: identification of novel vaccine candidates using human reactive sera and cell lines. *Experimental parasitology* **2005,** *109* (3), 163-70.
29. Ravindran, R.; Anam, K.; Bairagi, B. C.; Saha, B.; Pramanik, N.; Guha, S. K.; Goswami, R. P.; Banerjee, D.; Ali, N., Characterization of immunoglobulin G and its subclass response to Indian kala-azar infection before and after chemotherapy. *Infection and immunity* **2004,** *72* (2), 863-70.
30. Herwaldt, B. L., Leishmaniasis. *Lancet (London, England)* **1999,** *354* (9185), 1191-9.
31. Singh, O. P.; Hasker, E.; Sacks, D.; Boelaert, M.; Sundar, S., Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. *Clin Infect Dis* **2014,** *58* (10), 1424-9.
32. Das, S.; Matlashewski, G.; Bhunia, G. S.; Kesari, S.; Das, P., Asymptomatic Leishmania infections in northern India: a threat for the elimination programme? *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2014,** *108* (11), 679-84.
33. Clemente, W. T.; Rabello, A.; Faria, L. C.; Peruhype-Magalhaes, V.; Gomes, L. I.; da Silva, T. A.; Nunes, R. V.; Iodith, J. B.; Protil, K. Z.; Fernandes, H. R.; Cortes, J. R.; Lima, S. S.; Lima, A. S.; Romanelli, R. M., High prevalence of asymptomatic Leishmania spp. infection among liver transplant recipients and donors from an endemic area of Brazil. *Am J Transplant* **2014,** *14* (1), 96-101.
34. Picado, A.; Ostyn, B.; Singh, S. P.; Uranw, S.; Hasker, E.; Rijal, S.; Sundar, S.; Boelaert, M.; Chappuis, F., Risk factors for visceral leishmaniasis and asymptomatic Leishmania donovani infection in India and Nepal. *PLoS One* **2014,** *9* (1), e87641.
35. Badaro, R.; Jones, T. C.; Carvalho, E. M.; Sampaio, D.; Reed, S. G.; Barral, A.; Teixeira, R.; Johnson, W. D., New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *The Journal of infectious diseases* **1986,** *154* (6), 1003-11.
36. Tanoli, Z. M.; Rai, M. E.; Gandapur, A. S., Clinical presentation and management of visceral leishmaniasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **2005,** *17* (4), 51-3.
37. Seaman, J.; Mercer, A. J.; Sondorp, H. E.; Herwaldt, B. L., Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med* **1996,** *124* (7), 664-72.
38. Ritmeijer, K.; Veeken, H.; Melaku, Y.; Leal, G.; Amsalu, R.; Seaman, J.; Davidson, R. N., Ethiopian visceral leishmaniasis: generic and proprietary sodium stibogluconate are equivalent; HIV co-infected patients have a poor outcome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **2001,** *95* (6), 668-72.
39. Galvao-Castro, B.; Sa Ferreira, J. A.; Marzochi, K. F.; Marzochi, M. C.; Coutinho, S. G.; Lambert,

P. H., Polyclonal B cell activation, circulating immune complexes and autoimmunity in human american visceral leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* **1984,** *56* (1), 58-66.
40. Alvar, J.; Cañavate, C.; Gutiérrez-Solar, B.; Jiménez, M.; Laguna, F.; López-Vélez, R.; Molina, R.; Moreno, J., Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clinical microbiology reviews* **1997,** *10* (2), 298-319.
41. Agostoni, C.; Dorigoni, N.; Malfitano, A.; Caggese, L.; Marchetti, G.; Corona, S.; Gatti, S.; Scaglia, M., Mediterranean leishmaniasis in HIV-infected patients: epidemiological, clinical, and diagnostic features of 22 cases. *Infection* **1998,** *26* (2), 93-9.
42. Eltoum, I. A.; Zijlstra, E. E.; Ali, M. S.; Ghalib, H. W.; Satti, M. M.; Eltoum, B.; el-Hassan, A. M., Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *46* (1), 57-62.
43. Meinecke, C. K.; Schottelius, J.; Oskam, L.; Fleischer, B., Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* **1999,** *104* (5), e65.
44. Beena, K. R.; Ramesh, V.; Mukherjee, A., Identification of parasite antigen, correlation of parasite density and inflammation in skin lesions of post kala-azar dermal leishmaniasis. *Journal of cutaneous pathology* **2003,** *30* (10), 616-20.
45. Khandpur, S.; Ramam, M.; Sharma, V. K.; Salotra, P.; Singh, M. K.; Malhotra, A., Nerve involvement in Indian post kala-azar dermal leishmaniasis. *Acta dermato-venereologica* **2004,** *84* (3), 245-6.
46. el Hassan, A. M.; Khalil, E. A.; el Sheikh, E. A.; Zijlstra, E. E.; Osman, A.; Ibrahim, M. E., Post kala-azar ocular leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1998,** *92* (2), 177-9.
47. Gasim, S.; Elhassan, A. M.; Khalil, E. A.; Ismail, A.; Kadaru, A. M.; Kharazmi, A.; Theander, T. G., High levels of plasma IL-10 and expression of IL-10 by keratinocytes during visceral leishmaniasis predict subsequent development of post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Clinical and experimental immunology* **1998,** *111* (1), 64-9.
48. Kharazmi, A.; Kemp, K.; Ismail, A.; Gasim, S.; Gaafar, A.; Kurtzhals, J. A.; El Hassan, A. M.; Theander, T. G.; Kemp, M., T-cell response in human leishmaniasis. *Immunology letters* **1999,** *65* (1-2), 105-8.
49. Atta, A. M.; D'Oliveira; Correa, J.; Atta, M. L.; Almeida, R. P.; Carvalho, E. M., Anti-leishmanial IgE antibodies: a marker of active disease in visceral leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (3), 426-30.
50. Ponec, J.; Földes, O.; Lichardus, B., Failure to demonstrate natriuretic activity in the posterior pituitary after immunoneutralization of the vasopressin content. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* **1991,** *23* (10), 473-5.
51. Andresen, K.; Gasim, S.; Elhassan, A. M.; Khalil, E. A.; Barker, D. C.; Theander, T. G.; Kharazmi, A., Diagnosis of visceral leishmaniasis by the polymerase chain reaction using blood, bone marrow and lymph node samples from patients from the Sudan. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **1997,** *2* (5), 440-4.
52. Minodier, P.; Piarroux, R.; Garnier, J. M.; Unal, D.; Perrimond, H.; Dumon, H., Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *The Pediatric infectious disease journal* **1998,** *17* (8), 701-4.
53. Sinha, P. K.; Pandey, K.; Bhattacharya, S. K., Diagnosis & management of leishmania/HIV co-infection. *The Indian journal of medical research* **2005,** *121* (4), 407-14.
54. Osman, O. F.; Oskam, L.; Kroon, N. C.; Schoone, G. J.; Khalil, E. T.; El-Hassan, A. M.; Zijlstra, E. E.; Kager, P. A., Use of PCR for diagnosis of post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Journal of clinical microbiology* **1998,** *36* (6), 1621-4.
55. da Silva, M. R.; Stewart, J. M.; Costa, C. H., Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* **2005,** *72* (6), 811-4.
56. Lightner, L. K.; Chulay, J. D.; Bryceson, A. D., Comparison of microscopy and culture in the detection of Leishmania donovani from splenic aspirates. *Am J Trop Med Hyg* **1983,** *32* (2), 296-9.
57. Chulay, J. D.; Bryceson, A. D., Quantitation of amastigotes of Leishmania donovani in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* **1983,** *32* (3), 475-

9.
58. Mbui, J.; Wasunna, M.; Martin, K., A simple and inexpensive medium for culture of splenic aspirates in visceral leishmaniasis. *East Afr Med J* **1999,** *76* (6), 358.
59. Quinnell, R. J.; Carson, C.; Reithinger, R.; Garcez, L. M.; Courtenay, O., Evaluation of rK39 rapid diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis: longitudinal study and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (1), e1992.
60. Cunningham, J.; Hasker, E.; Das, P.; El Safi, S.; Goto, H.; Mondal, D.; Mbuchi, M.; Mukhtar, M.; Rabello, A.; Rijal, S.; Sundar, S.; Wasunna, M.; Adams, E.; Menten, J.; Peeling, R.; Boelaert, M.; Network, W. T. V. L. L., A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* **2012,** *55* (10), 1312-9.
61. Boelaert, M.; Verdonck, K.; Menten, J.; Sunyoto, T.; van Griensven, J.; Chappuis, F.; Rijal, S., Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2014,** *6*, CD009135.
62. Freitas-Junior, L. H.; Chatelain, E.; Kim, H. A.; Siqueira-Neto, J. L., Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* **2012,** *2*, 11-9.
63. Torchilin, V. P., Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* **2005,** *4* (2), 145-60.
64. Karki, P.; Koirala, S.; Parija, S. C.; Hansdak, S. G.; Das, M. L., A thirty day course of sodium stibogluconate for treatment of Kala-azar in Nepal. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **1998,** *29* (1), 154-8.
65. Lira, R.; Sundar, S.; Makharia, A.; Kenney, R.; Gam, A.; Saraiva, E.; Sacks, D., Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of Leishmania donovani. *The Journal of infectious diseases* **1999,** *180* (2), 564-7.
66. World Health, O., Control of the leishmaniases. *World Health Organ Tech Rep Ser* **2010,** (949), xii-xiii, 1-186, back cover.
67. Bhattacharya, S. K.; Jha, T. K.; Sundar, S.; Thakur, C. P.; Engel, J.; Sindermann, H.; Junge, K.; Karbwang, J.; Bryceson, A. D. M.; Berman, J. D., Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2004,** *38* (2), 217-21.
68. Omollo, R.; Alexander, N.; Edwards, T.; Khalil, E. A.; Younis, B. M.; Abuzaid, A. A.; Wasunna, M.; Njoroge, N.; Kinoti, D.; Kirigi, G.; Dorlo, T. P.; Ellis, S.; Balasegaram, M.; Musa, A. M., Safety and efficacy of miltefosine alone and in combination with sodium stibogluconate and liposomal amphotericin B for the treatment of primary visceral leishmaniasis in East Africa: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2011,** *12*, 166.
69. Gonzalez, U.; Pinart, M.; Sinclair, D.; Firooz, A.; Enk, C.; Velez, I. D.; Esterhuizen, T. M.; Tristan, M.; Alvar, J., Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* **2015,** *8*, CD008736.
70. Gurunath, U.; Joshi, R.; Agrawal, A.; Shah, V., An overview of visceral leishmaniasis elimination program in India: a picture imperfect. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2014,** *12* (8), 929-35.
71. WHO: http://www.who.int/csr/don/_05_22/en/index.html. 2002.
72. Alvar, J.; Cañavate, C.; Molina, R.; Moreno, J.; Nieto, J., Canine leishmaniasis. *Advances in parasitology* **2004,** *57*, 1-88.
73. Coler, R. N.; Reed, S. G., Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends in parasitology* **2005,** *21* (5), 244-9.
74. Jain, K.; Jain, N. K., Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *J Immunol Methods* **2015,** *422*, 1-12.
75. Elnaiem, D.-E. A.; Schorscher, J.; Bendall, A.; Obsomer, V.; Osman, M. E.; Mekkawi, A. M.; Connor, S. J.; Ashford, R. W.; Thomson, M. C., Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2003,** *68* (1), 10-7.

## 6. Tripanosomiasis africana

***Trypanosoma brucei gambiense***
(Dutton 1902)

***Trypanosoma brucei rhodesiense***
(Stephens y Fantham 1910)

### Introducción

La enfermedad africana del sueño o la tripanosomiasis africana humana (TAH) son dos enfermedades similares pero distintas por ser causadas por los dos diferentes protozoarios flagelados por vectores, *Trypanosoma brucei gambiense* (Trypanosomiasis de África Occidental) y *T. b. Rhodesiense* (tripanosomiasis del África Oriental) que son capaces de vivir en la sangre de los mamíferos. Ambos tipos de tripanosomiasis africana humana se propagan por la picadura de la mosca tse tse. La enfermedad del sueño del oeste y este africanos se restringe al África. Alrededor de 60 millones de personas corren el riesgo de sufrir tripanosomiasis africana humana basándose en el rango de los vectores de la mosca tse tse.[1,2] Se han producido varios brotes importantes debido principalmente a la migración forzada causada por disturbios civiles que condujeron al derrumbe de las medidas de control contra el vector, pero el número total de casos cada año parece estar disminuyendo con la implementación de programas de control de vectores efectivos.[3] La *T. brucei* y especies relacionadas forman parte de un grupo más grande de organismos caracterizados por la presencia de un kinetoplasto (una mitocondria primitiva), y son miembros de los kinetoplastidae (por ejemplo*, Leishmania spp*., *Trypanosoma. Cruzi).*

Las moscas tse tse del género Glossina transmiten tripanosomas a lo largo de una amplia región de África ecuatorial, ecológicamente restringida a los límites del desierto del Sahara al norte y las regiones templadas secas al sur del ecuador. La *T. b. Gambiense* se encuentra principalmente en los países de África occidental y central, Camerún, Benin, Gabón, Ghana, Guinea, Costa de Marfil, Liberia, Nigeria, Senegal, Gambia, Uganda y la República Democrática del Congo. La *T. b. Rhodesiense* se produce principalmente en Burundi, Botsuana, Congo, Etiopía, Kenia, Mozambique, Ruanda, Sudán, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue. En general, la *T. b. Gambiense* y la *T. b. Rhodesiense* se encuentran en diferentes áreas geográficas excepto en Uganda donde ambas formas están presentes.

En África Occidental, el cerdo doméstico es considerado el huésped reservorio más importante para la *T. b. Gambiense*.[4] Por el contrario, muchas especies de animales salvajes y ganado doméstico de África oriental son reservorios para la *T. b. Rhodesiense*. Se han producido casos de enfermedad del sueño de África oriental en viajeros que entraron en parques de caza en estas áreas para ver animales salvajes grandes.[5,6] La tripanosomiasis es también un serio problema en animales domésticos importados al África procedentes de Europa. Además, muchas especies de los tripanosomas relacionados con las personas infectadas causan enfermedades graves en el ganado.[7,8] El genoma de Trypanosoma brucei

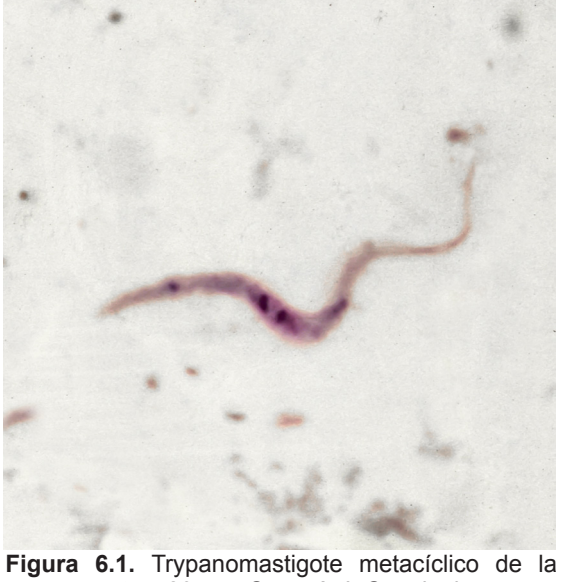
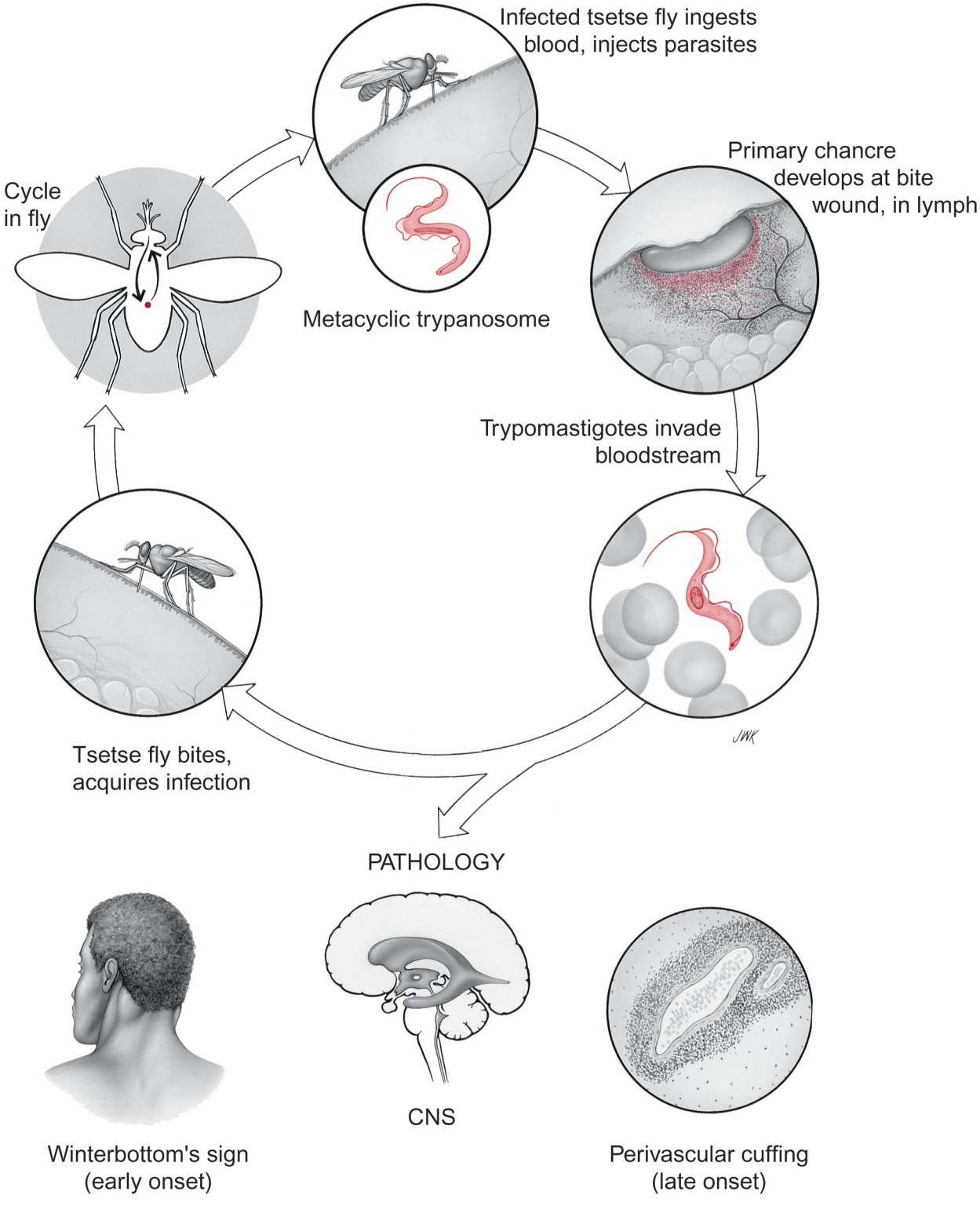


**Figura 6.1.** Trypanomastigote metacíclico de la mosca tse tse. 20 µm. Cortesía I. Cunningham

# *Trypanosoma brucei gambiense and T. b. rhodesiense*



ha sido determinado.[9,10]

## Información histórica

La enfermedad del sueño se conocía en Europa desde los años 1700, cuando John Atkins publicó sus observaciones sobre la enfermedad.[11] En 1895, David Bruce describió la enfermedad y su agente causal mostrando que la nagana, una enfermedad del ganado, fue causada por tripanosomas y que las moscas tse tse eran los vectores.[12] En 1902, Robert Forde, que trabajaba en África Occidental, describió una condición clínica en humanos similar a la del ganado bovino causada por la *T. b. Gambiense*.[13] En 1910, John Stephens y Harold Fantham aislaron y describieron la *T. b. Rhodesiense* de los casos humanos en África oriental.[14] Los dos organismos son morfológicamente idénticos. Allan Kinghorn y Warrington Yorke, en 1912, demostraron que la *T. b. Rhodesiense* podría transmitirse de los seres humanos a los animales por las moscas tse tse.[15] También concluyeron que los animales de caza, como el antílope de agua, el kongoni, el impala y el facocero, podrían servir como huéspedes para el tripanosoma de África oriental.

## Ciclo de vida

Las características biológicas de las dos subespecies son muy similares. Los tripanosomas africanos viven extracelularmente, tanto en el huésped mamífero como en el insecto.[16] La forma del torrente sanguíneo mide de 15 a 40 µm de longitud (Fig. 6.1).

**Figura 6.2.** Mosca tse tse alimentándose de sangre.

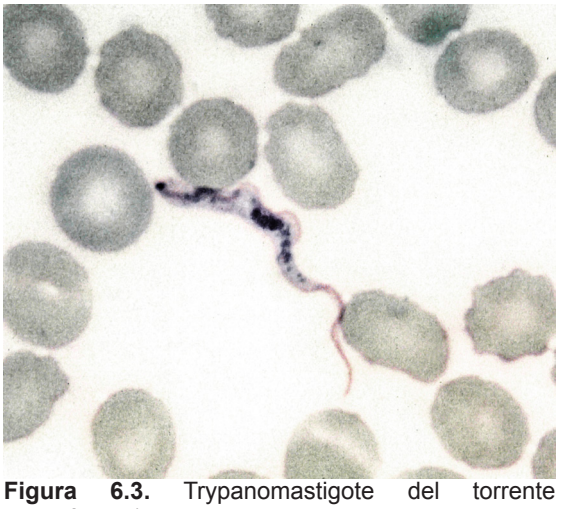


**Figura 6.3.** Trypanomastigote del torrente sanguíneo. 15 µm.

El huésped humano adquiere el organismo cuando la etapa metacíclica es inyectada intradérmicamente por la picadura de una mosca tse tse infectada (figura 6.2). Los organismos se transforman inmediatamente en forma de tripomastigotes de la corriente sanguínea (formas largas y esbeltas) (Fig. 6.3), y se dividen por fisión binaria en los espacios intersticiales en el sitio de la picadura. Como resultado de los ciclos de reproducción repetidos, se produce acumulación de desechos metabólicos y de desechos celulares, lo que lleva a una necrosis extensa y a la formación de un chancro suave e indoloro en el sitio de la picadura de la mosca tse tse que depende de una respuesta de células T huésped.[17] La reproducción continúa en la sangre, resultando en millones de nuevos tripomastigotes. Durante este tiempo, se comportan como anaerobios, procesando glucosa. Los tripanosomas tienen varias inclusiones intracelulares; el kinetoplastmitochondrion[18], el glucosoma[19-21] y un agregado multiproteínas llamado editosoma[22]. Uno de sus rasgos inusuales es que todo el ADN de la mitocondria, que puede llegar a representar hasta el 25% del ADN celular total, está localizado en el kinetoplast, adyacente al bolsillo flagelar. El ADN de kinetoplast o kDNA existe en dos formas; mini círculos y maxi círculos. El ADN del mini círculo codifica los ARN de

guía que dirigen la edición extensiva de transcripciones de ARN después de la transcripción.[23-25] El ADN del círculo máximo contiene secuencias que, cuando se corrigen, dirigen la traslación de proteínas mitocondriales.[26, 27]

En el huésped vertebrado, los tripanosomas dependen enteramente de la glucosa para obtener energía y son muy aeróbicos, a pesar del hecho que el mitochondrion cinetoplasto carece completamente de citocromos. En cambio, el consumo de oxígeno mitocondrial se basa en una oxidasa alternativa que no produce ATP. El parásito desarrolla una cadena citocromática convencional y un ciclo TCA en el vector.[28]

La superficie del tripanosoma tiene numerosas proteínas de transporte asociadas a la membrana para obtener bases de ácido nucleico, glucosa y otros nutrientes de pequeño peso molecular.[29,30,31] Estas proteínas esenciales están protegidas por la interferencia alostérica proporcionada por las proteínas de la capa de la glicoproteína de superficie variante (GSV).[32]

El tripomastigote entra en el torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos y se divide aún más, produciendo una parasitemia patente. El número de parásitos en la sangre varía con el estadio de la enfermedad y si la infección es con *T. b. gambiense* (Trypanosomiasis de África Occidental) o *T. b. Rhodesiense* (Tripanosomiasis de África Oriental). Temprano en la infección con *T. b. Rhodesiense* puede haber suficientes parásitos en la sangre que pueden ser detectados en frotis de sangre gruesa. Los frotis de sangre suelen ser negativos en todas las etapas de la infección con *T. b. Gambiense* debido a un menor nivel de parásitos en la sangre. En algún momento, los tripanosomas ingresan al sistema nervioso central, pero permanecen extracelulares, con graves consecuencias patológicas para los seres humanos. Algunos parásitos se transforman en la forma corta y gruesa que no se divide, que tienen una bioquímica similar a la de la forma larga y esbelta y la forma que se encuentran en el vector de insectos.

Tanto las moscas tse tse masculinas como las femeninas se infectan con ingestas de sangre de un huésped infectado.[34] Estas formas cortas y gruesas están pre adaptadas al vector, teniendo una mitocondria bien desarrollada con un ciclo parcial de TCA (ciclo del ácido tricarboxílico). La meiosis se produce en los parásitos inmediatamente después de ser ingeridos por el vector.[35] Los tripanosomas se convierten en tripomastigotes procíclicos en el intestino medio de la mosca y continúan dividiéndose durante aproximadamente 10 días. Aquí obtienen un sistema de citocromo completamente funcional y un ciclo de TCA. Cuando los ciclos de división se completan, los organismos migran a las glándulas salivales, y se transforman en epimastigotes. Esta forma, a su vez, se divide y se transforma aún más en la etapa metacíclica del tripanosoma, y es infecciosa para los seres humanos y los huéspedes del reservorio. El ciclo del insecto tarda entre 25 y 50 días, dependiendo de las especies de mosca tse tse, de la cepa del tripanosoma y de la temperatura ambiente.[34] Si la mosca tse tse ingiere más de una cepa de tripanosoma, existe la posibilidad de intercambio genético entre dos cepas, generando un aumento en la diversidad genética.[36]

El vector permanece infectado de por vida (2-3 meses para las hembras). Las moscas tse tse inyectan más de 40.000 tripanosomas metacíclicos cada vez que se alimentan. La

**Figura 6.4.** Impala, uno de los muchos receptores para *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

dosis infecciosa mínima para la mayoría de los huéspedes es de 300-500 organismos, aunque animales experimentales han sido infectados con un sólo organismo.

La infección también puede ser adquirida al comer carne cruda de un animal infectado.[37] En África oriental, este modo de transmisión puede ser importante para mantener el ciclo en algunos huéspedes del reservorio, como leones, guepardos, leopardos, hienas y perros salvajes.

## Patogenia Celular y Molecular

Los tripanosomas africanos han coexistido en forma equilibrada con los huéspedes no humanos, ya que ninguno de los animales silvestres nativos de África oriental parecen estar seriamente afectados por este parásito (Figura 6.4) .En contraste, los seres humanos y los numerosos mamíferos introducidos al África, procedentes de Europa, como las razas de ganado no africanas, sufren todas las consecuencias patológicas de la infección de este grupo de hemoflagelados. Los tripanosomas africanos han desarrollado varias estrategias moleculares que les permiten evitar la eliminación del huésped mamífero; variando la antigenicidad de su capa proteica superficial, la destrucción del complemento y la capacidad de sobrevivir en niveles elevados de IFN-γ.[38,39] Todos los mamíferos infectados producen anticuerpos contra un antígeno asociado a la membrana del tripanosoma denominado glicoproteína de superficie variante (VSG).[40] Los anticuerpos IgG específicos destruyen todos los organismos clonales que comparten la misma proteína superficial (por ejemplo, VSG-1) por aglutinación y lisis. Sin embargo, unos pocos tripanosomas pueden producir una segunda variedad de proteína de superficie (por ejemplo, VSG-2), con una firma antigénica completamente diferente, además de la original. Si algunos de estos organismos vierten VSG-1 antes de encontrar anticuerpos contra él y continúan sintetizando exclusivamente VSG-2, escapan a la lisis y reemplazan a los que fueron destruidos.[41,42] Se presenta un segundo anticuerpo IgG con especificidad para VSG-2, matando a todos los parásitos VSG-2 pero seleccionando para los organismos VSG-3, y así sucesivamente. Esta batalla antígeno-anticuerpo entre el parásito y el huésped continúa, hasta que el individuo infectado es superado por agotamiento debido al agotamiento de la glucosa y la acumulación de desechos metabólicos del parásito (Figura 6.5).

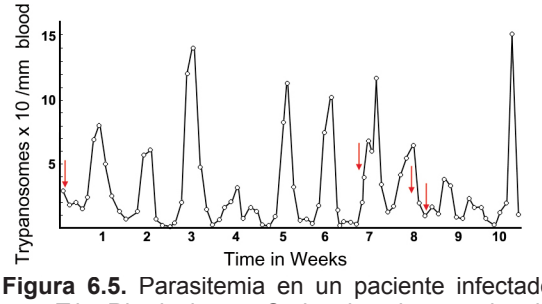



**Figura 6.5.** Parasitemia en un paciente infectado con *T.b. Rhodesiense*. Cada pico de parasitemia representa una nueva variante antigénica. Las flechas indican los intentos de quimioterapia. En última instancia, el paciente murió de infección masiva.

La variación antigénica depende del empate de ARNm codificados por genes que han sido reordenados, duplicados y expresados en un sitio único en el genoma.[43,44] En modelos animales experimentales, el repertorio de variantes antigénicas de los tripomastigotes sanguíneos es grande, en estimados cientos. En la enfermedad humana, el número máximo de VSG que se pueden producir permanece desconocido, aunque el genoma codifica alrededor de 1.000. La variación antigénica es una de las razones por las que el desarrollo de la vacuna contra este patógeno no ha progresado.[45]

Además de la variación antigénica, ciertos genotipos de tripanosomas tienen la capacidad de sobrevivir en presencia de altos niveles de IFN-γ mientras que otros genotipos tienen la capacidad de evitar la destrucción mediada por el complemento.[38] En algunos casos, los pacientes están infectados con múltiples

**Figura 6.6.** Puño perivascular alrededor de la vena en el cerebro del paciente que murió de enfermedad del sueño.

genotipos que muestran múltiples mecanismos de evasión inmune.[46]

## Neuropatología

Los tripanosomas permanecen en el torrente sanguíneo y en los ganglios linfáticos durante el período de infección, que puede durar de semanas a años, dependiendo de la subespecie del parásito y de las niveles inmunológicas del individuo infectado. Todos los ganglios se agrandan, donde la ampliación de los ganglios cervicales posteriores es la más notable.[47] Esta ampliación del ganglio linfático cervical se conoce como "signo de Winterbottom". La invasión del sistema nervioso central induce una condición letárgica que conduce al coma y a la muerte.[48] Los organismos entran en el sistema nervioso central mucho antes en la infección con *T. b. Rhodesiense* que con *T. b. Gambiense*. La reproducción del parásito en el LCR provoca leptomeningitis, edema cerebral y encefalopatía.[49] La inflamación irregulada es el principal correlacionado patológico, con un puño perivascular que consiste en infiltrados de células gliales, linfocitos y células plasmáticas (Fig. 6.6). Los astrocitos son inducidos a liberar la prostaglandina D2 (PGD2), una molécula reguladora del sueño.[50] Las interleucinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF-β) se producen tempranamente en la infección, pero pierden su eficacia durante la fase crónica y tardía.[51]

## Enfermedad Clínica

La enfermedad causada por las dos especies de tripanosomas, aunque ambas denominadas enfermedad del sueño africana, son muy diferentes en muchos aspectos. La infección progresa rápidamente hacia la enfermedad con *T. b. Rhodesiense*, con un período de incubación de sólo 2-3 semanas, y un desarrollo de varias semanas. La afectación del sistema nervioso central ocurre unas 3-4 semanas después de la infección. En contraste, *T. b. Gambiense* tiene un período de incubación de varias semanas a meses, y puede no comprometer el cerebro durante meses o incluso años. Los europeos expuestos a *T. b. Gambiense* tienden a presentarse con un desarrollo progresivo más rápido que indica algún grado de tolerancia en las poblaciones africanas.[52] Ambas formas de la enfermedad del sueño se caracterizan por dos etapas definidas. La etapa temprana, se conoce como etapa hemolinfática y una etapa tardía, se conoce como etapa del SNC. Durante la etapa inicial hay fiebre intermitente, malestar y dolor en las articulaciones que probablemente se correlaciona con olas de parasitemia. Es durante este tiempo que se produce un agrandamiento generalizado de los ganglios linfáticos y puede ocurrir hepatoesplenomegalia.[53] Esta etapa temprana dura en promedio 3 años con *T. b. Gambiense* y

**Figura 6.7.** Chancro debido a infección temprana con *T. b. Gambiense* Cortesía de la OMS.

durante meses con *T. b. Rhodesiense*.[54]

Un chancro grande, indoloro (Fig. 6.7), que contiene los organismos que se dividen, suele desarrollarse en el sitio de la picadura dentro de 2-5 días y posteriormente se cura.[17] El chancro se describe más a menudo en *T. b. Gambiense* que en *T. Rhodesiense*, pero puede haber sesgo de recuerdo basado en el tiempo pasado hasta el diagnóstico o una diferencia en la reacción en el sitio de la mosca tse tse debido a las diferencias en la respuesta del huésped provocado por los dos tripanosomas. La fiebre intermitente coincide con los organismos que entran en el torrente sanguíneo. Algunos pacientes desarrollan erupción, prurito generalizado, pérdida de peso e hinchazón facial.[55] El signo de Winterbottom es característico pero no siempre presente.[47] El Dr. Thomas Masterman Winterbottom fue un médico y abolicionista inglés que viajó a la colonia de la Sierra Leone Company y pasó 4 años en África. Al regresar a Inglaterra para hacerse cargo de la práctica médica de su padre, el Dr. Winterbottom publicó una descripción de las enfermedades que había visto, incluyendo la tripanosomiasis de África Occidental y observó que los comerciantes de esclavos evitaban tomar esclavos con este hallazgo físico.

Cuando los tripanosomas invaden el sistema nervioso central, los pacientes experimentan dolor de cabeza severo, rigidez del cuello, períodos de insomnio y depresión. Las convulsiones focales, los temblores y las parálisis también son comunes. Eventualmente caen en coma, y el paciente muere, usualmente de causas asociadas como neumonía, o sepsis.

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo depende de la búsqueda de los organismos en los frotis de sangre de Wright o Giemsastained, los aspirados de los ganglios linfáticos, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o los aspirados tomados en el borde de los chancros (Figura 6.3). Los cultivos son más sensibles que los frotis, ya que los frotis gruesos no detectan un gran porcentaje de infecciones.[57] Un número de programas de detección en áreas endémicas se basan en una prueba serológica inicial realizada mediante una tabla de prueba de aglutinación para tripanosomiasis (CATT).[58,59] Las pruebas de detección de antígenos no se emplean habitualmente debido a preocupaciones acerca de la especificidad con las pruebas actualmente disponibles.[60] Las pruebas moleculares son otro enfoque que se ha desarrollado, pero este enfoque todavía no se utiliza ampliamente en las áreas endémicas.[61,62] Dado que los parásitos a menudo están presentes sólo en bajas concentraciones, incluso en un paciente que se muere de la enfermedad, se han empleado técnicas para mejorar la sensibilidad del diagnóstico como el examen de la capa leucocitaria y el sedimento por centrifugación del LCR.[63]

El examen del LCR es obligatorio en la evaluación diagnóstica de la tripanosomiasis y un CBC≥ 5 células/uL se considera indicativo de la afectación del SNC.[64,65] Las células plasmáticas grandes que contienen inclusiones eosinofílicas, células Mott, son poco frecuentes pero características y probablemente

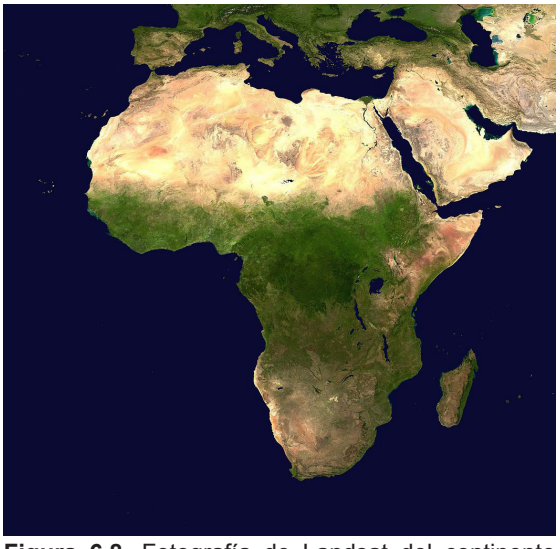


**Figura 6.8.** Fotografía de Landsat del continente africano, coloreado para demostrar la vegetación (en marrón). Foto, NASA.

representan células con grandes cantidades de IgM que no pueden secregar.[66,67] La determinación de la afectación del SNC es importante, ya que esto guiará la elección del tratamiento apropiado.

La historia del viaje al área endémica, recordando una picadura dolorosa de la mosca, y la presencia de un chancro pueden llevar al clínico al diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye la sífilis, la leishmaniasis y la malaria. La detección de parásitos de la malaria en la sangre de un paciente con tripanosomiasis puede darse dada la superposición geográfica de los dos parásitos, sin embargo esto no debe inducir a error al clínico, desviando su atención del diagnóstico de la tripanosomiasis.

## Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad del sueño depende del tipo de tripanosoma y de la etapa de la enfermedad.[68] La determinación de la fase clínica de la enfermedad es crítica para la selección del tratamiento apropiado para la tripanosomiasis de África Oriental y África Occidental; estadio temprano o hemolinfático, estadio tardío o encefalítico, y de la especie de tripanosoma.[69]

Para el tratamiento de la enfermedad del sueño de África Occidental, la infección por *T. brucei gambiense*, la terapia actualmente recomendada para la infección en estadio temprano es con IV o IM pentamidina.[70] La Suramina es también un tratamiento de primera línea para la enfermedad del sueño de África Oriental Una terapia alternativa para la fase hemolinfática temprana con la infección con *T. brucei gambiense* es la suramina, que de igual eficacia a la pentamidina.[70] La suramina se ha asociado con una reacción de hipersensibilidad, por lo que debe administrarse una dosis de prueba antes de iniciar el tratamiento con este agente.[71] En la fase hemolinfática temprana, la suramina es el agente terapéutico preferido.[72,73] La suramina sólo puede utilizarse en las primeras etapas de la infección, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Existe una diferencia significativamente mayor en las recomendaciones para el tratamiento de la infección tardía o encefalítica en estadios para estos dos protozoarios. Para la tripanosomiasis de África occidental, se recomienda la infección por *T. brucei gambiense*, la terapia combinada con eflornitina y nifurtimox o la monoterapia con eflornitina.[74] Para la tripanosomiasis africana oriental, la infección por *T. brucei rhodesiense*, el melarsoprol es el tratamiento de elección. Lamentablemente, el melarsoprol es el único fármaco eficaz para el tratamiento de *T. brucei rhodesiense* con afectación del SNC, y este fármaco tóxico se asocia con encefalopatía en aproximadamente el 3% de los casos.[75] La eflornitina, aunque una terapia eficaz para la fase tardía con infección por *T. brucei gambiense*, no es una terapia eficaz para la infección con *T. brucei rhodesiense*.[76]

## Prevención y control

Anteriormente, los períodos de agitación política en diferentes partes de África resultaron en aumentos dramáticos en los casos humanos de enfermedad del sueño.[77] Un informe de la OMS de 2005 indicó al menos 450.000 nuevos casos en sólo ese año, mientras que antes de 1995 la estimación era menos de 70.000.[2] La acción militar y los disturbios civiles en el Sudán, Etiopía, Sierra Leona, Congo y Liberia han sido responsables de la migración forzada de millones de personas, lo que los coloca en alto riesgo debido a una serie de infecciones parasitarias. Los programas de control de la mosca tse tse también se ven comprometidos en estas mismas regiones debido a la inestabilidad política y económica, exacerbando una situación ya insoluble. *T. brucei gambiense* puede no depender completamente de las picaduras de mosca tse tse y están emer-

giendo en reservorios humanos latentes y reactivación bajo estas condiciones de estrés, que pueden jugar un papel en los brotes.[78] Además de toda esta agitación, el VIH/SIDA ha complicado la imagen, añadiendo nuevas dimensiones al problema general del control de la enfermedad. Los limitados recursos de los países vecinos con zonas conflictivas no pueden mantenerse a la altura de la necesidad de control de vectores, debido a la gran afluencia de refugiados. Las moscas tse tse y los mosquitos no respetan fronteras políticas y prosperan en ciertos ambientes perturbados.[79]

El trabajo con vacunas basadas en antígenos VSG no ha progresado, sin embargo, existen varias investigaciones activas para comprender mejor la respuesta inmune y lo que constituye protección contra la tripanosomiasis.[80,82] Otros antígenos proteicos, en particular los transportadores en la membrana de la bolsa flagelar y la tubulina son prometedores.[83] Las pruebas diagnósticas, aparte de la microscopía, ayudarían en el diagnóstico temprano del paciente y los esfuerzos de control particularmente cuando hay números bajos del parásito y en infecciones latentes.

Referencias


1. Simarro, P. P.; Cecchi, G.; Paone, M.; Franco, J. R.; Diarra, A.; Ruiz, J. A.; Fevre, E. M.; Courtin, F.; Mattioli, R. C.; Jannin, J. G., The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *Int J Health Geogr* **2010,** *9*, 57.
2. World Health Organization estimates for 2005. http://www.who.org. **2005**.
3. Simarro, P. P.; Diarra, A.; Ruiz Postigo, J. A.; Franco, J. R.; Jannin, J. G., The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (2), e1007.
4. Schares, G.; Mehlitz, D., Sleeping sickness in Zaire: a nested polymerase chain reaction improves the identification of Trypanosoma (Trypanozoon) brucei gambiense by specific kinetoplast DNA probes. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **1996,** *1* (1), 59-70.
5. Migchelsen, S. J.; Buscher, P.; Hoepelman, A. I.; Schallig, H. D.; Adams, E. R., Human African trypanosomiasis: a review of non-endemic cases in the past 20 years. *Int J Infect Dis* **2011,** *15* (8), e517-24.
6. Sinha, A.; Grace, C.; Alston, W. K.; Westenfeld, F.; Maguire, J. H., African trypanosomiasis in two travelers from the United States. *Clin Infect Dis* **1999,** *29* (4), 840-4.
7. Leak, S. G.; Peregrine, A. S.; Mulatu, W.; Rowlands, G. J.; D'Ieteren, G., Use of insecticide-impregnated targets for the control of tsetse flies (Glossina spp.) and trypanosomiasis occurring in cattle in an area of south-west Ethiopia with a high prevalence of drug-resistant trypanosomes. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **1996,** *1* (5), 599-609.
8. Katakura, K.; Lubinga, C.; Chitambo, H.; Tada, Y., Detection of Trypanosoma congolense and T. brucei subspecies in cattle in Zambia by polymerase chain reaction from blood collected on a filter paper. *Parasitology research* **1997,** *83* (3), 241-5.
9. Ghedin, E.; Bringaud, F.; Peterson, J.; Myler, P.; Berriman, M.; Ivens, A.; Andersson, B.; Bontempi, E.; Eisen, J.; Angiuoli, S.; Wanless, D.; Von Arx, A.; Murphy, L.; Lennard, N.; Salzberg, S.; Adams, M. D.; White, O.; Hall, N.; Stuart, K.; Fraser, C. M.; El-Sayed, N. M. A., Gene synteny and evolution of genome architecture in trypanosomatids. *Molecular and biochemical parasitology* **2004,** *134* (2), 183-91.
10. Berriman, M.; Ghedin, E.; Hertz-Fowler, C.; Blandin, G.; Renauld, H.; Bartholomeu, D. C.; Lennard, N. J.; Caler, E.; Hamlin, N. E.; Haas, B.; Bohme, U.; Hannick, L.; Aslett, M. A.; Shallom, J.; Marcello, L.; Hou, L.; Wickstead, B.; Alsmark, U. C.; Arrowsmith, C.; Atkin, R. J.; Barron, A. J.; Bringaud, F.; Brooks, K.; Carrington, M.; Cherevach, I.; Chillingworth, T. J.; Churcher, C.; Clark, L. N.; Corton, C. H.; Cronin, A.; Davies, R. M.; Doggett, J.; Djikeng, A.; Feldblyum, T.; Field, M. C.; Fraser, A.; Goodhead, I.; Hance, Z.; Harper, D.; Harris, B. R.; Hauser, H.; Hostetler, J.; Ivens, A.; Jagels, K.; Johnson, D.; Johnson, J.; Jones, K.; Kerhornou, A. X.; Koo, H.; Larke, N.; Landfear, S.; Larkin, C.; Leech, V.; Line, A.; Lord, A.; Macleod, A.; Mooney, P. J.; Moule, S.; Martin, D. M.; Morgan, G. W.; Mungall, K.; Norbertczak, H.; Ormond, D.; Pai, G.; Peacock, C. S.; Peterson, J.; Quail, M. A.; Rabbinowitsch, E.; Rajandream, M. A.; Reitter, C.; Salzberg, S. L.; Sanders, M.; Schobel, S.; Sharp, S.; Simmonds, M.; Simpson, A. J.; Tallon, L.; Turner, C. M.; Tait, A.; Tivey, A. R.; Van Aken, S.; Walker, D.; Wanless, D.; Wang, S.; White, B.; White, O.; Whitehead, S.; Woodward, J.; Wortman, J.; Adams, M. D.; Embley, T. M.; Gull, K.; Ullu, E.; Barry, J. D.; Fairlamb, A. H.; Opperdoes, F.; Barrell, B. G.; Donelson, J. E.; Hall, N.; Fraser, C. M.; Melville, S. E.; El-Sayed, N. M., The genome of the African trypanosome Trypanosoma brucei. *Science* **2005,** *309* (5733), 416-22.

11. Atkins, J.; J., The Navy Surgeon, or Practical System of Surgery with a Dissertation on Cold and Hot Mineral Springs and Physical Observations on the Coast of Guinea. *London 1742*.
12. Bruce, D., Preliminary Report of the Tsetse Fly Disease or Nagana in Zululand. *Bennet Davis Durban* **1895**.
13. Forde, R. M.; J., Some clinical notes on a European patient in whose blood a trypanosome was observed. *Med* **1902,** *5* 261-263.
14. Stephens, J. W. W.; Fantham, H. B.; R., On the peculiar morphology of a trypanosome from a case of sleeping sickness and the possibility of its being a new species (T. rhodesiense). . *Proc Lond [Biol]* **1910,** *83*, 23-33.
15. Kinghorn, A.; Yorke, W., On the transmission of human trypanosomes by Glossina morsitans, and on the occurrence of human trypanosomes in game. *Ann Trop Med Parasitol* **1912,** *6* 1-23.
16. Gull, K., The cell biology of parasitism in Trypanosoma brucei: insights and drug targets from genomic approaches? *Current pharmaceutical design* **2002,** *8* (4), 241-56.
17. Naessens, J.; Mwangi, D. M.; Buza, J.; Moloo, S. K., Local skin reaction (chancre) induced following inoculation of metacyclic trypanosomes in cattle by tsetse flies is dependent on CD4 T lymphocytes. *Parasite Immunol* **2003,** *25* (8-9), 413-9.
18. Shlomai, J., The structure and replication of kinetoplast DNA. *Current molecular medicine* **2004,** *4* (6), 623-47.
19. Opperdoes, F. R.; Borst, P., Localization of nine glycolytic enzymes in a microbody-like organelle in Trypanosoma brucei: the glycosome. *FEBS letters* **1977,** *80* (2), 360-4.
20. Verlinde, C. L.; Hannaert, V.; Blonski, C.; Willson, M.; Périé, J. J.; Fothergill-Gilmore, L. A.; Opperdoes, F. R.; Gelb, M. H.; Hol, W. G.; Michels, P. A., Glycolysis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2001,** *4* (1), 50-65.
21. Parsons, M., Glycosomes: parasites and the divergence of peroxisomal purpose. *Molecular microbiology* **2004,** *53* (3), 717-24.
22. Panigrahi, A. K.; Schnaufer, A.; Ernst, N. L.; Wang, B.; Carmean, N.; Salavati, R.; Stuart, K., Identification of novel components of Trypanosoma brucei editosomes. *RNA (New York, N.Y.)* **2003,** *9* (4), 484-92.
23. Feagin, J. E.; Stuart, K., Differential expression of mitochondrial genes between life cycle stages of Trypanosoma brucei. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1985,** *82* (10), 3380-4.
24. Stuart, K.; Kable, M. L.; Allen, T. E.; Lawson, S., Investigating the mechanism and machinery of RNA editing. *Methods (San Diego, Calif.)* **1998,** *15* (1), 3-14.
25. Simpson, L.; Aphasizhev, R.; Gao, G.; Kang, X., Mitochondrial proteins and complexes in Leishmania and Trypanosoma involved in U-insertion/deletion RNA editing. *RNA (New York, N.Y.)* **2004,** *10* (2), 159-70.
26. Stuart, K., Mitochondrial DNA of an African trypanosome. *J Cell Biochem* **1983,** *23* (1-4), 13-26.
27. Shapiro, T. A., Kinetoplast DNA maxicircles: networks within networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993,** *90* (16), 7809-13.
28. Walker, R.; Saha, L.; Hill, G. C.; Chaudhuri, M., The effect of over-expression of the alternative oxidase in the procyclic forms of Trypanosoma brucei. *Mol Biochem Parasitol* **2005,** *139* 153-62.
29. Borst, P.; Fairlamb, A. H., Surface receptors and transporters of Trypanosoma brucei. *Annual review of microbiology* **1998,** *52*, 745-78.
30. Sanchez, M. A.; Ullman, B.; Landfear, S. M.; Carter, N. S., Cloning and functional expression of a gene encoding a P1 type nucleoside transporter from Trypanosoma brucei. *The Journal of biological chemistry* **1999,** *274* (42), 30244-9.
31. Natto, M. J.; Wallace, L. J. M.; Candlish, D.; Al-Salabi, M. I.; Coutts, S. E.; de Koning, H. P., Trypanosoma brucei: expression of multiple purine transporters prevents the development of allopurinol resistance. *Experimental parasitology* **2005,** *109* (2), 80-6.
32. Donelson, J. E., Antigenic variation and the African trypanosome genome. *Acta tropica* **2003,** *85* (3), 391-404.
33. Kioy, D.; Jannin, J.; Mattock, N., Human African trypanosomiasis. *Nature reviews. Microbiology* **2004,** *2* (3), 186-7.
34. Vickerman, K.; Tetley, L.; Hendry, K. A.; Turner, C. M., Biology of African trypanosomes in the tsetse fly. *Biology of the cell / under the auspices of the European Cell Biology Organization* **1988,** *64* (2), 109-19.
35. Peacock, L.; Bailey, M.; Carrington, M.; Gibson, W., Meiosis and haploid gametes in the pathogen Trypanosoma brucei. *Curr Biol* **2014,** *24* (2), 181-6.
36. Gibson, W., Genetic exchange in trypanosomes. *Bulletin et memoires de l'Academie royale de medecine de Belgique* **1996,** *151* (2), 203-10.
37. Betram, B. C. R., Sleeping sickness survey in the Serengeti area (Tanzania) . III. Discussion of the relevance of the trypanosome survey to the biology of large mammals in the Serengeti. *Acta Trop Basel* **1973,** *30*, 36-

48.
38. Donelson, J. E.; Hill, K. L.; El-Sayed, N. M., Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes. *Molecular and biochemical parasitology* **1998,** *91* (1), 51-66.
39. Barry, J. D.; McCulloch, R., Antigenic variation in trypanosomes: enhanced phenotypic variation in a eukaryotic parasite. *Advances in parasitology* **2001,** *49*, 1-70.
40. Cross, G. A., Identification, purification and properties of clone-specific glycoprotein antigens constituting the surface coat of Trypanosoma brucei. *Parasitology* **1975,** *71* (3), 393-417.
41. Pays, E.; Vanhamme, L.; Berberof, M., Genetic controls for the expression of surface antigens in African trypanosomes. *Annual review of microbiology* **1994,** *48*, 25-52.
42. McCulloch, R., Antigenic variation in African trypanosomes: monitoring progress. *Trends in parasitology* **2004,** *20* (3), 117-21.
43. Gray, A. R., Antigenic variation in a strain of Trypanosoma brucei transmitted by Glossina morsitans and G. palpalis. *Journal of general microbiology* **1965,** *41* (2), 195-214.
44. Borst, P.; Bitter, W.; Blundell, P. A.; Chaves, I.; Cross, M.; Gerrits, H.; van Leeuwen, F.; McCulloch, R.; Taylor, M.; Rudenko, G., Control of VSG gene expression sites in Trypanosoma brucei. *Molecular and biochemical parasitology* **1998,** *91* (1), 67-76.
45. Barbour, A. G.; Restrepo, B. I., Antigenic variation in vector-borne pathogens. *Emerging infectious diseases* **2000,** *6* (5), 449-57.
46. Truc, P.; Ravel, S.; Jamonneau, V.; N'Guessan, P.; Cuny, G., Genetic variability within Trypanosoma brucei gambiense: evidence for the circulation of different genotypes in human African trypanosomiasis patients in Cote d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2002,** *96* (1), 52-5.
47. Winterbottom, T. M., An Account of the Native Africans in the Neighborhood of Sierra Leone. 1803; Vol. 2.
48. Mhlanga, J. D.; Bentivoglio, M.; Kristensson, K., Neurobiology of cerebral malaria and African sleeping sickness. *Brain research bulletin* **1997,** *44* (5), 579-89.
49. Odiit, M.; Kansiime, F.; Enyaru, J. C., Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by Trypanosoma brucei rhodesiense in Tororo, Uganda. *East African medical journal* **1997,** *74* (12), 792-5.
50. Pentreath, V. W.; Rees, K.; Owolabi, O. A.; Philip, K. A.; Doua, F., The somnogenic T lymphocyte suppressor prostaglandin D2 is selectively elevated in cerebrospinal fluid of advanced sleeping sickness patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1990,** *84* (6), 795-9.
51. Sternberg, J. M., Human African trypanosomiasis: clinical presentation and immune response. *Parasite immunology* **2004,** *26* (11-12), 469-76.
52. Blum, J. A.; Neumayr, A. L.; Hatz, C. F., Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2012,** *31* (6), 905-13.
53. Boatin, B. A.; Wyatt, G. B.; Wurapa, F. K.; Bulsara, M. K., Use of symptoms and signs for diagnosis of Trypanosoma brucei rhodesiense trypanosomiasis by rural health personnel. *Bull World Health Organ* **1986,** *64* (3), 389-95.
54. Malvy, D.; Chappuis, F., Sleeping sickness. *Clin Microbiol Infect* **2011,** *17* (7), 986-95.
55. Uslan, D. Z.; Jacobson, K. M.; Kumar, N.; Berbari, E. F.; Orenstein, R., A woman with fever and rash after African safari. *Clin Infect Dis* **2006,** *43* (5), 609, 661-2.
56. Texas Southern University. Library.; Heartman Negro Collection., Catalog, Heartman Negro Collection. Library Staff, Texas Southern University: Houston, Texas, 1956; p 325 p.
57. Robays, J.; Bilengue, M. M.; Van der Stuyft, P.; Boelaert, M., The effectiveness of active population screening and treatment for sleeping sickness control in the Democratic Republic of Congo. *Trop Med Int Health* **2004,** *9* (5), 542-50.
58. Chappuis, F.; Stivanello, E.; Adams, K.; Kidane, S.; Pittet, A.; Bovier, P. A., Card agglutination test for trypanosomiasis (CATT) end-dilution titer and cerebrospinal fluid cell count as predictors of human African Trypanosomiasis (Trypanosoma brucei gambiense) among serologically suspected individuals in southern Sudan. *Am J Trop Med Hyg* **2004,** *71* (3), 313-7.
59. Inojosa, W. O.; Augusto, I.; Bisoffi, Z.; Josenado, T.; Abel, P. M.; Stich, A.; Whitty, C. J., Diagnosing human African trypanosomiasis in Angola using a card agglutination test: observational study of active and passive case finding strategies. *BMJ* **2006,** *332* (7556), 1479.
60. Asonganyi, T.; Doua, F.; Kibona, S. N.; Nyasulu, Y. M.; Masake, R.; Kuzoe, F., A multi-centre evaluation of the card indirect agglutination test for trypanosomiasis (TrypTect CIATT). *Ann Trop Med Parasitol* **1998,** *92* (8), 837-44.
61. Deborggraeve, S.; Lejon, V.; Ekangu, R. A.; Mumba Ngoyi, D.; Pati Pyana, P.; Ilunga, M.; Mulunda, J. P.; Buscher, P., Diagnostic accuracy of PCR in gambiense sleeping sickness diagnosis, staging and post-treatment follow-up: a 2-year longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (2), e972.
62. Becker, S.; Franco, J. R.; Simarro, P. P.; Stich, A.; Abel, P. M.; Steverding, D., Real-time PCR for detection of

Trypanosoma brucei in human blood samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease* **2004,** *50* (3), 193-9.
63. Bailey, J. W.; Smith, D. H., The use of the acridine orange QBC technique in the diagnosis of African trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1992,** *86* (6), 630.
64. Kennedy, P. G., Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges. *J Clin Invest* **2004,** *113* (4), 496-504.
65. Rodgers, J., Human African trypanosomiasis, chemotherapy and CNS disease. *J Neuroimmunol* **2009,** *211* (1-2), 16-22.
66. Bain, B. J., Russell bodies and Mott cells. *Am J Hematol* **2009,** *84* (8), 516.
67. Weinstein, T.; Mittelman, M.; Djaldetti, M., Electron microscopy study of Mott and Russell bodies in myeloma cells. *J Submicrosc Cytol* **1987,** *19* (1), 155-9.
68. Jannin, J.; Cattand, P., Treatment and control of human African trypanosomiasis. *Current opinion in infectious diseases* **2004,** *17* (6), 565-71.
69. Kennedy, P. G., The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol* **2008,** *64* (2), 116-26.
70. Barrett, M. P.; Boykin, D. W.; Brun, R.; Tidwell, R. R., Human African trypanosomiasis: pharmacological re-engagement with a neglected disease. *Br J Pharmacol* **2007,** *152* (8), 1155-71.
71. Thibault, A.; Figg, W. D.; Cooper, M. R.; Prindiville, S. A.; Sartor, A. O.; Headlee, D. J.; Myers, C. E., Anaphylactoid reaction with suramin. *Pharmacotherapy* **1993,** *13* (6), 656-7.
72. Woo, P.; Soltys, M. A., The effect of suramin on blood and tissue forms of Trypanosoma brucei and Trypanosoma rhodesiense. *Ann Trop Med Parasitol* **1971,** *65* (4), 465-9.
73. Arroz, J.; Djedje, M., Suramin and metronidazole in the treatment of Trypanosoma brucei rhodesiense. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1988,** *82* (3), 421.
74. Kennedy, P. G., Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol* **2013,** *12* (2), 186-94.
75. Legros, D.; Fournier, C.; Gastellu Etchegorry, M.; Maiso, F.; Szumilin, E., [Therapeutic failure of melarsoprol among patients treated for late stage T.b. gambiense human African trypanosomiasis in Uganda]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)* **1999,** *92* (3), 171-2.
76. Bacchi, C. J.; McCann, P. P.; Pegg, A. E.; Sjoerdsma, A., Parasitic protozoa and polyamines. 1987; p 317-44.
77. Chretien, J.-P.; Smoak, B. L., African Trypanosomiasis: Changing Epidemiology and Consequences. *Current infectious disease reports* **2005,** *7* (1), 54-60.
78. Welburn, S. C.; Molyneux, D. H.; Maudlin, I., Beyond Tsetse - Implications for Research and Control of Human African Trypanosomiasis Epidemics. *Trends Parasitol* **2016,** *32* (3), 230-41.
79. Molyneux, D. H., Vector-borne parasitic diseases--an overview of recent changes. *International journal for parasitology* **1998,** *28* (6), 927-34.
80. Silva, M. S.; Prazeres, D. M.; Lanca, A.; Atouguia, J.; Monteiro, G. A., Trans-sialidase from Trypanosoma brucei as a potential target for DNA vaccine development against African trypanosomiasis. *Parasitol Res* **2009,** *105* (5), 1223-9.
81. La Greca, F.; Magez, S., Vaccination against trypanosomiasis: can it be done or is the trypanosome truly the ultimate immune destroyer and escape artist? *Hum Vaccin* **2011,** *7* (11), 1225-33.
82. Magez, S.; Caljon, G.; Tran, T.; Stijlemans, B.; Radwanska, M., Current status of vaccination against African trypanosomiasis. *Parasitology* **2010,** *137* (14), 2017-27.
83. Lubega, G. W.; Byarugaba, D. K.; Prichard, R. K., Immunization with a tubulin-rich preparation from Trypanosoma brucei confers broad protection against African trypanosomosis. *Experimental parasitology* **2002,** *102* (1), 9-22.

## 7. Tripanosomiasis americana

***Trypanosoma cruzi***
(Chagas 1909)

### Introducción

El *Trypanosoma cruzi* es el agente causante de la tripanosomiasis americana, también conocida como Enfermedad de Chagas. Es un parásito intracelular durante la mayor parte de su vida, en contraste con sus familiares, los tripanosomas africanos, que viven en la sangre y en la linfa.[1] El *T. cruzi* infecta muchas especies de mamíferos nativos de Centro y Suramérica y es transmitida por vectores.[2,5] Los insectos del orden Hemíptera son los únicos vectores conocidos (ver Figuras 7.1, 38.29).[6] La infección crónica con este parásito a menudo conduce a una enfermedad potencialmente mortal. La enfermedad de Chagas es una de las principales causas de cardiomiopatía en el mundo.[7,9] El *T. cruzi* se encuentra en todo Centro y Suramérica, donde, de acuerdo con el estudio del Global Burden of Disease, infecta a aproximadamente 9-10 millones de personas.[10,12]La estimación económica indica que la enfermedad de Chagas resulta en más de US$7 mil millones en pérdidas económicas anualmente.[13]

Según la Organización Mundial de la Salud, el mayor número de personas que viven con la enfermedad de Chagas se encuentra en Argentina, seguido por Brasil y México, pero Bolivia tiene la tasa de prevalencia más alta del mundo.[14] Se estima que actualmente hay más de 300.000 personas que viven en los Estados Unidos infectados con la enfermedad de Chagas.[15] En Texas, existe una fuerte evidencia de que ocurren transmisiones dentro del estado, donde un alto porcentaje de perros también está infectado.[16] A través de la globalización, los casos de enfermedad de Chagas también se encuentran ahora en el sur de Europa (especialmente en España y Portugal), e incluso Australia y Japón, aunque no hay transmisión de enfermedades en estas áreas.[17] Como lo demuestra un estudio de prevalencia en Brasil, la incidencia de esta enfermedad varía según la ubicación y puede ser tan bajo desde el 0% hasta por encima del 25%.[18] El control de la enfermedad de Chagas requiere una vigilancia constante y ahora ha vuelto a emerger en los países que informaron previamente que habían eliminado la transmisión de la enfermedad.[19] A pesar de los esfuerzos concertados al nivel clínico para reducir la tasa de la mortalidad de la enfermedad de Chagas crónica, la enfermedad de Chagas aguda puede tener una tasa de letalidad tan alta como el 5%.[20] En los individuos que ya presentan signos y síntomas de enfermedad cardíaca, la mortalidad a cinco años se ha estimado en alrededor del 17%.[21]

Además de propagarse por el insecto besador (Triatomine), la infección puede ser transmitida a través de transfusiones de sangre, trasplantes de médula ósea, trasplantes de órganos, transplacentariamente, y por la ingestión de bebidas contaminadas.[22,27] La transmisión oral a los seres humanos de la tripanosomiasis americana ha transformado esta enfermedad de una restringida a ciertos focos geográficos a detectar brotes urbanos.[28] La transmisión oral es probablemente el mecanismo más frecuente en mamíferos no humanos y ahora está vinculada a varios brotes con jugo de guayaba, jugo de caña de azúcar, alimentos, agua, sopa y otros jugos de frutas.[28,30] Otra vía de transmisión de impor-

**Figura 7.1.** El insecto Beso de Ninfa bug alimentándose.

tancia creciente es la transmisión vertical de la infección por *T. cruzi* de madre a hijo.[31]

Ratas, perros, perezosos, murciélagos y varios primates no humanos son huéspedes importantes del reservorio, dependiendo de la región.[32,37] La transmisión se lleva a cabo tanto en zonas rurales como en asentamientos urbanos.La incidencia es mayor en los niños, con las notables excepciones de Brasil y Chile.[38]

## Información histórica

En 1909, Carlos Chagas observó la fase infecciosa del *T. cruzi* por casualidad mientras realizaba un estudio para detectar vectores de malaria.[39,40] Carlos Chagas inoculó muchas especies de mamíferos con el nuevo agente y demostró que todas se infectaron. Él correctamente especuló que los seres humanos probablemente también podrían ser infectados. Identificó a personas infectadas en áreas rurales de Brasil. También describió las principales características clínicas de la enfermedad y la morfología de la etapa tripomastigote del parásito. Todo este trabajo se realizó meses después de su descubrimiento inicial. Él bautizó al organismo en honor de su amado maestro y amigo cercano, Oswaldo Cruz. Chagas también continuó describiendo los esenciales de su ciclo de vida. Alexandre Brumpt, en 1912, completó la descripción del ciclo de vida de *T. cruzi*, mientras que Gaspar Vianna, en 1916, publicó los detalles de las consecuencias patológicas de la infección con este importante protozoario patógeno.[41,42]

## Ciclo de vida

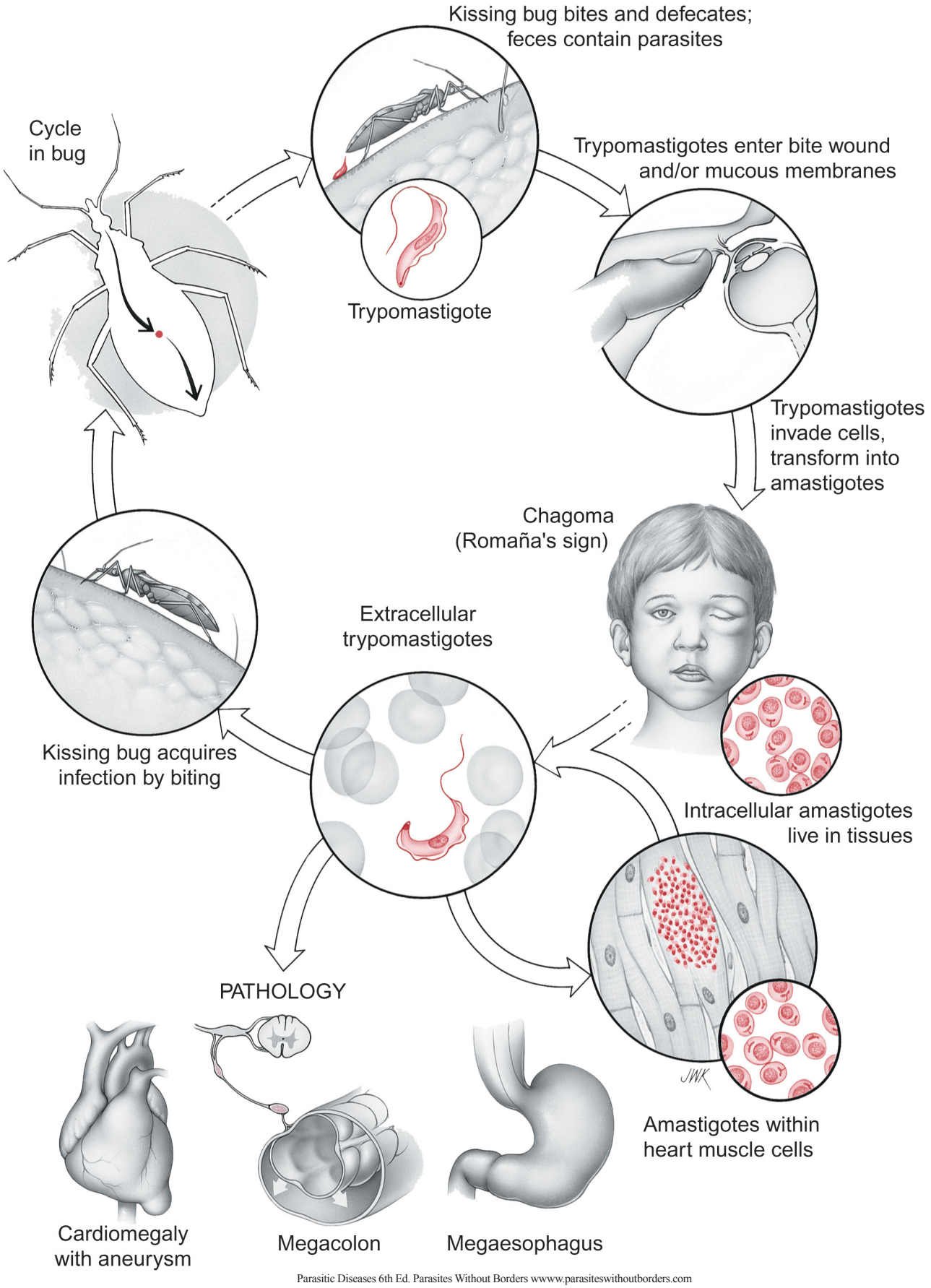
La biología, biología molecular, y la epidemiología de la tripanosomiasis americana están empezando a revelarse a nivel genético.[43,45] Los organismos (estadio trypomastigote metacíclico) están presentes en los excrementos fecales del insecto reduviidae infectado. (Fig. 7.1) La transmisión ocurre generalmente por una persona frotando los organismos en una membrana mucosa o en una herida de la picadura, aunque la ingestión oral es un medio de transmisión bien identificado. Los insectos triatomíneos son insectos grandes y robustos, y se alimentan de principalmente por la noche, picando a la víctima cerca a la boca o a los ojos mientras duermen. El insecto reduviidae se llama a menudo el insecto del beso porque la picadura es indolora y generalmente muerde alrededor de la boca o de los ojos.[46] La saliva del insecto contiene los antígenos que producen un prurito intenso.[47]

El vector ingesta una gran cantidad de sangre, y para dar cabida a la nueva comida, defeca a la vez los restos de la última, depositándola cerca de la herida de la picadura. Las secreciones salivales del insecto producen picazón, haciendo que la víctima frote las heces de los insectos, cargados con parásitos, en la herida o en las membranas mucosas.[6]

La infección también puede ocurrir sin contacto directo con el vector. Los techos de paja de casas rurales pueden albergar un gran número de insectos (Fig. 7.2), y sus heces tienen la oportunidad de caer sobre la gente mientras duermen. Simplemente frotar los parásitos en sus membranas mucosas del ojo o la cavidad oral puede conducir a la infección. La probabilidad de infección por esta vía es alta, ya que los insectos besadores se alimentan de muchos mamíferos, y los pueblos rurales viven muy cerca de su ganado y

**Figura 7.2**. Cabaña con techo de paja, sitios de cría ideal para insectos besadores.

# *Trypanosoma cruzi*



sus mascotas. La infección por transfusión, trasplante de órganos o transmisión congénita introduce el parásito directamente en el huésped. Para un relato un tanto sangriento de lo que es despertarse cubierto de bichos besadores bien alimentados, ver la descripción de Charles Darwin en su famoso diario Voyage of The Beagle. Debido a este encuentro, mucha especulación se ha centrado en la posibilidad de que Darwin realmente haya contraído y sufrido la enfermedad crónica de Chagas. De hecho, lo más probable es que ¡sufría de intolerancia a la lactosa disfrazada de enfermedad de Chagas! [48]

La conexión se establece a través de la galectina-3 en la superficie de las células huésped.[49] La proteína parásita que se une a la galactina-3 aún no ha sido identificada. El tripomastigote puede penetrar a una amplia variedad de células, y el proceso está mediado por iones de calcio y, por lo menos, con dos proteínas de la membrana del parásito; una neuraminidasa/trans-sialidasa, que se une al ácido siálico, y la pentrin, que se une al sulfato de heparina.[50,51] Otra proteína, gp82 también podría ser necesaria para la penetración en el epitelio gástrico si se ingiere en la etapa metacíclica de tripomastigote.[52] Justamente, un brote se produjo en Santa Catarina, Brasil, relacionado con la ingestión de jugo de caña de azúcar contaminado con al menos un bicho infectado. Los animales pueden ser infectados por la ingestión de bichos besadores infectados, y ésta podría ser la forma habitual para adquirir la infección.[53]

Después de entrar en el vacuolo parasitóforo, el tripomastigote alista varios mecanismos de escape para ayudar en su supervivencia allí. Comienza por neutralizar el pH de ese espacio intracelular, escapando así los efectos potencialmente perjudiciales de la exposición a las formas activas de las enzimas lisosómicas.[51] El organismo también produce una serie de proteínas que le ofrecen ventajas adicionales una vez dentro de la célula huésped. Chagasin es un inhibidor de la cisteína proteasa y es aparentemente necesario para evitar la actividad de la cisteína proteasa derivada de lisosomas y asegura que el parásito tenga el tiempo necesario para diferenciarse en la etapa de amastigote.[54] Se piensa que la Cruzipain juega un papel importante en ayudar al parásito a evitar ser digerido una vez dentro del vacuolo parasitóforo. La Cruzipain también induce la regulación positiva de la arginasa-2 derivada del huésped, un inhibidor conocido de la apoptosis.[55] El parásito puede estar adaptando la longevidad de su célula huésped, mientras que al mismo tiempo, evita los estragos de la digestión lisosomal.

El parásito luego penetra rápidamente en el citosol y se cambia a la etapa amastigote. Esta es la forma divisoria del *T. cruzi* y la que inflige daño celular al huésped. Después de varios ciclos de división, algunos de los parásitos se transforman de nuevo en tripomastigotes. Las células afectadas mueren, liberando los parásitos que ahora pueden entrar en el torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo. Infectan las células en muchos tipos de tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, el plexo mioentérico, el tracto urogenital y el sistema reticuloendotelial.

Los triatomíneos se infectan al tomar una ingesta de sangre de un individuo infectado.[56] El tripomastigote migra al intestino medio del insecto, donde se transforma en epimastigote y luego sufre muchas divisiones. Miles de organismos se producen dentro de un insecto sin aparentemente afectarlo. Los triatomíneos permanecen infectados durante toda la vida (~ 1-2 años). Los epimastigotes mantienen su lugar en el intestino del insecto mediante interacciones específicas de receptor ligando que involucrando al menos una glicoproteína de superficie de parásito y una lectina de carbohidrato en las células intestinales del insecto.[57] En última instancia, los epimastigotes se transforman en tripomastigotes metacíclicos y migran al intestino posterior y desde allí son excretados con heces después

de tomar una ingesta de sangre.

## Patogenia Celular y Molecular

La infección con *Trypanosoma cruzi* da como resultado una inmunosupresión parcial que ayuda adicionalmente al parásito a permanecer dentro de la célula huésped durante largos períodos.[58,59] Por ejemplo, el cultivo *in vitro* de células dendríticas humanas infectadas con *T. cruzi* resultó en una dramática regulación negativa de la síntesis de IL-6, IL-12, TNF-α, HLA-DR, y CD-40, e inhibieron su maduración en células de procesamiento de antígenos.[60] La calreticulina derivada de parásitos también puede ser importante para la supervivencia del amastigote en el ambiente intracelular, implicando un papel central del tráfico y almacenamiento de calcio en la vida del parásito.[61]

La liberación de tripomastigotes en el torrente sanguíneo aparentemente los pone en riesgo de ataque inmune, ya que los anticuerpos séricos contra ellos pueden ser identificados en este momento en el huésped infectado. Sin embargo, el *T. cruzi* tiene una respuesta para esta estrategia de defensa. La capa superficial del tripomastigote de natación libre contiene una proteína con un específico complemento reguladorio que une los componentes C3b y C4b, inhibiendo la ruta alternativa.[62]

La protección del huésped puede desarrollar, a pesar de estos altamente desarrollados parásitos, mecanismos de evasión. La inmunidad depende de la aparición del antígeno CD1d y de la regulación positiva de la IL-12 para la producción de células asesinas naturales, el brazo protector del sistema inmune más eficaz contra los amastigotes en los tejidos.[63] Los parásitos mueren por estímulo del óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico.[64] Se cree que las células T CD8 + con especificidades para el parásito antígeno son esenciales para mantener un cierto control de la infección a través de la fase crónica.[65]

La enfermedad de Chagas se manifiesta en muchos órganos. Los individuos infectados permanecen infectados durante toda la vida y la mayoría de las consecuencias patológi-

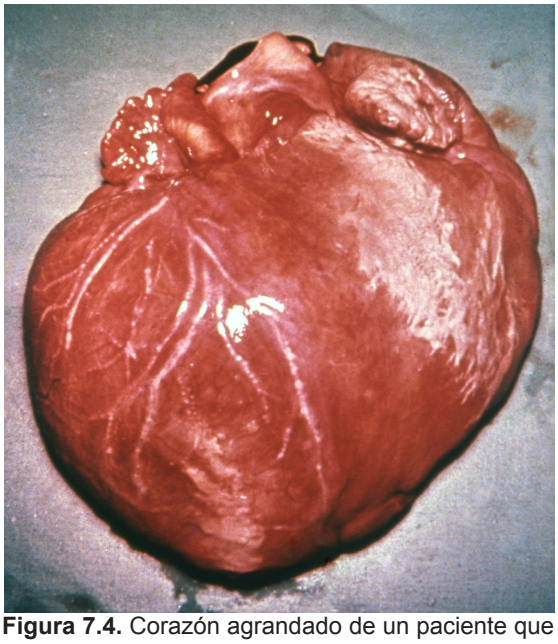


**Figura 7.4.** Corazón agrandado de un paciente que murió de enfermedad crónica de Chagas

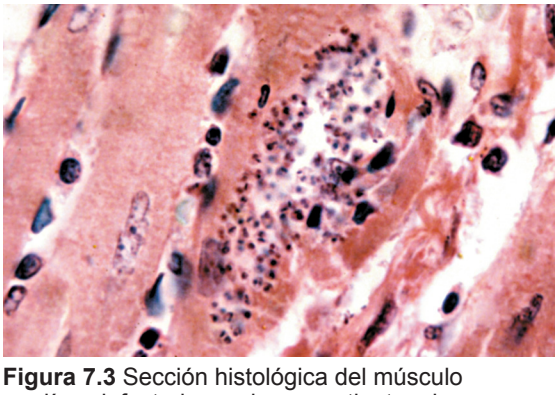


**Figura 7.3** Sección histológica del músculo cardíaco infectada con los amastigotes de Trypanosoma cruzi..

**Figura 7.5**. Porción ampliada del corazón de un paciente que murió de enfermedad crónica de Chagas. Obsérvese la pared delgada del ventrículo.

cas resultan en la muerte celular (Fig. 7.3). El daño del plexo mientérico resulta en pérdida del tono muscular y agrandamiento del órgano, particularmente del tracto digestivo. Se piensa que la mayor parte del daño al plexo mioentérico es directamente resultante del daño que ocurre tempranamente en la infección y no se cree pueda ser prevenido por el tratamiento de Chagas crónico.[66] El Megacolon y el megaesófago son secuelas tardías del comienzo de la infección crónica. El daño cardíaco se asocia casi invariablemente con la enfermedad de Chagas en algunas regiones de Centro y Suramérica,[67] y es detectable desde el principio de la infección.[68] La erosión del tejido cardíaco es típica y en muchos casos resulta en aneurisma e insuficiencia cardíaca (Figuras 7.4, 7.5).

El pensamiento actual con respecto al papel dominante de los autoanticuerpos que inducen la cardiomiopatía minimiza este mecanismo para explicar el daño cardíaco durante la infección crónica.[68] Esto se debe a que la PCR ha sido capaz de demostrar la presencia del *T. cruzi* en el tejido cardíaco incluso en momentos en que el material de la biopsia utilizado en el modo histológico convencional no pudo revelar la presencia del parásito y la enfermedad progresa rápidamente cuando los parásitos son abundantes y no tan rápido cuando son difíciles de encontrar en la biopsia.[68,69] Así, la persistencia del parásito conduce a fibrosis y daño del corazón (incluido el sistema de conducción cardíaca) ha surgido como el tema dominante para explicar la patogénesis de la miocardiopatía chagásica.[70] Sin embargo, se han detectado autoanticuerpos en muchas personas que sufren de infección prolongada con *T. cruzi*.[71,72] La meningoencefalitis puede ocurrir durante la fase aguda y se caracteriza por infiltrados de linfocitos T CD8 +.[73] La meningoencefalitis también puede ocurrir en pacientes con VIH/SIDA subyacente.[74]

## Enfermedad Clínica

### Enfermedad de Chagas aguda

El período de incubación de la enfermedad de Chagas varía según los medios de transmisión. En la enfermedad aguda de Chagas adquirida a partir del insecto besador, el período de incubación es de unos días a dos semanas antes del inicio de los síntomas.[75] Con la enfermedad adquirida por otros medios como transfusión o trasplante, el período de incubación puede ser de hasta cuatro meses.[76] La enfermedad aguda puede ir desde síntomas no específicos, como malestar general y fiebre, hasta manifestaciones graves.

Algunos pacientes son asintomáticos. Se estima que las manifestaciones agudas graves se desarrollan en aproximadamente en un 1% de los casos y pueden implicar miocarditis aguda, derrame pericárdico y, en algunos casos, meningoencefalitis.[77,78] El riesgo de enfermedad grave y mortalidad durante la enfermedad aguda tiende a ser el más alto con los adquiridos oralmente.[79] En algunos pacientes, pero claramente sólo la minoría, desarrolla un edema hemifacial o hinchazón característico llamado chagoma en el sitio de la picadura o inoculación en 2-4 días. Si los organismos se introducen en el cuerpo a través de las membranas mucosas frotándolos en el ojo, entonces la hinchazón asociada con el chagoma se conoce como signo de Romaña.[80,81] Se produce principalmente como una hinchazón unilateral. El párpado hinchado es firme al tacto, y puede haber conjuntivitis asociada. Si la picadura ocurre en otra parte, el área adyacente es eritematosa, musculosa y firme al tacto

Cuando el chagoma desaparece después de varias semanas, deja un área despigmentada. Una neuropatía asociada se desarrolla, y luego desaparece cuando el paciente entra en la fase crónica de la infección.

## Enfermedad de Chagas Crónica

La mayoría de los pacientes sobreviven a la fase aguda y se vuelven asintomáticos. Los pacientes en este punto entran en la fase crónica y aunque pueden permanecer sintomáticos son capaces de transmitir parásitos al vector insecto. Durante la fase crónica de la enfermedad de Chagas los individuos entran en una etapa indeterminada o latente, la cual puede continuar durante la vida de la mayoría (70-80%) de los individuos afectados, o que puede manifestarse posteriormente con lesión en el corazón o en el sistema gastrointestinal. Por desgracia, en un tercio de los pacientes existe una progresión de la enfermedad que suele manifestarse como enfermedad cardiaca o gastrointestinal.[82,83] Continúa mucha controversia sobre el mecanismo exacto que conduce a esta aparición retardada de los síntomas, pero hay evidencia de que la persistencia del parásito puede estar involucrada en el desarrollo de manifestaciones cardíacas.[82] Otro factor es la genética del parásito. Hay seis diferentes 'demes' genéticos o cepas de *T. cruzi*, y algunos son más propensos a causar enfermedad cardíaca versus enfermedad gastrointestinal. Estudios ultraestructurales demostraron que los vinculin cosermeres en cardiomiocitos se interrumpen durante la infección intracelular con la fase amastiogote, y se cree que esto contribuye de manera importante a la cardiomiopatía que se observa típicamente en la infección crónica.[84]

Clínicamente, el paciente experimenta extrasístoles, agrandamiento ventricular derecho, y eventualmente insuficiencia cardíaca. El bloqueo de la rama derecha es típicamente la alteración más temprana evidente en el ECG y eventualmente el avance de la enfermedad cardiaca puede conducir a la muerte.[85] Algunos investigadores creen que son los trastornos del sistema de conducción los que representan la causa más común de muerte por enfermedad cardiaca chagásica, más que la cardiomiopatía dramática y la insuficiencia cardíaca observada en algunos pacientes.

La afectación gastrointestinal se manifiesta principalmente con el desarrollo del megaesófago, caracterizado por disfagia y regurgitación, y megacolon, que conduce al estreñimiento y a la retención fecal.[86] La patogénesis de la enfermedad gastrointestinal implica la denervación debido a la destrucción y a la fibrosis de los plexos del nervio submucoso y mientérico. El desarrollo de manifestaciones gastrointestinales versus las manifestaciones cardíacas puede estar relacionada con las diferencias de cepa en el parásito, ya que las diversas manifestaciones difieren según los lugares donde se adquiere la infección. Con más enfermedad gastrointestinal diagnosticada más en individuos que adquieren enfermedades en América del Sur más que en el resto de la América Latina.[88]

La enfermedad no se limita al corazón y al intestino. Rara vez también conduce a megauretras, megavegigas, megagavesículas biliares, y bronquiectasia. Los pacientes adultos pueden experimentar reducción de la visión nocturna.[89]

Actualmente se describe una reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes que se convierten en inmunocomprometidos por la infección con ciertos patógenos, como el VIH-1, o a través de medicamentos inmunosupresores. Los pacientes que sufren de VIH/SIDA muestran signos y síntomas de la fase aguda de la infección y si no se tratan, por lo general mueren de infección masiva debido

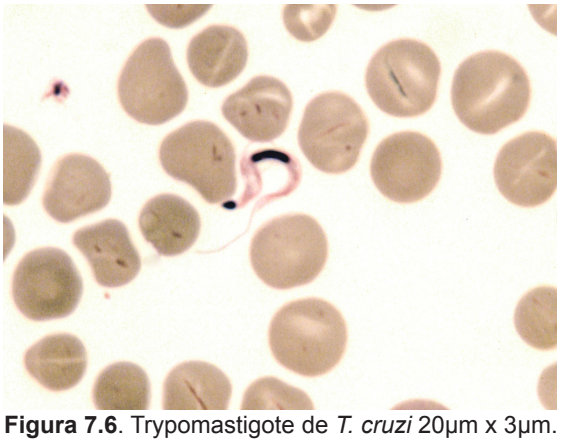


**Figura 7.6**. Trypomastigote de *T. cruzi* 20µm x 3µm.

al *T. cruzi* o afectación neurológica.[74,90] Los pacientes en fase crónica de infección que adquieren el VIH pueden experimentar una reactivación del *T. cruzi* que se asemeja a la fase aguda de la enfermedad.[91]

**Enfermedad de Chagas Congénita**

La enfermedad congénita de Chagas ocurre principalmente si los niños nacen de madres infectadas con enfermedad de Chagas aguda. Se estima que el 1-10% de los recién nacidos de una madre infectada adquirirá la enfermedad de Chagas congénita.[92] Estimaciones más recientes sitúan la tasa de transmisión vertical alrededor del 5% .[31] Desafortunadamente, la transmisión también puede ocurrir durante la enfermedad de Chagas crónica, como se documentó en los Estados Unidos en agosto de 2010.[93] La infección congénita puede conducir a una enfermedad aguda o puede progresar a enfermedad crónica en ausencia de tratamiento.[94]

Diagnóstico

El enfoque del diagnóstico depende de la etapa de la enfermedad. En la enfermedad aguda, el nivel de parásitos en la sangre es lo suficientemente alto como para que los tripomastigotes puedan ser detectados al examinar los frotis de sangre con la mancha de Giemsa, y se puede pedir un frotis fino y otro grueso. El uso de la PCR ha facilitado en gran medida el diagnóstico en los pacientes, ya que se convierte en positivo más temprano en la enfermedad y ha mejorado la sensibilidad sobre la evaluación microscópica del frotis de sangre.[95,97]

En el caso de las enfermedades crónicas, el diagnóstico suele basarse en la detección del suero IgG.[98] Dado que en la actualidad no hay pruebas disponibles para la serología de Chagas que tengan la especificidad requerida, el diagnóstico se basa en dos pruebas positivas de serología diagnóstica[99]. Es de notar que muchos pacientes se presentan a su médico después de un resultado positivo de la prueba de detección cuando están donando sangre. Esta prueba de detección no es una prueba diagnóstica y no contaría como uno de los dos resultados de las pruebas de diagnóstico. Las pruebas de PCR no se emplean rutinariamente para diagnosticar enfermedades crónicas. Los parásitos también pueden ser identificados microscópicamente a partir de muestras de biopsia de tejido infectado. Inocular la sangre de individuos sospechosos en animales susceptibles puede detectar el organismo, pero este enfoque es demasiado engorroso para la mayoría de las instalaciones de diagnóstico. El xenodiagnóstico, que emplea bichos no infectados, les permite alimentarse con el paciente, luego diseccionar los insectos algunos días después, también puede revelar la presencia de parásitos en individuos crónicamente infectados, pero es una prueba especial que requiere una amplia infraestructura de laboratorio y asistencia técnica. Actualmente el xenodiagnóstico se utiliza raramente.

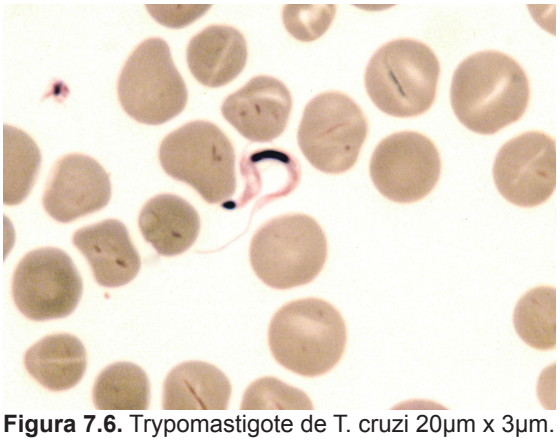


**Figura 7.6.** Trypomastigote de T. cruzi 20µm x 3µm.

Tratamiento

Los únicos fármacos con eficacia demostrada contra el *T. cruzi* son el nifurtimox y el benznidazol.[99,101] Ambos fármacos se asocian con alta toxicidad y tasas de curación incompletas en adultos, especialmente cuando se usan para tratar la fase crónica de la infección.[101] El benznidazol ha sido recomendado para su uso en niños que acaban de

adquirir la enfermedad (es decir, congénita) o que se encuentran en la fase crónica de su infección.[102] El Nifurtimox interrumpe el metabolismo de los carbohidratos de *T. cruzi*, mientras que el benznidazol puede promover rupturas letales de ADN bicatenario en *T. cruzi*.[103,104] Los dos fármacos pueden causar efectos secundarios graves, como erupciones cutáneas y trastornos hematológicos, por nombrar sólo algunos. También se requieren tratamientos prolongados que duran de 1 a 2 meses, y muchos pacientes (hasta uno de cada cinco) no pueden tolerar procedimientos completos de tratamiento. Información adicional nueva y preocupante indica que una vez que empieza la afectación cardíaca, puede ser demasiado tarde para que los fármacos tengan un impacto clínico.[105] Hay una urgente necesidad de desarrollar fármacos y algoritmos clínicos mejorados. Otros fármacos se están desarrollando, algunos de los cuales se aprovechan de las vías metabólicas conocidas.[106,107] Otro enfoque implica el desarrollo de una vacuna terapéutica para tratar a los pacientes en su fase indeterminada con el fin de prevenir o retrasar la aparición de la cardiopatía chagásica.[108] Tal vacuna se cree que puede ser rentable y de bajo costo.[109]

El trasplante de corazón, como modalidad de tratamiento, para los aspectos cardiomiopáticos de la enfermedad de Chagas ha estado en boga desde que se aprobó el trasplante de corazón en humanos.[110, 111] De hecho, el cuarto receptor que recibió un trasplante de corazón sufría de la infección de *T. cruzi* crónico. Afortunadamente, los regímenes inmunosupresores actuales han permitido el éxito del trasplante en un gran número de pacientes que habían desarrollado manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Chagas.[110,111]

A pesar de la escasez de ensayos bien controlados sobre la eficacia del tratamiento para la enfermedad de Chagas aguda, existe un consenso general de que el tratamiento debe darse tanto para las enfermedades agudas como para las congénitas.[112] Las decisiones de tratamiento para Chagas crónico se basan en la edad y la salud general del paciente. Por lo general, se recomienda que los pacientes con Chagas en estado indeterminado que tengan menos de 50 años reciban tratamiento. El tratamiento para pacientes mayores de 50 años debe ser individualizado con base en un análisis de riesgos y beneficios. Actualmente no se recomienda el tratamiento para pacientes con cardiomiopatía avanzada o manifestaciones gastrointestinales. Desafortunadamente, estas recomendaciones para el tratamiento de enfermedades crónicas no se basan en ensayos bien controlados y un estudio que trata a pacientes con cardiomiopatía establecida no mostró ningún impacto positivo en el avance de la enfermedad.[105]

## Prevención y control

El control de la enfermedad de Chagas depende de la interferencia con dos vías principales de transmisión; pasada por vectores y por transfusión. El control de los vectores, mediante el uso prudente de insecticidas (piretroides), ha reducido significativamente la transmisión de *T. cruzi* en Brasil y Chile.[113,114] Desafortunadamente, esta tendencia se ha extendido lentamente a los países vecinos y ahora hay evidencia de resistencia a los insecticidas.[115] La prevalencia sigue siendo elevada en todo Centro y Sudamérica. La infección inducida por transfusión es un problema, especialmente en países donde el *T. cruzi* no es transmitido por vectores, lo que complica el control de la enfermedad.[116] La detección del *T. cruzi* debe ser obligatorios en todos los bancos de sangre en los países que experimentan altas tasas de inmigración de Centro y Sudamérica. En los EE. UU. se hace una detección selectiva de la sangre mediante pruebas serológicas para reducir la posibilidad de transmisión de la enfermedad de Chagas por transfusión.[117] Se recomienda que los donantes de sangre pagados estén

prohibidos en todos los países en los que la enfermedad de Chagas es endémica.[116] Una solución más permanente , y que se relaciona bien con los conceptos de ecología médica, es la construcción de mejores viviendas para los pobres.[118,119]

Casas construidas sin techo de paja, sin el revestimiento de tableros de madera, y sin superficies de paredes de textura áspera dentro de la casa son relativamente seguras para evitar la colonización de insectos besadores. Mantener los perros y los cerdos fuera de la casa reduce aún más las posibilidades de adquirir la enfermedad de Chagas.[120]

Se cree que el riesgo para los viajeros es bajo, aunque se han documentado casos de viajeros a áreas endémicas.[121] Se recomienda que los viajeros duerman bajo mosquiteros tratados con insecticida y eviten dormir en viviendas que proporcionen hábitats que favorezcan la supervivencia y reproducción de los insectos besadores.[122] El consumo de jugo de caña de azúcar o bebidas de fruta durante las vacaciones en las playas de Brasil, Centroamérica y otras partes de América del Sur son actividades de bajo riesgo, a pesar de los brotes ocasionales reportados.[28,30]

Referencias


1. de Souza, W.; de Carvalho, T. M.; Barrias, E. S., Review on Trypanosoma cruzi: Host Cell Interaction. *Int J Cell Biol* **2010,** *2010*.
2. De Araujo, V. A.; Boite, M. C.; Cupolillo, E.; Jansen, A. M.; Roque, A. L., Mixed infection in the anteater Tamandua tetradactyla (Mammalia: Pilosa) from Para State, Brazil: Trypanosoma cruzi, T. rangeli and Leishmania infantum. *Parasitology* **2013,** *140* (4), 455-60.
3. Rocha, F. L.; Roque, A. L.; Arrais, R. C.; Santos, J. P.; Lima Vdos, S.; Xavier, S. C.; Cordeir-Estrela, P.; D'Andrea, P. S.; Jansen, A. M., Trypanosoma cruzi TcI and TcII transmission among wild carnivores, small mammals and dogs in a conservation unit and surrounding areas, Brazil. *Parasitology* **2013,** *140* (2), 160-70.
4. Rocha, F. L.; Roque, A. L.; de Lima, J. S.; Cheida, C. C.; Lemos, F. G.; de Azevedo, F. C.; Arrais, R. C.; Bilac, D.; Herrera, H. M.; Mourao, G.; Jansen, A. M., Trypanosoma cruzi infection in neotropical wild carnivores (Mammalia: Carnivora): at the top of the T. cruzi transmission chain. *PLoS One* **2013,** *8* (7), e67463.
5. Roque, A. L.; Xavier, S. C.; Gerhardt, M.; Silva, M. F.; Lima, V. S.; D'Andrea, P. S.; Jansen, A. M., Trypanosoma cruzi among wild and domestic mammals in different areas of the Abaetetuba municipality (Para State, Brazil), an endemic Chagas disease transmission area. *Vet Parasitol* **2013,** *193* (1-3), 71-7.
6. Klotz, S. A.; Dorn, P. L.; Mosbacher, M.; Schmidt, J. O., Kissing bugs in the United States: risk for vector-borne disease in humans. *Environ Health Insights* **2014,** *8* (Suppl 2), 49-59.
7. Bocchi, E. A., Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev* **2013,** *9* (2), 147-56.
8. Dokainish, H.; Teo, K.; Zhu, J.; Roy, A.; AlHabib, K. F.; ElSayed, A.; Palileo-Villaneuva, L.; Lopez-Jaramillo, P.; Karaye, K.; Yusoff, K.; Orlandini, A.; Sliwa, K.; Mondo, C.; Lanas, F.; Prabhakaran, D.; Badr, A.; Elmaghawry, M.; Damasceno, A.; Tibazarwa, K.; Belley-Cote, E.; Balasubramanian, K.; Yacoub, M. H.; Huffman, M. D.; Harkness, K.; Grinvalds, A.; McKelvie, R.; Yusuf, S.; Investigators, I.-C., Heart Failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: The INTER-CHF study. *Int J Cardiol* **2015,** *204*, 133-141.
9. Bocchi, E. A.; Guimaraes, G.; Tarasoutshi, F.; Spina, G.; Mangini, S.; Bacal, F., Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* **2009,** *95* (3), 181-9.
10. Schiffier, R. I.; Mansur, G. P., Indigenous Chagas' disease (American trypanosomiasis) in California. *JAMA* **1984,** *251* 2983-2984.
11. Woody, N. C.; Woody, H. B., American trypanosomiasis (Chagas' disease): first indigenous case in the USA. *JAMA* **1955,** *159*.
12. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.
13. Lee, B. Y.; Bacon, K. M.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P. J., Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis* **2013,** *13* (4), 342-8.
14. http://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf.
15. Hotez, P. J.; Dumonteil, E.; Betancourt Cravioto, M.; Bottazzi, M. E.; Tapia-Conyer, R.; Meymandi, S.; Karunakara, U.; Ribeiro, I.; Cohen, R. M.; Pecoul, B., An unfolding tragedy of Chagas disease in North

America. *PLoS neglected tropical diseases* **2013,** *7* (10), e2300.
16. Garcia, M. N.; Aguilar, D.; Gorchakov, R.; Rossmann, S. N.; Montgomery, S. P.; Rivera, H.; Woc-Colburn, L.; Hotez, P. J.; Murray, K. O., Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *92* (2), 325-30.
17. Schmunis, G. A.; Yadon, Z. E., Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* **2010,** *115* (1-2), 14-21.
18. Martins-Melo, F. R.; Ramos, A. N., Jr.; Alencar, C. H.; Heukelbach, J., Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta tropica* **2014,** *130*, 167-74.
19. Reiche, E. M.; Inouye, M. M.; Pontello, R.; Morimoto, H. K.; Itow Jankevicius, S.; Matsuo, T.; Jankevicius, J. V., Seropositivity for anti-trypanosoma cruzi antibodies among blood donors of the "Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná", Londrina, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* **1996,** *38* (3), 233-40.
20. Koberle, F., Chagas' disease and Chagas' syndromes: pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* **1968,** *6*, 63-116.
21. Pecoul, B.; Batista, C.; Stobbaerts, E.; Ribeiro, I.; Vilasanjuan, R.; Gascon, J.; Pinazo, M. J.; Moriana, S.; Gold, S.; Pereiro, A.; Navarro, M.; Torrico, F.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P. J., The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? *PLoS Negl Trop Dis* **2016,** *10* (2), e0004343.
22. Wendel, S., Transfusion-transmitted Chagas' disease. *Current opinion in hematology* **1998,** *5* (6), 406-11.
23. Blejer, J. L.; Saguier, M. C.; Dinapoli, R. A.; Salamone, H. J., [Prevalence of Trypanosoma cruzi antibodies in blood donors]. *Medicina* **1999,** *59* (2), 129-32.
24. Dictar, M.; Sinagra, A.; Verón, M. T.; Luna, C.; Dengra, C.; De Rissio, A.; Bayo, R.; Ceraso, D.; Segura, E.; Koziner, B.; Riarte, A., Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone marrow transplantation* **1998,** *21* (4), 391-3.
25. Carvalho, M. F.; de Franco, M. F.; Soares, V. A., Amastigotes forms of Trypanosoma cruzi detected in a renal allograft. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* **1997,** *39* (4), 223-6.
26. Altclas, J.; Jaimovich, G.; Milovic, V.; Klein, F.; Feldman, L., Chagas' disease after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* **1996,** *18* (2), 447-8.
27. Russomando, G.; de Tomassone, M. M.; de Guillen, I.; Acosta, N.; Vera, N.; Almiron, M.; Candia, N.; Calcena, M. F.; Figueredo, A., Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (3), 487-91.
28. Shikanai-Yasuda, M. A.; Carvalho, N. B., Oral transmission of Chagas disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2012,** *54* (6), 845-52.
29. Benitez, J. A.; Araujo, B.; Contreras, K.; Rivas, M.; Ramirez, P.; Guerra, W.; Calderon, N.; Ascaso Terren, C.; Barrera, R.; Rodriguez-Morales, A. J., Urban outbreak of acute orally acquired Chagas disease in Tachira, Venezuela. *J Infect Dev Ctries* **2013,** *7* (8), 638-41.
30. Alarcon de Noya, B.; Diaz-Bello, Z.; Colmenares, C.; Ruiz-Guevara, R.; Mauriello, L.; Zavala-Jaspe, R.; Suarez, J. A.; Abate, T.; Naranjo, L.; Paiva, M.; Rivas, L.; Castro, J.; Marques, J.; Mendoza, I.; Acquatella, H.; Torres, J.; Noya, O., Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *The Journal of infectious diseases* **2010,** *201* (9), 1308-15.
31. Gebrekristos, H. T.; Buekens, P., Mother-to-Child Transmission of Trypanosoma cruzi. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2014,** *3 Suppl 1*, S36-40.
32. Steindel, M.; Kramer Pacheco, L.; Scholl, D.; Soares, M.; de Moraes, M. H.; Eger, I.; Kosmann, C.; Sincero, T. C.; Stoco, P. H.; Murta, S. M.; de Carvalho-Pinto, C. J.; Grisard, E. C., Characterization of Trypanosoma cruzi isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. *Diagnostic microbiology and infectious disease* **2008,** *60* (1), 25-32.
33. Yabsley, M. J.; Brown, E. L.; Roellig, D. M., Evaluation of the Chagas Stat-Pak assay for detection of Trypanosoma cruzi antibodies in wildlife reservoirs. *The Journal of parasitology* **2009,** *95* (3), 775-7.
34. Peterson, A. T.; Sanchez-Cordero, V.; Beard, C. B.; Ramsey, J. M., Ecologic niche modeling and potential reservoirs for Chagas disease, Mexico. *Emerging infectious diseases* **2002,** *8* (7), 662-7.
35. Lima, M. M.; Sarquis, O.; de Oliveira, T. G.; Gomes, T. F.; Coutinho, C.; Daflon-Teixeira, N. F.; Toma, H. K.; Britto, C.; Teixeira, B. R.; D'Andrea, P. S.; Jansen, A. M.; Boia, M. N.; Carvalho-Costa, F. A., Investigation of Chagas disease in four periurban areas in northeastern Brazil: epidemiologic survey in man, vectors, non-human hosts and reservoirs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2012,** *106* (3), 143-9.
36. Olsen, P. F.; Shoemaker, J. P.; Turner, H. F.; Hays, K. L., Incidence of Trypanosoma Cruzi (Chagas) in Wild Vectors and Reservoirs in East-Central Alabama. *The Journal of parasitology* **1964,** *50*, 599-603.
37. Zeledon, R.; Solano, G.; Saenz, G.; Swartzwelder, J. C., Wild reservoirs of Trypanosoma cruzi with special mention of the opossum, Didelphis marsupialis, and its role in the epidemiology of Chagas' disease in an endemic area of Costa Rica. *The Journal of parasitology* **1970,** *56* (1), 38.

38. Chile and Brazil to be certified free of transmission of Chagas' Disease. Tropical Diseases Research News (WHO publication). No. 59 June. **1999**.
39. Chagas, C., Nova trypanozomiaze humana: estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. *gen n spec ajente etiolojico de nova entidade morbida de homem Mem Inst Oswaldo Cruz* **1909,** *1 SRC - GoogleScholar*, 159-218.
40. Perleth, M., The discovery of Chagas' disease and the formation of the early Chagas' disease concept. *History and philosophy of the life sciences* **1997,** *19* (2), 211-36.
41. Brumpt, A. J. E., Le Trypanosoma cruzi evolue chez Conorhinus megistus. *Cimex ectularius Cimex boueti et Ornithodorus moubata cycle evolutif de ce parasite Bull Soc Pathol Exot* **1912,** *5*, 360-364.
42. Vianna, G., Contribuicao para o estudo da anatomia patolojica da anatomia patolojica 'moletia de Carlos Chagas" (esquizotripanoze humana ou tireodite parazitaria). . *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1916,** *3*, 276-294.
43. Gull, K., The biology of kinetoplastid parasites: insights and challenges from genomics and post-genomics. *International journal for parasitology* **2001,** *31* (5-6), 443-52.
44. Miles, M. A.; Feliciangeli, M. D.; de Arias, A. R., American trypanosomiasis (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ (Clinical research ed.)* **2003,** *326* (7404), 1444-8.
45. Mortara, R. A.; Andreoli, W. K.; Taniwaki, N. N.; Fernandes, A. B.; Silva, C. V. d.; Fernandes, M. C. D. C.; L'Abbate, C.; Silva, S. d., Mammalian cell invasion and intracellular trafficking by Trypanosoma cruzi infective forms. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* **2005,** *77* (1), 77-94.
46. Senior, K., Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet Infect Dis* **2007,** *7* (9), 572.
47. Nichols, N.; Green, T. W., Allergic reactions to "kissing bug" bites. *Calif Med* **1963,** *98*, 267-8.
48. Campbell, A. K.; Matthews, S. B., Darwin's illness revealed. *Postgraduate medical journal* **2005,** *81* (954), 248-51.
49. Kleshchenko, Y. Y.; Moody, T. N.; Furtak, V. A.; Ochieng, J.; Lima, M. F.; Villalta, F., Human galectin-3 promotes Trypanosoma cruzi adhesion to human coronary artery smooth muscle cells. *Infection and immunity* **2004,** *72* (11), 6717-21.
50. Ortega-Barria, E.; Pereira, M. E., Entry of Trypanosoma cruzi into eukaryotic cells. *Infectious agents and disease* **1992,** *1* (3), 136-45.
51. Herrera, E. M.; Ming, M.; Ortega-Barria, E.; Pereira, M. E., Mediation of Trypanosoma cruzi invasion by heparan sulfate receptors on host cells and penetrin counter-receptors on the trypanosomes. *Molecular and biochemical parasitology* **1994,** *65* (1), 73-83.
52. Neira, I.; Silva, F. A.; Cortez, M.; Yoshida, N., Involvement of Trypanosoma cruzi metacyclic trypomastigote surface molecule gp82 in adhesion to gastric mucin and invasion of epithelial cells. *Infection and immunity* **2003,** *71* (1), 557-61.
53. Calvo Mendez, M. L.; Torres, B.; Aguilar, R., Calvo Nogueda Alejandre The oral route: an access port for Trypanosoma cruzi. *Rev Latinoam Microbiol* **1992,** *34*, 39-42.
54. Santos, C. C.; Sant'anna, C.; Terres, A.; Cunha-e-Silva, N. L.; Scharfstein, J.; de A Lima, A. P. C., Chagasin, the endogenous cysteine-protease inhibitor of Trypanosoma cruzi, modulates parasite differentiation and invasion of mammalian cells. *Journal of cell science* **2005,** *118* (Pt 5), 901-15.
55. Aoki, M. P.; Guinazu, N. L.; J., Cruzipain, a major Trypanosoma cruzi antigen, promotes arginase-2 expression and survival of neonatal mouse cardiomyocytes. *Am Cell Physiol* **2003,** *286*, C206-12.
56. Garcia, E. S.; Azambuja, P., Development and interactions of Trypanosoma cruzi within the insect vector. *Parasitology today (Personal ed.)* **1991,** *7* (9), 240-4.
57. Pereira, M. E.; Loures, M. A.; Villalta, F.; Andrade, A. F., Lectin receptors as markers for Trypanosoma cruzi. Developmental stages and a study of the interaction of wheat germ agglutinin with sialic acid residues on epimastigote cells. *The Journal of experimental medicine* **1980,** *152* (5), 1375-92.
58. Sher, A.; Snary, D., Specific inhibition of the morphogenesis of Trypanosoma cruzi by a monoclonal antibody. *Nature London* **1985,** *300*, 639-640.
59. Majumder, S.; Kierszenbaum, F., Mechanisms of Trypanosoma cruzi-induced down-regulation of lymphocyte function. Inhibition of transcription and expression of IL-2 receptor gamma (p64IL-2R) and beta (p70IL-2R) chain molecules in activated normal human lymphocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1996,** *156* (10), 3866-74.
60. Van Overtvelt, L.; Vanderheyde, N.; Verhasselt, V.; Ismaili, J.; De Vos, L.; Goldman, M.; Willems, F.; Vray, B., Trypanosoma cruzi infects human dendritic cells and prevents their maturation: inhibition of cytokines, HLA-DR, and costimulatory molecules. *Infection and immunity* **1999,** *67* (8), 4033-40.
61. Ferreira, V.; Molina, M. C.; Valck, C.; Rojas, A.; Aguilar, L.; Ramírez, G.; Schwaeble, W.; Ferreira, A., Role of calreticulin from parasites in its interaction with vertebrate hosts. *Molecular immunology* **2004,** *40* (17), 1279-91.
62. Beucher, M.; Meira, W. S. F.; Zegarra, V.; Galvão, L. M. C.; Chiari, E.; Norris, K. A., Expression and

purification of functional, recombinant Trypanosoma cruzi complement regulatory protein. *Protein expression and purification* **2003,** *27* (1), 19-26.
63. Duthie, M. S.; Kahn, M.; White, M.; Kapur, R. P.; Kahn, S. J., Both CD1d antigen presentation and interleukin-12 are required to activate natural killer T cells during Trypanosoma cruzi infection. *Infection and immunity* **2005,** *73* (3), 1890-4.
64. Vespa, G. N.; Cunha, F. Q.; Silva, J. S., Nitric oxide is involved in control of Trypanosoma cruzi-induced parasitemia and directly kills the parasite in vitro. *Infection and immunity* **1994,** *62* (11), 5177-82.
65. Martin, D. L.; Tarleton, R. L., Antigen-specific T cells maintain an effector memory phenotype during persistent Trypanosoma cruzi infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2005,** *174* (3), 1594-601.
66. Bern, C., Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* **2011,** *364* (26), 2527-34.
67. Parada, H.; Carrasco, H. A.; Añez, N.; Fuenmayor, C.; Inglessis, I., Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *International journal of cardiology* **1997,** *60* (1), 49-54.
68. de Andrade, A. L.; Zicker, F.; Rassi, A.; Rassi, A. G.; Oliveira, R. M.; Silva, S. A.; de Andrade, S. S.; Martelli, C. M., Early electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi-seropositive children. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (4), 530-4.
69. Tarleton, R. L., Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends in parasitology* **2003,** *19* (10), 447-51.
70. Machado, F. S.; Tyler, K. M.; Brant, F.; Esper, L.; Teixeira, M. M.; Tanowitz, H. B., Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. *Front Biosci (Elite Ed)* **2012,** *4*, 1743-58.
71. Vermelho, A. B.; de Meirelles, M. d. N.; Pereira, M. C.; Pohlentz, G.; Barreto-Bergter, E., Heart muscle cells share common neutral glycosphingolipids with Trypanosoma cruzi. *Acta tropica* **1997,** *64* (3-4), 131-43.
72. Cunha-Neto, E.; Coelho, V.; Guilherme, L.; Fiorelli, A.; Stolf, N.; Kalil, J., Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 Trypanosoma cruzi protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *The Journal of clinical investigation* **1996,** *98* (8), 1709-12.
73. Roffe, E.; Silva, A. A.; J., Essential role of VLA-4/VCAM-1 pathway in the establishment of CD8+ T-cell-mediated Trypanosoma cruzi-elicited meningoencephalitis. **2003,** *142* 17-30.
74. Yasukawa, K.; Patel, S. M.; Flash, C. A.; Stager, C. E.; Goodman, J. C.; Woc-Colburn, L., Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *91* (1), 84-5.
75. Anez, N.; Crisante, G.; Rojas, A., Update on Chagas' Disease in Venezuela-a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2004,** *99*, 781-7.
76. Kun, H.; Moore, A.; Mascola, L.; Steurer, F.; Lawrence, G.; Kubak, B.; Radhakrishna, S.; Leiby, D.; Herron, R.; Mone, T.; Hunter, R.; Kuehnert, M.; Chagas Disease in Transplant Recipients Investigation, T., Transmission of Trypanosoma cruzi by heart transplantation. *Clin Infect Dis* **2009,** *48* (11), 1534-40.
77. Tanowitz, H. B.; Machado, F. S.; Jelicks, L. A.; Shirani, J.; de Carvalho, A. C.; Spray, D. C.; Factor, S. M.; Kirchhoff, L. V.; Weiss, L. M., Perspectives on Trypanosoma cruzi-induced heart disease (Chagas disease). *Prog Cardiovasc Dis* **2009,** *51* (6), 524-39.
78. Andrade, D. V.; Gollob, K. J.; Dutra, W. O., Acute chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (7), e3010.
79. Beltrao Hde, B.; Cerroni Mde, P.; Freitas, D. R.; Pinto, A. Y.; Valente Vda, C.; Valente, S. A.; Costa Ede, G.; Sobel, J., Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Para State, Brazil, in 2007. *Trop Doct* **2009,** *39* (4), 231-2.
80. Dias, J. C., [Cecilio Romana, Romana's sign and Chagas' disease]. *Rev Soc Bras Med Trop* **1997,** *30* (5), 407-13.
81. Delaporte, F., Romana's sign. *J Hist Biol* **1997,** *30* (3), 357-66.
82. Gutierrez, F. R.; Guedes, P. M.; Gazzinelli, R. T.; Silva, J. S., The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. *Parasite Immunol* **2009,** *31* (11), 673-85.
83. Engman, D. M.; Leon, J. S., Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Trop* **2002,** *81* (2), 123-32.
84. Melo, T. G.; Almeida, D. S.; de Meirelles, M. d. N. S. L.; Pereira, M. C., Trypanosoma cruzi infection disrupts vinculin costameres in cardiomyocytes. *European journal of cell biology* **2004,** *83* (10), 531-40.
85. Jorge, M. T.; Macedo, T. A. A.; Janones, R. S.; Carizzi, D. P.; Heredia, R. A. G.; Achá, R. E. S., Types of arrhythmia among cases of American trypanosomiasis, compared with those in other cardiology patients. *Annals of tropical medicine and parasitology* **2003,** *97* (2), 139-48.
86. Meneghelli, U. G., Chagasic enteropathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2004,** *37* (3), 252-60.
87. Jabari, S.; de Oliveira, E. C.; Brehmer, A.; da Silveira, A. B., Chagasic megacolon: enteric neurons and related

structures. *Histochem Cell Biol* **2014,** *142* (3), 235-44.
88. Pinazo, M. J.; Lacima, G.; Elizalde, J. I.; Posada, E. J.; Gimeno, F.; Aldasoro, E.; Valls, M. E.; Gascon, J., Characterization of digestive involvement in patients with chronic T. cruzi infection in Barcelona, Spain. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (8), e3105.
89. Matsumoto, S. C.; Labovsky, V.; Roncoroni, M.; Guida, M. C.; Giménez, L.; Mitelman, J.; Gori, H.; Jurgelevicius, R.; Grillo, A.; Manfredi, P.; Levin, M. J.; Paveto, C., Retinal dysfunction in patients with chronic Chagas' disease is associated to anti-Trypanosoma cruzi antibodies that cross-react with rhodopsin. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **2006,** *20* (3), 550-2.
90. Antunes, A. C. M.; Cecchini, F. M. d. L.; Bolli, F. v. B.; Oliveira, P. P. d.; Reboucas, R. G.; Monte, T. L.; Fricke, D., Cerebral trypanosomiasis and AIDS. *Arquivos de neuro-psiquiatria* **2002,** *60* (3-B), 730-3.
91. Harms, G.; Feldmeier, H., The impact of HIV infection on tropical diseases. *Infectious disease clinics of North America* **2005,** *19* (1), 121-35, ix.
92. Yadon, Z. E.; Schmunis, G. A., Congenital Chagas disease: estimating the potential risk in the United States. *Am J Trop Med Hyg* **2009,** *81* (6), 927-33.
93. Centers for Disease, C.; Prevention, Congenital transmission of Chagas disease - Virginia, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2012,** *61* (26), 477-9.
94. Carlier, Y.; Torrico, F.; Sosa-Estani, S.; Russomando, G.; Luquetti, A.; Freilij, H.; Albajar Vinas, P., Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (10), e1250.
95. Rosenblatt, J. E., Laboratory diagnosis of infections due to blood and tissue parasites. *Clin Infect Dis* **2009,** *49* (7), 1103-8.
96. Britto, C.; Cardoso, M. A.; Vanni, C. M.; Hasslocher-Moreno, A.; Xavier, S. S.; Oelemann, W.; Santoro, A.; Pirmez, C.; Morel, C. M.; Wincker, P., Polymerase chain reaction detection of Trypanosoma cruzi in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. *Parasitology* **1995,** *110 ( Pt 3)*, 241-7.
97. Junqueira, A. C.; Chiari, E.; Wincker, P., Comparison of the polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas disease in an endemic region of north-eastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1996,** *90* (2), 129-32.
98. Almeida, I. C.; Covas, D. T.; Soussumi, L. M.; Travassos, L. R., A highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of active Trypanosoma cruzi infection. *Transfusion* **1997,** *37* (8), 850-7.
99. Bern, C., Chagas' Disease. *N Engl J Med* **2015,** *373* (5), 456-66.
100. Kirchhoff, L. V., Changing Epidemiology and Approaches to Therapy for Chagas Disease. *Current infectious disease reports* **2003,** *5* (1), 59-65.
101. Cerecetto, H.; González, M., Chemotherapy of Chagas' disease: status and new developments. *Current topics in medicinal chemistry* **2002,** *2* (11), 1187-213.
102. Schenone, H.; Contreras, M.; Solari, A.; García, A.; Rojas, A.; Lorca, M., [Nifurtimox treatment of chronic Chagasic infection in children]. *Revista medica de Chile* **2003,** *131* (9), 1089-90.
103. Diaz, E. G.; Montalto de Mecca, M.; Castro, J. A., Reactions of nifurtimox with critical sulfhydryl-containing biomolecules: their potential toxicological relevance. *Toxicol* **2004,** *24*, 189-95.
104. Rajao, M. A.; Furtado, C.; Alves, C. L.; Passos-Silva, D. G.; de Moura, M. B.; Schamber-Reis, B. L.; Kunrath-Lima, M.; Zuma, A. A.; Vieira-da-Rocha, J. P.; Garcia, J. B.; Mendes, I. C.; Pena, S. D.; Macedo, A. M.; Franco, G. R.; de Souza-Pinto, N. C.; de Medeiros, M. H.; Cruz, A. K.; Motta, M. C.; Teixeira, S. M.; Machado, C. R., Unveiling benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in Trypanosoma cruzi. *Environ Mol Mutagen* **2014,** *55* (4), 309-21.
105. Morillo, C. A.; Marin-Neto, J. A.; Avezum, A.; Sosa-Estani, S.; Rassi, A., Jr.; Rosas, F.; Villena, E.; Quiroz, R.; Bonilla, R.; Britto, C.; Guhl, F.; Velazquez, E.; Bonilla, L.; Meeks, B.; Rao-Melacini, P.; Pogue, J.; Mattos, A.; Lazdins, J.; Rassi, A.; Connolly, S. J.; Yusuf, S.; Investigators, B., Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2015,** *373* (14), 1295-306.
106. Engel, J. C.; Doyle, P. S.; Hsieh, I.; McKerrow, J. H., Cysteine protease inhibitors cure an experimental Trypanosoma cruzi infection. *The Journal of experimental medicine* **1998,** *188* (4), 725-34.
107. Choe, Y.; Brinen, L. S.; Price, M. S.; Engel, J. C.; Lange, M.; Grisostomi, C.; Weston, S. G.; Pallai, P. V.; Cheng, H.; Hardy, L. W.; Hartsough, D. S.; McMakin, M.; Tilton, R. F.; Baldino, C. M.; Craik, C. S., Development of alpha-keto-based inhibitors of cruzain, a cysteine protease implicated in Chagas disease. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2005,** *13* (6), 2141-56.
108. Dumonteil, E.; Bottazzi, M. E.; Zhan, B.; Heffernan, M. J.; Jones, K.; Valenzuela, J. G.; Kamhawi, S.; Ortega, J.; Rosales, S. P.; Lee, B. Y.; Bacon, K. M.; Fleischer, B.; Slingsby, B. T.; Cravioto, M. B.; Tapia-Conyer, R.; Hotez, P. J., Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and

prospects. *Expert Rev Vaccines* **2012,** *11* (9), 1043-55.
109. Lee, B. Y.; Bacon, K. M.; Wateska, A. R.; Bottazzi, M. E.; Dumonteil, E.; Hotez, P. J., Modeling the economic value of a Chagas' disease therapeutic vaccine. *Hum Vaccin Immunother* **2012,** *8* (9), 1293-301.
110. de Carvalho, V. B.; Sousa, E. F.; Vila, J. H.; da Silva, J. P.; Caiado, M. R.; Araujo, S. R.; Macruz, R.; Zerbini, E. J., Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation* **1996,** *94* (8), 1815-7.
111. Bocchi, E. A.; Bellotti, G.; Mocelin, A. O.; Uip, D.; Bacal, F.; Higuchi, M. L.; Amato-Neto, V.; Fiorelli, A.; Stolf, N. A.; Jatene, A. D.; Pileggi, F., Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *The Annals of thoracic surgery* **1996,** *61* (6), 1727-33.
112. Rodriques Coura, J.; de Castro, S. L., A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2002,** *97* (1), 3-24.
113. Schofield, C. J.; Diaz, J. C. P.; Baker, J. R.; Muller, R.; Rollinson, D., Advances in Parasitology. 1999; p 2-30.
114. Moncayo, A., Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2003,** *98* (5), 577-91.
115. Zerba, E. N., Susceptibility and resistance to insecticides of Chagas disease vectors. *Medicina (B Aires)* **1999,** *59 Suppl 2*, 41-6.
116. Schmunis, G. A.; Cruz, J. R., Safety of the blood supply in Latin America. *Clinical microbiology reviews* **2005,** *18* (1), 12-29.
117. Agapova, M.; Busch, M. P.; Custer, B., Cost-effectiveness of screening the US blood supply for Trypanosoma cruzi. *Transfusion* **2010,** *50* (10), 2220-32.
118. Chaudhuri, N., Interventions to improve children's health by improving the housing environment. *Reviews on environmental health* **2004,** *19* (3-4), 197-222.
119. Cecere, M. C.; Gürtler, R. E.; Canale, D. M.; Chuit, R.; Cohen, J. E., Effects of partial housing improvement and insecticide spraying on the reinfestation dynamics of Triatoma infestans in rural northwestern Argentina. *Acta tropica* **2002,** *84* (2), 101-16.
120. Cohen, J. E.; Gürtler, R. E., Modeling household transmission of American trypanosomiasis. *Science (New York, N.Y.)* **2001,** *293* (5530), 694-8.
121. Carter, Y. L.; Juliano, J. J.; Montgomery, S. P.; Qvarnstrom, Y., Acute Chagas disease in a returning traveler. *Am J Trop Med Hyg* **2012,** *87* (6), 1038-40.
122. Kroeger, A.; Villegas, E.; Ordonez-Gonzalez, J.; Pabon, E.; Scorza, J. V., Prevention of the transmission of Chagas' disease with pyrethroid-impregnated materials. *Am J Trop Med Hyg* **2003,** *68* (3), 307-11.

**David Bruce, MD (1855-1931)**

Bruce describió la bacteria causante de la enfermedad en el ganado bovino (*Brucella melitensis*), e identificó correctamente tanto el vector (mosca tsetsé) como el parásito protozoario que transmite al ganado (nagana) como tripanosoma, más tarde llamado *Trypanosoma brucei*. Su descubrimiento pronto condujo a la identificación de otros dos tripanosomas, *Trypanosoma brucei gambiense,* y *T. b. Rhodesiense*, como los agentes causantes de la enfermedad del sueño africana en los seres humanos.

# 8. *Trichomonas vaginalis* (Donné 1836)

## Introducción

El *Trichomonas vaginalis* es un protozoario flagelado, microaerofílico, que se transmite principalmente de persona a persona por contacto sexual.[1,2] Aunque se ha identificado la transmisión no sexual, es probable que sea rara.[3] Su distribución es mundial, con alta incidencia en áreas con limitaciones de acceso a la asistencia sanitaria. La prevalencia es superior al 25% en algunas clínicas de infecciones de transmisión sexual (ITS) en los Estados Unidos.[4,6] El *T. vaginalis* infecta tanto a hombres como a mujeres. En los varones, la infección puede ser asintomática y normalmente dura 10 días. La mayoría de las mujeres infectadas también son asintomáticas, pero la infección puede inducir una enfermedad clínica que incluye picazón vaginal, inflamación y secreción purulenta con una infección que dura años si no se trata.[7] Las mujeres infectadas con *T. vaginalis* suelen experimentar períodos de molestia y la infección no tratada puede conducir a infertilidad, enfermedad inflamatoria pélvica, neoplasia cervical y aumento de la susceptibilidad a la infección por VIH-1.[8,12] El *T. vaginalis* también puede infectar al recién nacido durante su paso por el canal de parto de una mujer infectada.[13] Los lactantes pueden experimentar una infección ectópica en el tracto respiratorio y como también en otros sitios. No hay huéspedes de reservorio y la exposición no conduce a la inmunidad permanente, así que la reinfección después del tratamiento es común. A pesar de que existe el *T. vaginalis* es resistente a los fármacos, la mayoría de los fracasos de tratamiento resultan del incumplimiento de la terapia.[14] El genoma de *T. vaginalis* se secuenció en 2007 y es muy grande con aproximadamente 60.000 genes codificadores de proteínas organizados en 6 cromosomas.

## Información histórica

En 1837, Alfred Donné describió el organismo en secreciones purulentas de mujeres, pero no los aspectos clínicos de la infección, citando la descripción morfológica inédita de Dujardin de este flagelado.[16] La prueba que el *T. vaginalis* es de hecho un patógeno vino mucho más tarde, en 1940, cuando John Kessel y sus compañeros de trabajo inocularon voluntarios sanos con *T. vaginalis*. Muchos de estos individuos desarrollaron los signos y síntomas de la enfermedad. Los investigadores fueron capaces de comparar estos síntomas con pacientes que estaban naturalmente infectados.[17] Este estudio también proporcionó una descripción precisa de los hallazgos patológicos de la tricomoniasis.

## Ciclo de vida

El *T. vaginalis* existe principalmente en el estadio de trofozoítos midiendo 10-25 µm por 7-8 µm (Fig. 8.1). El *T. vaginalis* no tiene verdaderamente forma de quiste, pero se ha reconocido una forma pseudoquística que puede desempeñar un papel en la neoplasia cervical.[18,19] El trofozoíto es móvil y posee cuatro flagelos que sobresalen de la porción

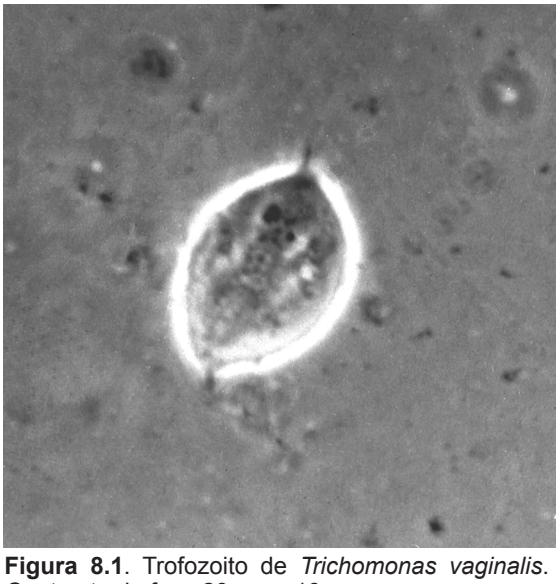
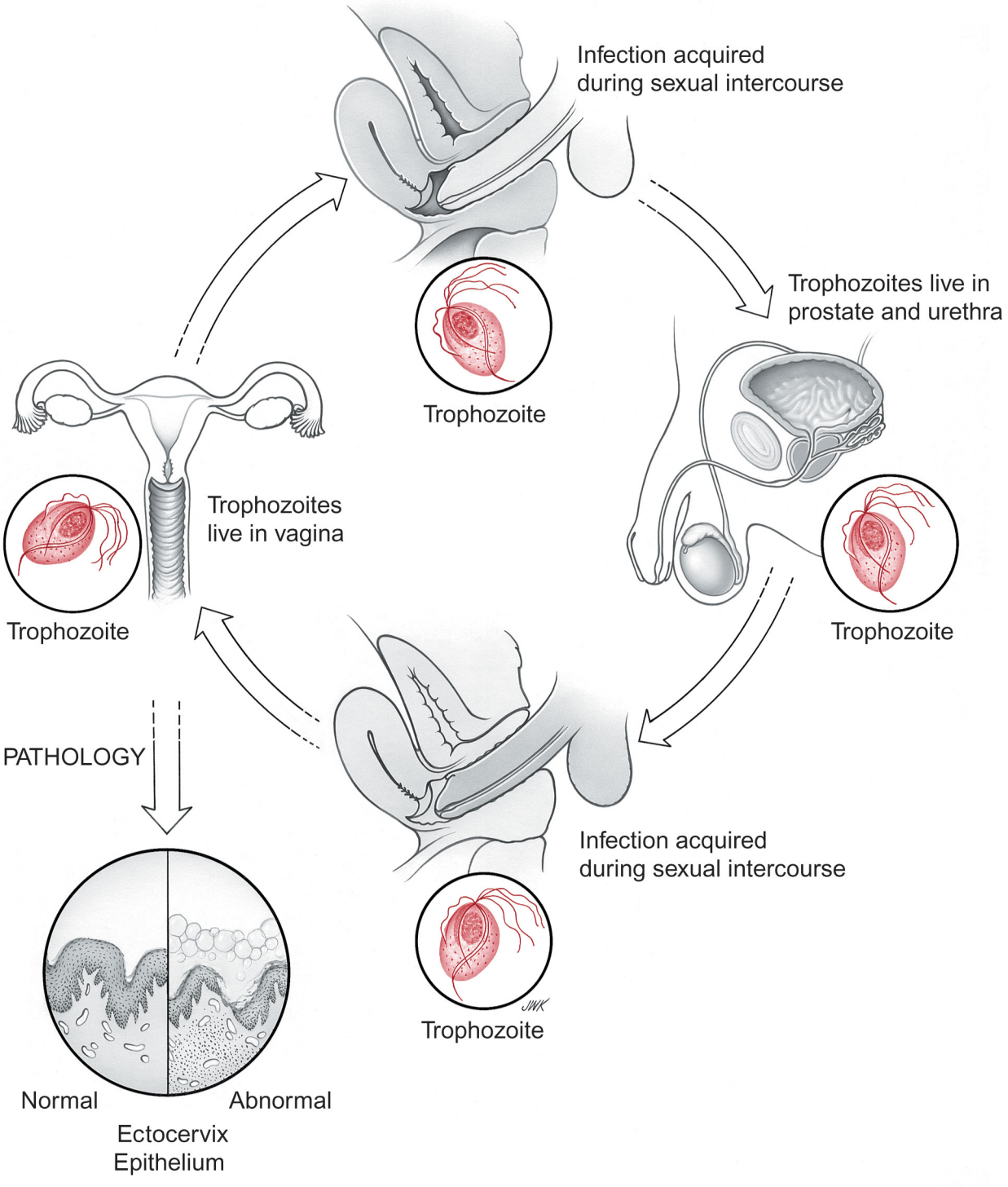


**Figura 8.1**. Trofozoito de *Trichomonas vaginalis*. Contraste de fase 20 µm x 10 µm

# *Trichomonas vaginalis*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

anterior, una membrana ondulante formada por una extensión de un flagelo posterior y un axostilo rígido.[20] El axostilo es una lámina de microtúbulos que se cree están implicados en movilidad y mitosis.[21,22] El *T. vaginalis* tiene un ciclo de vida simple y directo. El organismo se adquiere durante las relaciones sexuales con una persona infectada. El *T. vaginalis* luego se instala en la uretra femenina, la vagina o el endocérvix, pero puede extenderse al endometrio, a los anexos ya las glándulas de Bartholin. En los hombres, el *T. vaginalis* tiende a infectar la uretra y la próstata. Con el fin de causar infección, los trofozoítos deben ser capaces de adherirse a las células epiteliales, y esto es facilitado por las adhesinas y las interacciones específicas de los carbohidratos de ligandos.[23] La manosa y la N-acetilglucosamina son dos residuos de azúcar asociados a la membrana del parásito que se utilizan para la unión.[24,25] La secreción de hidrolasas lisosómicas, como la fosfatasa ácida, ocurre en el parásito en la célula huésped en la interface inmediatamente después de la conexión.[26] Estas enzimas parásitas son citotóxicas, provocando la lisis de las células objetivo, liberando sus contenido.[27] Luego se ingieren los desechos celulares por el parásito. *T. vaginalis* fagocita células epiteliales, eritrocitos y bacterias. La principal fuente de energía del parásito son los carbohidratos. *T. vaginalis* usa carbohidrasas, incluyendo N-acetil glucosaminidasa, y α-manosidasa, para separarse de la membrana celular objetivo y pasar a la siguiente célula.[2]

El *T. vaginalis* se reproduce por fisión binaria y hay evidencia reciente de un ciclo sexual, aunque no se ha descrito una etapa morfológicamente identificable.[29] Los trofozoítos secretan el hidrógeno molecular como un subproducto del metabolismo energético. A pesar de su capacidad para inducir enfermedad clínica, *T. vaginalis* es bastante frágil y tiene un período de viabilidad limitado, incluso en ambientes húmedos.

## Patogenia Celular y Molecular

El T. vaginalis posee un orgánulo inusual, el hidrogenosoma (Fig. 8.2, 8.3), un organelo subcelular derivado de una mitocondria antigua, pero que funciona en el metabolismo anaeróbico.[30-34] El hidrogenosoma contiene algunas de las enzimas necesarias para el procesamiento de glucosa en acetato, en hidrógeno molecular y en biosíntesis de putrescina.[35,36] El resto del ciclo glicolítico es citosólico. La biosíntesis de putrescina es esencial para el crecimiento del parásito. La inhibición de la síntesis de putrescina por los análogos de putrescina mata el trofozoito.[37] El hierro juega un papel importante en el proceso de unión.[23] Debido a que el *T. vaginalis* secreta proteasas en el sitio de unión, la muerte celular es el resultado habitual.[26] No se conoce si la liberación de hidrógeno molecular o no en el tracto vaginal tiene

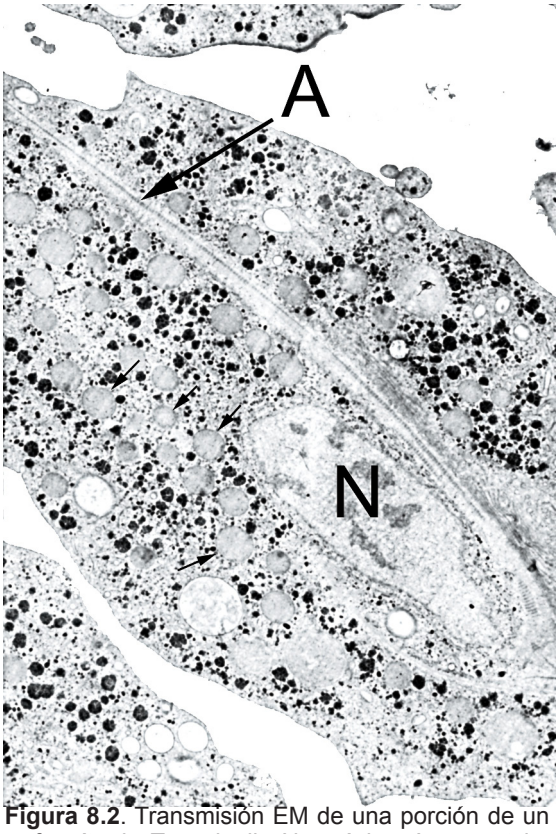



**Figura 8.2**. Transmisión EM de una porción de un trofozoíto de *T. vaginalis*. N = núcleo, A = axostyle. Las flechas indican los hidrogenosomas. Cortesía H. Shio.

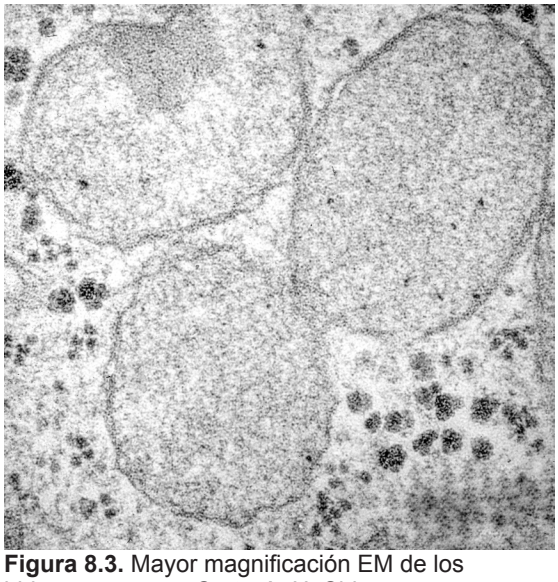


**Figura 8.3.** Mayor magnificación EM de los hidrogenosomas. Cortesía H. Shio.

alguna consecuencia patológica que no sea producir exudados con olor desagradable. Los *T. vaginalis* aislados de pacientes con manifestaciones clínicas mostraron diferentes capacidades con respecto a su habilidad para inducir daño en un modelo de laboratorio con ratones, pero la base molecular de esta variación no se entiende completamente.[38] El *T. vaginalis* se ha dividido en dos tipos, tipo 1 y 2, basándose en patogenicidad que puede ser potenciada por la presencia de *Trichomonasvirus*, un virus de ARN bicatenario (*Totiviridae*), así como *Mycoplasma hominis*. En algunas áreas, la mayoría de los aislamientos muestran coinfección con estos organismos.[39,40] La importancia de estas co-infecciones es actualmente objeto de investigación activa.

## Enfermedad Clínica

Aproximadamente el 20% de las mujeres infectadas son asintomáticas. Los síntomas clínicos comunes incluyen; leve incomodidad vaginal y dispareunia, picazón vaginal, ardor al orinar asociado con descarga espesa, amarilla y sangrante, enfermedad raramente incapacitante.[41,42] Rara vez, la urticaria es una complicación de una infección grave.[43] La infección con T. vaginalis eleva típicamente el pH vaginal de 4,5 a más de 5.[44]

En el examen físico, las mujeres frecuentemente presentan *colpitis macularis* ("cuello de fresa") y eritema vaginal y vulvar.[45] Todos estos signos y síntomas se exacerban durante la menstruación.

La enfermedad sintomática en los varones puede implicar la uretra así como la próstata. Cuando la próstata se infecta, puede reportarse dolor en la ingle y disuria.[46] La infección aumenta las posibilidades de transmisión del VIH-1, en parte debido a la alteración de la pared vaginal.[47,48]

Los bebés nacidos de madres que albergan la infección a menudo adquieren la infección al pasar por el canal del parto.[13] Las consecuencias clínicas de la infección en los recién nacidos incluyen la infección del tracto urinario (mujeres solamente) y el compromiso raro del pulmón, resultando en un síndrome de tipo neumonía.[49,50]

## Diagnóstico

La mayoría de los hombres y mujeres infectados con *T. vaginalis* son asintomáticos, en el 85% de las mujeres infectadas y el 77% de los varones infectados.[51,52] Debido a la alta prevalencia de infección asintomática, es importante examinar a los pacientes en lugar de confiar en los síntomas, ya que la mayoría de las infecciones por T. vaginalis no se detectarían. El diagnóstico se puede realizar identificando el organismo mediante observación microscópica, cultivo positivo, prueba rápida de antígeno, prueba de sonda de ácido nucleico o mediante el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) [53] (Figura C.5). Si se va a emplear una microscopía directa de preparaciones para montaje en húmedo, esto debe hacerse inmediatamente, ya que los organismos sólo permanecen móviles durante aproximadamente 10 minutos. La sensibilidad de este enfoque es aproximadamente del 65% pero

disminuye cuando hay retraso.[54] El cultivo ofrece una sensibilidad mayor que el montaje húmedo, pero lleva tiempo, limitando su uso como una prueba de punto de atención. Las pruebas rápidas de antígeno ofrecen una opción de punto de atención y actualmente estas pruebas están disponibles comercialmente, pero pueden tener grados variables de sensibilidad dependiendo de la prueba seleccionada.[55] La prueba de sonda de ácido nucleico es una opción altamente sensible para el diagnóstico que ha demostrado eficacia para pruebas vaginales con hisopos u orina.[55] El diagnóstico por NAAT es mucho más sensible que cualquier otro método y ahora es el método preferido en la mayoría de los laboratorios de diagnóstico de parasitología hospitalaria.[53]

## Tratamiento

El metronidazol sigue siendo el fármaco preferido.[1] Puede administrarse por vía oral como una dosis única de 2 gramos, pero a menudo se administra como un tratamiento de 7 días a 500 mg dos veces al día. Metronidazol también está disponible como un gel vaginal. Su uso como supositorio intravaginal no fue satisfactorio en una serie de ensayos clínicos.[45] El fármaco suele ser bien tolerado, pero el sabor metálico, los efectos secundarios como el antabuse con el consumo de alcohol y el tratamiento a largo plazo podrían tener otras toxicidades.[56] El metronidazol se convierte en activo intermediario por hidrogenosoma asociado a la ferredoxina oxidoreductasa y la hidrogenasa en condiciones anaerobias. El parásito se inhibe de crecer por la exposición a esos intermediarios, pero los mecanismos bioquímicos exactos del proceso son desconocidos. Las cepas resistentes (aproximadamente 2-5% de todas las infecciones) tienen formas inactivas de piruvato ferridoxina oxidoreductasa e hidrogenasa, derivando toda su energía de la glucosa por vías alternativas.[57] Tinidazole, un fármaco alternativo para el tratamiento de la infección, ya está disponible y puede ser mejor tolerado como opción de dosis única, pero es más costosa.[1] Es probable que la reinfección ocurra si la pareja sexual infectada no es tratada simultáneamente. La recidiva puede representar reinfección en lugar de fracaso terapéutico, pero en casos refractarios donde se sospecha la resistencia a los fármacos, las opciones terapéuticas están disponibles y se pueden realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos.

## Prevención y control

El uso de un condón durante las relaciones sexuales y la limitación del número de parejas sexuales deberían reducir el riesgo de infección. El tratamiento de todas las parejas sexuales con metronidazol puede ser eficaz en algunos casos, particularmente cuando el número de nuevas parejas sexuales es bajo. La detección activa es esencial cuando hay alta tasa de infecciones asintomáticas.

Referencias


1. Schwebke, J. R.; Burgess, D., Trichomoniasis. *Clinical microbiology reviews* **2004,** *17* (4), 794-803, table of contents.
2. Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Biology of trichomonosis. *Current opinion in infectious diseases* **2000,** *13* (1), 37-45.
3. Crucitti, T.; Jespers, V.; Mulenga, C.; Khondowe, S.; Vandepitte, J.; Buve, A., Non-sexual transmission of Trichomonas vaginalis in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One* **2011,** *6* (1), e16310.
4. Meites, E.; Llata, E.; Braxton, J.; Schwebke, J. R.; Bernstein, K. T.; Pathela, P.; Asbel, L. E.; Kerani, R. P.; Mettenbrink, C. J.; Weinstock, H. S., Trichomonas vaginalis in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence. *Sex Transm Dis* **2013,** *40*

(11), 865-9.
5. Johnston, V. J.; Mabey, D. C., Global epidemiology and control of Trichomonas vaginalis. *Curr Opin Infect Dis* **2008,** *21* (1), 56-64.
6. Leitsch, D., Recent Advances in the Trichomonas vaginalis Field. *F1000Res* **2016,** *5*.
7. Krieger, J. N., Trichomoniasis in men: old issues and new data. *Sex Transm Dis* **1995,** *22* (2), 83-96.
8. Sayed el-Ahl, S. A.; el-Wakil, H. S.; Kamel, N. M.; Mahmoud, M. S., A preliminary study on the relationship between Trichomonas vaginalis and cervical cancer in Egyptian women. *J Egypt Soc Parasitol* **2002,** *32* (1), 167-78.
9. Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2002,** *34* (4), 519-22.
10. El-Shazly, A. M.; El-Naggar, H. M.; Soliman, M.; El-Negeri, M.; El-Nemr, H. E.; Handousa, A. E.; Morsy, T. A., A study on Trichomoniasis vaginalis and female infertility. *J Egypt Soc Parasitol* **2001,** *31* (2), 545-53.
11. Kissinger, P.; Adamski, A., Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect* **2013,** *89* (6), 426-33.
12. Chesson, H. W.; Blandford, J. M.; Pinkerton, S. D., Estimates of the annual number and cost of new HIV infections among women attributable to trichomoniasis in the United States. *Sex Transm Dis* **2004,** *31* (9), 547-51.
13. Smith, L. M.; Wang, M.; Zangwill, K.; Yeh, S., Trichomonas vaginalis infection in a premature newborn. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **2002,** *22* (6), 502-3.
14. Kulda, J., Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. *International journal for parasitology* **1999,** *29* (2), 199-212.
15. Carlton, J. M.; Hirt, R. P.; Silva, J. C.; Delcher, A. L.; Schatz, M.; Zhao, Q.; Wortman, J. R.; Bidwell, S. L.; Alsmark, U. C.; Besteiro, S.; Sicheritz-Ponten, T.; Noel, C. J.; Dacks, J. B.; Foster, P. G.; Simillion, C.; Van de Peer, Y.; Miranda-Saavedra, D.; Barton, G. J.; Westrop, G. D.; Muller, S.; Dessi, D.; Fiori, P. L.; Ren, Q.; Paulsen, I.; Zhang, H.; Bastida-Corcuera, F. D.; Simoes-Barbosa, A.; Brown, M. T.; Hayes, R. D.; Mukherjee, M.; Okumura, C. Y.; Schneider, R.; Smith, A. J.; Vanacova, S.; Villalvazo, M.; Haas, B. J.; Pertea, M.; Feldblyum, T. V.; Utterback, T. R.; Shu, C. L.; Osoegawa, K.; de Jong, P. J.; Hrdy, I.; Horvathova, L.; Zubacova, Z.; Dolezal, P.; Malik, S. B.; Logsdon, J. M., Jr.; Henze, K.; Gupta, A.; Wang, C. C.; Dunne, R. L.; Upcroft, J. A.; Upcroft, P.; White, O.; Salzberg, S. L.; Tang, P.; Chiu, C. H.; Lee, Y. S.; Embley, T. M.; Coombs, G. H.; Mottram, J. C.; Tachezy, J.; Fraser-Liggett, C. M.; Johnson, P. J., Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen Trichomonas vaginalis. *Science* **2007,** *315* (5809), 207-12.
16. Donne, A.; R., C., Animalcules observes dans la matieres purulentes et le produit des secretions des or-ganes genitaux de l'homme et da Ia femme. *Seanc Acad Sci* **1837,** *3*, 385-386.
17. Kessel, I. F.; Gafford, J. A.; J., Observations on the pathology of Trichomonas vaginitis and on vaginal implants with Trichomonas vaginalis and Trichomonas intestinalis. *Am Gynecol* **1940,** *39*, 1005-1014.
18. Pereira-Neves, A.; Ribeiro, K. C.; Benchimol, M., Pseudocysts in trichomonads--new insights. *Protist* **2003,** *154* (3-4), 313-29.
19. Afzan, M. Y.; Suresh, K., Pseudocyst forms of Trichomonas vaginalis from cervical neoplasia. *Parasitol Res* **2012,** *111* (1), 371-81.
20. Kissinger, P., Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* **2015,** *15*, 307.
21. Benchimol, M.; Diniz, J. A.; Ribeiro, K., The fine structure of the axostyle and its associations with organelles in Trichomonads. *Tissue Cell* **2000,** *32* (2), 178-87.
22. Ribeiro, K. C.; Monteiro-Leal, L. H.; Benchimol, M., Contributions of the axostyle and flagella to closed mitosis in the protists Tritrichomonas foetus and Trichomonas vaginalis. *J Eukaryot Microbiol* **2000,** *47* (5), 481-92.

23. Garcia, A. F.; Chang, T.-H.; Benchimol, M.; Klumpp, D. J.; Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Iron and contact with host cells induce expression of adhesins on surface of Trichomonas vaginalis. *Molecular microbiology* **2003,** *47* (5), 1207-24.
24. Mirhaghani, A.; Warton, A., Involvement of Trichomonas vaginalis surface-associated glycoconjugates in the parasite/target cell interaction. A quantitative electron microscopy study. *Parasitology research* **1998,** *84* (5), 374-81.
25. Singh, B. N.; Lucas, J. J.; Beach, D. H.; Shin, S. T.; Gilbert, R. O., Adhesion of Tritrichomonas foetus to bovine vaginal epithelial cells. *Infection and immunity* **1999,** *67* (8), 3847-54.
26. Lockwood, B. C.; North, M. J.; Coombs, G. H., The release of hydrolases from Trichomonas vaginalis and Tritrichomonas foetus. *Molecular and biochemical parasitology* **1988,** *30* (2), 135-42.
27. Chen, W.; Cai, H.; Chen, J.; Zhong, X.; Chen, L., Study on ultrastructural cytochemistry and pathogenic mechanism of Trichomonas vaginalis. *Chinese medical journal* **1996,** *109* (9), 695-9.
28. Savoia, D.; Martinotti, M. G., Secretory hydrolases of Trichomonas vaginalis. *Microbiologica* **1989,** *12* (2), 133-8.
29. Conrad, M. D.; Gorman, A. W.; Schillinger, J. A.; Fiori, P. L.; Arroyo, R.; Malla, N.; Dubey, M. L.; Gonzalez, J.; Blank, S.; Secor, W. E.; Carlton, J. M., Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite Trichomonas vaginalis. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (3), e1573.
30. Embley, T. M.; R., Giezen. M. Hydrogenosomes and mitochondria are two forms of the same fundamental organelle. *Phil Trans Lond* **2002,** *358*, 191-201.
31. Vanacova, S.; Liston, D. R.; Tachezy, J.; Johnson, P. J., Molecular biology of the amitochondriate parasites, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica and Trichomonas vaginalis. *International journal for parasitology* **2003,** *33* (3), 235-55.
32. PrDiaz, J. A.; Souza, W., De Purification and biochemical characterization of the hydrogenosomes of the flagellate protozoan Tritrichomonas foetus. *Eur J Cell Biol* **1997,** *74* (1), 85-91.
33. Williams, B. A. P.; Keeling, P. J., Cryptic organelles in parasitic protists and fungi. *Advances in parasitology* **2003,** *54*, 9-68.
34. Lindmark, D. G.; Muller, M., Hydrogenosome, a cytoplasmic organelle of the anaerobic flagellate Tritrichomonas foetus, and its role in pyruvate metabolism. *J Biol Chem* **1973,** *248* (22), 7724-8.
35. Wu, G.; Müller, M., Glycogen phosphorylase sequences from the amitochondriate protists, Trichomonas vaginalis, Mastigamoeba balamuthi, Entamoeba histolytica and Giardia intestinalis. *The Journal of eukaryotic microbiology* **2003,** *50* (5), 366-72.
36. North, M. J.; Lockwood, B. C.; Bremner, A. F.; Coombs, G. H., Polyamine biosynthesis in trichomonads. *Molecular and biochemical parasitology* **1986,** *19* (3), 241-9.
37. Reis, I. A.; Martinez, M. P.; Yarlett, N.; Johnson, P. J.; Silva-Filho, F. C.; Vannier-Santos, M. A., Inhibition of polyamine synthesis arrests trichomonad growth and induces destruction of hydrogenosomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1999,** *43* (8), 1919-23.
38. Hussien, E. M.; El-Sayed, H. Z.; Shaban, M. M.; Salm, A. M.; Rashwan, M., Biological variability of Trichomonas vaginalis clinical isolates from symptomatic and asymptomatic patients. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* **2004,** *34* (3), 979-88.
39. da Luz Becker, D.; dos Santos, O.; Frasson, A. P.; de Vargas Rigo, G.; Macedo, A. J.; Tasca, T., High rates of double-stranded RNA viruses and Mycoplasma hominis in Trichomonas vaginalis clinical isolates in South Brazil. *Infect Genet Evol* **2015,** *34*, 181-7.
40. Goodman, R. P.; Freret, T. S.; Kula, T.; Geller, A. M.; Talkington, M. W.; Tang-Fernandez, V.; Suciu, O.; Demidenko, A. A.; Ghabrial, S. A.; Beach, D. H.; Singh, B. N.; Fichorova, R. N.; Nibert, M. L., Clinical isolates of Trichomonas vaginalis concurrently infected by strains of up to four Trichomonasvirus species (Family Totiviridae). *J Virol* **2011,** *85* (9), 4258-70.
41. Deligeoroglou, E.; Salakos, N.; Makrakis, E.; Chassiakos, D.; Hassan, E. A.; Christopoulos, P., Infections of the lower female genital tract during childhood and adolescence. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* **2004,** *31* (3), 175-8.
42. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. *Clinical microbiology reviews* **1998,** *11* (2), 300-17.

43. Purello-D'Ambrosio, F.; Gangemi, S., Urticaria from Trichomonas vaginalis infection. *Allergol Clin Immunol* **1999,** *9* (2 ), 123-5.
44. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. *Clinical microbiology reviews* **1998,** *11* (2), 300-17.
45. Wolner-Hanssen, P.; Krieger, J. N.; Stevens, C. E., Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* **1989,** *26*, 571-576.
46. Krieger, J. N.; Riley, D. E., Chronic prostatitis: Charlottesville to Seattle. *The Journal of urology* **2004,** *172* (6 Pt 2), 2557-60.
47. Mason, P. R.; Fiori, P. L.; Cappuccinelli, P.; Rappelli, P.; Gregson, S., Seroepidemiology of Trichomonas vaginalis in rural women in Zimbabwe and patterns of association with HIV infection. *Epidemiology and infection* **2005,** *133* (2), 315-23.
48. Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2002,** *34* (4), 519-22.
49. Hoffman, D. J.; Brown, G. D.; Wirth, F. H.; Gebert, B. S.; Bailey, C. L.; Anday, E. K., Urinary tract infection with Trichomonas vaginalis in a premature newborn infant and the development of chronic lung disease. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **2003,** *23* (1), 59-61.
50. Szarka, K.; Temesvári, P.; Kerekes, A.; Tege, A.; Repkény, A., Neonatal pneumonia caused by Trichomonas vaginalis. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica* **2002,** *49* (1), 15-9.
51. Sutton, M.; Sternberg, M.; Koumans, E. H.; McQuillan, G.; Berman, S.; Markowitz, L., The prevalence of Trichomonas vaginalis infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2007,** *45* (10), 1319-26.
52. Sena, A. C.; Miller, W. C.; Hobbs, M. M.; Schwebke, J. R.; Leone, P. A.; Swygard, H.; Atashili, J.; Cohen, M. S., Trichomonas vaginalis infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2007,** *44* (1), 13-22.
53. Negm, A. Y.; el-Haleem, D. A., Detection of trichomoniasis in vaginal specimens by both conventional and modern molecular tools. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* **2004,** *34* (2), 589-600.
54. Krieger, J. N.; Tam, M. R.; Stevens, C. E.; Nielsen, I. O.; Hale, J.; Kiviat, N. B.; Holmes, K. K., Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **1988,** *259* (8), 1223-7.
55. Andrea, S. B.; Chapin, K. C., Comparison of Aptima Trichomonas vaginalis transcription-mediated amplification assay and BD affirm VPIII for detection of T. vaginalis in symptomatic women: performance parameters and epidemiological implications. *Journal of clinical microbiology* **2011,** *49* (3), 866-9.
56. Freeman, C. D.; Klutman, N. E.; Lamp, K. C., Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* **1997,** *54* (5), 679-708.
57. Muller, M.; Lossick, J. G., in vitro susceptibility of Trichomonas vaginalis to metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. *Sex Trans Dis* **1988,** *15* 17-24.
58. Lyng, J.; Christensen, J., A double-blind study of the value of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1981,** *60* (2), 199-201.

# 9. Las Malarias

***Plasmodium falciparum***
*(Welch 1898)*

***Plasmodium vivax***
(Grassi y Filetti 1889)

***Plasmodium ovale***
*(Stephens 1922)*

***Plasmodium malariae***
*(Laveran 1880)*

***Plasmodium knowlesi***
(Knowles y Das Gupta 1932)

## Introducción

La malaria es una infección transmitida por mosquitos (Fig. 9.1) causada por protozoos del género *Plasmodium*. Los seres humanos son comúnmente infectados por cuatro especies del parásito: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. Una quinta especie, el *P. knowlesi*, se ha añadido a esta lista de paludismo humano. La malaria sigue siendo la infección parasitaria más importante y una de las enfermedades infecciosas más prevalentes. Durante gran parte de la historia de la humanidad, la malaria ha sido una causa importante de morbilidad y mortalidad humana, con más de 200 millones de casos y más de 400.000 muertes en 2015.[13] La mayoría de estas muertes se produjeron entre los niños que vivían en el África subsahariana. La morbilidad y la mortalidad mundiales por la malaria están disminuyendo y la OMS publicó un documento en 2015 titulado: Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030, que junto con otras publicaciones, inicia el estudio identificando la malaria como una de las principales causas de muertes infantiles e identifica los requisitos técnicos y financieros críticos para lograr su eliminación de la malaria.[3,5] Aunque antiguamente se encuentraba en gran parte del mundo, con brotes estacionales que se extendían hasta las zonas templadas, el paludismo está generalmente restringido a regiones tropicales y subtropicales. Los viajes y la persistencia de los vectores de mosquitos en zonas del mundo que ya no tienen parásitos de la malaria continúan planteando la amenaza de reintroducción en poblaciones no inmunes.

**Figura 9.1**. *Anopheles dirus* adulto tomar una ingesta de sangre de uno de los autores (RWG).

## Información histórica

El paludismo afligió a los antepasados de la humanidad como lo demuestra su huella genética en el genoma humano.[6,8] Los primeros escritores médicos de China, Asiria e India describieron las fiebres intermitentes similares al paludismo, que atribuían a los espíritus malignos. Hacia el siglo V AC, Hipócrates fue capaz de diferenciar las fiebres cotidianas, tercianas y cuartanas y los síntomas clínicos de la enfermedad.[9] En ese momento se suponía que los vapores y las nieblas que surgen de los pantanos y de las riberas pantanosas de lagos y ríos causaban la enfermedad. Estas teorías persistieron durante más de 2.000 años y fueron reforzadas por observaciones repetidas que el drenaje de los pantanos llevó a una reducción en el número de casos de malaria. De hecho, los nombres de esta enfermedad, malaria (mal, mala, aria, aire) y paludismo (palus, pantano) reflejan estas creencias.

Todos los conceptos de la malaria cambiaron dentro de los 20 años siguientes a la

descripción de Charles Laveran en 1880 de la etapa sexual en forma de media luna de *P. falciparum* y su observación de la dramática liberación de los microgametes altamente móviles del parásito en la sangre fresca de un soldado infectado., Ronald Ross, utilizando una especie de malaria de aves, y Giovanni Grassi y sus colegas, que trabajan con la malaria humana, demostraron que el parásito se desarrolló en el mosquito y fue transmitido por la picadura de ese insecto.[11] Finalmente, Ross y Laveran recibieron premios Nobel Por su contribuciones.[12,13]

Aunque la mayoría de las características básicas del ciclo de vida del parásito de la malaria fueron entendidas en 1900, no fue sino hasta 1947 que Henry Shortt y Cyril Garnham demostraron en la malaria aviar que una fase en el hígado precedió a los ciclos del parásito en la sangre. Miles Markus sugirió en 1976 que podría existir una fase latente de Plasmodium y sugirió el término "hipnozoíto", se le atribuye a Wojciech Krotoski, un médico estadounidense, describir la fase hepática latente para *P. vivax* en 1980.[15,18]

Las estrategias tempranas para controlar la malaria trataron principalmente de reducir el número de mosquitos y de tratar a los infectados. La quimioterapia de la malaria precedió a la descripción del parásito por cerca de 300 años. La corteza peruana de cinchona se usó por primera vez a comienzos del siglo xvn, pero los detalles de su descubrimiento y su introducción en Europa siguen siendo controvertidos.[19,22] En 1820, Pierre-Joseph Pelletier y Joseph-Bienaimé Caventou aislaron los alcaloides del cinchona, la quinina y la cinchonina. . Los compuestos sintéticos antipalúdicos eficaces contra diversas fases del parásito se desarrollaron posteriormente en Alemania (pamaquina en 1924, mepacrina en 1930, cloroquina en 1934), en Gran Bretaña (proguanil en 1944) y en Estados Unidos (pirimetamina y primaquina en 1952 ).[22]

Los griegos y los romanos practicaron las formas más tempranas de control de la malaria, aunque inadvertidamente, drenando pantanos y pantanos. Su propósito principal era la recuperación de la tierra. Estas técnicas se continuaron durante siglos antes de que se descubriera el papel del mosquito como vector. Casi inmediatamente después del descubrimiento del mosquito como vector de la malaria, el control de la malaria se convirtió en sinónimo del control de los mosquitos. La destrucción de los lugares de cría por drenaje y rellenado los pantanos, matando las larvas, colocando aceite crudo en las aguas, y añadiendo más tarde el larvicida París verde, fueron los primeros intentos típicos. Con el desarrollo del DDT, un insecticida residual, los programas de control a gran escala se hicieron posibles. Culminaron en 1957 cuando la Organización Mundial de la Salud lanzó un programa mundial de erradicación.

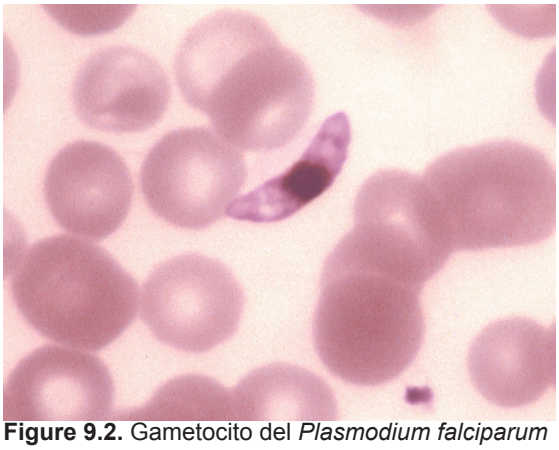
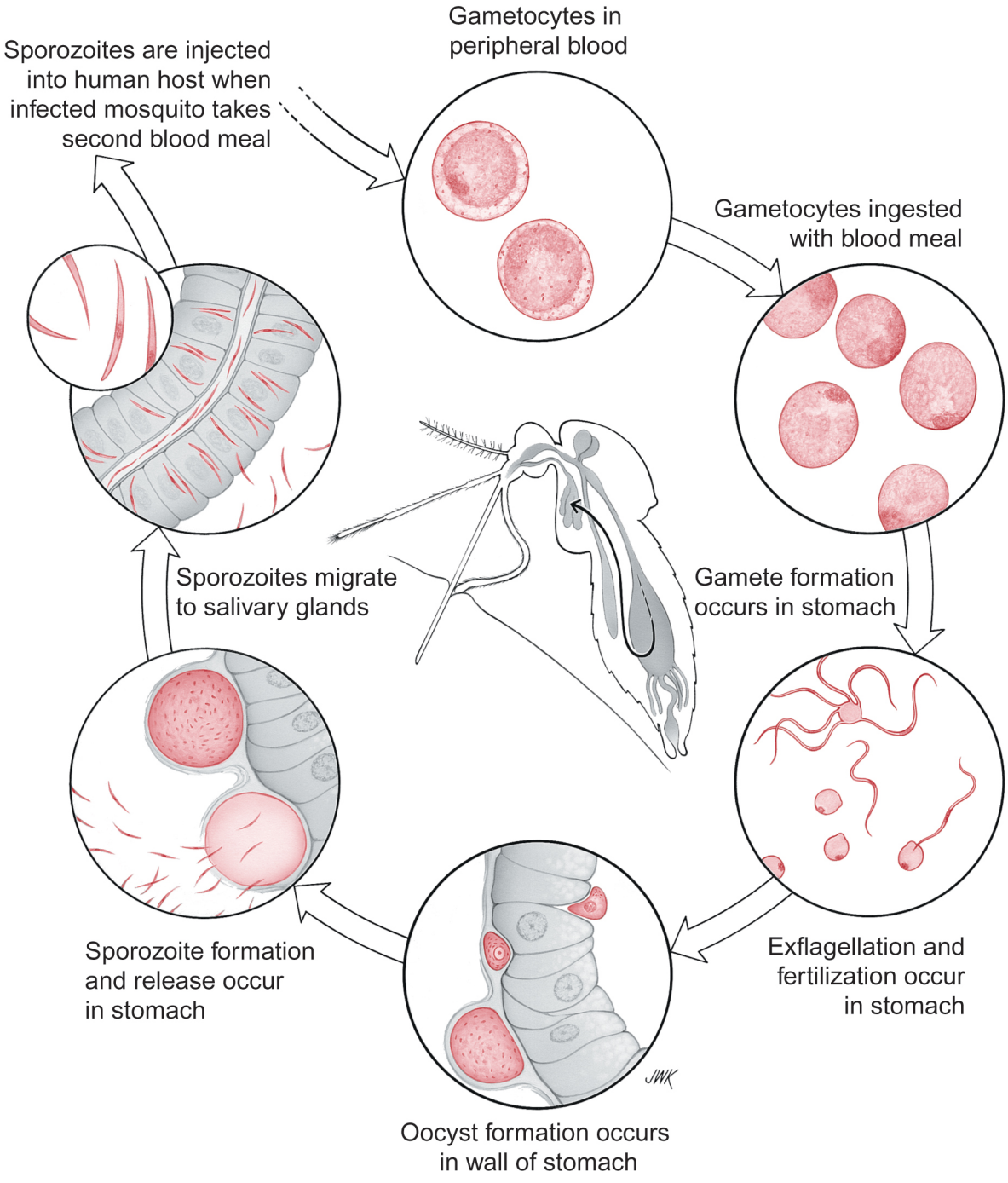


**Figure 9.2.** Gametocito del *Plasmodium falciparum*

### *Plasmodium falciparum*

La infección causada por el *P. falciparum* (Figuras 9.2, 9.16) produce una forma de malaria históricamente denominada mal de aestivoautumnal, maligno terciario o simplemente malaria de falciparum. Es el más patógeno de las malarias humanas, y es responsable de la mayor parte de la mortalidad por la enfermedad. El *P falciparum* es el más prevalente de las infecciones humanas de la malaria, y se limita principalmente a las regiones tropicales y subtropicales. Es la principal causa de la malaria en el África sub-

# *Mosquito Cycle (Sporogony)*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

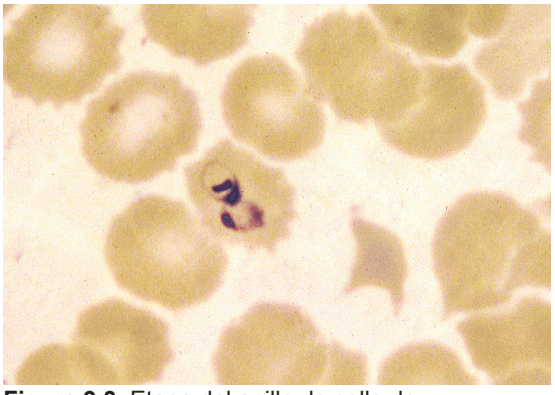


**Figura 9.3.** Etapa del anillo de sello de *Plasmodium spp.*

sahariana.

La identificación de *P. falciparum* se basa generalmente en la presencia de pequeños parásitos de anillos en los frotis de sangre (Fig. 9.3). Los eritrocitos infectados no se agrandan y las infecciones múltiples de eritrocitos individuales son comunes. Los anillos a menudo muestran dos puntos de cromatina distintos. A medida que los trofozoítos maduran, quedan secuestrados en los capilares de los órganos internos, como el corazón, el cerebro, el bazo, los músculos esqueléticos y la placenta, donde completan su desarrollo. Como resultado del secuestro, los parásitos maduros generalmente no están presentes en la circulación periférica. La aparición de las etapas asexuales maduras (trofozoítos y esquizontes más grandes) en la circulación periférica indica la gravedad creciente de la enfermedad.

La gametocitogenesis también resulta en eritrocitos secuestrados y requiere aproximadamente diez días. Los gametocitos falciparum son característicamente crecientes (de la luna), o en formad de plátano (Fig. 9.2). Ellos siguen siendo infecciosos para los mosquitos hasta por cuatro días.

La malaria por Falciparum no presenta recaídas porque no hay una etapa persistente del hígado (véase *P. vivax* y *P. ovale* que producen hipnozoitos). Una vez que los parásitos se han desarrollado hasta el estadio eritrocítico y la salida de los hepatocitos, no pueden volver a infectar el hígado. La recurrencia (reaparición de los eritrocitos infectados de los tejidos profundos en la sangre periférica) es común y puede repetirse durante aproximadamente dos años.

### *Plasmodium vivax*

La infección por *Plasmodium vivax* se denomina malaria terciana benigna o vivax. Los glóbulos rojos infectados con *P. vivax* (Fig. 9.4, 9.17) se agrandan y, cuando se tiñen adecuadamente con Giemsa, a menudo muestran puntitos en la membrana eritrocitaria, conocidos como puntos de Schüffner. Todas las etapas del parásito están presentes en la circulación periférica. Las infecciones únicas de eritrocitos invadidos son características. Los gametocitos aparecen simultáneamente con los primeros parásitos asexuales. La duración de la viabilidad de las etapas sexuales parece ser inferior a 12 horas. El *Plasmodium vivax* produce la malaria recurrente clásica, iniciada a partir de hipnozoitos en el hígado que han reanudado el desarrollo después de un período de latencia. Las recaídas pueden ocurrir en períodos que van desde paríodos de pocas semanas hasta algunos meses, y aún hasta cinco años después de la infección inicial. La periodicidad específica de las recaídas es una característica de la cepa geográfica del parásito. El Vivax de la malaria también presentan recrudecimiento debido a la persistencia de un bajo número de

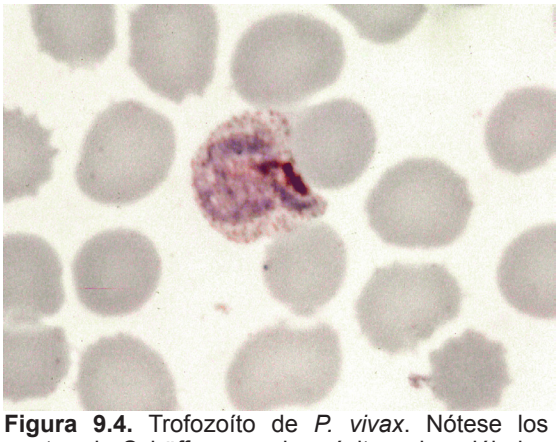
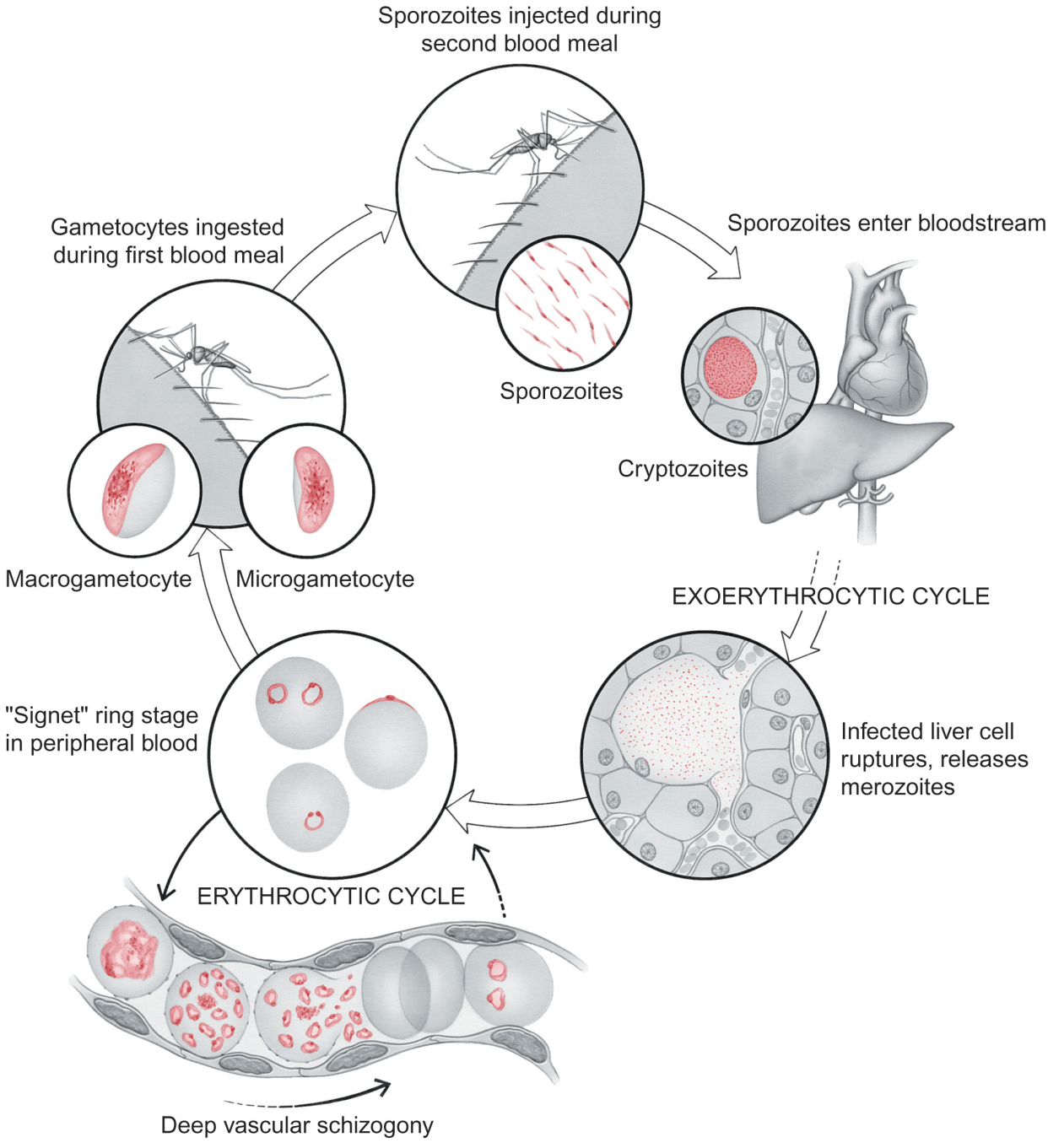


**Figura 9.4.** Trofozoíto de *P. vivax*. Nótese los puntos de Schüffner en el parásito, y los glóbulos rojos circundantes que son más pequeños que el infectado.

# *Plasmodium falciparum*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

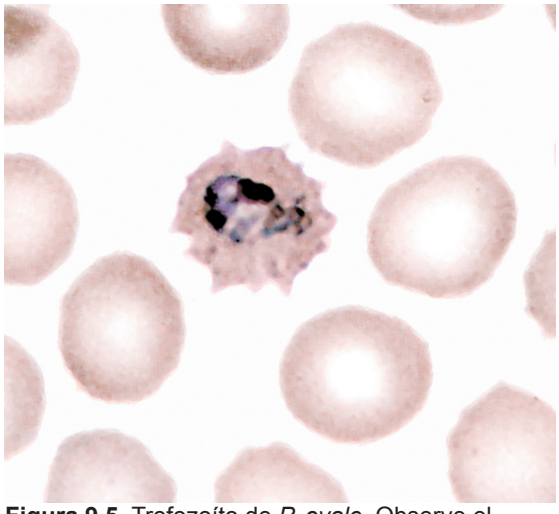


**Figura 9.5.** Trofozoíto de *P. ovale*. Observe el aspecto "arrugado" de la célula roja infectada. Cortesía de M. Guelte.

eritrocitos infectados circulantes.

### *Plasmodium ovale*

El *Plasmodium ovale* (Figuras 9.5, 19.19) se limita al África tropical y a áreas reservadas del Pacífico Occidental. La malaria ovale produce una fiebre terciana clínicamente similar a la de la malaria vivax, pero algo menos severa. Exhibe recaídas de la misma duración que la malaria vivax.

### *Plasmodium malariae*

La enfermedad causada por *P. malariae* se conoce como malaria cuartana. El *P. malar-*

**Figura 9.6.** Schizont de *P. malariae*. Observe que los glóbulos rojos tienen el mismo tamaño que la célula infectada.

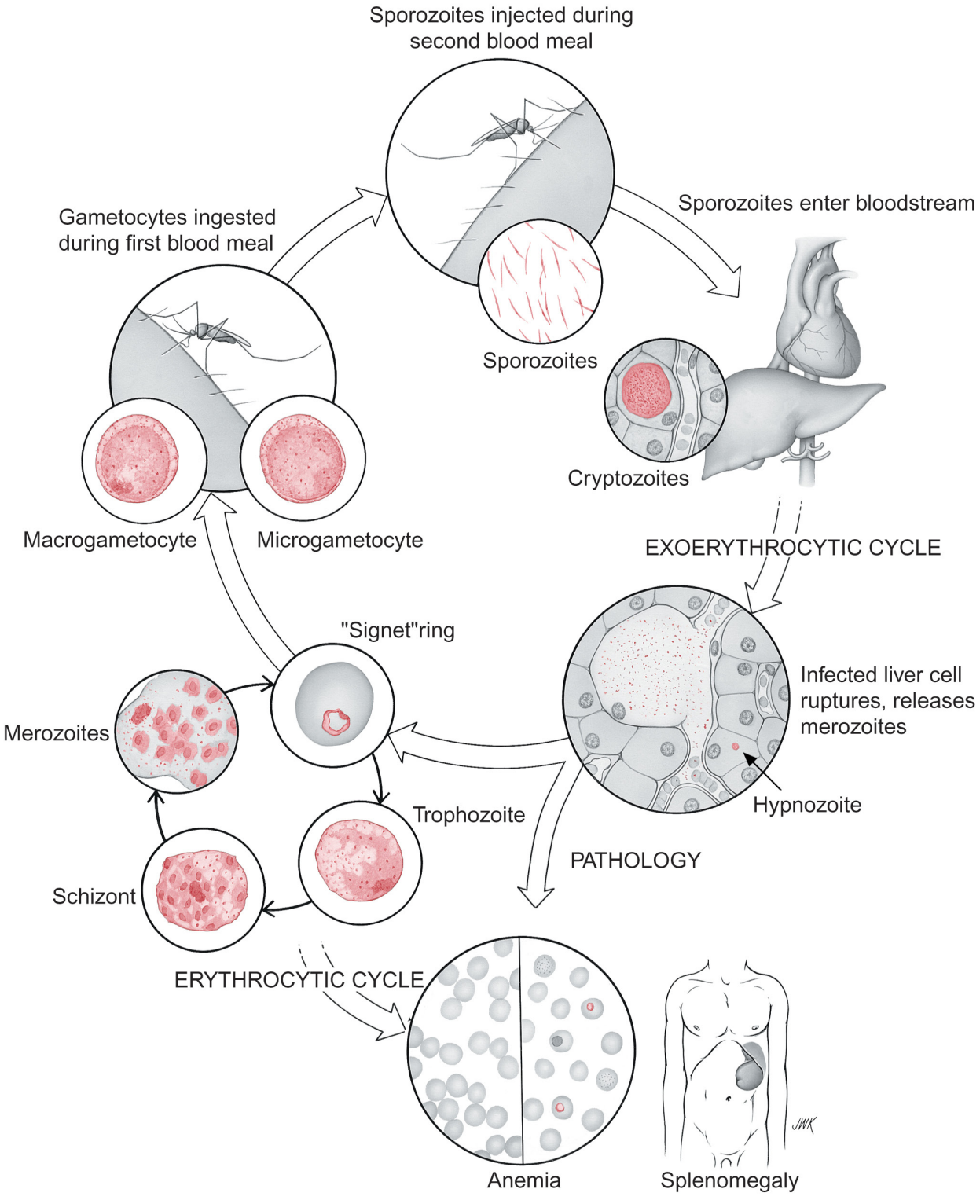
**Figura 9.7**. Trofozoíto de *Plasmodium malariae*

*iae* tiene una amplia pero irregular distribución en todo el mundo. El desarrollo en el mosquito es lento, y la infección en humanos no es tan intensa como las causadas por las otras especies de *Plasmodium*. La mayoría de las pruebas actuales indican que *P. malariae* no recidiva. Se produce recrudecimiento debido a la parasitemia crónica de bajo nivel que puede persistir durante décadas.[23,24] Los eritrocitos infectados con *P. malariae* permanecen del mismo tamaño a lo largo de la esquizogonía (Figuras 9.6, 9.7, 9.18).

### *Plasmodium knowlesi*

Algunas especies de *Plasmodium* son parásitos de chimpancés, orangutanes y monos infectan de vez en cuando infectan a los seres humanos.[13] En 1932, Knowles y Das Gupta describieron la transmisión experimental de *P. knowlesi* a los seres humanos.[25] Se estableció más tarde como la quinta clase de malaria humana.[26] La enfermedad que causa puede variar de leve a severa. Lo más notable es la fiebre cotidiana (ciclo de 24 horas). Aunque algunas otras malarias simiescas como *P. cynomolgi, P. brasilianum, P. eylesi, P. inui, P. schwetzi* y *P. simium* pueden ser transmisibles a los humanos por la picadura de un mosquito, la malaria de tipo vivax causada por *P. cynomolgi* es la única otra malaria naturalmente adquirida que está documentada.[28,29] El reconocimiento de la infección humana con *P. knowlesi* es cada vez más frecuente, pero esto puede deberse en parte

# *Plasmodium vivax*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

**Figura 9.8.** Esporozoitos de la malaria en la preparación de estómago de mosquitos infectados

a nuestra capacidad de diferenciar parásitos morfológicamente comparables de parásitos en humanos y simios similares a los humanos y simios a nivel molecular.[30,32]

## Ciclos de vida

La biología de todas las especies de *Plasmodium* es generalmente similar, y consta de dos fases distintas: asexual y sexual. Las etapas asexuales se desarrollan en los seres humanos; primero en el hígado y luego en los eritrocitos circulantes. Las etapas sexuales se desarrollan en el mosquito.

### Etapas asexuales

Cuando el mosquito anofeles hembra infectado toma una ingesta de sangre (Fig. 9.1), inyecta fluidos salivales en la herida. Estos fluidos contienen esporozoos (Fig. 9.8), pequeños (10-15 μm de largo), en forma de huso, formas móviles del parásito, que inician la infección. Ellos son eliminados de la circulación en una hora, y finalmente llegan a las células parenquimatosas del hígado. Los esporozoitos se unen a CD68 en la superficie de las células de Küpffer facilitando la entrada en los hepatocitos.[36] Una vez dentro de la célula hepática, los parásitos experimentan una división asexual (Exoeritrocítica) (Fig. 9.9). Un número prescrito de merozoitos se producen durante un período de días a semanas, dependiendo de la especie. El *P. vivax* madura en 6-8 días, y cada esporozoo produce cerca de 10.000 parásitos hijas. Para *P. ovale*, estos valores son 9 días y 15.000 merozoitos; Para *P. malariae*, 12-16 días y 2.000 merozoitos; y para *P. falciparum*, 5-7 días y 40.000 merozoitos.[37]

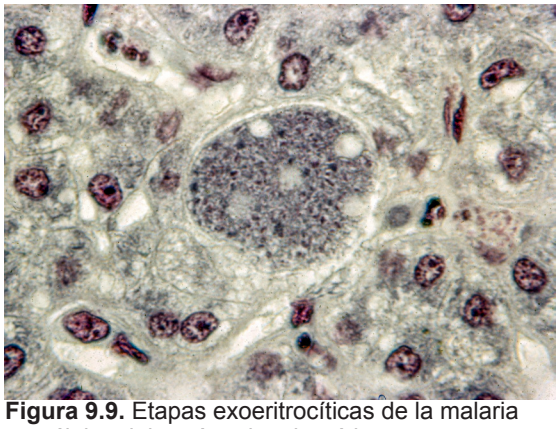


**Figura 9.9.** Etapas exoeritrocíticas de la malaria en células del parénquima hepático.

El fenómeno de recaída en ciertas malarias (*P. vivax, P. ovale, P. cynomolgi*) se debe a que cada una de estas especies produce hipnozoitos. Por definición, una recaída parasitaria de la malaria es la reaparición de la parasitemia en la sangre periférica en una infección inducida por esporozoitos, tras una adecuada terapia esquizonticida en la sangre.[38] Se ha aceptado durante mucho tiempo que las formas exoeritrocíticas de la malaria recidivante persisten en el hígado como resultado del desarrollo cíclico (ruptura de células infectadas e invasión de nuevas células)[39]. Sin embargo, la evidencia experimental ha apoyado una hipótesis diferente para el mecanismo de recaída. Se sostiene que algunos esporozoítos fallan en iniciar el desarrollo exoeritrocítico inmediato en el hígado y permanecen latentes como los llamados hipnozoítos capaces de retrasar el desarrollo y el inicio de la recaída.[40] Se han descrito varios patrones de recaída, a menudo relacionados con el origen geográfico del parásito. Las cepas de *P. vivax* de la zona templada pueden presentar ataques primarios

retardados y recaídas, mientras que las formas más tropicales emergen del hígado a las pocas semanas de la infección. En las malarias *vivax* y *ovale*, la erradicación de los parásitos de la circulación periférica con fármacos aborta la infección aguda. Posteriormente, una nueva ola de merozoitos exoeritrocíticos del hígado puede reiniciar la infección. Los parásitos latentes, o hipnozoitos pueden permanecer quiescentes en el hígado durante cinco años.[24,41,43] Para lograr una cura radical, es necesario destruir no sólo los parásitos circulantes, sino también los hipnozoítos.[44]

Los *Plasmodium falciparum* y *P. malariae* no desarrollan hipnozoitos y, por lo tanto, carecen de capacidad de recaída. El *P. falciparum* no tratado puede recrudecerse durante 1-2 años a través de la continuación del ciclo eritrocítico, que durante períodos permanece en un nivel subclínico, asintomático. El *Plasmodium malariae* puede hacerlo durante 30 años o más.[23] Para las infecciones con *P. falciparum* y *P. malariae*, los fármacos que sólo erradican los parásitos en la circulación periférica son suficientes para lograr la cura.

**Figura 9.10.** Transmisión EM de un merozoíto que entra en un glóbulo rojo. Observe los puntos de unión. Cortesía de S. Langreth.

## Fase eritrocítica

Cuando los merozoitos son liberados del hígado, invaden los glóbulos rojos (Figura 9.10) e inician la fase eritrocítica de la infección. La invasión de los eritrocitos consiste en una secuencia compleja de eventos, comenzando con el contacto entre un merozoito libre y el glóbulo rojo.[45] El conexión del merozoito a la membrana eritrocitaria implica la interacción con receptores específicos en la superficie de los eritrocitos. El eritrocito sufre una deformación rápida y marcada. El parásito entra por una invaginación endocítica localizada de la membrana de los glóbulos rojos, utilizando una unión móvil entre el parásito y la membrana de la célula huésped.[47]

Una vez dentro de la célula, el parásito comienza a crecer, formando primero el trofozoito temprano parecido al anillo, y eventualmente agrandándose para llenar la célula. El organismo experimenta entonces una división asexual y se convierte en un esquizonte compuesto de merozoítos. Los parásitos son alimentados por la hemoglobina dentro de los eritrocitos, y producen un producto de desecho pigmentado característico llamado hemozoin. El ciclo eritrocítico se completa cuando los glóbulos rojos se rompen y liberan merozoítos que son entonces libres de invadir

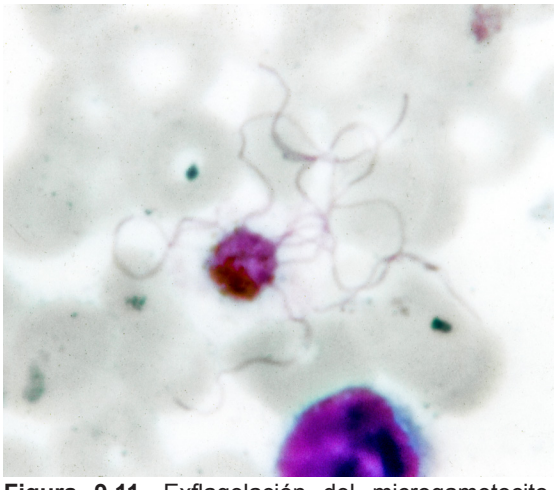


**Figura 9.11.** Exflagelación del microgametocito de un parásito de la malaria. Cada “flagelo” es en realidad un gameto masculino.

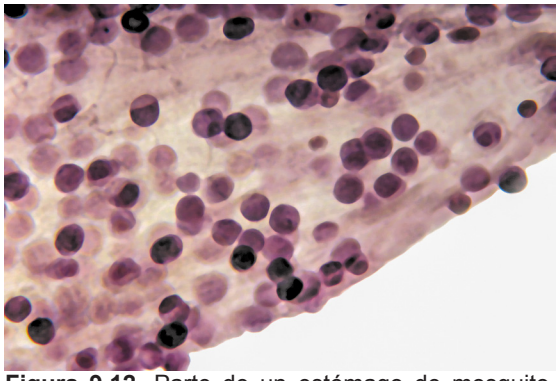


**Figura 9.12.** Parte de un estómago de mosquito infectado. Observe numerosos oocistos en la pared exterior.

otros eritrocitos.[35]

El ciclo asexual es característicamente síncrónico y periódico. Los *Plasmodium falciparum, P. vivax* y *P. ovale* completan el desarrollo de la invasión de los merozoítos a la rotura de los eritrocitos en 48 horas, exhibiendo periodicidad "terciana". El *Plasmodium malariae*, que produce malaria "cuartana", requiere 72 horas para completar el ciclo. El recuento de los días es tal que el primer día es el primer día y 48 horas más tarde el tercer día se observa la aparición de la fiebre terciana de los *Plasmodium falciparum, P. vivax* y *P. ovale.* Cuando se cuenta *Plasmodium malariae*, el día uno es el primer día y 72 horas, o tres días más tarde, es el cuarto día y, por lo tanto, se aplica el término fiebre cuartana.[48]

La infección con merozoitos de la fase eritrocítica también puede ocurrir como resultado de la transfusión de sangre de un donante infectado, o a través de una aguja contaminada compartida entre los usuarios de drogas. El paludismo adquirido de esta manera se denomina paludismo "inducido".[49] El paludismo congénito como resultado de la infección transplacentaria es quizás más común de lo que se sospechaba originalmente debido a su alta tasa de depuración espontánea, pero parece estar aumentado en el contexto de la infección por el VIH.[50,54]

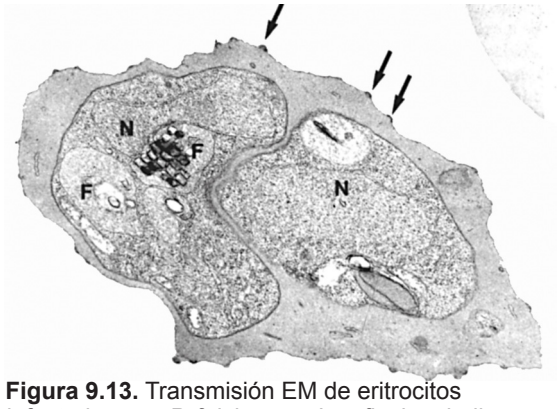



**Figura 9.13.** Transmisión EM de eritrocitos infectados con *P. falciparum*. Las flechas indican puntos de unión a las células endoteliales del huésped. N = núcleo, F = vacuola de alimento. Cortesía de S. Langreth.

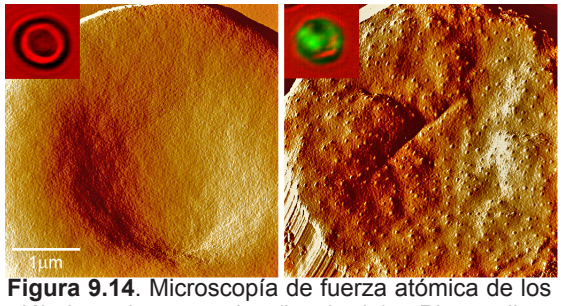



**Figura 9.14**. Microscopía de fuerza atómica de los glóbulos rojos normales (izquierdo) y Plasmodium falciparum infectados (derecho). Cortesía J. Dvorak.

## Etapas Sexuales

No todos los merozoitos se desarrollan asexualmente. Algunos se diferencian en las formas sexuales - macrogametocitos

**Figura 9.15**. Niño infectado con malaria, probablemente *P.Malariae*. Observa el bazo agrandado.

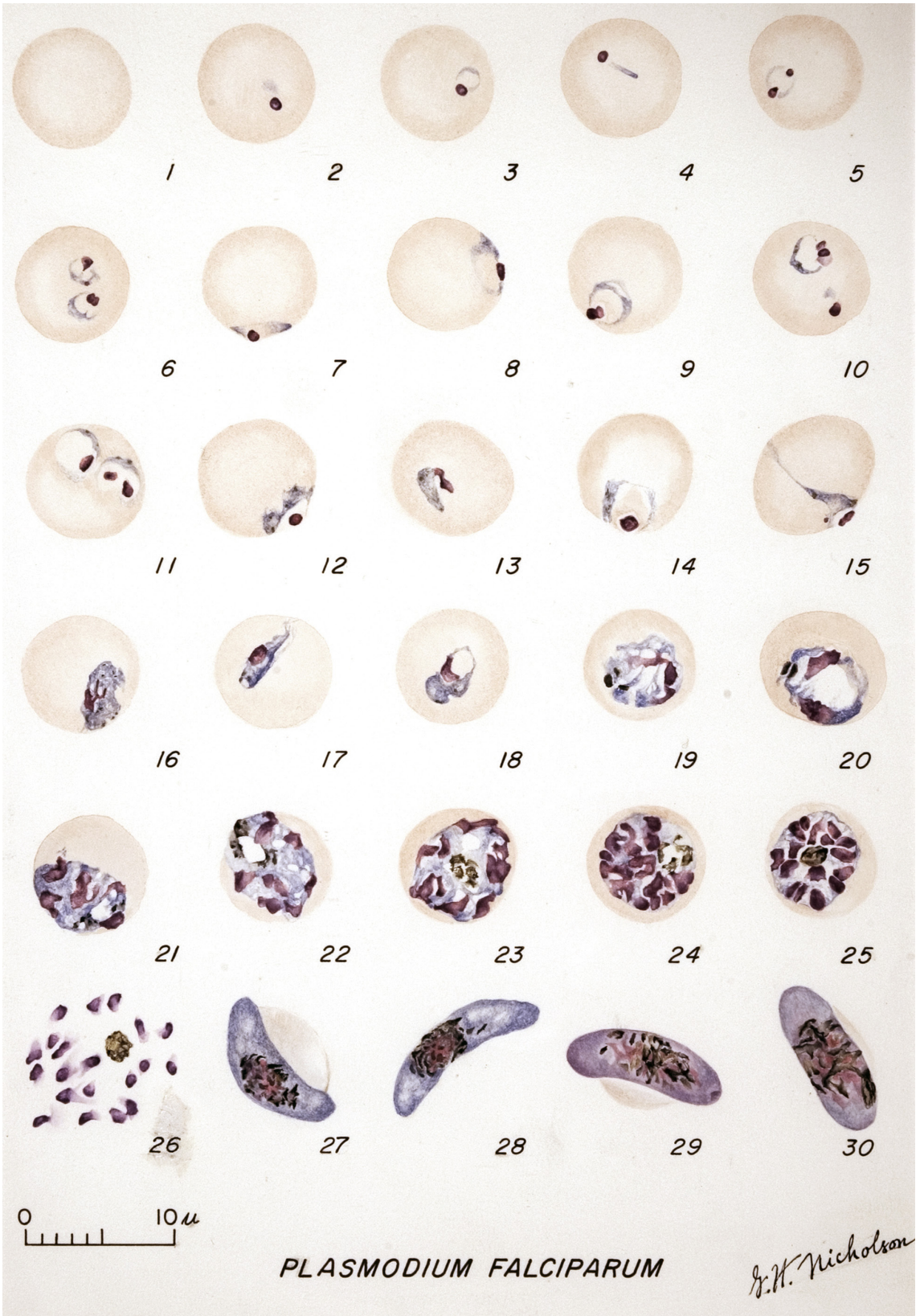

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
0
10 μ
PLASMODIUM FALCIPARUM
J. H. Nicholson

**Figure 9.16.**

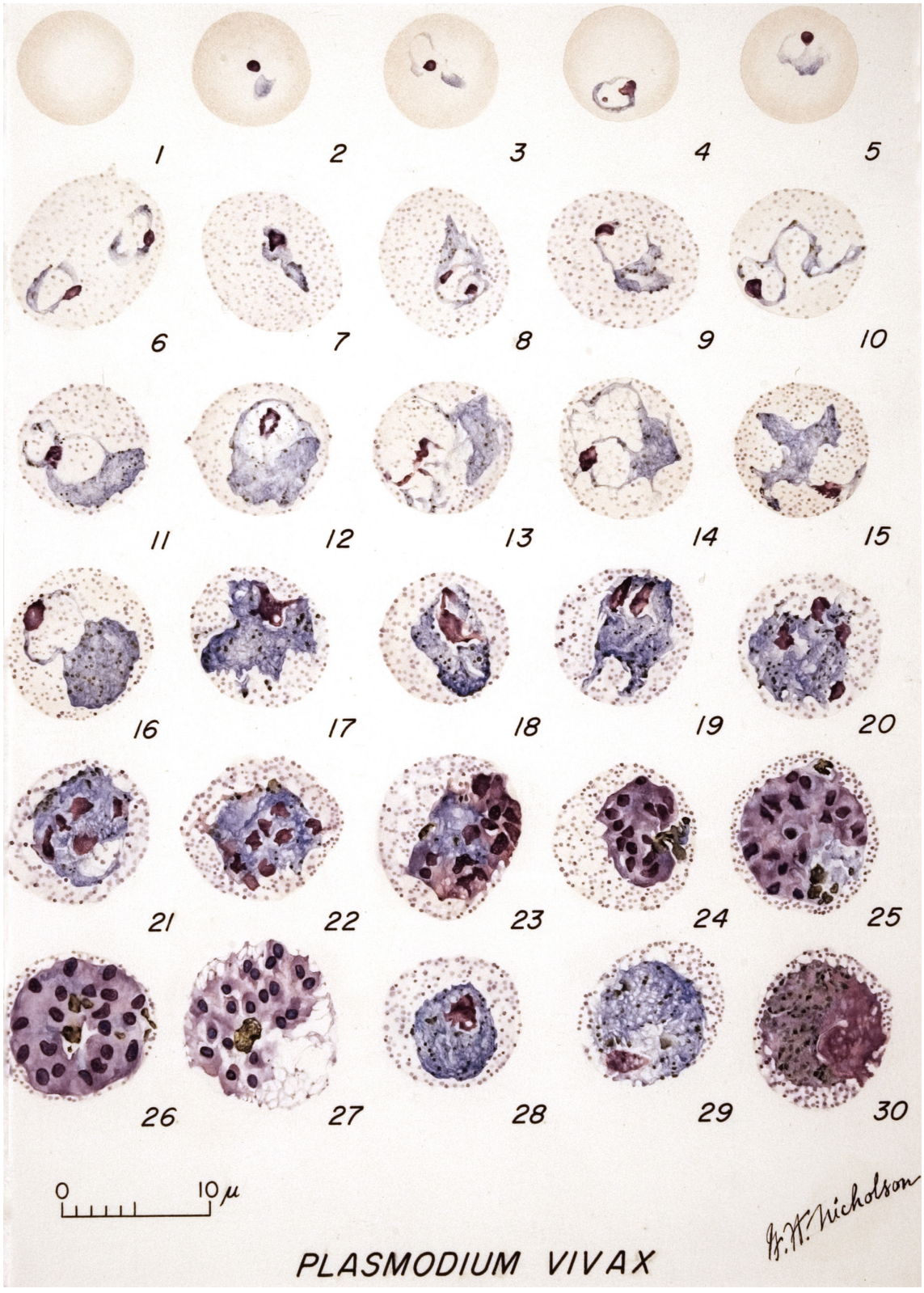

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
0
10 μ
PLASMODIUM VIVAX

**Figure 9.17.**

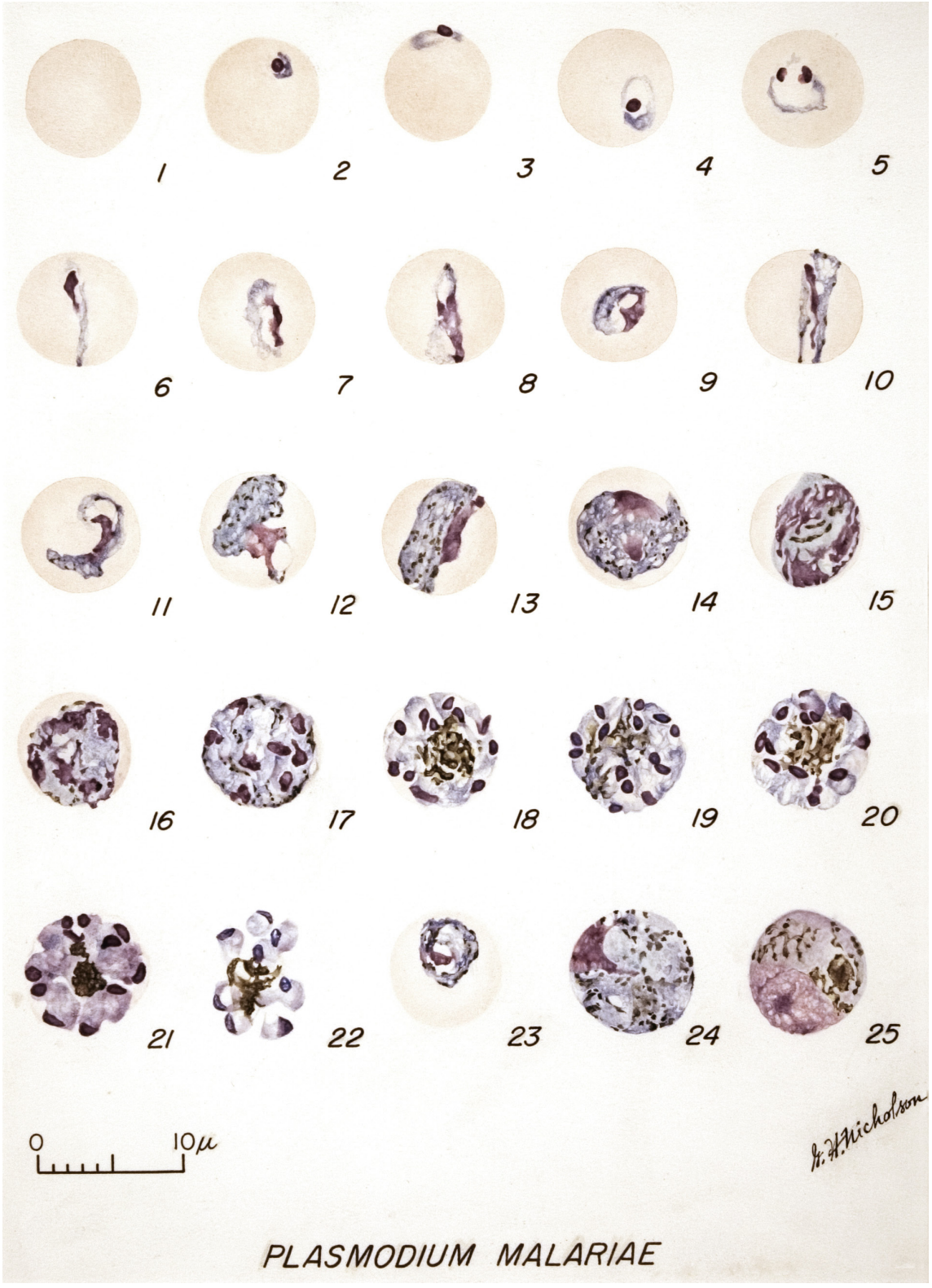

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
0
10μ
H. H. Nicholson
PLASMODIUM MALARIAE

**Figure 9.18.**

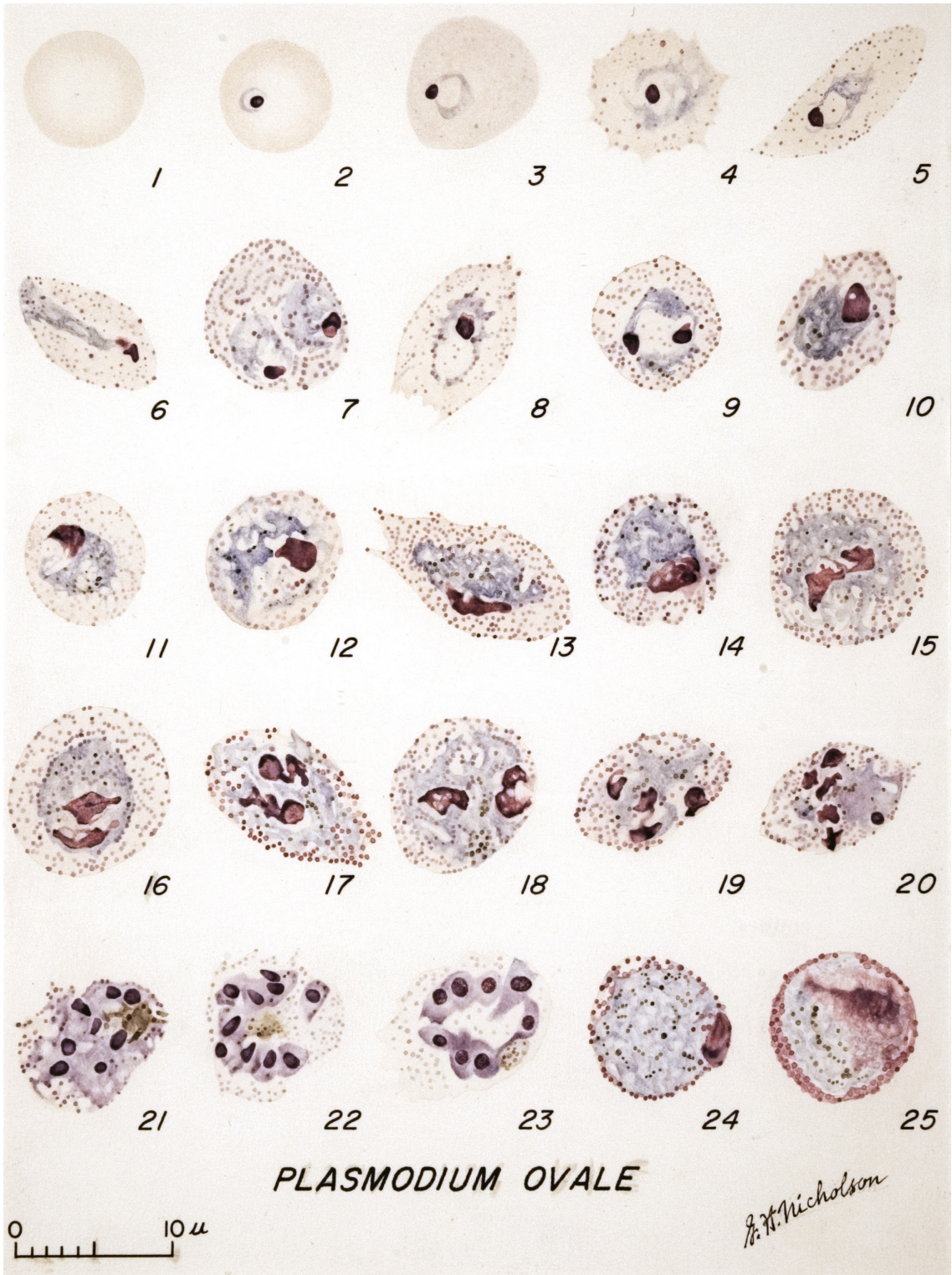

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
PLASMODIUM OVALE
B. H. Nicholson
0
10 u

**Figure 9.19.**

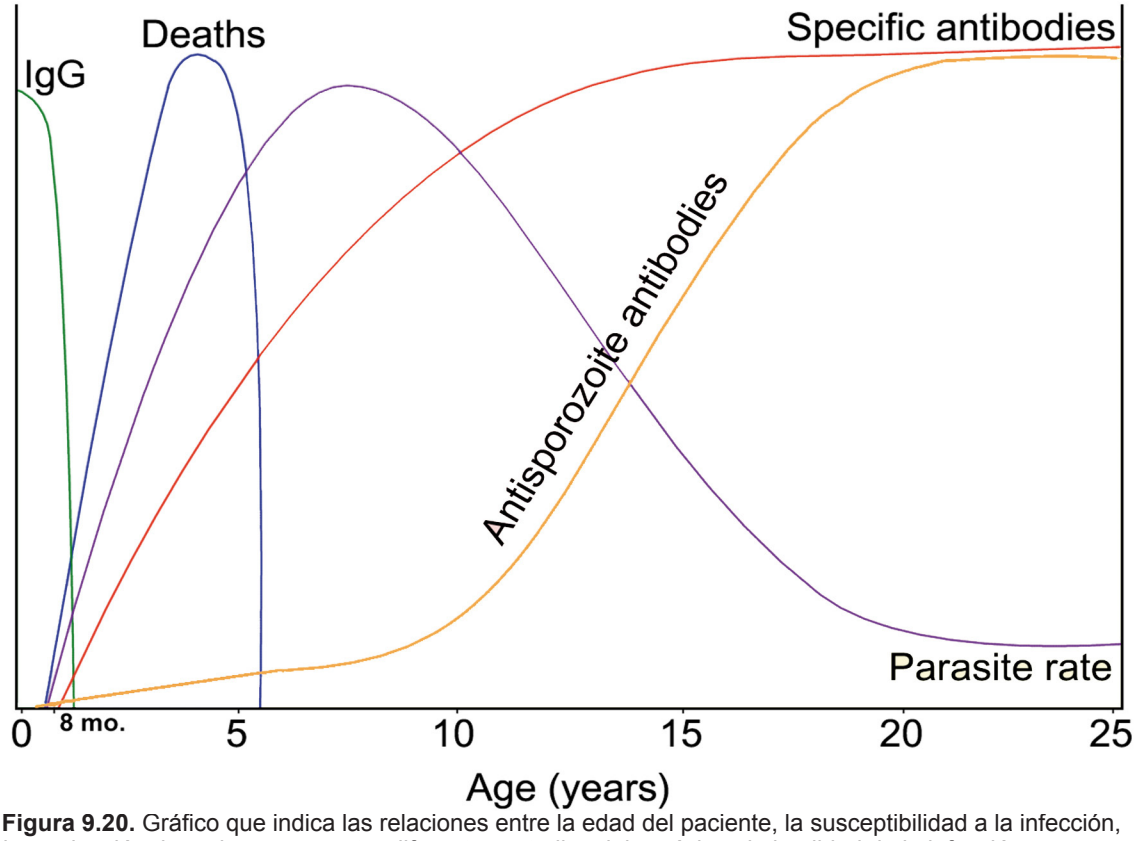



**Figura 9.20.** Gráfico que indica las relaciones entre la edad del paciente, la susceptibilidad a la infección, la producción de anticuerpos contra diferentes estadios del parásito y la letalidad de la infección.

(hembra) y microgametocitos (machos) - que pueden completar su desarrollo sólo dentro del intestino de un mosquito vector apropiado. En la ingestión por el mosquito durante la alimentación con sangre, los gametocitos arrojan su membrana eritrocitaria protectora en el intestino. Los gametocitos masculinos inician la exflagelación (Figura 9.11), un proceso rápido que produce hasta ocho microgametos activos semejantes a los espermatozoides, cada uno de los cuales puede fertilizar eventualmente los macrogametos. Los zigotos resultantes se diluyen en ookinetes vermiformes diploides, que penetran en la pared del intestino y llegan a estar debajo de la membrana basal (Fig. 9.12). Los parásitos luego se transforman en oocistos dentro de las 24 horas de la ingestión de la ingesta de sangre. El desarrollo de los esporozoítos sigue, dando lugar a la producción de más de 1.000 de estas formas ahora haploides en cada oocisto. Maduran dentro de 10-14 días, escapan del oocisto e invaden las glándulas salivales. Cuando el mosquito muerde otro huésped humano, comienza un nuevo ciclo.

Aunque las diferentes especies tienen marcadas diferencias fisiológicas y algunas diferencias importantes en el curso patológico que persiguen, se diferencian simplemente sobre la base de su morfología. El frotis de sangre, típicamente fijado y teñido con solución Giemsa o Wright, es la base de la prueba diagnóstica fundamental, aunque ahora hay alternativas disponibles. Los métodos comercialmente disponibles para la detección y caracterización del parásito de la malaria son cada vez más sensibles y están suplantando la microscopía en los laboratorios más avanzados (ver Diagnóstico).[55]

## Patogenia Celular y Molecular

La liberación de citoquinas después de la rotura de eritrocitos infectados se acom-

paña de fiebre y los consiguientes escalofríos y sudoración asociados con la malaria.56 La patogénesis del malestar general, mialgia y cefalea parece estar relacionada con la liberación de citoquinas y sus niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. La periodicidad característica de la fiebre, basada en infecciones sincrónicas, no es invariable; las primeras fases de las infecciones a menudo no son síncronas. Algunas infecciones pueden deberse a dos o más crías de parásitos, con una periodicidad independiente de la de las otras.

La malaria cerebral es la manifestación más devastadora de la infección grave por falciparum.[58] Es causada por el bloqueo de los capilares cerebrales con eritrocitos infectados que se adhieren al endotelio.[59,60] Se cree que el mecanismo de la citoadherencia está relacionado con la presencia de ricos "perillas" ricas en histidina en la superficie de los glóbulos rojos infectados que expresan proteínas adhesivas específicas de la cepa (PfEMP1), y la adhesión posterior a receptores apropiados en el endotelio del anfitrión (Figuras 9.13, 9.14).[61,62] Aunque no es esencial para estos mandriles son inducidos por el Aunque no es esencial para la citoadherencia, las "perillas" parecen aumentar la unión.63 Estas "perillas" son inducidas por el parásito y facilitan la unión de células endoteliales por los eritrocitos infectados a una serie de objetivos endoteliales.[64,65] La unión a células endoteliales implica varios receptores de células hospedadoras, incluyendo CD36, células intercelulares la molécula de adhesión intercelulares 1 (ICAM1) y el sulfato de condroitina A (CSA). En el cerebro ICAM1 es probablemente el más importante, mientras que CD36 es probablemente el más importante en otros órganos.[37] La citoadherencia en las placentas de las mujeres en sus primeros embarazos implica parásito vinculante a condroitina sulfato A (CSA).[66,67] El secuestro de los parásitos de la malaria en la placenta de las primagravid es una de las principales causas de muerte, mortalidad fetal, pérdida fetal y bajo peso al nacer.[67,69] Con la malaria por *falciparum*, la anemia causada por hemólisis puede ser grave. El daño a los eritrocitos por hemólisis intravascular puede exceder el causado por la ruptura de las células infectadas solas. Incluso las células no infectadas tienen una mayor fragilidad osmótica. También está presente la depresión de la médula ósea, que contribuye a la anemia. La coagulopatía intravascular diseminada ocurre en individuos severamente infectados.

El bazo juega un papel importante en la defensa del huésped contra la malaria (Fig. 9.15). Las células parásitas se acumulan en sus capilares y sinusoides, causando congestión general. El pigmento palúdico se concentra en el bazo y es responsable del oscurecimiento de este órgano. La infección crónica, particularmente con *P. malariae*, a menudo causa esplenomegalia persistente y es responsable de la "enfermedad del bazo grande", o el síndrome de esplenomegalia tropical, que consiste en hepatomegalia, hipertensión portal, anemia, leucopenia y trombocitopenia.[70] Con la malaria vivax, el bazo puede se agranda agudamente y es susceptibles a la ruptura. Una parte significativa de la anemia observada en la malaria vivax es impulsada por el aclaramiento esplénico de los eritrocitos no infectados.[71] El hígado se oscurece por el pigmento palúdico acumulado y muestra degeneración y necrosis de las regiones centrilobulares. El tracto gastrointestinal también se ve afectado. Hay hemorragias focales, edema y consiguiente malabsorción. Los riñones, particularmente con malaria grave de falciparum, muestran hemorragias puntuales e incluso necrosis tubular. La acumulación de hemoglobina en los túbulos es responsable de la hemoglobinuria o fiebre negra, que ocurre después de ataques repetidos de malaria por falciparum y se complica por la terapia con quinina.[72] La fiebre negra es una consecuencia de la hemólisis severa exacerbada por la respuesta inmune del huésped contra los

parásitos intracelulares.

Las infecciones crónicas con P. malariae pueden conducir al síndrome nefrótico, caracterizado por la hialinización focal de mechones de glomérulos y por la proliferación endotelial, aparentemente causada por la deposición de complejos inmunes.[48] Este proceso puede conducir a la proliferación y reduplicación de células endocapilares de la membrana basal.

La malaria congénita puede desarrollarse con cualquiera de las especies de *Plasmodia*, aunque la incidencia de esta complicación es relativamente baja. El mecanismo por el cual el feto se infecta es incierto. Algunos investigadores han postulado el daño a la placenta como un requisito previo para la malaria congénita, pero también es posible que los parásitos puedan infectar al feto a través de una placenta intacta o al momento del nacimiento.[53] Las infecciones maláricas tienden a suprimir las respuestas inmunes mediadas por células. Se ha sugerido que el linfoma de Burkitt es causado por la infección con el virus de Epstein-Barr bajo la influencia de la inmunosupresión por la malaria crónica del *falciparum*, pero la hipótesis de alternativa es que es la activación inmune crónica que conduce el linfoma de Burkitt. [73-75]

**El VIH y la malaria**

La relación entre la infección por el paludismo y el virus de la inmunodeficiencia humana es un tema de gran interés y una investigación intensa.[76] En África, estos dos agentes se superponen en sus rangos geográficos y las poblaciones que infectan. Si bien el enfoque es a menudo sobre cómo la infección por el VIH predispone a un aumento de la gravedad del paludismo hay evidencia de que la infección por el paludismo aumenta la activación de las células T y provoca tanto una disminución de los recuentos de linfocitos T CD4 + como el aumento de las cargas virales.[77,79]. Hay evidencia suficiente para sugerir una relación entre la reducción inducida por el VIH del recuento de linfocitos T CD4 + y un aumento de la incidencia de la malaria.[79,83] El VIH sí confiere una mayor susceptibilidad a la malaria sintomática.[84,85] Existe información contradictoria con respecto a la gravedad de la malaria clínica cuando se manifiesta en personas infectadas por el VIH, pero la mayoría de las pruebas sugieren que experimentan niveles más altos de parasitemia y un mayor riesgo de malaria grave.[86,87]

Enfermedad Clínica

Las manifestaciones clínicas más notorias de la malaria de inicio en el adulto son los escalofríos periódicos y la fiebre, generalmente acompañados de cefalea frontal, fatiga, malestar abdominal y mialgia.[37,55] La fiebre puede persistir durante varios días antes de que se desarrolle la periodicidad típica. En contraste, los niños pequeños a menudo presentan síntomas no específicos, incluyendo fiebre, tos, vómitos y diarrea. Los síntomas de la malaria suelen aparecer por primera vez 10-15 días después de la picadura del mosquito infectado, aunque los retrasos de varios meses en el inicio de los síntomas y la aparición de parásitos en la sangre periférica son comunes, en particular para algunas cepas de *P. vivax* halladas en la zona templada. Los pacientes sometidos a quimioprofilaxis pueden no desarrollar ningún síntoma hasta que dejen de tomar el medicamento. El patrón clásico de enfermedad clínica consiste en paroxismos de escalofríos y fiebre, que alcanzan los 41 °C y duran seis horas, seguido de sudoración y defervescencia.

El vómito también puede desarrollarse y puede ser intenso. Se observa dificultad respiratoria en hasta un 25% de los adultos con malaria grave y en aproximadamente el 40% de los niños con malaria grave.[88] Inicialmente, puede haber anemia leve con elevación del recuento de reticulocitos. El recuento de leucocitos tiende a ser normal o incluso bajo; no

hay eosinofilia.

Todas las formas de malaria no tratada tienden a ser crónicas, incluidas las que no tienen hipnozoíto. Los ataques repetidos son causados por recrudescencia o recaídas. El desarrollo de la inmunidad eventualmente conduce a la curación espontánea de la malaria por falciparum dentro de los dos años y de las malarias vivax y ovale dentro de los cinco años, aunque los individuos son susceptibles a reinfección durante y después de este período. La infección con el parásito cuartillo puede persistir 30 años o más. La malaria de falciparum no tratada puede ser fatal durante el ataque inicial, un acontecimiento lamentablemente frecuente en niños pequeños (Fig. 9.20).

Fiebre inexplicada en pacientes que han recibido transfusiones, o que son i.v. Los usuarios de drogas pueden señalar la presencia de malaria inducida. Un niño que desarrolla fiebre durante el período neonatal debe ser sospechoso de malaria si la madre ha estado expuesta a esta infección. Las pruebas diagnósticas para la malaria inducida o congénita son las mismas que para las formas convencionales de la infección. Hay que destacar que ni el paludismo inducido ni el paludismo congénito tienen un ciclo exoeritrocítico en el hígado y no se requiere tratamiento dirigido contra el ciclo hepático. La resistencia innata a la malaria está mediada por factores distintos de los mecanismos inmunes. *Plasmodium vivax* y *P. ovale* invaden preferentemente los reticulocitos. Por lo general, sólo alrededor del 2% de los glóbulos rojos están parasitados con infecciones por *P. vivax y P. ovale*. La enfermedad clínica suele ser leve. *P. malariae* tiende a invadir eritrocitos más viejos, limitando de nuevo la máxima parasitemia. Por el contrario, el *P. falciparum* ataca a los eritrocitos de todas las edades, permitiendo altos niveles de parasitemia.

Hay una serie de factores genéticos en las poblaciones humanas que confieren niveles variables de susceptibilidad a la malaria.[35,89,90] Los individuos portadores del gen de la hemoglobina falciforme reciben alguna ventaja contra la malaria por falciparum. Aquéllos con rasgo falciforme (hemoglobinas A y S) tienen una ventaja selectiva sobre aquéllos con el genotipo de hemoglobina AA porque los heterocigotos limitan la gravedad de la malaria. Los individuos de hemoglobina SS también están en una ventaja, pero la enfermedad de células falciformes conduce a la muerte temprana.[89,91] En las zonas de África con la mayor frecuencia de este gen, se estima que la tasa de mortalidad debida a la malaria necesaria para fijar esta frecuencia de genes puede haber superado el 25% y es un excelente ejemplo de un polimorfismo equilibrado.[92]

En 2011, un grupo de investigadores demostró que la hemoglobina falciforme proporciona protección contra la malaria a través de la inducción de la expresión de la hemo oxigenasa-1 (HO1).[93] HO-1 evita la acumulación de hemo circulante y es particularmente protector contra la malaria cerebral. La hemoglobina falciforme también es capaz de inhibir la activación y expansión de células T CD8 + citotóxicas, resultando en una menor activación celular y mayor reactividad celular en respuesta a antígenos de malaria.[93,95] Las mutaciones de hemoglobina C parecen proporcionar protección similar contra la malaria por falciparum en ciertos grupos étnicos. [96,97]

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), β-talasemia y ovocitosis, esta última común en el sudeste asiático, han sido implicadas como mediadores de la resistencia innata contra la infección por *P. falciparum*.[98] Se ha sugerido que el efecto protector de la talasemia puede estar relacionado con un mejor reconocimiento inmune y la eliminación de eritrocitos parasitados.[99] La evidencia también apoya la idea de que algunas de estas hemoglobinopatías reducen la multiplicación intraeritrocitaria de las especies de plasmodio.[100]

Los determinantes del tipo de sangre Duffy

se asocian con sitios receptores de merozoitos de *P. vivax* en los eritrocitos. Si bien es dudoso que el grupo sanguíneo carbohidrato en sí es el receptor real, la mayoría de los africanos occidentales son negativos para el tipo de sangre Duffy y tienen disminución de la susceptibilidad a la infección con *P. vivax*.[92,101] En cambio, tienen una incidencia superior a la normal de la infección Con *P. ovale*.[102]

La inmunidad adquirida contra la malaria se desarrolla después de una larga exposición y se caracteriza por niveles bajos de parasitemia. Los individuos inmunes tienen parasitemia intermitente con solamente síntomas leves. Este estado clínico se ha denominado premunición, en contraste con la inmunidad clásica, que previene cualquier grado de infección. Desafortunadamente, la premunición no dura de por vida y los individuos que vuelven a las áreas endémicas después de tan sólo un año de ausencia a menudo han perdido esta inmunidad protectora.[103,105]

## Diagnóstico

Durante más de un siglo, el diagnóstico definitivo de la malaria dependió de la identificación microscópica del parásito en los frotis de sangre manchados con Giemsa. Este procedimiento permite no sólo la confirmación de la presencia del parásito, sino que posibilita la identificación de las especies de malaria y una indicación del nivel de parasitemia en el huésped infectado.[106] En condiciones normales, se deben examinar ambos frotis gruesos y delgados. Cuando se sospecha malaria, el clínico debe tomar un historial de viaje completo. Si los frotis de sangre iniciales resultan ser negativos, los nuevos especímenes deben ser examinados a intervalos de 6 horas.

La identificación de la malaria en frotis gruesos y finos requiere un microscopista experimentado que esté bien entrenado en la morfología del parásito. Un estudio británico indicó que al menos el 10% de las diapositivas positivas no están identificadas.[107] Se han introducido pruebas diagnósticas rápidas basadas en anticuerpos que son simples, específicas y no requieren un microscopista altamente entrenado.[108] Estas pruebas rápidas detectan PfHRP2, que está presente en todas las especies de plasmodio, y luego permitir la discriminación de nivel de la especie mediante el uso de lactato deshidrogenasa (LDH) o aldolasa antígenos que son específicos de la especie. [109,111] Se han desarrollado varias pruebas moleculares que se han empleado en investigación y estudios epidemiológicos.[112] La introducción de ensayos de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) puede permitir que las pruebas moleculares se trasladen del campo de investigación al diagnóstico de campo.[113,115]

La identificación de genes parasitarios que confieren resistencia a los fármacos antimaláricos ha permitido el desarrollo de cebadores de PCR específicos de mutación que pueden identificar fácilmente parásitos resistentes. Los estudios epidemiológicos que requieren información sobre las velocidades de inoculación de los esporozoítos por los mosquitos vectores han sido facilitados por los sistemas ELISA usando anticuerpos monoclonales específicos de la especie, dirigidos a los especímenes de la especie, en el campo para pirimetamina, sulfadoxina, cicloguanil, cloroquina y artemisinina. Frente a los antígenos superficiales predominantes de los esporozoitos.[121] La capacidad de determinar rápidamente la proporción de poblaciones de mosquitos que llegan a alimentarse y que tienen esporozoitos infecciosos en sus glándulas salivales permite predecir con precisión el riesgo de infección o evaluar los efectos de las estrategias de intervención para el control de malaria.

## Tratamiento

La larga dependencia de la cloroquina para tratar el *P. falciparum* ya no es sos-

tenible debido a la propagación mundial de la resistencia a los fármacos.[122] Las dos principales opciones para el tratamiento de la malaria severa son los alcaloides de quinquina (quinina y quinidina) y los derivados de artemisinina (artesunato, artemeter y artemotil). El artesunato parenteral es la acción más rápida de los compuestos de artemisinina, y se asocia con un aclaramiento más rápido de la parasitemia que el tratamiento con la quinina de alcaloides de quina.[123,124] El tratamiento con artesunato ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad en adultos y niños en comparación con el tratamiento con quinina. Mientras que la terapia basada en artemisinina fue inicialmente recomendada como terapia primaria en áreas de alta resistencia a los medicamentos, ahora es la terapia de primera línea en la mayoría de los casos de malaria grave.[125,126] Una excepción significativa y llamativa a esta recomendación mundial es el tratamiento de la malaria en los Estados Unidos. Para las partes del mundo donde el artesunato no está disponible, la quinina y la quinidina son terapias alternativas. En 1991, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) dejaron de administrar la quinina parenteral, cuando concluyeron que el gluconato de quinidina parenteral podría servir como alternativa.[127] El gluconato de quinidina sigue siendo el único tratamiento actualmente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) Para la terapia parenteral de malaria grave, aunque muchas farmacias de los hospitales no almacenan este medicamento de forma rutinaria. El artesunato intravenoso sólo está disponible en los Estados Unidos bajo un protocolo de investigación a través del CDC para pacientes selectos y debe ser considerado tempranamente en la terapia dados los datos comparativos favorables.[128] Además del artesunato, la quinina o la quinidina, una segunda medicación de acción prolongada Como la doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina, para un tratamiento exitoso.

Cuando se tratan infecciones graves de malaria con quinidina, el cuidado debe incluir, monitoreo de pacientes con monitores cardíacos estándar, seguimiento cuidadoso de la glucosa en la sangre, manejo cauteloso del fluido y retraso en el inicio de la alimentación enteral; Factores críticos para el éxito de los resultados del tratamiento.37 Las convulsiones pueden necesitar ser manejadas con medicamentos anticonvulsivos o benzodiazepinas, y la protección de las vías respiratorias puede ser necesaria en casos severos. Los antibióticos intravenosos de amplio espectro pueden estar indicados en ciertos casos debido a la alta tasa de sepsis bacteriana que puede ocurrir en la malaria grave.[129]

Las transfusiones de intercambio, una vez consideradas esenciales en el manejo de la malaria severa, ya no son recomendadas por los CDC, ya que un metanálisis de estudios previos no reveló una ventaja significativa de supervivencia.[130] Se han recomendado transfusiones de sangre para los pacientes basándose en los resultados de pequeños ensayos aleatorios y algunos grandes ensayos de observación, si los niveles de hemoglobina son inferiores a 4 g/dl o si los niveles de hemoglobina son inferiores a 6 g/dl y hay parasitemia superior al 20% u otros relacionados con las características clínicas.[131,132]

En contraste con malaria severa o complicada, la malaria no complicada se define como paludismo sintomático con niveles más bajos de parasitemia, capacidad para tomar la medicina oral y ninguna evidencia de disfunción de órganos vitales. Para el tratamiento de la malaria no complicada, si un paciente tiene una infección por *P. falciparum* adquirida de una región sin resistencia a la cloroquina, como el Caribe y Centroamérica al oeste del Canal de Panamá, se puede usar cloroquina, ya que hay poca resistencia a la droga en la región.[133] En el resto del mundo, la resistencia a la cloroquina es tan frecuentemente reportada que se debe asumir que cada paciente tiene una forma resistente de

*P. falciparum*. Si se desconoce el origen de la infección, como puede ser el caso de la malaria inducida, se debe tratar la infección como si los organismos fueran resistentes. Actualmente, la terapia de combinación con artemisinina (ACT) es la terapia de primera línea recomendada para toda la malaria humana.[134] Existen varias formas disponibles de ACT sin que haya una opción claramente superior sobre la otra.[134] Los fármacos alternativos pueden ser seleccionados región por región con conocimiento de las tasas de resistencia local.[135] El Fansidar, una combinación de pirimetamina-sulfadoxina, perdió eficacia como reemplazo de la cloroquina en los países de África Oriental, pero aún puede desempeñar un papel como parte de la terapia preventiva intermitente en el embarazo.[136,138] Mefloquine puede administrarse como parte de la terapia de combinación con un segundo agente tal como la doxiciclina, con tasas de curación estimadas superiores al 90% en áreas sin resistencia.[139] La malarona (atovaquona-proguanil) es una opción eficaz que ha demostrado una eficacia superior sobre el tratamiento con mefloquina y puede tener Los sitios Sentinel en los Centros Internacionales de Excelencia para la Investigación de la Malaria (ICEMRs) proporcionan datos esenciales para monitorear el surgimiento de la resistencia a los medicamentos a nivel mundial y los mecanismos subyacentes para entender mejor el impacto.[142]

Cuando la cepa infectante es *P. vivax* o *P. ovale*, el tratamiento exitoso puede dejar hipnozoitos no tratados que deben ser eliminados para prevenir las recaídas. Las recidivas debidas a infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* pueden prevenirse mediante un tratamiento de primaquina para erradicar la fase hepática del hipnozota. No es necesario que se inicie inmediatamente, pero se puede aplazar hasta que el paciente se haya recuperado del ataque agudo. La primaquina tiende a causar hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El fármaco no debe administrarse hasta que se haya realizado la prueba adecuada para esta enzima.

## Quimioprofilaxis para la malaria

En las zonas sin resistencia a la cloroquina, como el Caribe y Centroamérica al oeste del Canal de Panamá, la cloroquinina puede utilizarse para la quimioprofilaxis, ya que hay poca resistencia al fármaco en esta región.[133] La mefloquina es una opción barata con dosificación semanal que puede ser utilizado en la mayor parte del mundo, excepto en áreas localizadas donde se ha reportado resistencia. Malarone (atovaquona-proguanil) es un fármaco profiláctico para los viajeros a las áreas donde *P. falciparum* es resistente a otros medicamentos, pero requiere una dosis diaria y es a menudo muy caro. La doxiciclina diaria es otra alternativa, pero los pacientes deben ser advertidos sobre la fotosensibilidad asociada. En algunas regiones del mundo, la primaquina se utiliza como una forma de quimioprofilaxis, pero la eficacia de este enfoque puede ser inferior a otro régimen de quimioprofilaxis. Las pruebas de G6PD deben realizarse antes de usar la primaquina.[144]

## Prevención y control

Hay más de 300 especies de mosquitos *Anopheles*, pero sólo unas 60 especies son consideradas vectores importantes de la malaria. Algunos de los factores que influyen en la eficiencia del insecto son sus hábitos alimenticios (sobre todo, la preferencia por la sangre humana), la longevidad, la susceptibilidad a la infección por el parásito de la malaria y el tamaño de la población de mosquitos (variabilidad estacional).

La variabilidad del parásito juega un papel importante en la patogenicidad de la enfermedad. Por ejemplo, las cepas geográficas de *P. vivax* muestran períodos de incubación marcadamente diferentes y patrones de recaídas,

y el *P. falciparum* muestra una variabilidad considerable en sus respuestas a los fármacos antipalúdicos. La susceptibilidad de las cepas geográficas de mosquitos vectoriales puede ser muy variable.

La malaria en los Estados Unidos, desde los años 60, ha sido de la variedad importada. Las guerras en Corea y Vietnam aumentaron el número de estos casos importados debido al regreso del personal infectado. Los refugiados o inmigrantes de las zonas endémicas constituyen el mayor número de casos importados. Además, existe una incidencia constante de malaria entre los viajeros que regresan de zonas endémicas. Las infecciones autóctonas son raras en los Estados Unidos, a pesar de las grandes poblaciones persistentes de los vectores anofelinos, *An. quadrimaculatus* en el Este y *An. freeborni* en el Oeste. Los brotes de *P. vivax* en el sur de California se han asociado con las especies de vectores, *An. hermsi*.[145] Hay informes raros de transmisión de la malaria en los Estados Unidos, por lo general limitada a uno o dos casos transmitidos por mosquitos anofelinos locales.

Además de la quimioprofilaxis cuando se indique, los viajeros deben evitar o minimizar el contacto con los mosquitos. Dado que la mayoría de los anofelinos pican durante la noche, dormir bajo toldillos de cama tratadas con insecticida y, si es posible, en salas equipadas con anjeos de ventana es eficaz, pero no sin problemas de uso adecuado.[146] Ropa que cubre gran parte de la piel y repelentes de insectos, particularmente aquéllos que contengan dietiltoluamida (DEET), son complementos útiles para la prevención de la transmisión.

El control del mosquito vector sigue siendo el método más práctico para el control a gran escala de la malaria. En algunas zonas se ha logrado reducir el número de mosquitos mediante el drenaje o la modificación de los lugares de cría. Los insecticidas siguen ofreciendo el mejor pero cada vez menos aceptable método para reducir las poblaciones de mosquitos, o de interrumpir la transmisión dirigiéndose sólo a los mosquitos infectados que vienen a alimentarse en las casas. Sin embargo, el aumento de los costos de estos insecticidas y el desarrollo de la resistencia por los insectos han limitado severamente su aplicación y utilidad. Se ha demostrado que las redes de mosquiteros impregnados con insecticida tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de la infección debida a *P. falciparum* y *P. vivax* en China y a *P. falciparum* en África.[147,148] Esquemas de control del paludismo basados en la modificación genética De la capacidad de los mosquitos vectoriales para transmitir el parásitohan sido sugeridas.[149] Además, se están investigando el desarrollo de métodos más eficientes para introducir genes ventajosos en el genoma del mosquito, así como métodos para reemplazar poblaciones de vectores en el campo con poblaciones de mosquitos incapaces de transmitir el parásito.[150,151]

Una vacuna contra la malaria sigue siendo el "santo grial" de las estrategias de control. Durante más de 50 años, los investigadores han estado tratando de encontrar antígenos que podrían inducir inmunidad protectora. Después de años de avances esporádicos, la investigación de la vacuna fue revigorizada por la demostración de que los animales podían desarrollar inmunidad a la infección con esporozoítos y estimulada por el desarrollo de métodos para el cultivo *in vitro* de las etapas asexual y sexual de *P. falciparum* por Trager y Jensen. La revolución de la biología molecular hizo posible la identificación de genes específicos que codificaban antígenos específicos y se hicieron posibles las vacunas de subunidades.[153]

Las vacunas dirigidas contra los estadios pre-eritrocíticos del parásito tienen por objeto prevenir la infección mediante el bloqueo de la invasión o el desarrollo de esporozoítos recién inyectados por una alimentación mosquito o el desarrollo del parásito en el hígado. En segundo lugar, se ha sugerido

que incluso la eficacia parcial (el bloqueo de la mayoría del desarrollo pre-eritrocítico) podría reducir la intensidad de la infección primaria y ser útil en concierto con antígenos dirigidos contra otras etapas. Debido a que tales vacunas pueden tener una eficacia a corto plazo, la población objetivo para las vacunas pre-eritrocíticas ha sido considerada como individuos no inmunes que se mueven por áreas maláricas, incluyendo turistas y personal militar. Incluso con una vida corta, tales vacunas podrían ser útiles en áreas de baja transmisión, o en niños y mujeres embarazadas en áreas de alta transmisión.[156]

No se espera que las vacunas dirigidas contra las etapas eritrocíticas (de la sangre) del parásito induzcan inmunidad estéril y prevengan totalmente la infección. Más bien, se espera que una vacuna exitosa pueda reducir la carga parasitaria, eliminar la mayoría de las muertes y reducir la morbilidad. El objetivo primario para las vacunas en fase sanguínea son los niños y las mujeres embarazadas en áreas de intensa transmisión.[35]

Las vacunas dirigidas contra las etapas del mosquito (sexual) del parásito están diseñadas para bloquear el desarrollo del parásito en el vector del mosquito. Una vacuna eficaz podría interrumpir la transmisión a otras víctimas. En combinación con otros antígenos, un componente bloqueante de la transmisión podría prevenir la propagación de parásitos resistentes a otras vacunas. Una vacuna de bloqueo de la transmisión podría utilizarse en un plan de erradicación o para prevenir epidemias en áreas de transmisión inestable de la malaria.[35] Las vacunas de la malaria en investigación se enumeran por etapa de desarrollo clínico en la página The Malaria Vaccine Initiative website.[157] El candidato más avanzado proporcionó una protección modesta en los niños, por lo tanto, la necesidad de continuar evaluando las vacunas de etapas anteriores en elproceso.[158]

References


1. Greenwood, B. M.; Bojang, K.; Whitty, C. J. M.; Targett, G. A. T., Malaria. *Lancet (London, England)* **2005,** *365* (9469), 1487-98.
2. Carter, R.; Mendis, K. N., Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical microbiology reviews* **2002,** *15* (4), 564-94.
3. WHO, World Malaria Report 2015. *Geneva, World Health Organization* **2015**.
4. WHO, http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/en/ (accessed May 2016). **2016**.
5. Newby, G.; Bennett, A.; Larson, E.; Cotter, C.; Shretta, R.; Phillips, A. A.; Feachem, R. G., The path to eradication: a progress report on the malaria-eliminating countries. *Lancet* **2016,** *387* (10029), 1775-84.
6. Cholera, R.; Brittain, N. J.; Gillrie, M. R.; Lopera-Mesa, T. M.; Diakite, S. A.; Arie, T.; Krause, M. A.; Guindo, A.; Tubman, A.; Fujioka, H.; Diallo, D. A.; Doumbo, O. K.; Ho, M.; Wellems, T. E.; Fairhurst, R. M., Impaired cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008,** *105* (3), 991-6.
7. Taylor, S. M.; Parobek, C. M.; Fairhurst, R. M., Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2012,** *12* (6), 457-68.
8. Cyrklaff, M.; Sanchez, C. P.; Kilian, N.; Bisseye, C.; Simpore, J.; Frischknecht, F.; Lanzer, M., Hemoglobins S and C interfere with actin remodeling in Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Science* **2011,** *334* (6060), 1283-6.
9. Adams, H. C., The Genuine Works of Hippocrates. **1886**, The Epidemics Book 1.
10. Laveran, A., Note sur un nouveau parasite trouve´ dans le sang de plusieurs malades atteints de fie`vre palustre. *Bull. Acad. Med* **1880,** *8*, 1235-1236.
11. Kean, B. H.; Mott, K. E.; Russell, A. J., Tropical medicine and parasitology: classic investigations. *Cornell University Press, Ithaca, NY* **1978**.

12. Harrison, G., Mosquitoes, Malaria, and Man. **1978**.
13. Bruce-Chwat, L. J.; Wernsdorfer, W. H.; McGregor, S. I., History of malaria from pre-history to eradication. *In Malaria Principles and Practice of Malariology eds Churchill Livingstone Edinburgh pp* **1988**, 1-59.
14. Shortt, H. E.; Garnham, P. C., Pre-erythrocytic stage in mammalian malaria parasites. *Nature* **1948,** *161* (4082), 126.
15. Krotoski, W. A.; Krotoski, D. M.; Garnham, P. C.; Bray, R. S.; Killick-Kendrick, R.; Draper, C. C.; Targett, G. A.; Guy, M. W., Relapses in primate malaria: discovery of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. *Br Med J* **1980,** *280* (6208), 153-4.
16. Krotoski, W. A.; Collins, W. E.; Bray, R. S.; Garnham, P. C.; Cogswell, F. B.; Gwadz, R. W.; Killick-Kendrick, R.; Wolf, R.; Sinden, R.; Koontz, L. C.; Stanfill, P. S., Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted Plasmodium vivax infection. *Am J Trop Med Hyg* **1982,** *31* (6), 1291-3.
17. Markus, M. B., Possible support for the sporozoite hypothesis of relapse and latency in malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1976,** *70* (5-6), 535.
18. Markus, M. B., The malarial hypnozoite. *Lancet* **1980,** *1* (8174), 936.
19. Haggis, A. W., Fundamental errors in the early history of cinchona. *Bull Hist Med* **1941,** *10*, 567-568.
20. Meshnick, S. R.; Sherman, I. W., From quinine to Qinghaosu: Historical perspectives. **1998**; p 341-353.
21. Honigsbaum, M., The Fever Trail: In search of the cure for malaria. *Nature Medicine* **2001**.
22. Rocco, F., Quinine: Malaria and the quest for a cure that changed the world. **2003**.
23. Vinetz, J. M.; Li, J.; McCutchan, T. F.; Kaslow, D. C., Plasmodium malariae infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *The New England journal of medicine* **1998,** *338* (6), 367-71.
24. Garnham, P. C., Swellengrebel lecture. Hypnozoites and 'relapses' in Plasmodium vivax and in vivax-like malaria. *Tropical and geographical medicine* **1988,** *40* (3), 187-95.
25. R., K.; B.M., D. G., A study of monkey-malaria, and its experimental transmission to man. *Ind Med Gaz* **1932,** *67*, 301-21.
26. Kantele, A.; Jokiranta, T. S., Review of cases with the emerging fifth human malaria parasite, Plasmodium knowlesi. *Clin Infect Dis* **2011,** *52* (11), 1356-62.
27. White, N. J., Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. *Clin Infect Dis* **2008,** *46* (2), 172-3.
28. Coatney, G. R., The simian malarias: zoonoses, anthroponoses, or both? *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1971,** *20* (6), 795-803.
29. Ta, T. H.; Hisam, S.; Lanza, M.; Jiram, A. I.; Ismail, N.; Rubio, J. M., First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. *Malar J* **2014,** *13*, 68.
30. White, N. J., Sharing malarias. *Lancet (London, England)* **2004,** *363* (9414), 1006.
31. Abegunde, A. T., Monkey malaria in man. *Lancet (London, England)* **2004,** *364* (9441), 1217.
32. Singh, B.; Kim Sung, L.; Matusop, A.; Radhakrishnan, A.; Shamsul, S. S. G.; Cox-Singh, J.; Thomas, A.; Conway, D. J., A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet (London, England)* **2004,** *363* (9414), 1017-24.
33. Meis, J. F.; Verhave, J. P., Exoerythrocytic development of malarial parasites. *Advances in parasitology* **1988,** *27*, 1-61.
34. Hollingdale, M. R., Biology and immunology of sporozoite invasion of liver cells and exoerythrocytic development of malaria parasites. *Progress in allergy* **1988,** *41*, 15-48.
35. Sherman, I. W., Malaria:Parasite Biology, Pathogenesis and Protection. ASM Press, Washington, D.C. : **1998**.
36. Cha, S. J.; Park, K.; Srinivasan, P.; Schindler, C. W.; van Rooijen, N.; Stins, M.; Jacobs-Lorena, M., CD68 acts as a major gateway for malaria sporozoite liver infection. *J Exp Med* **2015,** *212* (9), 1391-403.
37. White, N. J.; Pukrittayakamee, S.; Hien, T. T.; Faiz, M. A.; Mokuolu, O. A.; Dondorp, A. M., Malaria. *Lancet* **2014,** *383* (9918), 723-35.

38. Coatney, G. R., Relapse in malaria--an enigma. *The Journal of parasitology* **1976,** *62* (1), 3-9.
39. Schmidt, L. H., Compatibility of relapse patterns of Plasmodium cynomolgi infections in rhesus monkeys with continuous cyclical development and hypnozoite concepts of relapse. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1986,** *35* (6), 1077-99.
40. Krotoski, W. A., Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1985,** *79* (1), 1-11.
41. Adekunle, A. I.; Pinkevych, M.; McGready, R.; Luxemburger, C.; White, L. J.; Nosten, F.; Cromer, D.; Davenport, M. P., Modeling the dynamics of Plasmodium vivax infection and hypnozoite reactivation in vivo. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (3), e0003595.
42. Hulden, L.; Hulden, L., Activation of the hypnozoite: a part of Plasmodium vivax life cycle and survival. *Malar J* **2011,** *10*, 90.
43. Krotoski, W. A., The hypnozoite and malarial relapse. *Prog Clin Parasitol* **1989,** *1*, 1-19.
44. Galappaththy, G. N.; Tharyan, P.; Kirubakaran, R., Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev* **2013,** *10*, CD004389.
45. Dvorak, J. A.; Miller, L. H.; Whitehouse, W. C.; Shiroishi, T., Invasion of erythrocytes by malaria merozoites. *Science (New York, N.Y.)* **1975,** *187* (4178), 748-50.
46. Egan, E. S.; Jiang, R. H.; Moechtar, M. A.; Barteneva, N. S.; Weekes, M. P.; Nobre, L. V.; Gygi, S. P.; Paulo, J. A.; Frantzreb, C.; Tani, Y.; Takahashi, J.; Watanabe, S.; Goldberg, J.; Paul, A. S.; Brugnara, C.; Root, D. E.; Wiegand, R. C.; Doench, J. G.; Duraisingh, M. T., Malaria. A forward genetic screen identifies erythrocyte CD55 as essential for Plasmodium falciparum invasion. *Science* **2015,** *348* (6235), 711-4.
47. Aikawa, M.; Miller, L. H.; Johnson, J.; Rabbege, J., Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. *The Journal of cell biology* **1978,** *77* (1), 72-82.
48. Collins, W. E.; Jeffery, G. M., Plasmodium malariae: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev* **2007,** *20* (4), 579-92.
49. Garvey, G.; Neu, H. C.; Datz, M., Transfusion-induced malaria after open-heart surgery. *New York state journal of medicine* **1975,** *75* (4), 602-3.
50. Covell, G., Congenital malaria. *Trop Dis Bull* **1950,** *47*, 1147-1167.
51. Mwangoka, G. W.; Kimera, S. I.; Mboera, L. E., Congenital Plasmodium falciparum infection in neonates in Muheza District, Tanzania. *Malar J* **2008,** *7*, 117.
52. Ogolla, S.; Daud, II; Asito, A. S.; Sumba, O. P.; Ouma, C.; Vulule, J.; Middeldorp, J. M.; Dent, A. E.; Mehta, S.; Rochford, R., Reduced Transplacental Transfer of a Subset of Epstein-Barr Virus-Specific Antibodies to Neonates of Mothers Infected with Plasmodium falciparum Malaria during Pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* **2015,** *22* (11), 1197-205.
53. Ouedraogo, A.; Tiono, A. B.; Diarra, A.; Bougouma, E. C.; Nebie, I.; Konate, A. T.; Sirima, S. B., Transplacental Transmission of Plasmodium falciparum in a Highly Malaria Endemic Area of Burkina Faso. *J Trop Med* **2012,** *2012*, 109705.
54. Falade, C.; Mokuolu, O.; Okafor, H.; Orogade, A.; Falade, A.; Adedoyin, O.; Oguonu, T.; Aisha, M.; Hamer, D. H.; Callahan, M. V., Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study. *Trop Med Int Health* **2007,** *12* (11), 1279-87.
55. Hanscheid, T., Diagnosis of malaria: A review of alternatives to conventional microscopy. *Clin Lab Haem* **1999,** *21*, 235-245.
56. Gallego-Delgado, J.; Ty, M.; Orengo, J. M.; van de Hoef, D.; Rodriguez, A., A surprising role for uric acid: the inflammatory malaria response. *Curr Rheumatol Rep* **2014,** *16* (2), 401.
57. Prakash, D.; Fesel, C.; Jain, R.; Cazenave, P. A.; Mishra, G. C.; Pied, S., Clusters of cytokines determine malaria severity in Plasmodium falciparum-infected patients from endemic areas of Central India. *J Infect Dis* **2006,** *194* (2), 198-207.
58. WHO, Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1986**, 1-50.
59. Wahlgren, M.; Treutiger, C. J.; Gysin, J.; Perlmann, P., Malaria: Chapter 10. Cytoadherence and rosetting in the pathogenesis of severe malaria. CRC Press: **1999**; p 289-327.
60. Frevert, U.; Nacer, A., Fatal cerebral malaria: a venous efflux problem. *Front Cell Infect Microbiol* **2014,** *4*, 155.

61. Cooke, B.; Coppel, R.; Wahlgren, M., Falciparum malaria: sticking up, standing out and out-standing. *Parasitol Today* **2000,** *16* (10), 416-20.
62. Kilejian, A., Characterization of a protein correlated with the production of knob-like protrusions on membranes of erythrocytes infected with Plasmodium falciparum. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1979,** *76* (9), 4650-3.
63. Ruangjirachuporn, W.; Afzelius, B. A.; Paulie, S.; Wahlgren, M.; Berzins, K.; Perlmann, P., Cytoadherence of knobby and knobless Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Parasitology* **1991,** *102 Pt 3*, 325-34.
64. Udeinya, I. J.; Schmidt, J. A.; Aikawa, M.; Miller, L. H.; Green, I., Falciparum malaria-infected erythrocytes specifically bind to cultured human endothelial cells. *Science (New York, N.Y.)* **1981,** *213* (4507), 555-7.
65. Chisti, A. H.; Andrabi, K. I.; Derick, L. M., Isolation of skeleton-associated knobs from human blood cells infected with the malaria parasite Plasmodium falciparum. *Mol Biochem Parasit* **1992,** *52*, 293-297.
66. Miller, L. H.; Good, M. F.; Milon, G., Malaria pathogenesis. *Science (New York, N.Y.)* **1994,** *264* (5167), 1878-83.
67. Duffy, P. E.; Fried, M., Antibodies that inhibit Plasmodium falciparum adhesion to chondroitin sulfate A are associated with increased birth weight and the gestational age of newborns. *Infection and immunity* **2003,** *71* (11), 6620-3.
68. Miller, L. H.; Smith, J. D., Motherhood and malaria. *Nature medicine* **1998,** *4* (11), 1244-5.
69. Duffy, P. E.; Fried, M., Plasmodium falciparum adhesion in the placenta. *Current opinion in microbiology* **2003,** *6* (4), 371-6.
70. Looareesuwan, S.; Ho, M.; Wattanagoon, Y.; White, N. J.; Warrell, D. A.; Bunnag, D.; Harinasuta, T.; Wyler, D. J., Dynamic alteration in splenic function during acute falciparum malaria. *The New England journal of medicine* **1987,** *317* (11), 675-9.
71. Douglas, N. M.; Anstey, N. M.; Buffet, P. A.; Poespoprodjo, J. R.; Yeo, T. W.; White, N. J.; Price, R. N., The anaemia of Plasmodium vivax malaria. *Malar J* **2012,** *11*, 135.
72. Bruneel, F.; Gachot, B.; Wolff, M.; Bedos, J. P.; Regnier, B.; Danis, M.; Vachon, F., [Blackwater fever]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)* **2002,** *31* (28), 1329-34.
73. Ernberg, I.; Wahlgren, M.; Perlmann, P., Malaria: Molecular and Clinical Aspects: Burkitt's lymphoma and malaria. Harwood Academic Publishers, Amsterdam: **1999**; p 370-399.
74. O'Byrne, K. J.; Dalgleish, A. G., Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* **2001,** *85* (4), 473-83.
75. Moormann, A. M.; Snider, C. J.; Chelimo, K., The company malaria keeps: how co-infection with Epstein-Barr virus leads to endemic Burkitt lymphoma. *Curr Opin Infect Dis* **2011,** *24* (5), 435-41.
76. Murray, C. J.; Ortblad, K. F.; Guinovart, C.; et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2014,** *384* (9947), 1005-70.
77. Froebel, K.; Howard, W.; Schafer, J. R.; Howie, F.; Whitworth, J.; Kaleebu, P.; Brown, A. L.; Riley, E., Activation by malaria antigens renders mononuclear cells susceptible to HIV infection and re-activates replication of endogenous HIV in cells from HIV-infected adults. *Parasite Immunol* **2004,** *26* (5), 213-7.
78. Mermin, J.; Lule, J. R.; Ekwaru, J. P., Association between malaria and CD4 cell count decline among persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006,** *41* (1), 129-30.
79. Kublin, J. G.; Patnaik, P.; Jere, C. S.; Miller, W. C.; Hoffman, I. F.; Chimbiya, N.; Pendame, R.; Taylor, T. E.; Molyneux, M. E., Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)* **2005,** *365* (9455), 233-40.
80. Grimwadw k; French, N., HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* **2004,** *18*, 547-554.
81. Mount, A. M.; Mwapasa, V.; Elliott, S. R.; Beeson, J. G.; Tadesse, E.; Lema, V. M.; Molyneux, M. E.; Meshnick, S. R.; Rogerson, S. J., Impairment of humoral immunity to Plasmodium falciparum malaria in pregnancy by HIV infection. *Lancet* **2004,** *363* (9424), 1860-7.

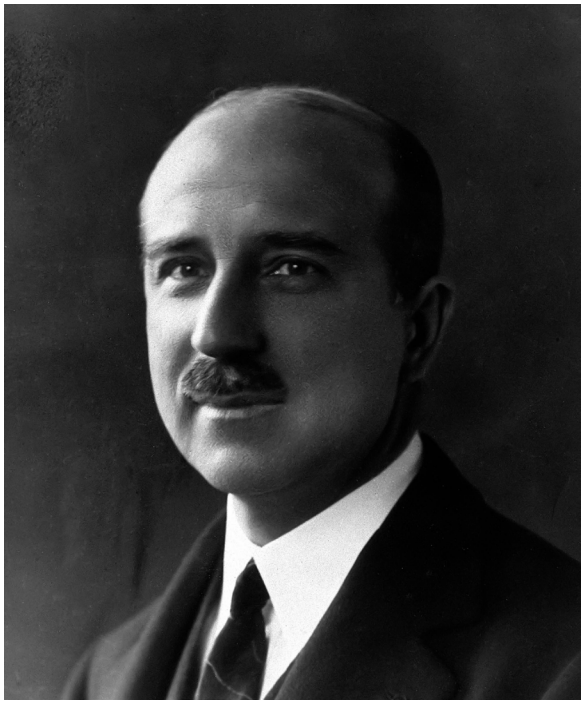
82. Whitworth, J. A. G.; Hewitt, K. A., Effect of malaria on HIV-1 progression and transmission. *Lancet (London, England)* **2005,** *365* (9455), 196-7.
83. Chirenda, J.; Murugasampillay, S., Malaria and HIV co-infection: available evidence, gaps and possible interventions. *The Central African journal of medicine* **2003,** *49* (5-6), 66-71.
84. Patnaik, P.; Jere, C. S.; Miller, W. C.; Hoffman, I. F.; Wirima, J.; Pendame, R.; Meshnick, S. R.; Taylor, T. E.; Molyneux, M. E.; Kublin, J. G., Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* **2005,** *192* (6), 984-91.
85. Whitworth, J.; Morgan, D.; Quigley, M.; Smith, A.; Mayanja, B.; Eotu, H.; Omoding, N.; Okongo, M.; Malamba, S.; Ojwiya, A., Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* **2000,** *356* (9235), 1051-6.
86. Hendriksen, I. C.; Ferro, J.; Montoya, P.; Chhaganlal, K. D.; Seni, A.; Gomes, E.; Silamut, K.; Lee, S. J.; Lucas, M.; Chotivanich, K.; Fanello, C. I.; Day, N. P.; White, N. J.; von Seidlein, L.; Dondorp, A. M., Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in HIV-coinfected children and adults in Mozambique. *Clin Infect Dis* **2012,** *55* (8), 1144-53.
87. Cohen, C.; Karstaedt, A.; Frean, J.; Thomas, J.; Govender, N.; Prentice, E.; Dini, L.; Galpin, J.; Crewe-Brown, H., Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis* **2005,** *41* (11), 1631-7.
88. Taylor, W. R.; Hanson, J.; Turner, G. D.; White, N. J.; Dondorp, A. M., Respiratory manifestations of malaria. *Chest* **2012,** *142* (2), 492-505.
89. Allison, A. C., Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *BMJ* **1954,** *1*, 290-294.
90. Roberts, D. J.; Williams, T. N., Haemoglobinopathies and resistance to malaria. *Redox report : communications in free radical research* **2003,** *8* (5), 304-10.
91. Hill, A. V. S.; Weatherall, D. J.; Sherman, I. W., Host genetic factors in resistance to malaria. 1998; p 445-455.
92. Miller, L. H.; Mason, S. J.; Clyde, D. F.; McGinniss, M. H., The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *The New England journal of medicine* **1976,** *295* (6), 302-4.
93. Ferreira, A.; Marguti, I.; Bechmann, I.; Jeney, V.; Chora, A.; Palha, N. R.; Rebelo, S.; Henri, A.; Beuzard, Y.; Soares, M. P., Sickle hemoglobin confers tolerance to Plasmodium infection. *Cell* **2011,** *145* (3), 398-409.
94. Hebbel, R. P., Sickle hemoglobin instability: a mechanism for malarial protection. *Redox report : communications in free radical research* **2003,** *8* (5), 238-40.
95. Cabrera, G.; Cot, M.; Migot-Nabias, F.; Kremsner, P. G.; Deloron, P.; Luty, A. J. F., The sickle cell trait is associated with enhanced immunoglobulin G antibody responses to Plasmodium falciparum variant surface antigens. *The Journal of infectious diseases* **2005,** *191* (10), 1631-8.
96. Diallo, D. A.; Doumbo, O. K.; Dicko, A.; Guindo, A.; Coulibaly, D.; Kayentao, K.; Djimdé, A. A.; Théra, M. A.; Fairhurst, R. M.; Plowe, C. V.; Wellems, T. E., A comparison of anemia in hemoglobin C and normal hemoglobin A children with Plasmodium falciparum malaria. *Acta tropica* **2004,** *90* (3), 295-9.
97. Arie, T.; Fairhurst, R. M.; Brittain, N. J.; Wellems, T. E.; Dvorak, J. A., Hemoglobin C modulates the surface topography of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Journal of structural biology* **2005,** *150* (2), 163-9.
98. Jarolim, P.; Palek, J.; Amato, D.; Hassan, K.; Sapak, P.; Nurse, G. T.; Rubin, H. L.; Zhai, S.; Sahr, K. E.; Liu, S. C., Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1991,** *88* (24), 11022-6.
99. Luzzi, G. A.; Merry, A. H.; Newbold, C. I.; Marsh, K.; Pasvol, G.; Weatherall, D. J., Surface antigen expression on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassemia. *The Journal of experimental medicine* **1991,** *173* (4), 785-91.
100. Glushakova, S.; Balaban, A.; McQueen, P. G.; Coutinho, R.; Miller, J. L.; Nossal, R.; Fairhurst, R.

M.; Zimmerberg, J., Hemoglobinopathic erythrocytes affect the intraerythrocytic multiplication of Plasmodium falciparum in vitro. *J Infect Dis* **2014,** *210* (7), 1100-9.
101. Howes, R. E.; Reiner, R. C., Jr.; Battle, K. E.; Longbottom, J.; Mappin, B.; Ordanovich, D.; Tatem, A. J.; Drakeley, C.; Gething, P. W.; Zimmerman, P. A.; Smith, D. L.; Hay, S. I., Plasmodium vivax Transmission in Africa. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (11), e0004222.
102. Lysenko, A. J.; Beljaev, A. E., An analysis of the geographical distribution of Plasmodium ovale. *Bull World Health Organ* **1969,** *40* (3), 383-94.
103. Soe, S.; Khin Saw, A.; Htay, A.; Nay, W.; Tin, A.; Than, S.; Roussilhon, C.; Perignon, J. L.; Druilhe, P., Premunition against Plasmodium falciparum in a malaria hyperendemic village in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2001,** *95* (1), 81-4.
104. Perignon, J. L.; Druilhe, P., Immune mechanisms underlying the premunition against Plasmodium falciparum malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1994,** *89 Suppl 2*, 51-3.
105. Biot, J.; Martin, M., [Contribution to the study of the premunition of malaria in the African adult. Apropos of 25 cases]. *Med Trop (Mars)* **1963,** *23*, 106-11.
106. Makkapati, V. V.; Rao, R. M., Ontology-based malaria parasite stage and species identification from peripheral blood smear images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2011,** *2011*, 6138-41.
107. Milne, L. M.; Kyi, M. S.; Chiodini, P. L.; Warhurst, D. C., Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *Journal of clinical pathology* **1994,** *47* (8), 740-2.
108. Wilson, M. L., Malaria rapid diagnostic tests. *Clin Infect Dis* **2012,** *54* (11), 1637-41.
109. Visser, T.; Daily, J.; Hotte, N.; Dolkart, C.; Cunningham, J.; Yadav, P., Rapid diagnostic tests for malaria. *Bull World Health Organ* **2015,** *93* (12), 862-6.
110. Mbabazi, P.; Hopkins, H.; Osilo, E.; Kalungu, M.; Byakika-Kibwika, P.; Kamya, M. R., Accuracy of two malaria rapid diagnostic tests (RDTS) for initial diagnosis and treatment monitoring in a high transmission setting in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *92* (3), 530-6.
111. Gatton, M. L.; Rees-Channer, R. R.; Glenn, J.; Barnwell, J. W.; Cheng, Q.; Chiodini, P. L.; Incardona, S.; Gonzalez, I. J.; Cunningham, J., Pan-Plasmodium band sensitivity for Plasmodium falciparum detection in combination malaria rapid diagnostic tests and implications for clinical management. *Malar J* **2015,** *14*, 115.
112. Proux, S.; Suwanarusk, R.; Barends, M.; Zwang, J.; Price, R. N.; Leimanis, M.; Kiricharoen, L.; Laochan, N.; Russell, B.; Nosten, F.; Snounou, G., Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection. *Malar J* **2011,** *10*, 323.
113. Hopkins, H.; Gonzalez, I. J.; Polley, S. D.; Angutoko, P.; Ategeka, J.; Asiimwe, C.; Agaba, B.; Kyabayinze, D. J.; Sutherland, C. J.; Perkins, M. D.; Bell, D., Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis* **2013,** *208* (4), 645-52.
114. Cook, J.; Aydin-Schmidt, B.; Gonzalez, I. J.; Bell, D.; Edlund, E.; Nassor, M. H.; Msellem, M.; Ali, A.; Abass, A. K.; Martensson, A.; Bjorkman, A., Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for point-of-care detection of asymptomatic low-density malaria parasite carriers in Zanzibar. *Malar J* **2015,** *14*, 43.
115. Patel, J. C.; Lucchi, N. W.; Srivastava, P.; Lin, J. T.; Sug-Aram, R.; Aruncharus, S.; Bharti, P. K.; Shukla, M. M.; Congpuong, K.; Satimai, W.; Singh, N.; Udhayakumar, V.; Meshnick, S. R., Field evaluation of a real-time fluorescence loop-mediated isothermal amplification assay, RealAmp, for the diagnosis of malaria in Thailand and India. *J Infect Dis* **2014,** *210* (8), 1180-7.
116. Plowe, C. V.; Cortese, J. F.; Djimde, A.; Nwanyanwu, O. C.; Watkins, W. M.; Winstanley, P. A.; Estrada-Franco, J. G.; Mollinedo, R. E.; Avila, J. C.; Cespedes, J. L.; Carter, D.; Doumbo, O. K., Mutations in Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *The Journal of infectious diseases* **1997,** *176* (6), 1590-6.
117. Plowe, C. V.; Kublin, J. G.; Doumbo, O. K., P. falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase mutations: epidemiology and role in clinical resistance to antifolates. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **1998,** *1* (6), 389-96.
118. Sidhu, A. B. S.; Verdier-Pinard, D.; Fidock, D. A., Chloroquine resistance in Plasmodium

falciparum malaria parasites conferred by pfcrt mutations. *Science (New York, N.Y.)* **2002,** *298* (5591), 210-3.
119. Mita, T.; Tachibana, S.; Hashimoto, M.; Hirai, M., Plasmodium falciparum kelch 13: a potential molecular marker for tackling artemisinin-resistant malaria parasites. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2016,** *14* (1), 125-35.
120. Ariey, F.; Witkowski, B.; Amaratunga, C.; Beghain, J.; Langlois, A. C.; Khim, N.; Kim, S.; Duru, V.; Bouchier, C.; Ma, L.; Lim, P.; Leang, R.; Duong, S.; Sreng, S.; Suon, S.; Chuor, C. M.; Bout, D. M.; Menard, S.; Rogers, W. O.; Genton, B.; Fandeur, T.; Miotto, O.; Ringwald, P.; Le Bras, J.; Berry, A.; Barale, J. C.; Fairhurst, R. M.; Benoit-Vical, F.; Mercereau-Puijalon, O.; Menard, D., A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Nature* **2014,** *505* (7481), 50-5.
121. Beier, J. C.; Perkins, P. V.; Wirtz, R. A.; Whitmire, R. E.; Mugambi, M.; Hockmeyer, W. T., Field evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Plasmodium falciparum sporozoite detection in anopheline mosquitoes from Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1987,** *36* (3), 459-68.
122. Baird, J. K., Effectiveness of antimalarial drugs. *The New England journal of medicine* **2005,** *352* (15), 1565-77.
123. Dondorp, A. M.; Fanello, C. I.; Hendriksen, I. C.; Gomes, E.; Seni, A.; Chhaganlal, K. D.; Bojang, K.; Olaosebikan, R.; Anunobi, N.; Maitland, K.; Kivaya, E.; Agbenyega, T.; Nguah, S. B.; Evans, J.; Gesase, S.; Kahabuka, C.; Mtove, G.; Nadjm, B.; Deen, J.; Mwanga-Amumpaire, J.; Nansumba, M.; Karema, C.; Umulisa, N.; Uwimana, A.; Mokuolu, O. A.; Adedoyin, O. T.; Johnson, W. B.; Tshefu, A. K.; Onyamboko, M. A.; Sakulthaew, T.; Ngum, W. P.; Silamut, K.; Stepniewska, K.; Woodrow, C. J.; Bethell, D.; Wills, B.; Oneko, M.; Peto, T. E.; von Seidlein, L.; Day, N. P.; White, N. J.; group, A., Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* **2010,** *376* (9753), 1647-57.
124. Dondorp, A.; Nosten, F.; Stepniewska, K.; Day, N.; White, N.; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial, g., Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* **2005,** *366* (9487), 717-25.
125. Smithuis, F.; Shahmanesh, M.; Kyaw, M. K.; Savran, O.; Lwin, S.; White, N. J., Comparison of chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, mefloquine and mefloquine-artesunate for the treatment of falciparum malaria in Kachin State, North Myanmar. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **2004,** *9* (11), 1184-90.
126. Staedke, S. G.; Mpimbaza, A.; Kamya, M. R.; Nzarubara, B. K.; Dorsey, G.; Rosenthal, P. J., Combination treatments for uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* **2004,** *364* (9449), 1950-7.
127. CDC, Treatment with quinidine gluconate of persons with severe Plasmodium falciparum infection: discontinuation of parenteral quinine from CDC Drug Service. *MMWR Recomm Rep* **1991,** *40* (RR-4), 21.
128. Twomey, P. S.; Smith, B. L.; McDermott, C.; Novitt-Moreno, A.; McCarthy, W.; Kachur, S. P.; Arguin, P. M., Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under an Investigational New Drug Protocol. *Ann Intern Med* **2015,** *163* (7), 498-506.
129. Berkley, J. A.; Lowe, B. S.; Mwangi, I.; Williams, T.; Bauni, E.; Mwarumba, S.; Ngetsa, C.; Slack, M. P.; Njenga, S.; Hart, C. A.; Maitland, K.; English, M.; Marsh, K.; Scott, J. A., Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* **2005,** *352* (1), 39-47.
130. Tan, K. R.; Wiegand, R. E.; Arguin, P. M., Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis* **2013,** *57* (7), 923-8.
131. Bojang, K. A.; Palmer, A.; Boele van Hensbroek, M.; Banya, W. A.; Greenwood, B. M., Management of severe malarial anaemia in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1997,** *91* (5), 557-61.
132. English, M.; Ahmed, M.; Ngando, C.; Berkley, J.; Ross, A., Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* **2002,** *359* (9305), 494-5.
133. Awasthi, G.; Das, A., Genetics of chloroquine-resistant malaria: a haplotypic view. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2013,** *108* (8), 947-61.

134. WHO, Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed, WHO, Geneva. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/ *(Accessed on March 18, 2016)* **2015**.
135. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. *Handbook of Antimicrobial Therapies* **2005**.
136. Miller, K. D.; Lobel, H. O.; Satriale, R. F.; Kuritsky, J. N.; Stern, R.; Campbell, C. C., Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1986,** *35* (3), 451-8.
137. Deloron, P.; Bertin, G.; Briand, V.; Massougbodji, A.; Cot, M., Sulfadoxine/pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria during pregnancy. *Emerg Infect Dis* **2010,** *16* (11), 1666-70.
138. Peters, P. J.; Thigpen, M. C.; Parise, M. E.; Newman, R. D., Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf* **2007,** *30* (6), 481-501.
139. Maguire, J. D.; Krisin; Marwoto, H.; Richie, T. L.; Fryauff, D. J.; Baird, J. K., Mefloquine is highly efficacious against chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria and Plasmodium falciparum malaria in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis* **2006,** *42* (8), 1067-72.
140. Looareesuwan, S.; Wilairatana, P.; Chalermarut, K.; Rattanapong, Y.; Canfield, C. J.; Hutchinson, D. B., Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* **1999,** *60* (4), 526-32.
141. Bustos, D. G.; Canfield, C. J.; Canete-Miguel, E.; Hutchinson, D. B., Atovaquone-proguanil compared with chloroquine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in the Philippines. *J Infect Dis* **1999,** *179* (6), 1587-90.
142. Cui, L.; Mharakurwa, S.; Ndiaye, D.; Rathod, P. K.; Rosenthal, P. J., Antimalarial Drug Resistance: Literature Review and Activities and Findings of the ICEMR Network. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *93* (3 Suppl), 57-68.
143. Ritchie, E. C.; Block, J.; Nevin, R. L., Psychiatric side effects of mefloquine: applications to forensic psychiatry. *J Am Acad Psychiatry Law* **2013,** *41* (2), 224-35.
144. Hill, D. R.; Baird, J. K.; Parise, M. E.; Lewis, L. S.; Ryan, E. T.; Magill, A. J., Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* **2006,** *75* (3), 402-15.
145. Porter, C. H.; Collins, F. H., Susceptibility of Anopheles hermsi to Plasmodium vivax. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1990,** *42* (5), 414-6.
146. Dhiman, S.; Veer, V., Culminating anti-malaria efforts at long lasting insecticidal net? *J Infect Public Health* **2014,** *7* (6), 457-64.
147. Lin, L. B.; Target, G. A. L., Bednets treated with pyrethroids for malaria control. 1991; p 67-82.
148. J., The western Kenya insecticide-treated bed net trial. *Am Med Hyg* **2003,** *68*, 1-173.
149. James, A. A., Mosquito molecular genetics: the hands that feed bite back. *Science (New York, N.Y.)* **1992,** *257* (5066), 37-8.
150. Gwadz, R. W., Genetic approaches to malaria control: how long the road? *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1994,** *50* (6 Suppl), 116-25.
151. Gantz, V. M.; Jasinskiene, N.; Tatarenkova, O.; Fazekas, A.; Macias, V. M.; Bier, E.; James, A. A., Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2015,** *112* (49), E6736-43.
152. Trager, W.; Jensen, J. B., Human malaria parasites in continuous culture. 1976. *J Parasitol* **2005,** *91* (3), 484-6.
153. Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W.; Carlton, J. M.; Pain, A.; Nelson, K. E.; Bowman, S.; Paulsen, I. T.; James, K.; Eisen, J. A.; Rutherford, K.; Salzberg, S. L.; Craig, A.; Kyes, S.; Chan, M. S.; Nene, V.; Shallom, S. J.; Suh, B.; Peterson, J.; Angiuoli, S.; Pertea, M.; Allen, J.; Selengut, J.; Haft, D.; Mather, M. W.; Vaidya, A. B.; Martin, D. M.; Fairlamb, A. H.; Fraunholz, M. J.; Roos, D. S.; Ralph, S. A.; McFadden, G. I.; Cummings, L. M.; Subramanian, G. M.; Mungall, C.; Venter, J. C.; Carucci, D. J.; Hoffman, S. L.; Newbold, C.; Davis, R. W.; Fraser, C. M.; Barrell, B., Genome sequence of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Nature* **2002,** *419* (6906), 498-511.
154. Hoffmann, S. L., Malaria Vaccine Development: A Multi-Immune Response Approach. ASM

Press, Washington, D.C: **1996**.
155. Miller, L. H.; Hoffman, S. L., Research toward vaccines against malaria. *Nature medicine* **1998,** *4* (5 Suppl), 520-4.
156. Narden, E.; Wahlgren, M.; Perlmann, P., Synthetic peptides as malaria vaccines. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.: **1999**; p 495-540.
157. MVI, http://www.malariavaccine.org/projects/vaccine-projects (accessed May 2016). **2016**.
158. Rts, S. C. T. P., Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* **2015,** *386* (9988), 31-45.



**Alexandre Joseph Émil Brumpt, MD (1877-1951)**

Alexandre Joseph Émil Brumpt fue un consumado zoólogo, quien trabajó con muchas especies de parásitos durante su vida. Publicó artículos sobre paludismo en aves (*Plasmodium gallinaceum*), biología de la mosca tsetsé, leishmaniasis, *Trypanosoma cruzi, Onchocerca volvulus, Blastocysits hominis* e hizo la distinción entre la *Entamoeba histolytica* patógena y su inofensivo protozoario doppelganger, *Entamoeba dispar*.

## *10. Cryptosporidium parvum* y *C. hominis*
(Tyzzer 1929)

### Introducción

La especie *Cryptosporidium* comprende un grupo muy grande de parásitos intracelulares obligados estrechamente relacionados que causan enfermedades diarreicas transitorias en la mayoría de las especies de mamíferos en todo el mundo, incluyendo humanos. Todos se transmiten a través de alimentos y agua contaminados fecalmente.[1,3] La mayoría de las especies tienen amplias gamas de huéspedes. Se ha demostrado que ocho especies infectan a los seres humanos de manera regular; *C. parvum, C. hominis, C. meleagridis, C. felis, C. canis, C. muris* y *Cryptosporidium*.[4,10] La mayoría de las infecciones humanas son causadas por *C. parvum* y *C. hominis*, que también infectan ovejas, ganado, aves, roedores y primates no humanos.[11] Este capítulo se concentrará en *C. parvum*, con la hipótesis de que la enfermedad en seres humanos causada por otras especies relacionadas da como resultado un cuadro clínico similar. En 1993, la ciudad de Milwaukee, Wisconsin experimentó el brote más grande de la enfermedad diarreica por agua contaminada, jamás documentada en los Estados Unidos. Más de 400.000 personas sufrían de infección por *C. parvum*.[12] En individuos inmunocompetentes infectados, la manifestación más grave de la infección es la diarrea de corta duración, aunque a veces severa. Por el contrario, los lactantes, los adultos inmunocomprometidos que no son SIDA y las personas que sufren de VIH/SIDA a menudo experimentan diarrea severa y prolongada, algunas veces dando como resultado la muerte.[13] El *C. parvum* puede desarrollarse axénicamente *in vitro* usando mono capas de células epiteliales.[14,15] El genoma de *Cryptosporidum hominis* y *C. parvum* han sido secuenciados.[11,16,17]

### Información histórica

En 1907, Ernest Tyzzer proporcionó una descripción del criptosporidio basado en secciones histológicas de intestino de ratón, en donde los parásitos se observaron unidos a las células epiteliales.[18] Las características patógenas del criptosporidio no fueron reconocidas hasta mucho después, cuando D. Slavin, en 1955, estableció que este protozoario causaba diarrea en los pavos.[19] En 1976, F. A. Nime y colaboradores describieron la enfermedad diarreica humana por cryptosporidium, y J. L. Meisel y sus colegas, en 1976, fueron los primeros en reportarlos en huéspedes humanos inmunocomprometidos.[20,21] Actualmente varias especies de *Cryptosporidium* son reconocidas como causas importantes de diarrea en vacas, terneros, corderos, aves de corral, aves de caza y seres humanos.[22,23] En 2013, el Global Enteric Multicenter Study (GEMS) evaluó la etiología de las enfermedades diarreicas en lactantes y niños pequeños Utilizando pruebas de amplificación de ácidos nucleícos e identificó el cryptosporidium como una de las cuatro principales causas de diarrea en niños menores de 5 años.[24]

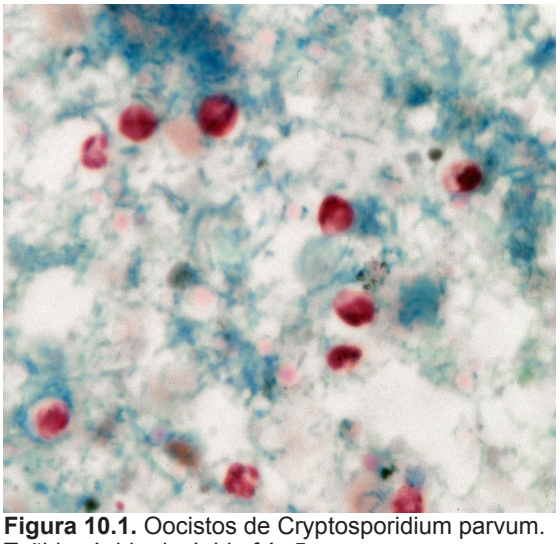


**Figura 10.1.** Oocistos de Cryptosporidium parvum. Teñido rápido de ácido frío 5 µm.

## Ciclo de vida

La infección comienza cuando el huésped ingiere ooquistes esporulados de pared gruesa (Fig. 10.1), cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos en forma de plátano.[25] Un mínimo de 30 oocistos es necesario para iniciar la infección, mientras que el ID50 calculado para voluntarios sanos fue de 132 oocistos.[26,27] Un individuo infectado puede liberar hasta mil millones de quistes durante una infección.[28]

Los esporozoítos exquistan cuando el oocisto entra en el intestino delgado. Poco se sabe sobre la exquistación *in vivo*. Un injerto proteíco en la pared del quiste bloquea la vía de escape de los esporozoítos.[29] *In vitro*, la exquistación ocurre después de la exposición a 37 °C o mediante el pretratamiento de oocistos purificados con taurocolato sódico y tripsina o con hipoclorito de sodio sólo, seguido por introducción en el medio de cultivo[30]. Los oocistos tratados con hipoclorito de sodio se pueden inhibir de la exquistación exponiéndolos al inhibidor α-1-anti-trypsin humano o inhibidores de la arginina aminopeptidasa.[31,32] Al igual que otros parásitos entéricos con estructuras exteriores resistentes (por ejemplo, huevos de Helmintos y quistes de giardia y entamoeba), la alteración de la superficie externa puede ser un requisito previo para que el organismo reciba señales ambientales, desencadenando la síntesis de enzimas de origen parasitario necesarias para el surgimiento.

Los esporozoítos se adhieren a la superficie de las células epiteliales (Fig. 10.2), muy probablemente ayudados por numerosas proteínas secretadas por sus riñones y micronemas. Un anticuerpo monoclonal, denominado 3E2, se une únicamente al complejo apical del organismo (la región donde las proteínas específicas del micronema y del rhoptre salen del parásito) e inhibe la invasión *in vitro*.[33] En el análisis de Western Blot, este anticuerpo reconoce numerosos epítopos, que van desde 46 kDa hasta 1.300 kDa. Además, una glicoproteína de 900 kDa tipo mucina específica de micronema purificada puede evitar que los parásitos invasores se unan a sus células objetivo cuando se emplean en estudios de

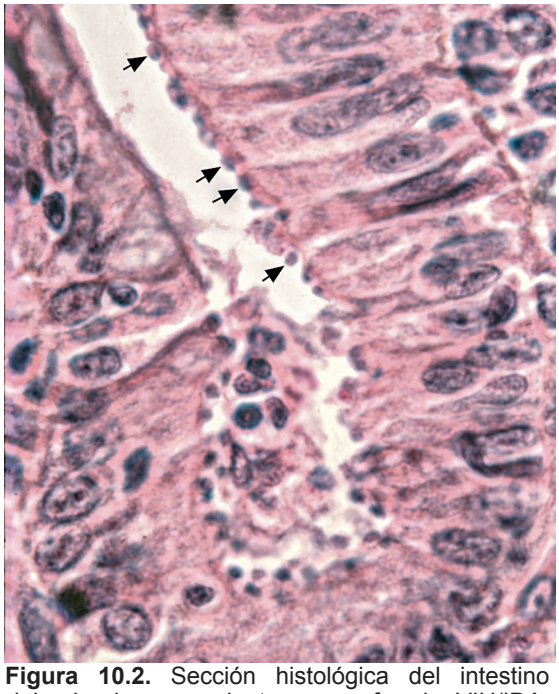


**Figura 10.2.** Sección histológica del intestino delgado de un paciente que sufre de VIH/IDA, infectado con *C. parvum* (flechas). Cortesía de J. Lefkowitch.

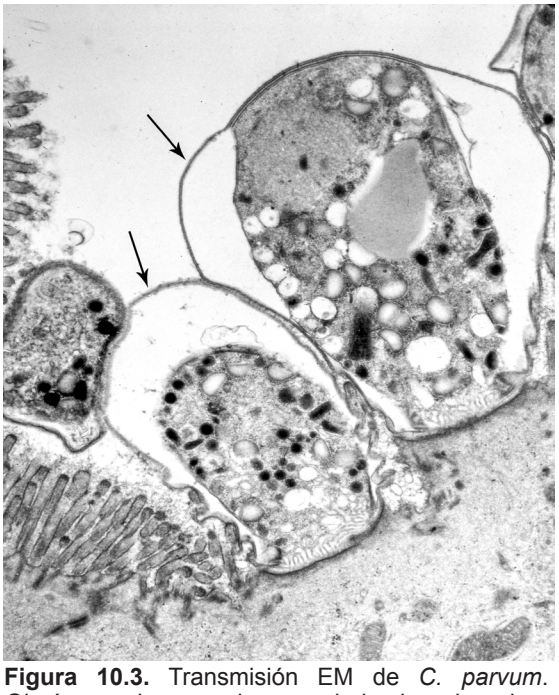
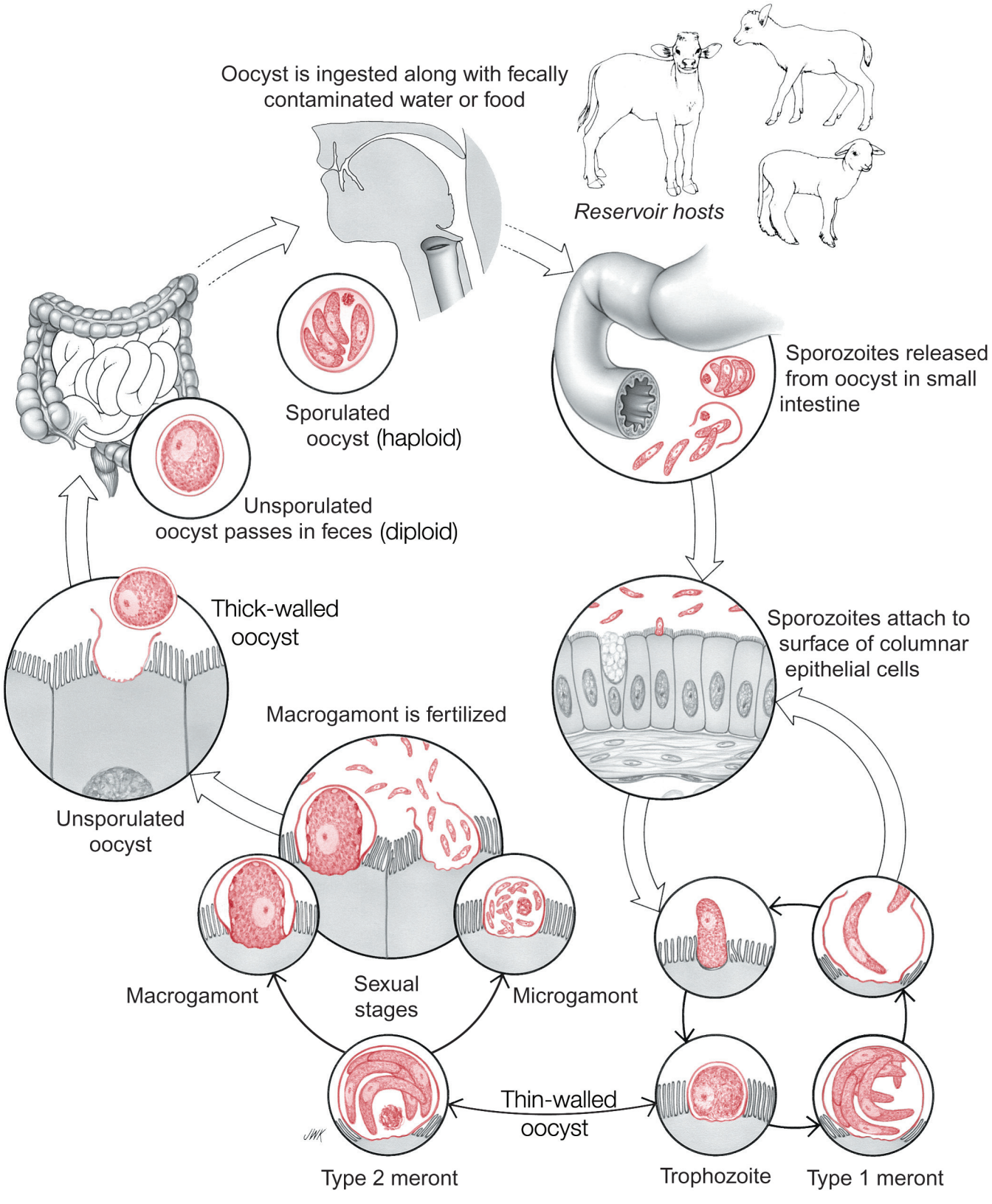


**Figura 10.3.** Transmisión EM de *C. parvum*. Obsérvese las membranas derivadas de micro vellos que cubren los parásitos (flechas). Cortesía de J. Lefkowitch.

# *Cryptosporidium parvum*



inhibición competitiva.[34]

Después de que el esporozoíto se adhiere a la superficie celular, muy probablemente mediada por trombospondinas y proteínas adhesivas relacionadas, las micro vellosidades en el área inmediatamente adyacente al parásito se funden y se alargan, envolviendo al parásito para crear un ambiente intracelular único (Fig. 10.3).[35] Las proteínas secretadas asociadas al extremo apical también pueden desencadenar este evento. Una estructura de membrana especializada se desarrolla en la interface entre el parásito y la célula huésped. Se piensa que los nutrientes atraviesan esta región, ya que los transportadores ABC específicos de parásitos han sido allí identificados por medio de anticuerpos monoclonales inmunofluorescentes.[36] Entonces el parásito induce alteraciones en la expresión génica de la célula huésped invadida, provocando la regulación positiva de la osteoprotegerina, un miembro de la familia TNF, que se sabe, inhibe la apoptosis.[37] Tal estrategia favorecería la supervivencia a largo plazo del parásito hasta que pudiera completar su desarrollo hasta la siguiente etapa de su ciclo de vida.[38] El esporozoíto se diferencia en el meronte tipo I (Fig. 10.4) y se produce la división, generando cuatro merozoítos haploides. Los merozoítos se liberan y se adhieren a nuevas células epiteliales, ahora se diferencian en merontes de Tipo II. Macrogametocitos y microgametocitos (pre-sexo de las células análogas a los gametocitos de plasmodio) se producen dentro de estos nuevos merones. Después de su liberación, los microgametocitos se funden con macrogametocitos, formando los zigotos gruesos-amurallados llamados ooquistes. Esta etapa esporula dentro del intestino grueso, y se producen cuatro esporozoítos infecciosos haploides. Los ooquistes también pueden ser delgados. En este caso, esporulan y exquistan dentro del mismo anfitrión, produciendo una autoinfección que puede durar meses o años. Incluso en estos casos, también se producen ooquistes de paredes gruesas.

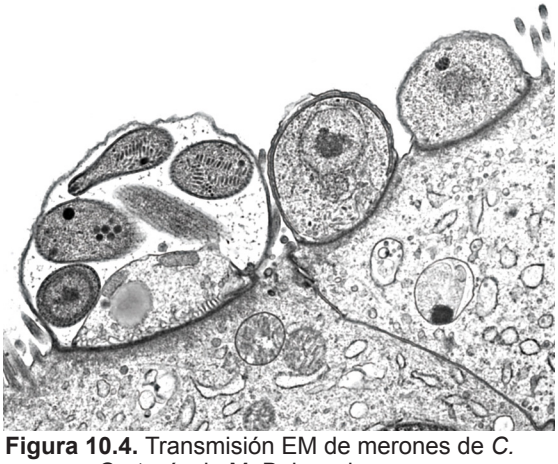


**Figura 10.4.** Transmisión EM de merones de *C. parvum*. Cortesía de M. Belosevic

Los ooquistes de pared gruesa se descomponen en las heces y pueden infectar a otro huésped. Este tipo de ooquistes es resistente al medio ambiente y puede permanecer viable durante meses o años en el suelo, dadas condiciones óptimas de humedad.[39]

## Patogenia Celular y Molecular

Uno de los aspectos más desconcertantes y frustrantes de la biología del *C. parvum* fue su falta de respuesta a una amplia variedad de fármacos.[40,42] El complejo alterado de membrana derivada de micro vellos que rodea a los parásitos mientras están unidos a células epiteliales ha demostrado ser altamente impermeable a muchos agentes quimioterapéuticos. Es por eso que la especulación favorece la entrada de nutrientes a través de la zona de unión entre el parásito y la superficie de la célula huésped. El hecho de que los transportdores ABC hayan sido identificados en esta región es otra evidencia indirecta en apoyo de esta hipótesis. Los eventos celulares o moleculares que resultan en la alteración de las micro vellosidades en el sitio de unión han captado la atención de algunos grupos de investigación.[43] Aparentemente, el Cdc42 (una GTPasa) y actina son reclutados en el sitio de inserción temprano en el proceso.[44] La actina luego se agrega, formando una especie de plataforma sobre la cual el organismo

elabora entonces su complejo de membranas. Mucho más necesita ser aprendido sobre el mecanismo o mecanismos de la adquisición de nutrientes por *C. parvum* antes del diseño racional del fármaco dirigido a la interferencia con este proceso, pueda evolucionar.

Aunque no se conoce completamente, la diarrea secretora y la patogénesis de este organismo están siendo descifradas ahora que el genoma está completamente secuenciado.[16,17] Más de 25 posibles factores responsables de la virulencia han sido aislados y su papel específico en causar daño y diarrea están siendo examinados.[23] Algunos factores de virulencia parecen estar implicados en la excisión, la adhesión y la locomoción, la invasión, la multiplicación intracelular y la supervivencia, y el daño de las células huésped.[23] Varios factores, como fosfolipasas, proteasas y hemolisinas, parecen desempeñar un papel en causar daño directo a las células huésped[45]. Además de los factores de virulencia microbiana, las citoquinas pro inflamatorias como la IL-8 están posiblemente involucradas.[46]

La protección contra la infección primaria se desarrolla en individuos cuyos sistemas inmunológicos no están comprometidos. Se piensa que por lo menos dos clases de anticuerpos, IgA e IgG, y varios mecanismos inmunitarios basados en células desempeñan un papel importante en la eliminación del parásito del tracto intestinal, aunque aún no se han determinado los mecanismos precisos responsables de ello.[27,47,48] Voluntarios humanos sanos cuyos niveles de anti-*C. Parvum* IgG ya estaban presentes (expuestos, inmunes), requirieron una mayor dosis de ooquistes para infectarse y desarrollaron menos síntomas que sus contrapartes no expuestas (no inmunes). También se ha observado que las infecciones repetidas en pacientes que viven en áreas endémicas de *C. parvum* presentan síntomas más leves con infecciones repetidas.[49] Los estudios realizados en infecciones experimentales que emplean diversas cepas de ratones consanguíneos han demostrado que IL-12, IFN-g, y tal vez β-defensinas, péptidos químicamente relacionados con magaininas, actúan conjuntamente para protegerse contra una infección provocada.[48,50,54] Los becerros alimentados con ooquistes irradiados de *C. parvum* fueron protegidos de una infección por provocación, lo que implica que los antígenos inductores de protección están presentes en esta etapa de la infección.[55] Los pacientes que padecen SIDA pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos que es medible tanto en secreciones séricas como intestinales, pero esto no les permite eliminar su infección.[56,58] En las regiones desatendidas del trópico, muchos niños nacidos con el virus VIH que desarrollaron SIDA están muriendo por esta infección oportunista.59

## Enfermedad Clínica

La infección generalmente se inicia a través de la ingestión de agua contaminada, directamente de una persona o animal infectados, en alimentos contaminados, o raramente a través de aerosoles. En individuos inmunocompetentes la enfermedad puede variar de infección sintomática a diarrea acuosa leve o profusa. Calambres abdominales superiores, anorexia, náuseas, pérdida de peso y vómitos son rasgos comunes de la fase aguda de la infección.[60] La gravedad de la enfermedad no parece correlacionarse con la intensidad de la exposición.[26] En aquéllos que ya han experimentado enfermedad clínica y se han recuperado, una segunda dosis infectante de ooquistes puede ser asintomática, o puede tener sólo una leve diarrea transitoria. La criptosporidiosis en un huésped inmunocompetente es auto limitada, con una duración de 2 semanas, pero puede persistir durante períodos más largos en algunas personas. En otros, la diarrea puede ser severa con varios litros por día de diarrea e incluso diarrea persistente con efectos en la nutrición y el crecimiento.[61]

Los niños son el grupo más gravemente

afectado, ya que la diarrea dura más tiempo y suele presentar alguna pérdida de peso.[62] Desgraciadamente ahora se reconoce, con la introducción de pruebas moleculares, que la criptosporidiosis es una de las cuatro principales causas de diarrea en niños menores de 5 años. Los tratados con quimioterapias cancerígenas sufren peor aún, con diarrea prolongada, con riesgo de muerte, acompañada de pérdida significativa de peso.[63]

La criptosporidiosis en pacientes con SIDA es crónica, dura meses e incluso años, durante los cuales los pacientes pueden perder más de tres litros de líquido cada día, y están en peligro significativo de morir; la tasa de letalidad puede ser tan alta como el 50%. Sin embargo, la muerte suele ser el resultado de condiciones asociadas, como la desnutrición o la super infección con otros patógenos. La infección extra intestinal en el conducto biliar puede causar la enfermedad biliar acálcula.

## Diagnóstico

El diagnóstico puede realizarse mediante: (Fig. 10.1), pruebas de antígenos de heces, pruebas dirigidas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o pruebas de amplificación de ácidos nucleícos múltiples (NAAT).[64,65] La microscopía de heces es quizás la prueba menos sensible con sensibilidad tan baja como 30%, con exámenes de heces únicas.[66] Los ooquistes se pueden aislar de las heces mediante flotación en solución de azúcar, luego se tiñen con métodos ácido-rápidos.[67] La prueba de PCR es altamente sensible y puede identificar genotipos específicos, lo que es importante en brotes e investigaciones epidemiológicas.[68,69] Las pruebas de antígeno, que utilizan anticuerpos monoclonales, tienen una alta sensibilidad, son fáciles de realizar y pueden usarse tanto en heces como en muestras de tejidos.[70] La introducción de pruebas NAAT de multiplex ha ayudado a aumentar el número de casos de diarrea infecciosa ahora reconocido, como la debida al *Cryptosporidium spp*.[24] Este enfoque para el diagnóstico de la diarrea infecciosa es ahora una opción diagnóstica altamente sensible y comercialmente disponible para el diagnóstico de la criptosporidiosis.[71]

## Tratamiento

El tratamiento de la criptosporidiosis se basa en las características del huésped infectado. En los niños inmunológicamente sanos, la nitazoxanida es el fármaco de elección basado en estudios que demuestren una mejoría clínica temprana, una resolución temprana de la diarrea y una mejor eliminación del desprendimiento de ooquistes.[40,72,74] Los pacientes infectados con el VIH-1 deben abordar mejor la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) para reconstituir su sistema inmunológico. Todos los pacientes deben recibir atención de apoyo con rehidratación oral cuando sea posible y terapia intravenosa, si es necesario. Varios ensayos clínicos con rifamicinas, azalidas y paromomicina no han demostrado algún claro beneficio que ilustre la dificultad de tratar la enfermedad aguda o establecida[75].

## Prevención y control

Una buena higiene siempre es un enfoque importante para disminuir el riesgo de exposición. Sin el conocimiento de la fuente de un brote dado, el control y la prevención de la infección debida al *C. parvum* no es posible. En el caso de las epidemias transmitidas por el agua contaminada, el manejo de las cuencas hidrográficas es la solución a largo plazo en situaciones donde el suministro de agua no es filtrado.[12,76] Filtración de agua potable suele ser eficaz, pero el deterioro de los equipos de filtración y/o la falta de mantenimiento adecuado puede erosionar cualquier progreso en el control de infecciones transmitidas por el agua. Hervir el agua es otra opción para la purificación del agua contaminada. La clo-

ración de los suministros de agua es ineficaz contra el ooquiste, pero la ozonización mata esta etapa.[77,78] En la agricultura, la creación de barreras vegetativas para reducir la propagación de ooquistes es efectiva.[79] La vigilancia es clave para mantener los suministros de agua públicos libres de patógenos ambientalmente (Por ejemplo, *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium parvum*). En este sentido, las pruebas basadas en la PCR ahora permiten la posibilidad de un monitoreo continuo de los suministros de agua para *C. parvum*.[80] Las tiendas de mascotas urbanas y suburbanas y los zoológicos para niños son otras fuentes de infección que hasta hace poco recibieron poca atención.[81]

References

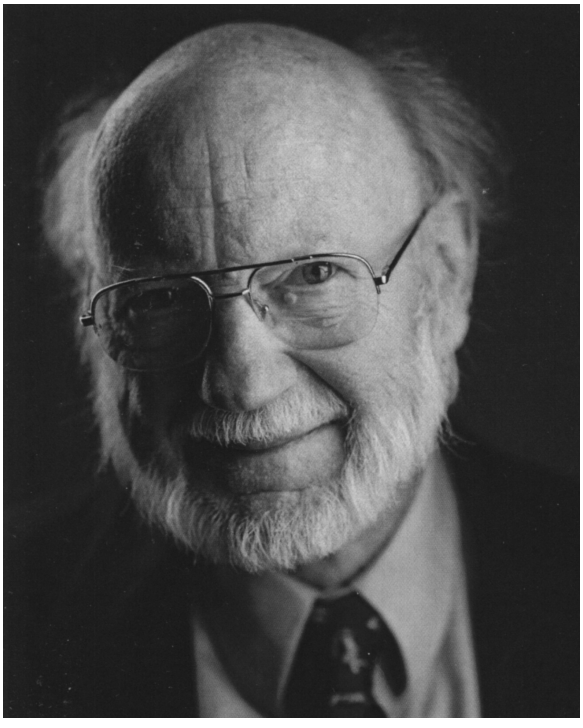

1. Laberge, I.; Griffiths, M. W., Prevalence, detection and control of Cryptosporidium parvum in food. *International journal of food microbiology* **1996,** *32* (1-2), 1-26.
2. Keusch, G. T.; Hamer, D.; Joe, A.; Kelley, M.; Griffiths, J.; Ward, H., Cryptosporidia--who is at risk? *Schweizerische medizinische Wochenschrift* **1995,** *125* (18), 899-908.
3. Guerrant, R. L., Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. *Emerging infectious diseases* **1997,** *3* (1), 51-7.
4. Katsumata, T.; Hosea, D.; Ranuh, I. G.; Uga, S.; Yanagi, T.; Kohno, S., Short report: possible Cryptosporidium muris infection in humans. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2000,** *62* (1), 70-2.
5. Ong, C. S. L.; Eisler, D. L.; Alikhani, A.; Fung, V. W. K.; Tomblin, J.; Bowie, W. R.; Isaac-Renton, J. L., Novel cryptosporidium genotypes in sporadic cryptosporidiosis cases: first report of human infections with a cervine genotype. *Emerging infectious diseases* **2002,** *8* (3), 263-8.
6. Pedraza-Diaz, S.; Amar, C.; Fems, J.; McLauchlin, J., The identification and characterisation of an unusual genotype of Cryptosporidium from human faeces as Cryptosporidium meleagridis. *FEMS Microbiol Letters* **2000,** *189*, 189-194.
7. Pedraza-Diaz, S.; Amar, C., Unusual Cryptosporidium species recovered from human faeces: first description of Cryptosporidium felis and Cryptosporidium 'dog type' from patients in England. *J Med Microbiol* **2001,** *50*, 293-296.
8. Pieniazek, N. J.; Bornay-Llinares, F. J.; Slemenda, S. B.; da Silva, A. J.; Moura, I. N.; Arrowood, M. J.; Ditrich, O.; Addiss, D. G., New cryptosporidium genotypes in HIV-infected persons. *Emerging infectious diseases* **1999,** *5* (3), 444-9.
9. Xiao, L.; Bern, C.; Arrowood, M.; Sulaiman, I.; Zhou, L.; Kawai, V.; Vivar, A.; Lal, A. A.; Gilman, R. H., Identification of the cryptosporidium pig genotype in a human patient. *The Journal of infectious diseases* **2002,** *185* (12), 1846-8.
10. Xiao, L.; Bern, C.; Limor, J.; Sulaiman, I.; Roberts, J.; Checkley, W.; Cabrera, L.; Gilman, R. H.; Lal, A. A., Identification of 5 types of Cryptosporidium parasites in children in Lima, Peru. *The Journal of infectious diseases* **2001,** *183* (3), 492-7.
11. Hadfield, S. J.; Pachebat, J. A.; Swain, M. T.; Robinson, G.; Cameron, S. J.; Alexander, J.; Hegarty, M. J.; Elwin, K.; Chalmers, R. M., Generation of whole genome sequences of new Cryptosporidium hominis and Cryptosporidium parvum isolates directly from stool samples. *BMC Genomics* **2015,** *16*, 650.
12. Kramer, M. H.; Herwaldt, B. L.; Craun, G. F.; Calderon, R. L.; Juranek, D. D., Surveillance for waterborne-disease outbreaks--United States, 1993-1994. *MMWR. CDC surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report. CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control* **1996,** *45* (1), 1-33.
13. Farthing, M. J.; Kelly, M. P.; Veitch, A. M., Recently recognised microbial enteropathies and HIV infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **1996,** *37 Suppl B*, 61-70.
14. Current, W. L.; Reese, N. C., A comparison of endogenous development of three isolates of Cryptosporidium in suckling mice. *The Journal of protozoology* **1986,** *33* (1), 98-108.
15. Meloni, B. P.; Thompson, R. C., Simplified methods for obtaining purified oocysts from mice and for growing Cryptosporidium parvum in vitro. *The Journal of parasitology* **1996,** *82* (5), 757-62.

16. Xu, P.; Widmer, G.; Wang, Y.; Ozaki, L. S.; Alves, J. M.; Serrano, M. G.; Puiu, D.; Manque, P.; Akiyoshi, D.; Mackey, A. J.; Pearson, W. R.; Dear, P. H.; Bankier, A. T.; Peterson, D. L.; Abrahamsen, M. S.; Kapur, V.; Tzipori, S.; Buck, G. A., The genome of Cryptosporidium hominis. *Nature* **2004,** *431* (7012), 1107-12.
17. Abrahamsen, M. S.; Templeton, T. J.; Enomoto, S.; Abrahante, J. E.; Zhu, G.; Lancto, C. A.; Deng, M.; Liu, C.; Widmer, G.; Tzipori, S.; Buck, G. A.; Xu, P.; Bankier, A. T.; Dear, P. H.; Konfortov, B. A.; Spriggs, H. F.; Iyer, L.; Anantharaman, V.; Aravind, L.; Kapur, V., Complete genome sequence of the apicomplexan, Cryptosporidium parvum. *Science (New York, N.Y.)* **2004,** *304* (5669), 441-5.
18. Tyzzer, E. E., A Study of Heredity in Relation to the Development of tumors in Mice. *The Journal of medical research* **1907,** *17* (2), 199-211.
19. Slavin, D.; J., Cryptosporidium meleagridis (sp. nov.) *Pathol 346* **1955,** *65*, 262-266.
20. Nime, F. A.; Burek, J. D.; Page, D. L.; Holscher, M. A.; Yardley, J. H., Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan Cryptosporidium. *Gastroenterology* **1976,** *70* (4), 592-8.
21. Meisel, J. L.; Perera, D. R.; Meligro, C.; Rubin, C. E., Overwhelming watery diarrhea associated with a cryptosporidium in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology* **1976,** *70* (6), 1156-60.
22. de Graaf, D. C.; Vanopdenbosch, E.; Ortega-Mora, L. M.; Abbassi, H.; Peeters, J. E., A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *Int J Parasitol* **1999,** *29* (8), 1269-87.
23. Bouzid, M.; Hunter, P. R.; Chalmers, R. M.; Tyler, K. M., Cryptosporidium pathogenicity and virulence. *Clin Microbiol Rev* **2013,** *26* (1), 115-34.
24. Kotloff, K. L.; Nataro, J. P.; Blackwelder, W. C.; Nasrin, D.; Farag, T. H.; Panchalingam, S.; Wu, Y.; Sow, S. O.; Sur, D.; Breiman, R. F.; Faruque, A. S.; Zaidi, A. K.; Saha, D.; Alonso, P. L.; Tamboura, B.; Sanogo, D.; Onwuchekwa, U.; Manna, B.; Ramamurthy, T.; Kanungo, S.; Ochieng, J. B.; Omore, R.; Oundo, J. O.; Hossain, A.; Das, S. K.; Ahmed, S.; Qureshi, S.; Quadri, F.; Adegbola, R. A.; Antonio, M.; Hossain, M. J.; Akinsola, A.; Mandomando, I.; Nhampossa, T.; Acacio, S.; Biswas, K.; O'Reilly, C. E.; Mintz, E. D.; Berkeley, L. Y.; Muhsen, K.; Sommerfelt, H.; Robins-Browne, R. M.; Levine, M. M., Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* **2013,** *382* (9888), 209-22.
25. Fayer, R., Cryptosporidium: a water-borne zoonotic parasite. *Veterinary parasitology* **2004,** *126* (1-2), 37-56.
26. DuPont, H. L.; Chappell, C. L.; Sterling, C. R.; Okhuysen, P. C.; Rose, J. B.; Jakubowski, W., The infectivity of Cryptosporidium parvum in healthy volunteers. *The New England journal of medicine* **1995,** *332* (13), 855-9.
27. Chappell, C. L.; Okhuysen, P. C.; Sterling, C. R.; Wang, C.; Jakubowski, W.; Dupont, H. L., Infectivity of Cryptosporidium parvum in healthy adults with pre-existing anti-C. parvum serum immunoglobulin G. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1999,** *60* (1), 157-64.
28. Chappell, C. L.; Okhuysen, P. C.; Sterling, C. R.; DuPont, H. L., Cryptosporidium parvum: intensity of infection and oocyst excretion patterns in healthy volunteers. *J Infect Dis* **1996,** *173* (1), 232-6.
29. Neuman, D.; Paraskevopoulou, P.; Psaroudakis, N.; Mertis, K.; Staples, R. J.; Stavropoulos, P., Structural and functional characteristics of rhenium clusters derived from redox chemistry of the triangular [ReIII3(mu-Cl)3] core unit. *Inorganic chemistry* **2000,** *39* (24), 5530-7.
30. Forney, J. R.; Yang, S.; Healey, M. C., Antagonistic effect of human alpha-1-antitrypsin on excystation of Cryptosporidium parvum oocysts. *The Journal of parasitology* **1997,** *83* (4), 771-4.
31. Okhuysen, P. C.; Chappell, C. L.; Kettner, C.; Sterling, C. R., Cryptosporidium parvum metalloaminopeptidase inhibitors prevent in vitro excystation. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1996,** *40* (12), 2781-4.
32. Langer, R. C.; Riggs, M. W., Cryptosporidium parvum apical complex glycoprotein CSL contains a sporozoite ligand for intestinal epithelial cells. *Infection and immunity* **1999,** *67* (10), 5282-91.
33. Riggs, M. W.; Stone, A. L.; Yount, P. A.; Langer, R. C.; Arrowood, M. J.; Bentley, D. L., Protective monoclonal antibody defines a circumsporozoite-like glycoprotein exoantigen of Cryptosporidium parvum sporozoites and merozoites. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1997,** *158* (4), 1787-95.

34. Barnes, D. A.; Huang, J. X.; Bonnin, A., A novel multi-domain mucin-like glycoprotein of Cryptosporidium parvum mediates invasion. *Mol Biochem Parasitol 9693* **1998,** *110*, 1-2.
35. Wanyiri, J.; Ward, H., Molecular basis of Cryptosporidium-host cell interactions: recent advances and future prospects. *Future Microbiol* **2006,** *1* (2), 201-8.
36. Zapata, F.; Perkins, M. E.; Riojas, Y. A.; Wu, T. W.; Le Blancq, S. M., The Cryptosporidium parvum ABC protein family. *Molecular and biochemical parasitology* **2002,** *120* (1), 157-61.
37. Di Genova, B. M.; Tonelli, R. R., Infection Strategies of Intestinal Parasite Pathogens and Host Cell Responses. *Front Microbiol* **2016,** *7*, 256.
38. Castellanos-Gonzalez, A.; Yancey, L. S.; Wang, H. C.; Pantenburg, B.; Liscum, K. R.; Lewis, D. E.; White, A. C., Jr., Cryptosporidium infection of human intestinal epithelial cells increases expression of osteoprotegerin: a novel mechanism for evasion of host defenses. *J Infect Dis* **2008,** *197* (6), 916-23.
39. Brasseur, P.; Uguen, C.; Moreno-Sabater, A.; Favennec, L.; Ballet, J. J., Viability of Cryptosporidium parvum oocysts in natural waters. *Folia parasitologica* **1998,** *45* (2), 113-6.
40. Smith, H. V.; Corcoran, G. D., New drugs and treatment for cryptosporidiosis. *Current opinion in infectious diseases* **2004,** *17* (6), 557-64.
41. Blagburn, B. L.; Soave, R.; C., C. R., Prophylaxis and chemotherapy: Human and animal. 1997; p 113-130.
42. Clark, D. P., New insights into human cryptosporidiosis. *Clinical microbiology reviews* **1999,** *12* (4), 554-63.
43. Huang, B. Q.; Chen, X.-M.; LaRusso, N. F., Cryptosporidium parvum attachment to and internalization by human biliary epithelia in vitro: a morphologic study. *The Journal of parasitology* **2004,** *90* (2), 212-21.
44. Chen, X.-M.; Huang, B. Q.; Splinter, P. L.; Orth, J. D.; Billadeau, D. D.; McNiven, M. A.; LaRusso, N. F., Cdc42 and the actin-related protein/neural Wiskott-Aldrich syndrome protein network mediate cellular invasion by Cryptosporidium parvum. *Infection and immunity* **2004,** *72* (5), 3011-21.
45. Okhuysen, P. C.; Chappell, C. L., Cryptosporidium virulence determinants--are we there yet? *Int J Parasitol* **2002,** *32* (5), 517-25.
46. Kirkpatrick, B. D.; Noel, F.; Rouzier, P. D.; Powell, J. L.; Pape, J. W.; Bois, G.; Alston, W. K.; Larsson, C. J.; Tenney, K.; Ventrone, C.; Powden, C.; Sreenivasan, M.; Sears, C. L., Childhood cryptosporidiosis is associated with a persistent systemic inflammatory response. *Clin Infect Dis* **2006,** *43* (5), 604-8.
47. Jenkins, M. C.; O'Brien, C.; Trout, J.; Guidry, A.; Fayer, R., Hyperimmune bovine colostrum specific for recombinant Cryptosporidium parvum antigen confers partial protection against cryptosporidiosis in immunosuppressed adult mice. *Vaccine* **1999,** *17* (19), 2453-60.
48. McDonald, V., Host cell-mediated responses to infection with Cryptosporidium. *Parasite immunology* **2000,** *22* (12), 597-604.
49. Okhuysen, P. C.; Chappell, C. L.; Sterling, C. R.; Jakubowski, W.; DuPont, H. L., Susceptibility and serologic response of healthy adults to reinfection with Cryptosporidium parvum. *Infect Immun* **1998,** *66* (2), 441-3.
50. Urban, J. F.; Fayer, R.; Chen, S. J.; Gause, W. C.; Gately, M. K.; Finkelman, F. D., IL-12 protects immunocompetent and immunodeficient neonatal mice against infection with Cryptosporidium parvum. *J Immunol* **1998,** *156* (1 ), 263-268.
51. Tarver, A. P.; Clark, D. P.; Diamond, G.; Russell, J. P.; Erdjument-Bromage, H.; Tempst, P.; Cohen, K. S.; Jones, D. E.; Sweeney, R. W.; Wines, M.; Hwang, S.; Bevins, C. L., Enteric beta-defensin: molecular cloning and characterization of a gene with inducible intestinal epithelial cell expression associated with Cryptosporidium parvum infection. *Infection and immunity* **1998,** *66* (3), 1045-56.
52. Giacometti, A.; Cirioni, O.; Barchiesi, F.; Caselli, F.; Scalise, G., In-vitro activity of polycationic peptides against Cryptosporidium parvum, Pneumocystis carinii and yeast clinical isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **1999,** *44* (3), 403-6.
53. Ludtke, S. J.; He, K.; Heller, W. T.; Harroun, T. A.; Yang, L.; Huang, H. W., Membrane pores induced by magainin. *Biochemistry* **1996,** *35* (43), 13723-8.

54. Huang, H. W., Peptide-lipid interactions and mechanisms of antimicrobial peptides. *Novartis Foundation symposium* **1999,** *225*, 188-200; discussion 200.
55. Jenkins, M.; Higgins, J.; Kniel, K.; Trout, J.; Fayer, R., Protection of calves against cryptosporiosis by oral inoculation with gamma-irradiated Cryptosporidium parvum oocysts. *The Journal of parasitology* **2004,** *90* (5), 1178-80.
56. Benhamou, Y.; Kapel, N.; Hoang, C.; Matta, H.; Meillet, D.; Magne, D.; Raphael, M.; Gentilini, M.; Opolon, P.; Gobert, J. G., Inefficacy of intestinal secretory immune response to Cryptosporidium in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* **1995,** *108* (3), 627-35.
57. Cozon, G.; Biron, F.; Jeannin, M.; Cannella, D.; Revillard, J. P., Secretory IgA antibodies to Cryptosporidium parvum in AIDS patients with chronic cryptosporidiosis. *J Infect Dis* **1994,** *169* (3), 696-9.
58. Ravera, M.; Reggiori, A.; Cocozza, E., Prevalence of Cryptosporidium parvum in AIDS and immunocompetent patients in Uganda. *Int J STD AIDS* **1994,** *5* (4), 302-3.
59. Guarino, A.; Bruzzese, E.; De Marco, G.; Buccigrossi, V., Management of gastrointestinal disorders in children with HIV infection. *Paediatric drugs* **2004,** *6* (6), 347-62.
60. Farthing, M. J., Clinical aspects of human cryptosporidiosis. *Contributions to microbiology* **2000,** *6*, 50-74.
61. Checkley, W.; Epstein, L. D.; Gilman, R. H.; Black, R. E.; Cabrera, L.; Sterling, C. R., Effects of Cryptosporidium parvum infection in Peruvian children: growth faltering and subsequent catch-up growth. *Am J Epidemiol* **1998,** *148* (5), 497-506.
62. Cicirello, H. G.; Kehl, K. S.; Addiss, D. G.; Chusid, M. J.; Glass, R. I.; Davis, J. P.; Havens, P. L., Cryptosporidiosis in children during a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin: clinical, laboratory and epidemiologic findings. *Epidemiology and infection* **1997,** *119* (1), 53-60.
63. Burgner, D.; Pikos, N.; Eagles, G.; McCarthy, A.; Stevens, M., Epidemiology of Cryptosporidium parvum in symptomatic paediatric oncology patients. *Journal of paediatrics and child health* **1999,** *35* (3), 300-2.
64. Blackman, E.; Binder, S.; Gaultier, C.; Benveniste, R.; Cecilio, M., Cryptosporidiosis in HIV-infected patients: diagnostic sensitivity of stool examination, based on number of specimens submitted. *The American journal of gastroenterology* **1997,** *92* (3), 451-3.
65. Coupe, S.; Sarfati, C.; Hamane, S.; Derouin, F., Detection of cryptosporidium and identification to the species level by nested PCR and restriction fragment length polymorphism. *Journal of clinical microbiology* **2005,** *43* (3), 1017-23.
66. Blanshard, C.; Jackson, A. M.; Shanson, D. C.; Francis, N.; Gazzard, B. G., Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. *Q J Med* **1992,** *85* (307-308), 813-23.
67. Ignatius, R.; Eisenblatter, M.; Regnath, T., Efficacy of different methods for detection of low Cryptosporidium parvum oocyst numbers or antigen concentrations in stool specimens. *Eur J* **1997**.
68. Morgan, U. M.; Pallant, L.; Dwyer, B. W.; Forbes, D. A.; Rich, G.; Thompson, R. C., Comparison of PCR and microscopy for detection of Cryptosporidium parvum in human fecal specimens: clinical trial. *J Clin Microbiol* **1998,** *36* (4), 995-8.
69. Morgan, U. M.; Thompson, R. C., PCR detection of cryptosporidium: the way forward? *Parasitol Today* **1998,** *14* (6), 241-5.
70. Garcia, L. S.; Shimizu, R. Y., Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum in human fecal specimens. *J Clin Microbiol* **1997,** *35* (6), 1526-9.
71. Buss, S. N.; Leber, A.; Chapin, K.; Fey, P. D.; Bankowski, M. J.; Jones, M. K.; Rogatcheva, M.; Kanack, K. J.; Bourzac, K. M., Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (3), 915-25.
72. Fox, L. M.; Saravolatz, L. D., Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2005,** *40* (8), 1173-80.
73. Rossignol, J. F.; Ayoub, A.; Ayers, M. S., Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J*

*Infect Dis* **2001,** *184* (1), 103-6.
74. Rossignol, J. F.; Kabil, S. M.; el-Gohary, Y.; Younis, A. M., Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by Cryptosporidium species. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2006,** *4* (3), 320-4.
75. Checkley, W.; White, A. C., Jr.; Jaganath, D.; Arrowood, M. J.; Chalmers, R. M.; Chen, X. M.; Fayer, R.; Griffiths, J. K.; Guerrant, R. L.; Hedstrom, L.; Huston, C. D.; Kotloff, K. L.; Kang, G.; Mead, J. R.; Miller, M.; Petri, W. A., Jr.; Priest, J. W.; Roos, D. S.; Striepen, B.; Thompson, R. C.; Ward, H. D.; Van Voorhis, W. A.; Xiao, L.; Zhu, G.; Houpt, E. R., A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis* **2015,** *15* (1), 85-94.
76. Steiner, T. S.; Thielman, N. M.; Guerrant, R. L., Protozoal agents: what are the dangers for the public water supply? *Annual review of medicine* **1997,** *48*, 329-40.
77. Clancy, J. L.; Hargy, T. M.; Marshall, M. M.; Dykesen, J. E.; J., UV light inactivation of Cryptosporidium oocysts. *Water Works Assoc* **1998,** *90* 92-102.
78. Gyurek, L. L.; Finch, G. R.; Li, H.; Belosevic, M.; J., Ozone inactivation kinetics of Cryptosporidium parvum in phosphate buffer. *Engine* **2000,** *125*, 913-924.
79. Tate, K. W.; Pereira, M. D. G. C.; Atwill, E. R., Efficacy of vegetated buffer strips for retaining Cryptosporidium parvum. *Journal of environmental quality* **2004,** *33* (6), 2243-51.
80. Hallier-Soulier, S.; Guillot, E., An immunomagnetic separation polymerase chain reaction assay for rapid and ultra-sensitive detection of Cryptosporidium parvum in drinking water. *FEMS microbiology letters* **1999,** *176* (2), 285-9.
81. Itoh, N.; Oohashi, Y.; Ichikawa-Seki, M.; Itagaki, T.; Ito, Y.; Saeki, H.; Kanai, K.; Chikazawa, S.; Hori, Y.; Hoshi, F.; Higuchi, S., Molecular detection and characterization of Cryptosporidium species in household dogs, pet shop puppies, and dogs kept in a school of veterinary nursing in Japan. *Vet Parasitol* **2014,** *200* (3-4), 284-8.



**William Cecil Campbell, Ph.D. (1930 -- )**

William Campbell, Satoshi Omura y Youyou Tu recibieron el Premio Nobel 2015 en Fisiología o Medicina por terapias que revolucionaron el tratamiento de ciertas enfermedades parasitarias. Junto con Satoshi Omura, Campbell descubrió un producto de fermentación de una bacteria de la tierra *Streptomyces avermilitis*, avermectina, que demostró tener propiedades antihelmínticas notables. Un derivado, la ivermectina, comercialmente disponible, es el fármaco responsable de eliminar el gusano filarial *Onchocerca volvulus* (ceguera de los ríos) de la mayor parte de África Occidental. Este trabajo fue apoyado en parte por el Centro Carter, Merck, y los países cooperantes en África Occidental. Otras infecciones helmínticas (tanto humanas como animales) también son tratables con ivermectina. Por su fecundo trabajo, Omura y Campbell compartieron el Premio Nobel 2015 en Fisiología o Medicina.

## 11. *Toxoplasma gondii*
(Nicolle y Manceaux 1908)

### Introducción

El *toxoplasma gondii* es un parásito intracelular obligado que tiene distribución mundial. Su biología es similar a los miembros del Phylum Apicomplexa, que incluye el *Plasmodium spp., Cytoisospora spp., Babesia spp., Cyclospora spp.,* y *Cryptosporidium spp*. El *T. gondii* infecta a la mayoría de las especies de animales de sangre caliente incluyendo aves domésticas y silvestres. Aunque en muchas partes del mundo no se dispone de información fidedigna, se estima que, en algunas zonas del mundo, como Brasil y partes de Indonesia, la mayoría de los individuos que viven en esos países están infectados. El *Toxoplasma gondii* es uno de los parásitos más exitosos en la tierra, incluso cuando se tienen en cuenta todos los virus y bacterias que infectan a este gran grupo de vertebrados. Incluso ha surgido como un serio patógeno de algunos mamíferos marinos, como las nutrias marinas.[3] Puede permanecer vivo como una infección latente durante toda la vida del huésped. Cuando la inmunidad se rompe, puede reactivarse, a menudo con consecuencias clínicas. A este respecto, el toxoplasma se comporta de forma similar a otros agentes infecciosos cuya reproducción se mantiene en jaque por respuestas inmunitarias protectoras (por ejemplo, virus del herpes simple, *Mycobacterium tuberculosis*).

El *Toxoplasma gondii* se cultiva fácilmente y puede ser experimentalmente transfectado, facilitando estudios sobre su genética, células y biología molecular.[4,6] Su genoma está ahora secuenciado y disponible.[7,8] El toxoplasma se adquiere generalmente a través de la ingestión de carne infectada, cruda o poco cocinada, pero varios brotes recientes conllevan a fuentes de agua potable contaminadas con los ooquistes.[9,10] El gato doméstico y otras especies felinas sirven como huésped definitivo, albergando las etapas sexuales del parásito.

En los seres humanos inmunocompetentes, la infección rara vez conduce a una enfermedad grave. Por el contrario, cuando el *T. gondii* infecta a individuos inmunocomprometidos, o cuando una infección previamente adquirida es reactivada, la enfermedad clínica que sigue a menudo puede poner en peligro la vida.[11] La infección congénita también ocurre y ocasionalmente puede conducir a devastadoras consecuencias patológicas para el feto en desarrollo.

### Información histórica

En 1908, Charles Nicolle y Louis Manceaux describieron el organismo que aislaron del gondi (*Ctenodactylus gondii*), procedente de animal semejante a un jerbo, un roedor habitante del desierto.[12] El mismo año, Alfonso Splendore, que trabajaba en Brasil, describió un parásito idéntico, identificados en los tejidos de conejo.[13] Se publicaron sus resultados al mismo tiempo, pero en diferentes medios, por lo que ninguno fue consciente de los hallazgos del otro. En 1923, Josef Janku, describió las manifestaciones congénitas de la infección, que calificó con precisión como causantes de hidrocefalia y coriorretinitis.[14] Janku no pudo aislar el organismo de los cerebros de sus víctimas. En 1939 Abner Wolf y sus colegas confirmaron la descripción clínica de Janku y continuaron transfiriendo experimentalmente la infección de tejido cerebral infectado a ratones y conejos.[15] En 1941, H. Pinkerton, W. R. Henderson y Alfred Sabin independientemente describieron casos de toxoplasmosis adquirida en adultos.[16,17] En 1970, John Frenkel y sus colegas identificaron las etapas sexuales del ciclo de vida obrando en los gatos, al igual que William M. Hutchinson y sus compañeros de trabajo en el mismo año.[18,19]

**Figura 11.1.** Ooquistes esporulados de *Toxoplasma gondii*. 12 µm.

## Ciclo de vida

### Ciclo del huésped definitivo

Los felinos son el huésped definitivo de *T. gondii*.[4] Los gatos domésticos adquieren la infección de una de tres maneras; 1. Al ingerir ooquistes en heces de gato contaminadas (figura 11.1), 2. Al ingerir los quistes de tejidos (figura 11.2) albergados en presas infectadas (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, ardillas), 3. Al ingerir quistes de tejidos como alimento proporcionado por sus inadvertidos propietarios en sobras de carne molida (particularmente carnes de cerdo y cordero). El ciclo generalmente involucra a gatos, roedores y aves. Los roedores adquieren los quistes de tejido en la fase asexual del parásito, al ingerir alimentos o agua contaminados con heces de gato que contienen ooquistes. Aunque las heces son probablemente la principal fuente de ooquistes infecciosos, esta etapa puede estar presente en otros fluidos corporales tales como saliva, leche, esputo, lágrimas, semen u orina.[20,21]

El *T. gondii* puede seguir dos caminos de desarrollo, el entérico y el extra intestinal. Sólo en los felinos puede ocurrir la vía entérica en la etapa sexual. La infección en los gatos suele iniciarse cuando consumen quistes de tejidos. Los quistes de tejido contienen cientos de unidades infecciosas, denominadas bradizoítos. Cuando el gato come el tejido en esta etapa, la pared quística se digiere parcialmente en el estómago y se rompe completamente en el intestino delgado, liberando su complemento de bradizoítos. Esta etapa invade células epiteliales, desarrollándose en merozoítos. El merozoíto intracelular experimenta múltiples ciclos de división por un proceso denominado endodogenia. Finalmente, un enorme número de parásitos colma la célula y se liberan en el lumen del intestino delgado. Cada merozoíto puede infectar otras células epiteliales, continuando la infección. Alternativamente, los merozoítos pueden desarrollarse en gametocitos (macho y hembra). Las dos formas sexuales se funden, formando un ooquiste que sale con la masa fecal. Esto completa la parte del ciclo entérico que ocurre dentro de los felinos. Los ooquistes se esporulan fuera del huésped, produciendo esporozoítos haploides, la etapa infecciosa para el huésped intermedio, o para otro gato. Los gatos no desarrollan un nivel suficientemente alto de inmunidad protectora después de la exposición a una infección primaria para prevenir la reinfección en la etapa de oocisto. Se puede inducir una protección completa a largo plazo en situaciones experimentales, dando esperanza al desarrollo eventual de una vacuna efectiva.[22] Actualmente existe una vacuna viva que utiliza una cepa mutante de *T. gondii* que reduce

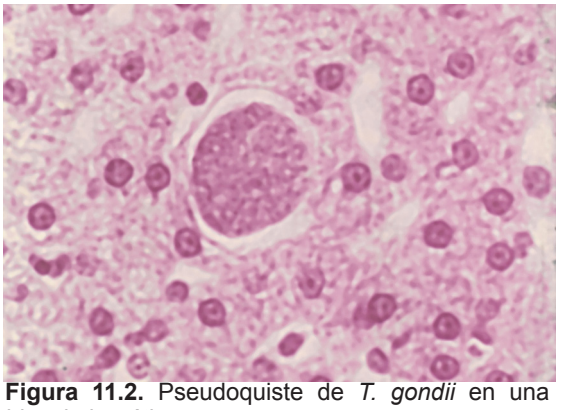


**Figura 11.2.** Pseudoquiste de *T. gondii* en una biopsia hepática.

**Figura 11.3.** Taquizoítos de *T. gondii* en vacuolas parasitóforas de fibroblastos infectados.

el desarrollo de quistes en ovejas e inhibe el desarrollo sexual del *T. gondii* en el tracto intestinal felino.[23]

Los gatos domésticos y salvajes están identificados como los huéspedes más comúnmente responsables de la transmisión de la infección a animales de granja (por ejemplo, ganado, cerdos, ovejas, perros, etc.). Además, como se describirá completamente bajo aspectos clínicos, los gatos domésticos pueden considerarse un peligro para la salud de las mujeres embarazadas.

## Ciclo del huésped intermedio

El estadio de los oocistos contiene los esporozoítos infecciosos. La ingestión de esta etapa conduce a la infección en mamíferos y pájaros. Los esporozoítos son liberados por la exposición del oocisto a las enzimas digestivas en el intestino delgado. Los parásitos liberados penetran entonces en la pared intestinal y son absorbidos por los macrófagos. El *T. gondii* ahora puede seguir a la vía extra intestinal. Una vez dentro de una célula (Fig. 11.3), los organismos se denominan taquizoítos. Las células infectadas no son capaces de destruir los taquizoítos, debido a que el *T. gondii* inhibe el proceso de fusión entre los vasos lisosómicos y este nicho intracelular especializado (Figuras 11.4, 11.5)[25]. La replicación ocurre dentro de los macrófagos y los parásitos son pasivamente transportados a todas partes del cuerpo. Se producen aproximadamente 8 a 20 taquizoítos dentro de cada célula infectada. Los macrófagos eventualmente sucumben a la infección, liberando taquizoítos en los tejidos circundantes. Las células absorben parásitos producidos adyacentes al sitio de liberación (por ejemplo, células gliales, astrocitos, hepatocitos, neutrófilos, músculo cardíaco). El *T. gondii* experimenta otra ronda de replicación hasta que se obtienen respuestas inmunitarias protectoras. Como resultado, se puede producir un daño tisular extenso, a menudo acompañado por una constelación de signos y síntomas clínicos. Una respuesta inmune eficaz, mediada por IL-12 e IFN-γ, e implicando monocitos, células dendríticas, neutrófilos, células T y células NK limita la tasa de división del parásito.[26] Se cree que los anticuerpos no juegan un papel en el control de esta fase de la infección. Aparentemente, la inmunidad protectora no da lugar a la muerte del parásito. Más bien, en respuesta a los mecanismos de defensa del huésped, los taquizoítos se ven obligados a diferenciarse en una segunda etapa asexual conocida como el bradizoíto. Esta forma se divide tanto por la

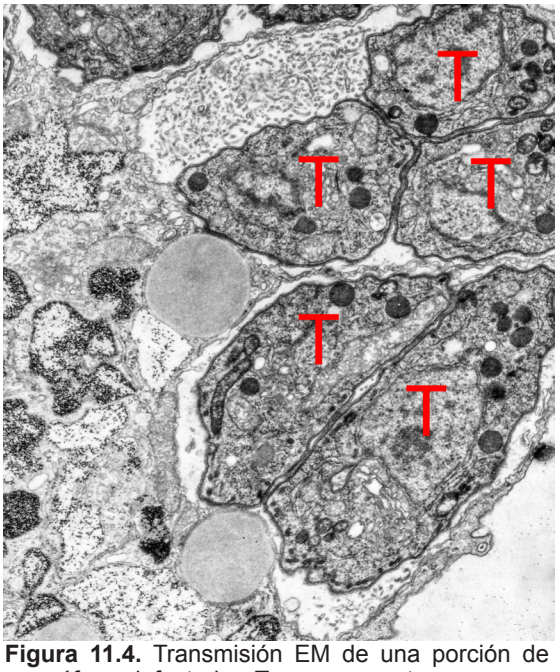



**Figura 11.4.** Transmisión EM de una porción de macrófagos infectados. Tenga en cuenta numerosos taquizoítos (T). Todos los parásitos están vivos; de este modo, se inhibe la fusión de lisosomas con la vacuola parasitófora. Cortesía T. Jones.

**Tabla 11.1.** *Toxoplasmosis congénita tras infección materna durante el primer y segundo trimestre* *

| | |
|---|---|
| No infectado | 73% |
| Infección Subclínica | 13% |
| Infección leve | 7% |
| Infección severa | 6% |

*De Desmonts y Couvier, NEJM 290:1110, 1974

endodogenia como por la endopoligénesis, y luego se organiza en un quiste de tejido.[27] Los mecanismos efectores mediados por el óxido nítrico dependientes de IFN-γ mantienen este estado de latencia eliminando cualquier parásito que salga de los quistes.[28] Los bradizoítos permanecen latentes en los tejidos mientras las defensas del huésped permanezcan activas. Aunque todos los tejidos pueden albergar quistes tisulares, el cerebro, el riñón, el corazón y el hígado son sitios privilegiados para la supervivencia a largo plazo del quiste tisular[29].

Además de ingerir ooquistes, los huéspedes intermedios y paraténicos pueden ser infectados ingiriendo quistes de tejido contenidos en la carne de otra especie huésped intermedia. Esta vía de transmisión es más común entre los carnívoros y los carroñeros. Esto es a menudo un medio de adquisición para los seres humanos que tienden a ingerir carne sin suficiente cocción. El cordero, las carnes de res y de cerdo son las más comunes

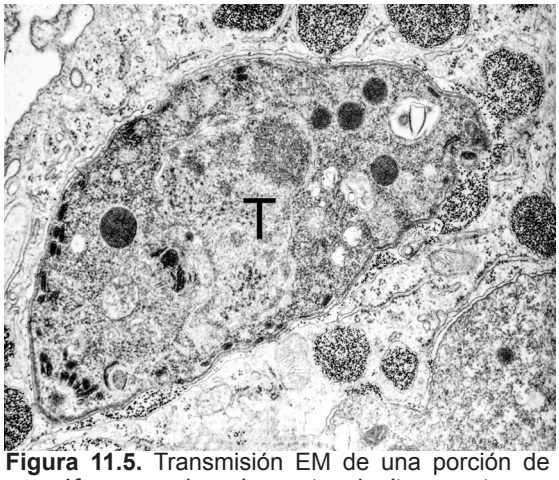



**Figura 11.5.** Transmisión EM de una porción de macrófago que ingería un taquizoíto muerto por calor. Obsérvese la fusión de los lisosomas con la vacuola parasitófora (véase el evento de fusión superior derecho T = taquizoíto, Cortesía T. Jones.

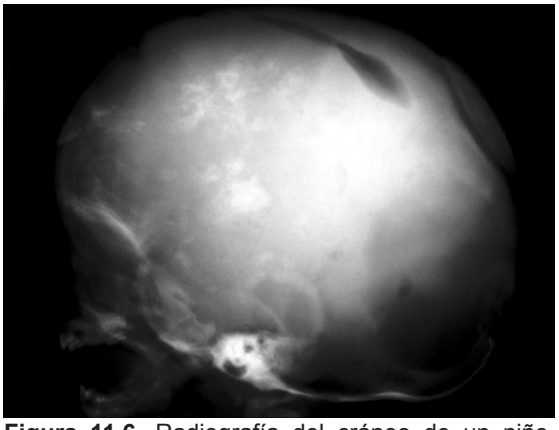


**Figura 11.6.** Radiografía del cráneo de un niño nacido con toxoplasmosis congénita. La infección fue adquirida con mayor probabilidad durante el primer o segundo trimestre. Observe las calcificaciones.

implicadas en la transmisión en todo el mundo.[30,32] La temperatura interna sugerida de 62 °C para cocinar la carne de res para matar al *T. gondii* es la temperatura final de cocción de un filete a término medio.

La transmisión congénita ocurre durante la infección de la madre, cuando los taquizoítos atraviesan la placenta. El papel de los anticuerpos específicos en la limitación de la infección a la madre y no al feto aún no se ha definido, mientras que las células T INF-γ y CD8 + parecen ser necesarias para prevenir la infección congénita en los modelos murinos (ratones de laboratorio).[33]

## Patogenia Celular y Molecular

Dado que la infección por toxoplasma no está restringida por tipo de célula, la entrada no depende de moléculas receptoras específicas de tejido. Sin embargo, el proceso es complejo e implica el despliegue secuencial y coordinado de un conjunto de orgánulos subcelulares especializados; micronemas, rhoptries (gránulos similares a lisosoma), gránulos densos y el glideosoma.[34,35] Como resultado de las actividades biológicas desencadenadas en la célula huésped por estos orgánulos, el taquizoíto es capaz de asumir su vida intracelular sin impedimento de los mecanismos de defensa del huésped (por ejemplo, los

# *Toxoplasma gondii*

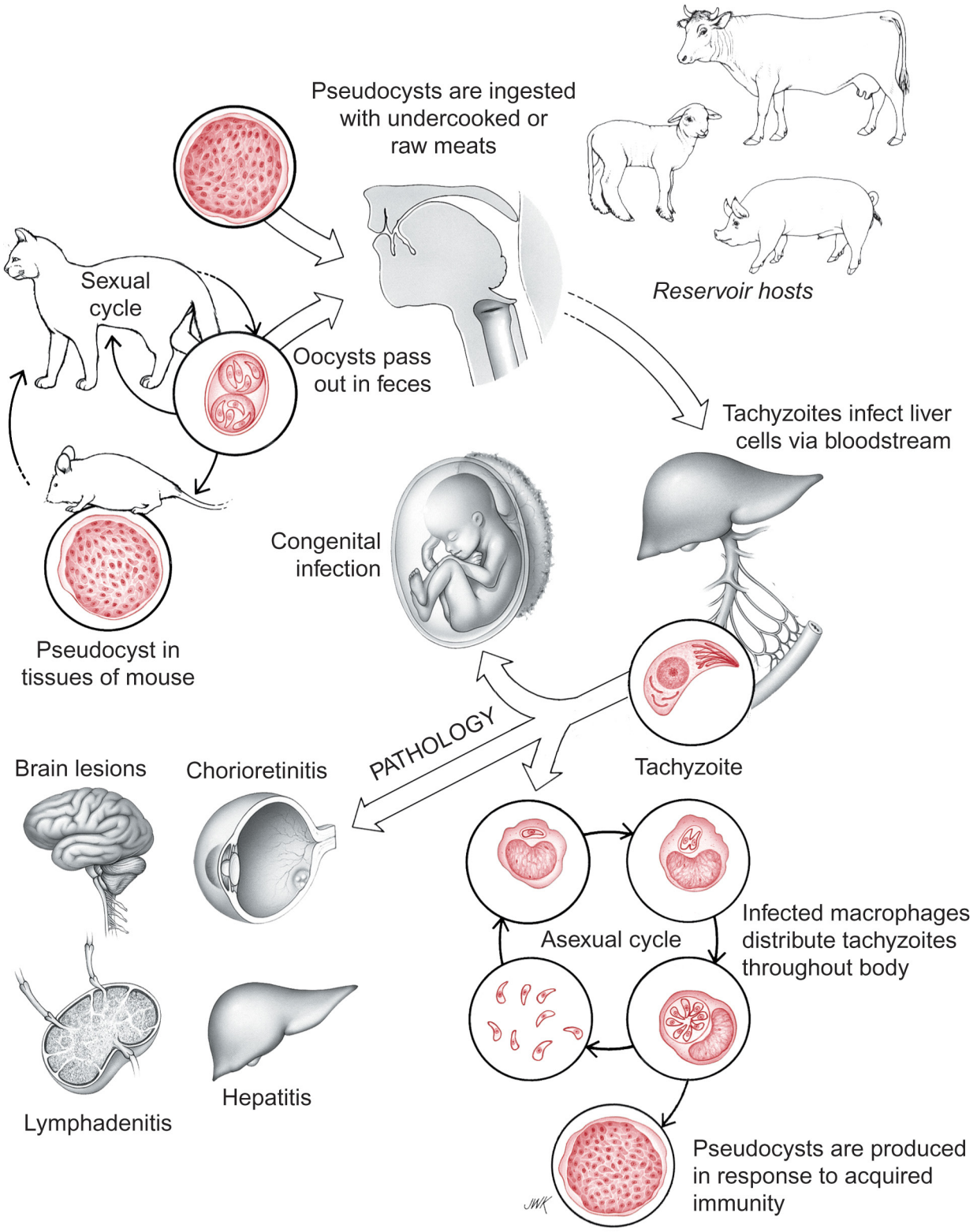


**Tabla 11.2.** Diagnóstico diferencial de linfadenopatía

| | Toxoplasmosis | Inf. Mono | Lymphoma |
|---|---|---|---|
| Linfadenopatía sin otros síntomas | +++ | + | +++ |
| Faringitis | + | +++ | + |
| Monocitosis, eosinofilia | +++ | + | +++ |
| Linfocitos atípicos | + | ++++ | +++ |
| Anemia | 0 | + | +++ |
| Heterófilo positivo | 0 | ++++ | 0 |
| Función hepática alterada | 0 | ++++ | ++ |
| Linfadenopatía hiliar | + | + | +++ |
| Patología del ganglio linfático | Célula de Retículo | Células germinales | Células extrañasass |

micronemas, los rhoptries (gránulos similares a los lisosomas), los gránulos densos y el glideosoma relacionados con la fagocitosis. El *T. gondii* emplea un esquema de entrada denominado enfoque de "beso y escupitajo", mediante el cual inyecta factores de virulencia sobre células huéspedes potenciales, así como sobre células huésped ya infectadas.[36] Las Roptrías, localizadas en el extremo apical del taquizoíto, y las micronemas segregan moléculas similares a la adhesina.[35,37,40] Se requieren serinas secretadas por parásitos y cisteína proteasas para la adecuación de la vacuola parasitófora en la que el taquizoíto vive y se reproduce.[37,41,42] Estas serinas secretadas y cisteína proteasas son liberadas y permitir al parásito deformar la membrana celular de la célula objetivo y volver a modelar la membrana interna de la vacuola. La inhibición de estas dos proteasas impide que el *T. gondii* entre en la célula.[37,41] Las proteínas que codifican cDNA de estos organelos han sido clonadas y secuenciadas y sus secuencias de aminoácidos deducidas.[43,45] La proteína Myr1 parece ser un factor clave permitiendo el tránsito de moléculas desde la vacuola parasitófora y es responsable de la virulencia de los organismos.[46]

El parásito afecta la disposición de los organelos de la célula huésped, incluyendo las mitocondrias, que se agrupan alrededor del vacuolo parasitario. La división depende de la capacidad del parásito para inhibir la fusión lisosómica y la inhibición de la acidificación del vacuolo parasitóforo.[48] La toxoplasmosis congénita se caracteriza por lesiones del sistema nervioso central, que conducen a diversos estados de enfermedad clínica.[49] Las lesiones inflamatorias se convierten en necróticas y eventualmente calcifican. La coriorretinitis se asocia frecuentemente con toxoplasmosis congénita.[50] La retina se inflama y se convierte en necrótica, y la capa pigmentada se interrumpe por la infiltración de células inflamatorias. Finalmente, se forma tejido de granulación e invade el

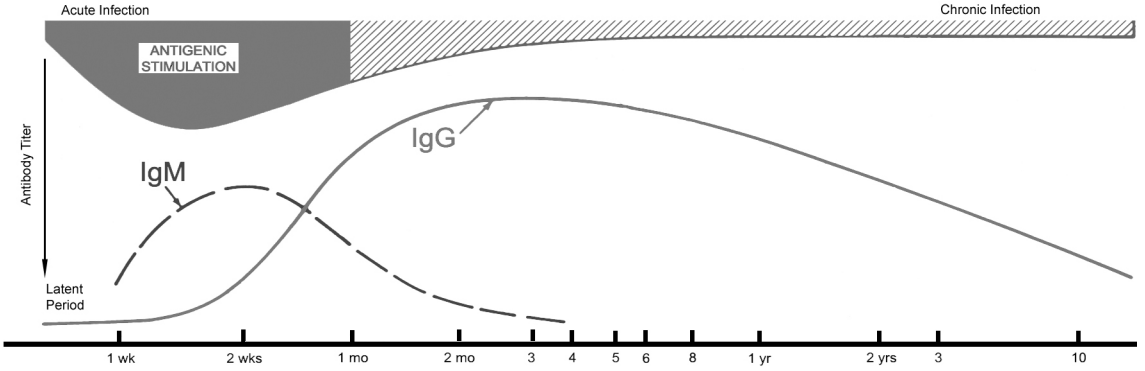



**Figura 11.7.** Relación entre estimulación antigénica, producción de anticuerpos y estados de infección (período latente, infección aguda y crónica). Reproducción basado un diagrama de Remington.

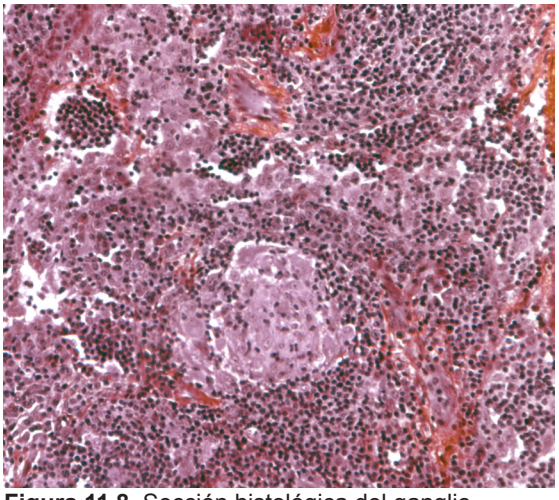


**Figura 11.8.** Sección histológica del ganglio linfático positivo para los macrófagos infectados con *T. gondii*. Estas células se denominan células Piringa-Kuchenka.

humor vítreo. La calcificación del tejido cerebral (Fig. 11.6) es común cuando el feto adquiere la infección durante el primer trimestre. Puede producirse hidrocefalia. Se han documentado dificultades de aprendizaje en niños que se infectaron en el segundo o tercer trimestre, pero son menos comunes en aquéllos cuya infección ocurrió en el tercer trimestre. En la toxoplasmosis adquirida en adultos, las lesiones son menos intensas, dando lugar a focos de inflamación alrededor de los taquizoítos en los músculos y otros tejidos, como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. La neumonitis intersticial también puede acompañar a la infección.[51,52] Los pacientes adultos con SIDA que albergan infección latente con *T. gondii* sufren la mayor parte de la reactivación de la infección.[53] Esto se debe en gran medida al hecho de que el virus del VIH regula la producción de IL-12 y reduce el número de células T CD4 + y CD8 + específicas del parásito.[54,56] Esto reduce dramáticamente la inhibición dependiente del INF-γ de la multiplicación del parásito. Los bradizoítos reanudan la replicación dentro de los quistes de tejido, y, finalmente, la irrumpen en los tejidos, iniciando la infección en las células vecinas. La encefalitis por toxoplasma se produce cuando la reactivación ocurre en el cerebro.[57] La reactivación también puede ocurrir en el pulmón, el tracto gastrointestinal, el corazón, los ojos y el hígado. Sin embargo, con la introducción de la quimioprofilaxis efectiva para la toxoplasmosis y la HAART para el VIH, la incidencia de toxoplasmosis clínica se ha reducido notablemente en los últimos años, incluso en aquellas partes del mundo con recursos limitados.[58]

## Enfermedad Clínica

Hay tres manifestaciones principales de toxoplasmosis; Toxoplasmosis congénita, toxoplasmosis aguda adquirida en el individuo inmunocompetente y toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido.[59, 60]

### Toxoplasmosis Congénita

La infección congénita varía de asintomática a grave daño al sistema nervioso central (SNC) y la muerte fetal.[61] (Tabla 11.1) La transmisión suele ocurrir cuando una mujer embarazada adquiere una infección primaria durante el embarazo. La transmisión al feto es más baja cuando la infección aguda ocurre durante el primer trimestre, con solamente ~ 6% de fetos que adquieren la infección. El porcentaje aumenta con la edad gestacional del feto hasta más del 70% si la infección se adquiere a finales del tercer trimestre.[62] El daño fetal es más severo y probable cuando la infección ocurre temprano en el embarazo.[62] La infección posterior en el embarazo constituye la mayoría de la toxoplasmosis congénita con la mayoría de los niños afectados asintomáticos, sin embargo, pueden mostrar las consecuencias patológicas menos graves de la infección varios meses a años más tarde. La tríada clásica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales está presente en menos del 10% de los casos.[63] La toxoplasmosis congénita puede presentarse como una infección subclínica, enfermedad neonatal severa, enfermedad en los primeros meses de vida o más tarde como

una recaída. Las recidivas ocurren a menudo como manifestaciones oculares (por ejemplo, coriorretinitis) cuando la infección congénita no ha sido diagnosticada ni tratada.[64] De los lactantes que adquieren infección en el útero, aproximadamente el 15% presentan manifestaciones clínicas severas.[49] Coriorretinitis que conduce a ceguera, calcificaciones cerebrales y aprendizaje son discapacidades de aprendizaje son las consecuencias más frecuentes.[65] Los neonatos gravemente afectados pueden presentar hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepática, trombocitopenia, convulsiones e hidrocefalia.[66] Sin tratamiento, las nuevas lesiones pueden continuar desarrollándose, aumentando la probabilidad de que se produzca una alteración severa del SNC.[67]

**Toxoplasmosis Aguda Adquirida en el Paciente Inmunocompetente**

Se estima que el 80-90% de las infecciones adquiridas son asintomáticas. Las que son clínicamente aparentes usualmente se presentan como enfermedad auto-limitada leve. La toxoplasmosis aguda sintomática en el individuo inmunocompetente se caracteriza, a menudo, por linfadenopatía generalizada, con aumento predominante de los ganglios cervicales, a veces asociado con fiebre baja (Tabla 11.2). La enfermedad imita la mononucleosis infecciosa y, en menor medida, el linfoma de tipo Hodgkin. En raras ocasiones, la toxoplasmosis adulta es severa, involucrando importantes órganos y sistemas vitales. Estos pacientes pueden sufrir miocarditis y encefalitis.[68,69] La coriorretinitis en la toxoplasmosis adquirida es rara, pero el *T. gondii* es uno de los patógenos más comunes que causan esta uveítis posterior en huéspedes inmunocompetentes.

**Toxoplasmosis en el Paciente Inmunocomprometido**

La encefalitis debida al *T. gondii* es una de las causas de la enfermedad del SNC en pacientes con SIDA.[57,70,71] La toxoplasmosis en este contexto es casi uniformemente debida a la reactivación del *T. gondii* latente adquirida previamente. Los pacientes infectados por VIH con riesgo significativo son aquéllos con recuentos de linfocitos T CD4 + <100 células ml que tienen evidencia serológica de infección previa.[72] Imágenes cerebrales revelan generalmente múltiples lesiones que aumentan el anillo. Puede haber manifestación extra cerebral de toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido. El pulmón es el siguiente órgano más comúnmente afectado por la toxoplasmosis reactivada, que a menudo se manifiesta como una neumonitis intersticial.[51,52] El tracto gastrointestinal, el hígado y el corazón también pueden estar involucrados. La toxoplasmosis cutánea se presenta como un sarpullido macular y papular prominente en las palmas y plantas de los pies.[73] Se ha descrito una forma inusual de toxoplasmosis adquirida en receptores seronegativos de trasplantes de órganos de donantes infectados por *T. gondii*. Los receptores de trasplante de corazón están particularmente en riesgo y pueden desarrollar una miocarditis o infección diseminada.[74] La toxoplasmosis recrudescente severa también se ha descrito en pacientes sometidos a inmunosupresión durante trasplante de médula ósea.[75]

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza presentando el organismo en secciones histológicas o utilizando la reacción en cadena de la polimerasa.[76,79] Las pruebas de PCR son especialmente útiles en la identificación de organismos en fluidos oculares, amnióticos o de CSF.[80] La identificación de taquizoítos en secciones de tejidos sin la ayuda de anticuerpo basado en métodos de tinción es muy difícil, incluso para un histopatólogo experimentado. La evidencia indirecta de infección incluye la aplicación de una amplia variedad de pruebas serológicas comercialmente dis-

ponibles de varias modalidades (Fig. 11.7).[81] Estas pruebas dependen de la identificación de inmunoglobulinas específicas - IgG e IgM. Una amplia variedad de métodos de laboratorio aprovechan estas respuestas del huésped para asegurar un diagnóstico preciso tanto de la infección activa como de la inactiva.

En la mayoría de las infecciones entre adultos sanos, los anticuerpos IgM aparecen dentro de los cinco días a dos semanas después de la infección y generalmente alcanzan títulos de 1:80 o más durante los primeros 2-3 meses después de la infección. Regresan a la normalidad poco después. Los títulos de anticuerpos IgG se elevan 2-3 semanas después de la infección, y usualmente alcanzan niveles por encima de 1: 1024. Los anticuerpos IgG específicos son detectables durante toda la vida. Aumentos significativos en los títulos de anticuerpos IgG entre muestras de suero agudo y convaleciente están altamente correlacionados con la infección aguda. Un único título elevado de IgM al inicio de la infección también es diagnóstico.

En ciertas regiones del mundo, se recomienda que las mujeres con riesgo aumentado se sometan a exámenes de detección durante el embarazo.[82] La conversión serológica durante el embarazo se puede documentar pronto en la infección y seguir de cerca. La infección congénita puede confirmarse cuando se detectan anticuerpos IgM específicos en el suero del lactante. Alrededor del 25% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita tienen anticuerpos IgM. Por el contrario, los bebés con anticuerpos IgG plantean un problema al clínico para decidir si el feto ha sido alguna vez infectado o si la IgG representa la transferencia pasiva del anticuerpo materno. Cuidadoso seguimiento clínico y serológico del niño está recomendado para determinar si ha ocurrido infección intrauterina.

Diagnosticar la toxoplasmosis en pacientes con SIDA a menudo implica realizar un diagnóstico presuntivo y luego administrar un ensayo terapéutico.[83] La tríada de un síndrome clínico compatible, una IgG positiva al toxoplasma y una imagen cerebral típica que demuestra múltiples lesiones que aumentan el anillo se asocia con más de 90 % del valor predictivo positivo para el diagnóstico de toxoplasmosis del SNC en un paciente infectado por el VIH con un recuento de células T CD4 <100 células/ml.[72] El examen histológico del tejido linfático (Fig. 11.8) obtenido en la biopsia puede mostrar histiocitos anormales, pero esta evidencia no es patognomónica para la toxoplasmosis.

## Tratamiento

La infección leve en el paciente inmunocompetente no requiere terapia. A menos que la paciente esté embarazada y esté siendo tratada para prevenir la infección del feto, la pirimetamina y la sulfadiazina son los fármacos de elección.[84] Desafortunadamente, por varias razones, los regímenes alternativos menos estudiados son a menudo necesarios. Si no se dispone de pirimetamina debido a problemas de suministro o de costo, los pacientes pueden ser tratados con trimetoprim-sulfametoxazol o atovaquona.[85] En pacientes que no pueden tolerar la sulfadiazina, pueden utilizar tratamientos alternativos que contengan atovacuona o azitromicina. Desafortunadamente, la combinación de pirimetamina y sulfadiazina es teratogénica en animales y hay preocupación por su uso en el embarazo, particularmente en los primeros trimestres. Como consecuencia, las mujeres que se infectan agudamente durante el embarazo suelen ser tratadas con el antibiótico macrólido espiramicina. Se piensa que la capacidad de este agente para concentrarse en la placenta es ayudar a prevenir la transmisión al feto.[86,87] Algunos médicos tratarán a las mujeres que adquieren infección aguda durante los trimestres posteriores con pirimetamina y sulfadiazina, pero en algunos contextos las mujeres deciden terminar su embarazos, ya que no está claro que el inicio del tratamiento después del

desarrollo de calcificaciones intracraneales tenga algún beneficio.[88]

## Prevención y control

La mayoría de las infecciones pueden evitarse comiendo sólo carnes bien cocidas y evitando la ingestión inadvertida de heces de gato contaminadas con ooquistes de toxoplasma. Estas medidas preventivas a menudo fracasan debido a las preferencias culturales o individuales de la cocina. En Francia, donde la tasa de infección es superior al 85% entre los mayores de 50 años, la fuente más común de infección es la carne cruda que se sirve como carne a la tártara, la mayoría del cual es en realidad carne de cordero o caballo. Muchas otras culturas también tienen numerosas recetas que demandan carne poco cocida o cruda como ingrediente principal. Un número de nativos de Alaska todavía comen algo de su carne cruda, y por lo tanto están a merced de los patógenos que acechan dentro de cada cadáver.[89] En Etiopía, la práctica de comer carne cruda con mantequilla derretida, *kitfo*, es una dieta popular pero riesgosa.[90] La prevención de la infección por ooquistes requiere atención al manipular las heces de los gatos, especialmente cuando se limpian las cajas de arena.[91] Las mujeres embarazadas disminuyen el riesgo de infección evitando estas actividades. En raras ocasiones, la toxoplasmosis se adquiere como resultado de la inhalación de polvo o agua potable contaminada con ooquistes.[92] Las vacunas ofrecen potencialmente otro conjunto de estrategias para controlar esta infección, pero poblaciones cuidadosamente definidas como susceptibles de riesgo, como las mujeres seronegativas en edad de concebir, tendría que estar claramente articulado antes de comprometer los recursos necesarios para el desarrollo de vacunas.[93]

References


1. Dubey, J. P., A review of toxoplasmosis in wild birds. *Vet Parasitol* **2002,** *106* (2), 121-53.
2. Pappas, G.; Roussos, N.; Falagas, M. E., Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* **2009,** *39* (12), 1385-94.
3. Miller, M. A.; Grigg, M. E.; Kreuder, C.; James, E. R.; Melli, A. C.; Crosbie, P. R.; Jessup, D. A.; Boothroyd, J. C.; Brownstein, D.; Conrad, P. A., An unusual genotype of Toxoplasma gondii is common in California sea otters (Enhydra lutris nereis) and is a cause of mortality. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (3), 275-84.
4. Kim, K.; Weiss, L. M., Toxoplasma gondii: the model apicomplexan. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (3), 423-32.
5. Gubbels, M.-J.; Striepen, B., Studying the cell biology of apicomplexan parasites using fluorescent proteins. *Microscopy and microanalysis : the official journal of Microscopy Society of America, Microbeam Analysis Society, Microscopical Society of Canada* **2004,** *10* (5), 568-79.
6. Boothroyd, J. C., Toxoplasma gondii: 25 years and 25 major advances for the field. *Int J Parasitol* **2009,** *39* (8), 935-46.
7. Kissinger, J. C.; Gajria, B.; Li, L.; Paulsen, I. T.; Roos, D. S., ToxoDB: accessing the Toxoplasma gondii genome. *Nucleic acids research* **2003,** *31* (1), 234-6.
8. Khan, A.; Bohme, U.; Kelly, K. A.; Adlem, E.; Brooks, K.; Simmonds, M.; Mungall, K.; Quail, M. A.; Arrowsmith, C.; Chillingworth, T.; Churcher, C.; Harris, D.; Collins, M.; Fosker, N.; Fraser, A.; Hance, Z.; Jagels, K.; Moule, S.; Murphy, L.; O'Neil, S.; Rajandream, M. A.; Saunders, D.; Seeger, K.; Whitehead, S.; Mayr, T.; Xuan, X.; Watanabe, J.; Suzuki, Y.; Wakaguri, H.; Sugano, S.; Sugimoto, C.; Paulsen, I.; Mackey, A. J.; Roos, D. S.; Hall, N.; Berriman, M.; Barrell, B.; Sibley, L. D.; Ajioka, J. W., Common inheritance of chromosome Ia associated with clonal expansion of Toxoplasma gondii. *Genome Res* **2006,** *16* (9), 1119-25.
9. Pozio, E., Foodborne and waterborne parasites. *Acta microbiologica Polonica* **2003,** *52 Suppl*, 83-96.
10. Dubey, J. P., Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol* **2004,** *126* (1-2), 57-72.
11. Halonen, S. K.; Weiss, L. M., Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 125-45.

12. Nicolle, C.; Manceaux, L. H.; R., C., Sur une infection a coyes de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *Seance Acad Sci* **1908,** *147*, 763-766.
13. Splendore, A., Un nuovo protozoa parassita dei conigli: incontrato nelle lesioni anatomiche d'ua maittia che ricorda in molti punti ii Kala-azar dell'uomo. . *Rev Soc Sci Sao Paulo* **1908,** *3* 109-112.
14. Janku, J.; J., Pathogenesis and pathologic anatomy of the "congenital coloboma" of the maculalutea in an eye of normal size, with microscopic detection of parasites in the retina. *Phys* **1923,** *62*, 1021-1027.
15. Wolf, A.; Cowen, D.; Paige, B., Human Toxoplasmosis: Occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science (New York, N.Y.)* **1939,** *89* (2306), 226-7.
16. Pinkerton, H.; Henderson, R. G., Adult toxoplasmosis: a previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. *JAMA* **1941,** *116* 807-814.
17. Sabin, A. B., Toxoplasmic encephalitis in children. *JAMA* **1941,** *116* 801-807.
18. Frenkel, J. K.; Dubey, J. P.; Miller, N. L., Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science (New York, N.Y.)* **1970,** *167* (3919), 893-6.
19. Hutchison, W. M.; Dunachie, J. F.; Siim, J. C.; Work, K., Coccidian-like nature of Toxoplasma gondii. *Br Med J* **1970,** *1* (5689), 142-4.
20. Bresciani, K. D.; Costa, A. J.; Toniollo, G. H.; Sabatini, G. A.; Moraes, F. R.; Paulillo, A. C.; Ferraudo, A. S., Experimental toxoplasmosis in pregnant bitches. *Vet Parasitol* **1999,** *86* (2), 143-5.
21. Tenter, A. M.; Heckeroth, A. R.; Weiss, L. M., Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J Parasitol* **2000,** *30* (12-13), 1217-58.
22. Bhopale, G. M., Development of a vaccine for toxoplasmosis: current status, Microbes Infect. **2003,** *5*, 457-462.
23. Verma, R.; Khanna, P., Development of Toxoplasma gondii vaccine: A global challenge. *Hum Vaccin Immunother* **2013,** *9* (2), 291-3.
24. Jones, T. C.; Hirsch, J. G., The interaction between Toxoplasma gondii and mammalian cells. II. The absence of lysosomal fusion with phagocytic vacuoles containing living parasites. *The Journal of experimental medicine* **1972,** *136* (5), 1173-94.
25. Dlugonska, H.; J., Molecular modifications of host cells by Toxoplasma gondii. *Pol* **2004,** *53* 45-54.
26. Hunter, C. A.; Sibley, L. D., Modulation of innate immunity by Toxoplasma gondii virulence effectors. *Nat Rev Microbiol* **2012,** *10* (11), 766-78.
27. Dzierszinski, F.; Nishi, M.; Ouko, L.; Roos, D. S., Dynamics of Toxoplasma gondii differentiation. *Eukaryotic cell* **2004,** *3* (4), 992-1003.
28. Scharton-Kersten, T. M.; Yap, G.; Magram, J.; Sher, A., Inducible nitric oxide is essential for host control of persistent but not acute infection with the intracellular pathogen Toxoplasma gondii. *The Journal of experimental medicine* **1997,** *185* (7), 1261-73.
29. Dadimoghaddam, Y.; Daryani, A.; Sharif, M.; Ahmadpour, E.; Hossienikhah, Z., Tissue tropism and parasite burden of Toxoplasma gondii RH strain in experimentally infected mice. *Asian Pac J Trop Med* **2014,** *7* (7), 521-4.
30. Williams, R. H.; Morley, E. K.; Hughes, J. M.; Duncanson, P.; Terry, R. S.; Smith, J. E.; Hide, G., High levels of congenital transmission of Toxoplasma gondii in longitudinal and cross-sectional studies on sheep farms provides evidence of vertical transmission in ovine hosts. *Parasitology* **2005,** *130* (Pt 3), 301-7.
31. Dubey, J. P.; Gamble, H. R.; Hill, D.; Sreekumar, C.; Romand, S.; Thuilliez, P., High prevalence of viable Toxoplasma gondii infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts. *J Parasitol* **2002,** *88* (6), 1234-8.
32. Dubey, J. P.; Ott-Joslin, J.; Torgerson, R. W.; Topper, M. J.; Sundberg, J. P., Toxoplasmosis in black-faced kangaroos (Macropus fuliginosus melanops). *Vet Parasitol* **1988,** *30* (2), 97-105.
33. Abou-Bacar, A.; Pfaff, A. W.; Letscher-Bru, V.; Filisetti, D.; Rajapakse, R.; Antoni, E.; Villard, O.; Klein, J. P.; Candolfi, E., Role of gamma interferon and T cells in congenital Toxoplasma transmission. *Parasite immunology* **2004,** *26* (8-9), 315-8.
34. Carruthers, V. B.; Blackman, M. J., A new release on life: emerging concepts in proteolysis and parasite invasion. *Molecular microbiology* **2005,** *55* (6), 1617-30.
35. Keeley, A.; Soldati, D., The glideosome: a molecular machine powering motility and host-cell invasion by Apicomplexa. *Trends in cell biology* **2004,** *14* (10), 528-32.
36. Boothroyd, J. C.; Dubremetz, J. F., Kiss and spit: the dual roles of Toxoplasma rhoptries. *Nat Rev Microbiol* **2008,** *6* (1), 79-88.
37. Que, X.; Ngo, H.; Lawton, J.; Gray, M.; Liu, Q.; Engel, J.; Brinen, L.; Ghosh, P.; Joiner, K. A.; Reed, S. L., The cathepsin B of Toxoplasma gondii, toxopain-1, is critical for parasite invasion and rhoptry protein processing. *The Journal of biological chemistry* **2002,** *277* (28), 25791-7.

38. Ngo, H. M.; Yang, M.; Joiner, K. A., Are rhoptries in Apicomplexan parasites secretory granules or secretory lysosomal granules?Mol Microbiol. **2004,** *52* 1531-41.
39. Carruthers, V. B.; Giddings, O. K.; Sibley, L. D., Secretion of micronemal proteins is associated with toxoplasma invasion of host cells. *Cellular microbiology* **1999,** *1* (3), 225-35.
40. Huynh, M.-H.; Rabenau, K. E.; Harper, J. M.; Beatty, W. L.; Sibley, L. D.; Carruthers, V. B., Rapid invasion of host cells by Toxoplasma requires secretion of the MIC2-M2AP adhesive protein complex. *The EMBO journal* **2003,** *22* (9), 2082-90.
41. Conseil, V.; Soête, M.; Dubremetz, J. F., Serine protease inhibitors block invasion of host cells by Toxoplasma gondii. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1999,** *43* (6), 1358-61.
42. Kim, K., Role of proteases in host cell invasion by Toxoplasma gondii and other Apicomplexa. *Acta tropica* **2004,** *91* (1), 69-81.
43. Ajioka, J. W.; Boothroyd, J. C.; Brunk, B. P.; Hehl, A.; Hillier, L.; Manger, I. D.; Marra, M.; Overton, G. C.; Roos, D. S.; Wan, K. L.; Waterston, R.; Sibley, L. D., Gene discovery by EST sequencing in Toxoplasma gondii reveals sequences restricted to the Apicomplexa. *Genome research* **1998,** *8* (1), 18-28.
44. Yahiaoui, B.; Dzierszinski, F.; Bernigaud, A.; Slomianny, C.; Camus, D.; Tomavo, S., Isolation and characterization of a subtractive library enriched for developmentally regulated transcripts expressed during encystation of Toxoplasma gondii. *Molecular and biochemical parasitology* **1999,** *99* (2), 223-35.
45. Bradley, P. J.; Li, N.; Boothroyd, J. C., A GFP-based motif-trap reveals a novel mechanism of targeting for the Toxoplasma ROP4 protein. *Molecular and biochemical parasitology* **2004,** *137* (1), 111-20.
46. Franco, M.; Panas, M. W.; Marino, N. D.; Lee, M. C.; Buchholz, K. R.; Kelly, F. D.; Bednarski, J. J.; Sleckman, B. P.; Pourmand, N.; Boothroyd, J. C., A Novel Secreted Protein, MYR1, Is Central to Toxoplasma's Manipulation of Host Cells. *MBio* **2016,** *7* (1), e02231-15.
47. Lindsay, D. S.; Mitschler, R. R.; Toivio-Kinnucan, M. A.; Upton, S. J.; Dubey, J. P.; Blagburn, B. L., Association of host cell mitochondria with developing Toxoplasma gondii tissue cysts. *American journal of veterinary research* **1993,** *54* (10), 1663-7.
48. Shaw, M. K.; Roos, D. S.; Tilney, L. G., Acidic compartments and rhoptry formation in Toxoplasma gondii. *Parasitology* **1998,** *117 ( Pt 5)*, 435-43.
49. Remington, J. S.; McLeod, R.; Desmonts, G.; Remington, J. O.; S., J., Toxoplasmosis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 1995.
50. Mets, M. B.; Holfels, E.; Boyer, K. M.; Swisher, C. N.; Roizen, N.; Stein, L.; Stein, M.; Hopkins, J.; Withers, S.; Mack, D.; Luciano, R.; Patel, D.; Remington, J. S.; Meier, P.; McLeod, R., Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology* **1997,** *123* (1), 1-16.
51. Campagna, A. C., Pulmonary toxoplasmosis. *Seminars in respiratory infections* **1997,** *12* (2), 98-105.
52. Mariuz, P.; Bosler, E. M.; Luft, B. J., Toxoplasma pneumonia. *Seminars in respiratory infections* **1997,** *12* (1), 40-3.
53. Kaplan, J. E.; V., H. I., Diagnosis, treatment, and prevention of selected common HIV-related opportunistic infections in the Caribbean region. *Top* **2005,** *12*, 136-41.
54. Vanham, G.; Penne, L.; Devalck, J.; Kestens, L.; Colebunders, R.; Bosmans, E.; Thielemans, K.; Ceuppens, J. L., Decreased CD40 ligand induction in CD4 T cells and dysregulated IL-12 production during HIV infection. *Clinical and experimental immunology* **1999,** *117* (2), 335-42.
55. Sartori, A.; Ma, X.; Gri, G.; Showe, L.; Benjamin, D.; Trinchieri, G., Interleukin-12: an immunoregulatory cytokine produced by B cells and antigen-presenting cells. *Methods (San Diego, Calif.)* **1997,** *11* (1), 116-27.
56. Alonso, K.; Pontiggia, P.; Medenica, R.; Rizzo, S., Cytokine patterns in adults with AIDS. *Immunological investigations* **1997,** *26* (3), 341-50.
57. Luft, B. J.; Remington, J. S., Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1992,** *15* (2), 211-22.
58. Hari, K. R.; Modi, M. R.; Mochan, A. H.; Modi, G., Reduced risk of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients--a prospective study from Gauteng, South Africa. *Int J STD AIDS* **2007,** *18* (8), 555-8.
59. Hill, D.; Dubey, J. P., Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2002,** *8* (10), 634-40.
60. Montoya, J. G.; Liesenfeld, O., Toxoplasmosis. *Lancet (London, England)* **2004,** *363* (9425), 1965-76.
61. Desmont, G.; Couvrer, J.; N.; J., Congenital toxoplasmosis: a prospecstudy of 378 pregnancies. **1974,** *290 S*, 1110-1116.
62. Montoya, J. G.; Remington, J. S., Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* **2008,** *47* (4), 554-66.
63. Tamma, P., Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* **2007,** *28* (12), 470-1.

64. Wilson, C. B.; Remington, J. S.; Stagno, S.; Reynolds, D. W., Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics* **1980,** *66* (5), 767-74.
65. Kravetz, J. D.; Federman, D. G., Toxoplasmosis in pregnancy. *The American journal of medicine* **2005,** *118* (3), 212-6.
66. Koppe, J. G.; Loewer-Sieger, D. H.; de Roever-Bonnet, H., Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet (London, England)* **1986,** *1* (8475), 254-6.
67. Bhopale, G. M., Pathogenesis of toxoplasmosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* **2003,** *26* (4), 213-22.
68. Kirchhoff, L. V.; Weiss, L. M.; Wittner, M.; Tanowitz, H. B., Parasitic diseases of the heart. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* **2004,** *9*, 706-23.
69. Wilson, E. H.; Hunter, C. A., The role of astrocytes in the immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (5), 543-8.
70. Nath, A.; Sinai, A. P., Cerebral Toxoplasmosis. *Current treatment options in neurology* **2003,** *5* (1), 3-12.
71. Leyva, W. H.; Santa Cruz, D. J., Cutaneous toxoplasmosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **1986,** *14* (4), 600-5.
72. Belanger, F.; Derouin, F.; Grangeot-Keros, L.; Meyer, L., Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. *Clin Infect Dis* **1999,** *28* (3), 575-81.
73. Janitschke, K.; Held, T.; Krüiger, D.; Schwerdtfeger, R.; Schlier, G.; Liesenfeld, O., Diagnostic value of tests for Toxoplasma gondii-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. *Clinical laboratory* **2003,** *49* (5-6), 239-42.
74. Wreghitt, T. G.; Hakim, M.; Gray, J. J.; Balfour, A. H.; Stovin, P. G.; Stewart, S.; Scott, J.; English, T. A.; Wallwork, J., Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol* **1989,** *42* (2), 194-9.
75. Mele, A.; Paterson, P. J.; Prentice, H. G.; Leoni, P.; Kibbler, C. C., Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* **2002,** *29* (8), 691-8.
76. Bergstrom, T.; Ricksten, A.; Nenonen, N.; J., Congenital Toxoplasma gondii infection diagnosed by PCR amplification of peripheral mononuclear blood cells from a child and mother. *Scand Dis* **1998,** *30* (2 ), 202-4.
77. Danise, A.; Cinque, P.; Vergani, S.; Candino, M.; Racca, S.; De Bona, A.; Novati, R.; Castagna, A.; Lazzarin, A., Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1997,** *24* (6), 1100-6.
78. Nimri, L.; Pelloux, H.; Elkhatib, L., Detection of Toxoplasma gondii DNA and specific antibodies in high-risk pregnant women. *Am J Trop Med Hyg* **2004,** *71* (6), 831-5.
79. Wilson, M.; Remington, J. S.; Clavet, C.; Varney, G.; Press, C.; Ware, D., Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to Toxoplasma gondii. The FDA Toxoplasmosis Ad Hoc Working Group. *Journal of clinical microbiology* **1997,** *35* (12), 3112-5.
80. Costa, J. G.; Carneiro, A. C.; Tavares, A. T.; Andrade, G. M.; Vasconcelos-Santos, D. V.; Januario, J. N.; Menezes-Souza, D.; Fujiwara, R. T.; Vitor, R. W., Real-time PCR as a prognostic tool for human congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* **2013,** *51* (8), 2766-8.
81. Petersen, E.; Borobio, M. V.; Guy, E.; Liesenfeld, O.; Meroni, V.; Naessens, A.; Spranzi, E.; Thulliez, P., European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *Journal of clinical microbiology* **2005,** *43* (4), 1570-4.
82. Paquet, C.; Yudin, M. H.; Society of, O.; Gynaecologists of, C., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* **2013,** *35* (1), 78-81.
83. Malla, N.; Sengupta, C.; Dubey, M. L.; Sud, A.; Dutta, U., Antigenaemia and antibody response to Toxoplasma gondii in human immunodeficiency virus-infected patients. *British journal of biomedical science* **2005,** *62* (1), 19-23.
84. Petersen, E.; Schmidt, D. R., Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options? *Expert review of anti-infective therapy* **2003,** *1* (1), 175-82.
85. Torre, D.; Casari, S.; Speranza, F.; Donisi, A.; Gregis, G.; Poggio, A.; Ranieri, S.; Orani, A.; Angarano, G.; Chiodo, F.; Fiori, G.; Carosi, G., Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* **1998,** *42* (6), 1346-9.
86. Chang, H. R.; Pechere, J. C., In vitro effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin

[CP-62,993], and A-56268) on Toxoplasma gondii. *Antimicrob Agents Chemother* **1988,** *32* (4), 524-9.
87. Couvreur, J.; Desmonts, G.; Thulliez, P., Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* **1988,** *22 Suppl B*, 193-200.
88. Cortina-Borja, M.; Tan, H. K.; Wallon, M.; Paul, M.; Prusa, A.; Buffolano, W.; Malm, G.; Salt, A.; Freeman, K.; Petersen, E.; Gilbert, R. E.; European Multicentre Study on Congenital, T., Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* **2010,** *7* (10).
89. Boyer, K. M.; Holfels, E.; Roizen, N.; Swisher, C.; Mack, D.; Remington, J.; Withers, S.; Meier, P.; McLeod, R.; Toxoplasmosis Study, G., Risk factors for Toxoplasma gondii infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *American journal of obstetrics and gynecology* **2005,** *192* (2), 564-71.
90. Muleta, D.; Ashenafi, M., Salmonella, Shigella and growth potential of other food-borne pathogens in Ethiopian street vended foods. *East Afr Med J* **2001,** *78* (11), 576-80.
91. Teutsch, S. M.; Juranek, D. D.; Sulzer, A.; Dubey, J. P.; Sikes, R. K., Epidemic toxoplasmosis associated with infected cats. *N Engl J Med* **1979,** *300* (13), 695-9.
92. Isaac-Renton, J.; Bowie, W. R.; King, A.; Irwin, G. S.; Ong, C. S.; Fung, C. P.; Shokeir, M. O.; Dubey, J. P., Detection of Toxoplasma gondii oocysts in drinking water. *Applied and environmental microbiology* **1998,** *64* (6), 2278-80.
93. Beghetto, E.; Nielsen, H. V.; Del Porto, P.; Buffolano, W.; Guglietta, S.; Felici, F.; Petersen, E.; Gargano, N., A combination of antigenic regions of Toxoplasma gondii microneme proteins induces protective immunity against oral infection with parasite cysts. *J Infect Dis* **2005,** *191* (4), 637-45.

## 12. *Entamoeba histolytica*

(Schaudinn 1903)

### Introducción

La *Entamoeba histolytica* es el agente causante de la disentería amebiana en los seres humanos.[1,2] Aunque la mayoría de las especies de amebas son de vida libre, muchos otros miembros de este género (por ejemplo, *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii*) pueden habitar el intestino grueso humano, pero ninguno distintos del *E. histolytica* son claramente patógenos. (Existe cierta controversia sobre el papel del *E. moshkovskii* en la diarrea infantil en Bangladesh). El *Entamoeba histolytica* se transmite de persona a persona a través de la vía fecal-oral, asumiendo residencia en la pared del intestino grueso.[3,4] La infección prolongada pueden evolucionar desde diarrea acuosa a disentería (diarrea con sangre) que puede resultar fatal si no se trata. Además, la *E. histolytica* puede propagarse a sitios extra-intestinales causando enfermedades graves.[5] La *E. histolytica* vive como un trofozoíto en los tejidos del huésped y como un quiste resistente en el ambiente externo. Los programas de saneamiento diseñados para limitar la exposición a los alimentos y los agentes de enfermedades diarreicas transmitidas por el agua son eficaces para limitar la infección con *E. histolytica*. Algunos animales (primates no humanos y perros domésticos) pueden infectarse con *E. histolytica*, pero ninguno sirve como depósitos importantes para la infección humana.

Las *Entamoeba dispar* y *E. moshkovskii* son amebas morfológicamente idénticas que pueden identificarse erróneamente como *E. histolytica* durante el examen microscópico de muestras fecales.[6] Ahora se dispone de pruebas de detección de antígenos de heces disponibles comercialmente y pruebas de amplificación de ácidos nucleícos que son sensibles y específicas, permitiendo la discriminación entre *E. histolytica* y la ameba non patogénica.[7,8] Afortunadamente, mucho se sabe ahora sobre la biología básica y los aspectos clínicos de la infección con *Entamoeba histolytica*, y el genoma también se ha secuenciado.[9,11]

### Información histórica

Aunque en los escritos de Hipócrates (460-377 A. C.) y en el Antiguo Testamento se han publicado informes sobre lo que parece ser amebiasis, la apreciación de su importancia como patógeno comenzó cuando Fedor Losch, en 1875, describió las características clínicas de la infección con E Heinrich Quincke y Ernst Roos quienes diferenciaron la *E. histolytica* de la *Entamoeba coli*, una ameba no patógena adquirida por vía fecal-oral y que a menudo se encuentra en las heces de los individuos asintomáticos.[14] En 1903, Fritz Schaudinn describió los trofozoítos y quistes de *E. histolytica*.[15] Murió a los 35 años de una abrumadora amebiasis, resultado trágico de la auto-experimentación. En 1891, William Councilman y Henri Lafleur describieron las principales características de la patogenesis intestinal causada por *E. histolytica*. William Boeck, en 1925, fue el prim-

**Figura 12.1.** Trofozoíto de *Entamoeba histolytica*. Nótese el núcleo (flecha) y numerosos glóbulos rojos ingeridos. 35 µm.

ero en cultivar la *E. histolytica*, mientras que Clifford Dobell, en 1928, elucidó completamente su ciclo de vida.[16]

## Ciclo de vida

El trofozoíto (Fig. 12.1) es un anaerobio facultativo que metaboliza la glucosa como su principal fuente de energía.[19] El trofozoíto mide 20-30 µm de diámetro y el citoplasma contiene un solo núcleo con nucleolo localizado centralmente, a menudo denominado cariosoma. Además, están presentes los lisosomas solubles en la superficie y un organelo mitocondrial remanente llamado "cripton" o mitosoma.[20,22] La *Entamoeba spp*. evolucionó después la mitocondrial conteniendo eucariotas surgidas, y el mitosoma se piensa que es un órgano remanente resultante de la descomposición de organelos de la mitocondria.[23,24] La evidencia sugiere que el mitosoma ya no contiene ningún ADN y probablemente perdió su genoma anterior a través de la evolución reductora.[23] El descubrimiento de una molécula similar a la calreticulina de 51 kDa sugirió la presencia de un retículo endoplasmático y trabajos adicionales han verificado la presencia de una ER continua en *Entamoeba Histolytica*.[25,26]

**Figura 12.2.** Quiste de *E. histolytica*. Se pueden observar dos núcleos (flechas) y una barra cromatoidal de extremo liso. 15 µm.

El quiste (Fig. 12.2) es más pequeño que el trofozoíto (10-15 µm de diámetro) y en su madurez completa contiene cuatro núcleos de *E. histolytica* típicamente redondos. Cada núcleo en última instancia dará lugar a un trofozoíto individual. Los quistes inmaduros pueden contener una sola barra cromatoidal de extremo liso, una condensación cristalina de ribosomas y cualquier número de núcleos de hasta un máximo de cuatro.

La ingestión de un único quiste es todo lo que se necesita para iniciar la infección, haciendo de este organismo uno de los protozoos patógenos más eficaces que se sabe infectan a los humanos.[27] Cada quiste sufre exquistación en el intestino delgado. El quiste debe recibir ciertas señales ambientales específicas del huésped, incluyendo la exposición secuencial a un ambiente ácido y un pH básico, para que los cuatro trofozoítos contenidos dentro del quiste salgan a través del quiste pared y entren en el intestino delgado. Los cuatro trofozoítos recién emergidos se dividen y los ocho parásitos resultantes son transportados por el peristaltismo al intestino grueso. No hay fase sexual, y por lo tanto la replicación es clonal.[5]

En el intestino grueso el trofozoíto penetra en el espacio perimucoso y se adhiere a las células epiteliales utilizando interacciones lectina-galactosa.[30] Este evento es citotóxico.[31] La ameba engulle sólo a las

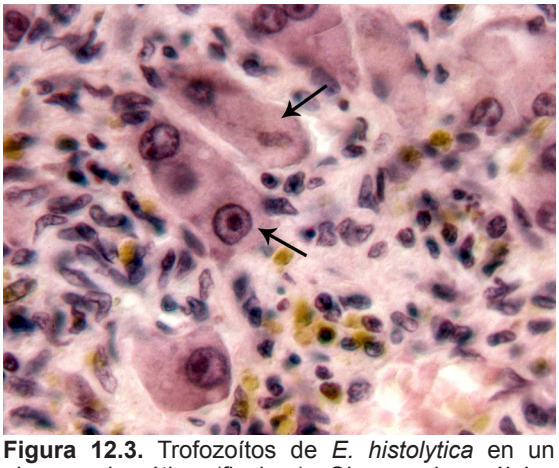
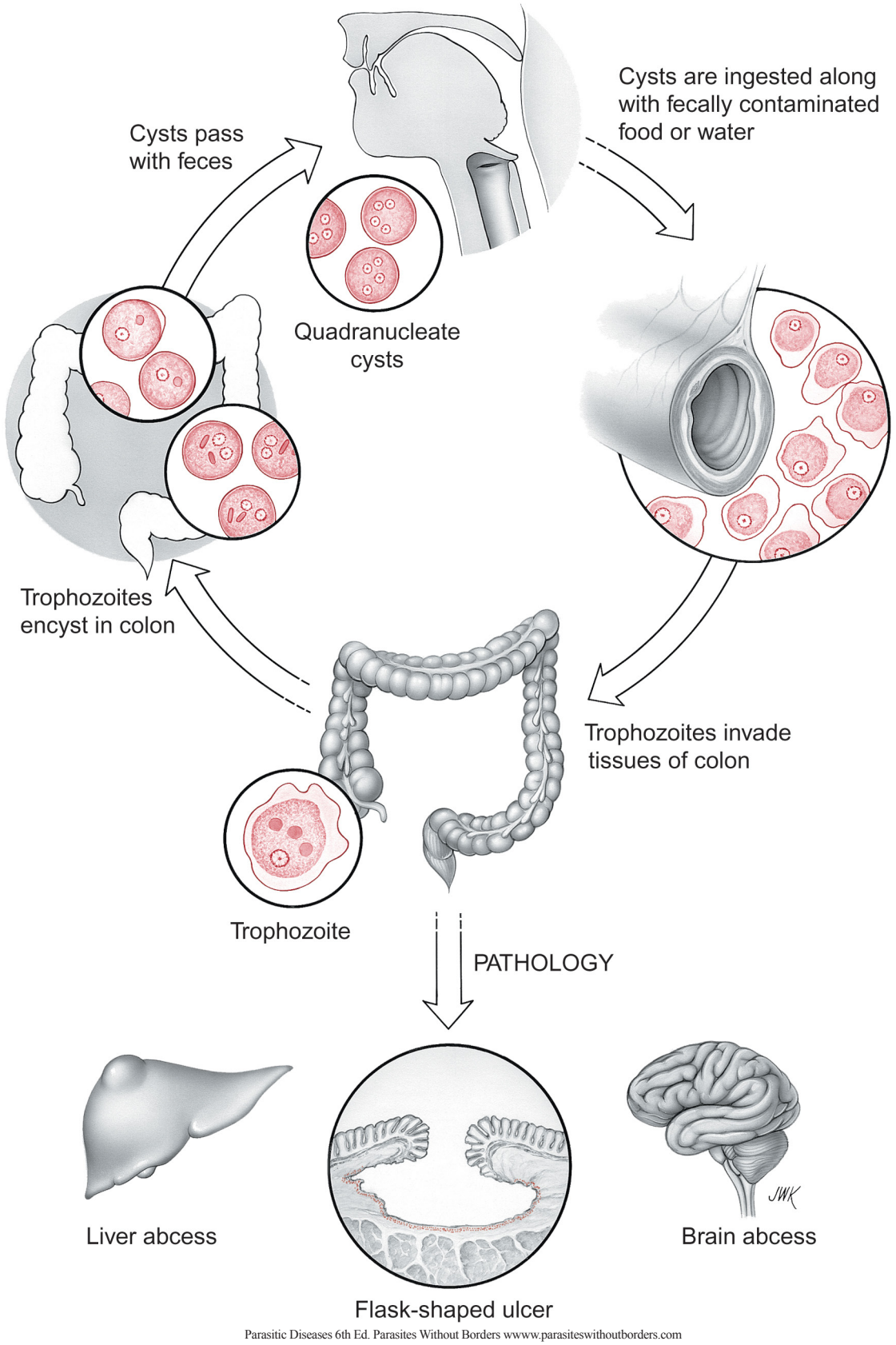


**Figura 12.3.** Trofozoítos de *E. histolytica* en un absceso hepático (flechas). Observe las células huésped ingeridas dentro de los parásitos.

# Entamoeba histolytica



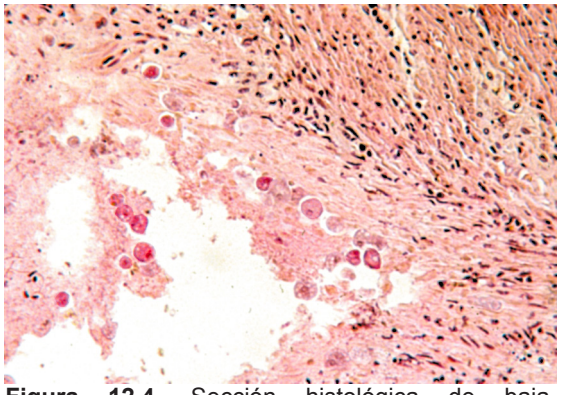


**Figura 12.4.** Sección histológica de baja amplificación de la úlcera amebiana en el intestino delgado. Los organismos se pueden ver en el borde vivo de la úlcera.

células vivas y las mata (Fig. 12.3).[30] Los trofozoítos se dividen por fisión binaria, ocupando cada vez áreas más grandes de los tejidos a medida que lo hacen.[18] Con el tiempo esta actividad causa desarrollos de úlceras en forma de frasco (Fig. 12.4]. La propagación hematógena o linfática es entonces posible, pero este aspecto no juega un papel en el ciclo de vida.

Algunos trofozoítos, en lugar de dividirse, enquistan en el lumen de la úlcera. La enquistación también implica reorganización del citoesqueleto de actina que probablemente se desencadena gracias a la lectina específica de Gal/Gal-NAc.[28,29] La actividad del proteasoma amebiano también puede ser necesaria para el proceso, puesto que al tratar los cultivos con lactacistina causó una marcada inhibición de la formación de quistes.[33] Aunque en los primeros trabajos se requirieron células de alimentación para cultivar el *E. histolytica*, ahora pueden cultivarse en medios libres de células, con excelentes resultados, particularmente cuando se superpone una capa de aceite mineral para mejorar las condiciones anaeróbicas.[34] Durante la infección en el tracto GI, los quistes pueden producirse continuamente y salir del huésped en las heces. Los quistes pueden sobrevivir en condiciones cálidas y húmedas durante semanas sin perder infectividad.

## Patogenia Celular y Molecular

Hay un proceso complejo subyacente a la patogenesis de la amebiasis intraintestinal y extraintestinal.[10,11,35,39] Las amebas deben unirse a los tejidos del huésped como un requisito previo necesario para la citotoxicidad mediada por el parásito. La fijación depende de las interacciones entre la N-acetilglucosamina unida a la membrana celular epitelial y la N-acetilgalactosamina y al menos dos proteínas de lectina de superficie. Los genes de ambas lectinas de parásitos han sido clonados y sus ADNc secuenciados. Una lectina

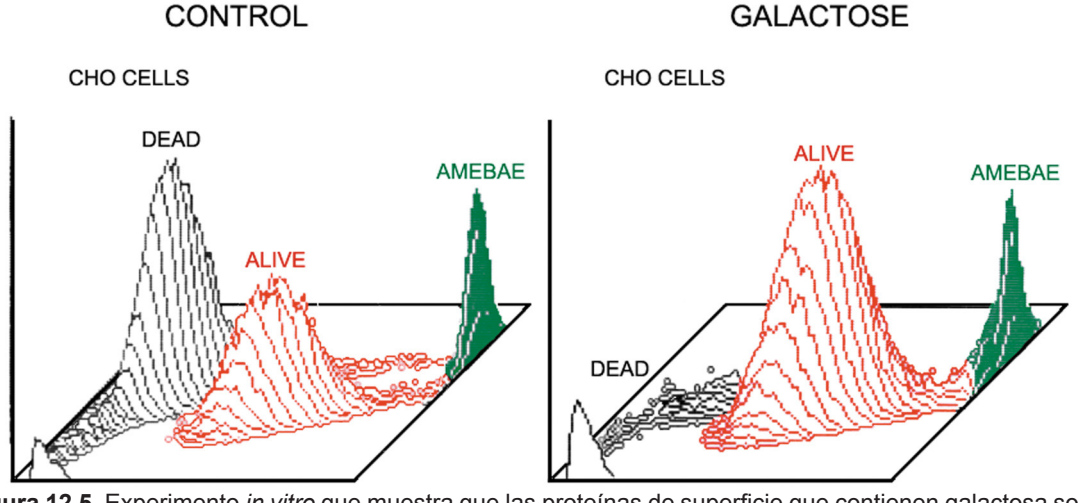



**Figura 12.5.** Experimento *in vitro* que muestra que las proteínas de superficie que contienen galactosa son importantes para la citotoxicidad del parásito. La galactosa libre impide la unión de amebas a sus células objetivo. Células CHO = células de ovario de hámster chino. Redibujado a partir de in diseño de J. I. Ravdin.

es una proteína de 260 kDa, mientras que la otra es de 220 kDa.[40] La subunidad pesada de la lectina de 260 kDa tiene un único dominio transmembrana y un dominio citoplásmico relacionado con las integrinas β-2 que también pueden participar en el proceso de unión. Estas lectinas de superficie, aparentemente, también facilitan la evasión del parásito al complejo de ataque de la membrana del complemento.[43] *In vitro,* se puede inhibir *E. histolytica* de unirse a sus células objetivo simplemente añadiendo galactosa libre al medio (Fig. 12.5).[44] En esta situación coexisten células y trofozoítos. La unión conduce a la muerte celular, la cual, al menos *in vitro*, es calcio dependiente.[45] Se han propuesto varios mecanismos posibles para la muerte real de células huésped, todos los cuales implican enzimas tales como serinas proteasas.[46] Un hallazgo reciente ha demostrado que los trofozoítos pueden "mordisquear" una parte de sus células objetivo justo antes de matarlas; un proceso denominado trogocitosis.[47] Aparentemente, la *E. histolytica* necesita tomar una muestra de su comida antes de comprometerse plenamente a ingerirla. Así que este patógeno puede llegar a ser un devorador más exigente de lo que antes pensaba. Aunque la inflamación y la liberación de citoquinas pueden desempeñar un papel en la destrucción de tejido asociada con la infección aguda, hay una cantidad significativa de destrucción de tejido presente en ulceraciones crónicas que es desproporcionado al grado de inflamación visto en esta etapa de la infección.

La membrana superficial del trofozoíto contiene fosfolipasa A, neuraminidasa y una metalocollagenasa.[49] Además, secreta un mínimo de cuatro proteasas de cisteína.[50] Estas enzimas también pueden ayudar al parásito a moverse a través de la matriz extracelular. La unión provoca la secreción de un péptido formador de poros que está bioquímicamente relacionado tanto en estructura como en función a las saposinas.[51,52] La proteína formadora de poros desempeña presumiblemente un papel central en la lisis de la membrana celular huésped. Durante la unión, los niveles de calcio intracelular de la célula objetivo aumentan 20 veces.[53] Un hallazgo intrigante es que el trofozoíto puede en realidad "atraer" nuevas células objetivo, en este caso linfocitos, al sitio de infección mediante la regulación positiva de la IL linfotáctica -8 en las células epiteliales colónicas circundantes, al mismo tiempo que inhibe la regulación positiva de otras citoquinas que se sabe juegan un papel en la inflamación.[54,55]

Los mecanismos inmunitarios protectores son de corta duración y dependen del desarrollo de anticuerpos sIgA dirigidos contra las proteínas de superficie del parásito implicadas en la adherencia a las células objetivo, tales como el dominio de reconocimiento de carbohidratos de la lectina Gal/GalNAc.[56,60] Además, la muerte mediada por células de parásitos puede ocurrir por inducción de óxido nítrico por la lectina de 220 kDa, que regula positivamente IFN-γ.[61,62] La importancia de las células T CD4 + puede ser mínima, ya que los pacientes con infección por VIH-1 y la función de las células T deterioradas no parecen sufrir tasas dramáticamente aumentadas de enfermedad invasiva.[63] En las infecciones experimentales, los anticuerpos policlonales y monoclonales han demostrado ser eficaces en en la protección del huésped cuando se dirigen contra lectinas de enlace de carbohidratos del parásito, enfatizando el papel central que desempeñan estas proteínas parasitarias en la patogénesis de la enfermedad.[64,65]

## Enfermedad Clínica

### Amebiasis intestinal

La mayoría de los individuos expuestos son asintomáticos, pero un número continuará a experimentar enfermedad clínica o convertirse en portadores crónicos. Factores del huésped tales como antecedentes genéticos, edad, estado inmunológico, estado

nutricional, embarazo y comorbilidades pueden determinar si un huésped se convierte en sintomático, así como la gravedad y el tipo de manifestación. Los sintomáticos pueden experimentar una amplia gama de enfermedades clínicas.[37,66] La manifestación más común es la diarrea, que dura más de unos pocos días, y en algunos casos durante semanas, meses o años, si no se trata adecuadamente.[37] Gran número de pacientes no reportan sangre o exceso de mucosidad en sus heces, casi todas las heces son hemopositivas si son examinadas.[67] La participación de todo el intestino puede estar asociada con dolor de cólico, flatulencia, alteración en el patrón de evacuaciones, heces sanguinolentas, eventualmente disentería, que debe distinguirse clínicamente de la colitis ulcerosa. Aunque los pacientes pueden ser afebriles, un gran porcentaje de pacientes informa fiebre en el examen clínico.

La sensibilidad abdominal generalizada, con particular acentuación en las fosas ilíacas, se encuentra con frecuencia en el examen físico. La disentería puede empeorar, lo que puede resultar en una situación potencialmente mortal, o resultar en un estado crónico de mala salud caracterizado por episodios de diarrea, calambres abdominales y malestar abdominal. En el estado crónico, es posible el ameboma (granuloma grande constituido por eosinófilos, amebas y tejido colónico necrótico), presentándose como masas palpables. A menudo se diagnostican mal al ameboma en enema de bario como neoplasias malignas. Si la enfermedad progresa, el colon puede volverse atónico y perforarse en uno o varios puntos de ulceración (Fig. 12.6). Si se produce una perforación, pueden aparecer síntomas y signos de peritonitis. La colitis aguda ocurre con mayor frecuencia en los niños.[37]

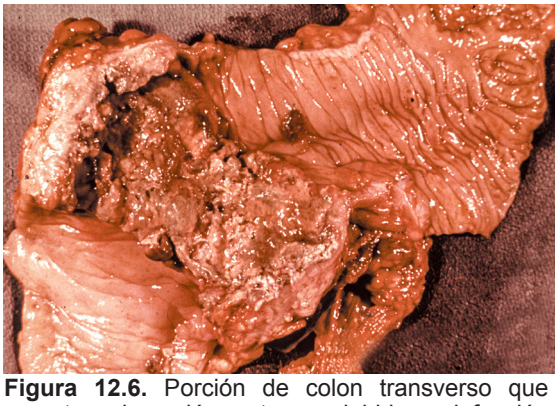


**Figura 12.6.** Porción de colon transverso que muestra ulceración extensa debido a infección intestinal con *E. histolytica*.

El intestino perforado e inflamado puede adherirse a la pared abdominal y la perforación puede extenderse a la piel, causando amebiasis cutánea, que puede progresar rápidamente.[68] Esta situación también puede ocurrir en el área perianal como resultado de la invasión de la piel por trofozoítos que emergen del recto.

## Amibiasis extraintestinal

Las amebas pueden erosionar la pared del intestino grueso hasta que se rompa la circulación de la submucosa. En ese caso, se cree que los parásitos entran principalmente a través de la circulación portal y se diseminan por todo el cuerpo.

El sitio extraintestinal más común es el hígado, presentándose ocasionalmente como una urgencia médica.[66,69] La invasión del tejido hepático puede ocurrir después de una amebiasis intestinal sintomática, o en los casos en que la infección del colon es asintomática. Casi la mitad de todos los pacientes con absceso hepático amebiano no tienen antecedentes indicativos de colitis amebiana.

La amebiasis hepática es una enfermedad lentamente progresiva e insidiosa que normalmente comienza como una enfermedad febril inespecífica, con dolor y sensibilidad en el cuadrante superior derecho del abdomen. Con frecuencia se presenta como dolor referido a la región de los hombros. El examen en ese momento puede revelar sólo un hígado ligeramente agrandado, sensible, o puede revelar una masa. En algunos casos, la presión ejercida entre las costillas, denominada «signo intercostal», detectará la sensibilidad.[5]

La mayoría de los pacientes con amebiasis hepática tienen afectación del lóbulo hepático derecho, pero el lóbulo izquierdo del hígado también puede estar infectado; la hinchazón y el malestar pueden ser centrales o incluso en el lado izquierdo.

Los pulmones son los siguientes sitios extraintestinales más comunes de infección.[70,71] La extensión directa al espacio pleural derecho y al pulmón es la forma más común de amebiasis intratorácica, pero la diseminación hematógena puede causar amebiasis metastásica en otras porciones del pulmón y la pleura, así como en otros órganos, especialmente el cerebro. La pericarditis amebiana puede ocurrir de la misma manera. Las principales manifestaciones pleuropulmonares incluyen derrame, pleuresía, empiema y abscesos pulmonares. Ocasionalmente, se forma una fístula hepatobronquial, dando como resultado una tos productiva, con grandes cantidades de material necrótico que contiene amebas. El embolismo es raro. La ruptura en el pericardio suele ser fatal.

La amebiasis cerebral rara vez ocurre. El inicio suele ser abrupto y se asocia con una alta tasa de mortalidad a menos que se diagnostique pronto en la infección.[72]

Ahora se reconoce que muchas poblaciones infectadas con VIH-1 tienen exposiciones más altas y tasas de colonización asintomáticas para *E. histolytica*. Puede haber algún aumento en la incidencia de enfermedad invasiva en estos pacientes en comparación con aquéllos sin infección por VIH.[73,76]

## Diagnóstico

El sitio, así como la duración de la infección, sugiere la prueba diagnóstica más adecuada. Las pruebas de heces con sangre son positivas en casi todos los casos de amebiasis intestinal si se realizan correctamente, mientras que la prueba de heces para los leucocitos tiende a ser negativa debido a la capacidad de la ameba para destruir leucocitos a pesar

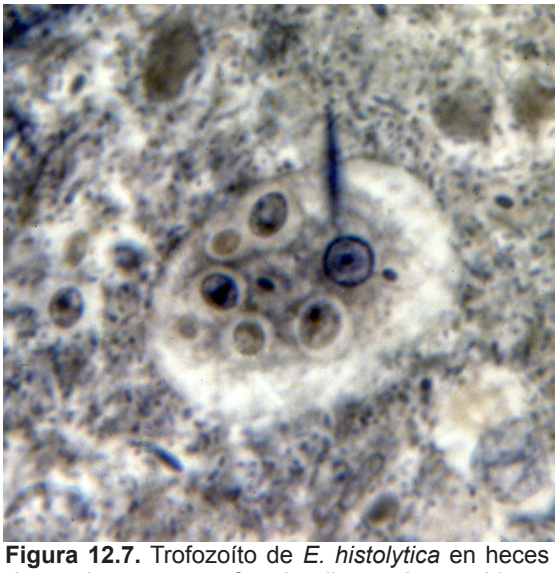


**Figura 12.7.** Trofozoíto de *E. histolytica* en heces de paciente que sufre de disentería amebiana. Observe el cristal de Charcot-Leyden "apuntando" al núcleo. También observe numerosos eritrocitos en el citoplasma del parásito. 30 µm.

de la naturaleza invasiva de esta enfermedad. El diagnóstico definitivo depende de; detección de antígenos en heces, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) en muestras de heces o tejidos, o microscopía asociada con la identificación de especies por una de las dos primeras modalidades de prueba.[7,77] La detección de antígenos y la prueba NAAT están reemplazando a la microscopía, basados en especificidad, rapidez, facilidad de ejecución y costo. Una prueba basada en ELISA es ahora de uso común, es rápida y específica para distinguir *Entamoeba*

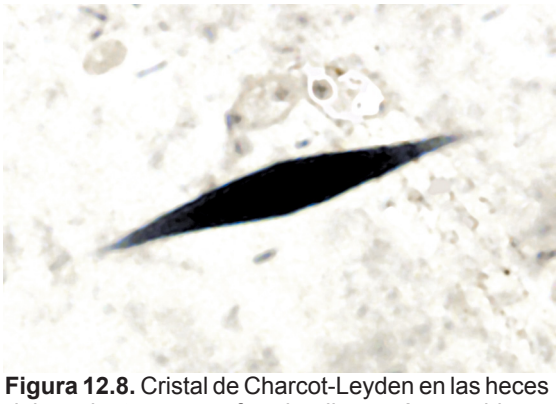


**Figura 12.8.** Cristal de Charcot-Leyden en las heces del paciente que sufre de disentería amebiana. Estos cristales también pueden encontrarse en pacientes infectados con *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis*.

*histolytica* de sus *doppelgängers* no patógenos.[7] Se ha reportado que la prueba molecular con NAAT tiene una sensibilidad 100 veces mayor que la prueba de antígenos de heces y ahora está disponible y usada rutinariamente en muchos centros como parte de un panel de diagnóstico gastrointestinal.[73,78]

La microscopía sigue siendo la única modalidad de diagnóstico en muchos laboratorios. El cultivo de heces no está clínicamente disponible y no desempeña un papel en el diagnóstico rutinario de esta enfermedad. Los trofozoítos de *E. histolytica* se describen con mayor frecuencia como mostrando evidencia de eritofagocitosis, y esto se ha sugerido para permitir el diagnóstico definitivo mediante microscopía. Existen informes *in vitro* e *in vivo* donde las amebas no patógenas fagocitan los glóbulos rojos, y en un estudio más del 15% de los casos de *E. dispar* mostraron eritrofagocitosis en la microscopía de heces.[79,82] Si se observan glóbulos rojos en el citoplasma, particularmente más de 2 rbcs por trofozoíto, entonces el *Entamoeba histolytica* es más probable.[82] (Fig. 12.7)

Los cristales de Charcot-Leyden (Fig. 12.8) en las heces están frecuentemente presentes cuando los pacientes padecen una enfermedad causada por *E. histolytica*, pero también se observan con una infección intensa causada por *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis* y por lo tanto no son patognomónicos para la amebiasis. La PCR también puede ser útil para el diagnóstico de enfermedad hepática cuando se usa en aspirados derivados del absceso.[83]

Dado que la infección con *E. histolytica* invariablemente conduce a la producción de anticuerpos de larga duración, las pruebas basadas en anticuerpos son a veces difíciles de interpretar, especialmente cuando se realizan durante la infección crónica.[84] Las pruebas serológicas se tornarán positivas, incluso en la infección de amebiaisis intestinal, 5-7 días después del inicio de los síntomas y por lo general permanecen positivas durante años, limitando su utilidad en áreas endémicas donde hasta 35% de la población puede tener seropositividad debido a exposición previa.[85] Las pruebas IHA e IFA se usan juntas para descartar la posibilidad de enfermedad extraintestinal, pero no son prueba definitiva de infección. La amebiasis intestinal debe ser siempre considerada en cualquier paciente con diarrea prolongada y en todos los pacientes con disentería. El diagnóstico también debe considerarse en los pacientes que presentan masas colónicas intraluminales, debido al desarrollo de amebomas que se asemejan a un carcinoma del colon. En la amebiasis extraintestinal, la identificación de la lesión por las diversas modalidades y la presencia de una historia de viaje compatible con la amebiasis, en paralelo con la identificación de amebas en el colon, apunta al diagnóstico.

La amebiasis extraintestinal es a menudo un diagnóstico más desafiante. La amebiasis intestinal y extraintestinal no suelen ocurrir simultáneamente, y las pruebas de heces son por lo general negativas en el contexto de la amebiasis extraintestinal. La serología suele ser positiva en casos de amebiasis extraintestinal, pero puede ser negativa durante los primeros 7 días. Las pruebas de imagen desempeñan un papel crítico en el diagnóstico de la amibiasis extraintestinal. La radiografía del abdomen puede mostrar un agrandamiento del hígado y un diafragma rígido y elevado. En casos de perforación del diafragma, puede haber evidencia de consolidación de uno de los lóbulos inferiores del pulmón o su segmento inferior, y un derrame pleural. Un radionúclido o una tomografía computarizada a menudo revela el absceso; también puede mostrar abscesos adicionales, que son raros. En la ecografía, un absceso hepático amebiano suele aparecer como una zona hipodensa redonda que es contigua a la cápsula hepática, generalmente sin ecos de pared significativos.[86] La extensión directa al espacio pleural derecho y al pulmón es la forma más común

de amebiasis intratorácica, pero hematogenosis diseminada puede causar amebiasis metastásica en otras partes del pulmón y la pleura, así como en otros órganos, especialmente en el cerebro. La pericarditis amebiana puede ocurrir de la misma manera.

Si el diagnóstico sigue siendo dudoso después de las pruebas serológicas y de imágenes, el quiste puede ser aspirado. El líquido obtenido a partir de un absceso amebiano hepático es a menudo un fluido marrón que contiene hepatocitos necróticos, y se ha comparado con la pasta de anchoa. En algunos casos, el líquido puede ser claro o de color amarillo. Las formas amebianas rara vez están presentes y la prueba de antígeno o NAAT es útil para confirmar el diagnóstico. Los abscesos pueden infectarse secundariamente con bacterias, por lo que se recomienda enviar el líquido para cultivo bacteriano. Aunque los eosinófilos pueden jugar algún papel en el control local de tejidos temprano en el curso de la amebiasis hepática, muy pocos pacientes tienen eosinófilos elevados en la circulación periférica y los pacientes incluso pueden llegar a ser eosinopénicos en infecciones graves.[88,90]

## Tratamiento

Todas las formas de amebiasis sintomática se consideran invasivas y por lo tanto deben ser tratadas con un agente que sea activo contra las formas invasoras de tejido que alcance niveles adecuados en los sitios de infección. El metronidazol es el fármaco de elección para la infección intestinal y extraintestinal.[91] Puede administrarse en dosis equivalentes por vía oral o intravenosa. Este medicamento también tiene algunas limitaciones y algunos efectos secundarios adversos. El uso de alcohol está prohibido durante el tratamiento, ya que induce un efecto secundario similar al causado por la terapia con disulfiram (antabuse). Los agentes alternativos incluyen el tinidazol y agentes de segunda línea que pueden ser de eficacia inferior, tales como nitazoxinida o ornidazol. Dado que estos fármacos no se dirigen a la etapa de quiste, un segundo agente intraluminal para dirigir los quistes intraluminales también se recomienda para todos los pacientes sintomáticos. El tratamiento de los portadores asintomáticos de *E hystolytica* para prevenir la enfermedad o la transmisión es controvertido[92]. Un agente intraluminal cistitico sólo puede ser adecuado para los transeúntes asintomáticos y aquéllos con colitis amebiana no disdentérica. El agente intraluminal paromomicina es ampliamente utilizado en los Estados Unidos para esta indicación, mientras que otros agentes, como el furoato de diloxanida y el iodoquinol (diidohidroxiquina), son eficaces para matar quistes y deben ser considerados.[93] Los antibióticos adicionales son apropiados en pacientes en quienes se sospecha una infección bacteriana secundaria.

Hasta la fecha no se han reportado cepas metronidazoleresistentes de *E. histolytica* que se produzcan naturalmente, pero pueden ser fácilmente inducidas bajo condiciones de laboratorio.[94,95] Probablemente sea sólo cuestión de tiempo antes de que aparezcan en las poblaciones humanas. Los abscesos hepáticos se resuelven lentamente, a pesar del tratamiento con las altas dosis recomendadas de metronidazol. La aspiración de un absceso hepático amebiano puede servir no sólo para confirmar el diagnóstico, sino también como una intervención terapéutica. Existen indicios establecidos para el drenaje terapéutico de un absceso hepático amebiano y para cirugía, en casos de colitis grave. Un cirujano o radiólogo intervencionista debe estar involucrado si: 1. si no hay mejoría clínica dentro de 48-72 horas a pesar de la terapia médica apropiada, 2. para abscesos mayores de 10 cm de diámetro, 3. cuando hay elevación marcada del diafragma, 4. para abscesos en el lóbulo izquierdo, y 5. cuando exista una serología negativa, lo que podría suscitar la sospecha de un absceso piógeno.[66,96,97]

Existen pocos informes de pacientes que sobreviven a abscesos amebianos del cerebro, ya que, por desgracia, suelen diagnosticarse demasiado tarde.[72] En el caso de la infección de la cavidad pleural, la rápida aspiración de un derrame pericárdico en expansión, combinada con una terapia agresiva antiamébica, ha salvado la vida de la mayoría de los que sufren de esta rara manifestación de la infección.[98]

## Prevención y control

Una buena práctica de salud pública, que comienza por garantizar la seguridad del abastecimiento de agua potable y, en algunos casos, el manejo de cuencas, son los mejores enfoques a largo plazo para controlar la mayoría de los agentes de enfermedades diarreicas transmitidas por el agua. El rastreo de los manipuladores de alimentos con exámenes periódicos de heces puede identificar a los transportistas cuyas ocupaciones pondrían en riesgo al público en general. Los brotes recurrentes de amebiasis en las instituciones mentales pueden prevenirse siguiendo estrictamente las prácticas sanitarias apropiadas, junto con los exámenes rutinarios de heces de los pacientes. Todas las personas infectadas deben recibir tratamiento.

Se han identificado segmentos para vacunar tanto contra la infección intestinal como extraintestinal. El desarrollo exitoso de vacunas basadas en estos hallazgos requerirá estudios clínicos y no clínicos extensos antes de considerar una vacuna para los grupos de mayor riesgo incluyendo niños en áreas endémicas y otros grupos de alto riesgo tales como viajeros.[99]

References


1. Bercu, T. E.; Petri, W. A.; Behm, J. W., Amebic colitis: new insights into pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* **2007,** *9* (5), 429-33.
2. Heredia, R. D.; Fonseca, J. A.; Lopez, M. C., Entamoeba moshkovskii perspectives of a new agent to be considered in the diagnosis of amebiasis. *Acta Trop* **2012,** *123* (3), 139-45.
3. Marciano-Cabral, F., Free-living amoebae as agents of human infection. *J Infect Dis* **2009,** *199* (8), 1104-6.
4. Kotloff, K. L.; Nataro, J. P.; Blackwelder, W. C.; et al Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* **2013,** *382* (9888), 209-22.
5. Haque, R.; Huston, C. D.; Hughes, M.; Houpt, E.; Petri, W. A., Jr., Amebiasis. *N Engl J Med* **2003,** *348* (16), 1565-73.
6. Tannich, E., Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Meeting at Manson House, London, 19 February 1998. Amoebic disease. Entamoeba histolytica and E. dispar: comparison of molecules considered important for host tissue destruction. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1998,** *92* (6), 593-6.
7. Anane, S.; Khaled, S., [Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar: differentiation methods and implications]. *Annales de biologie clinique* **2005,** *63* (1), 7-13.
8. Blessmann, J.; Buss, H.; Nu, P. A.; Dinh, B. T.; Ngo, Q. T.; Van, A. L.; Alla, M. D.; Jackson, T. F.; Ravdin, J. I.; Tannich, E., Real-time PCR for detection and differentiation of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar in fecal samples. *J Clin Microbiol* **2002,** *40* (12), 4413-7.
9. Reed, S.; Ravdin, J. I.; Blazer, M. J.; Smith, P. D.; Greenberg, H. B.; Guerrant, R. L., Amoebiasis In: Infections of the Gastrointestinal Tract 2nd ed. 2002; p 961-978.
10. Martinez-Paloma, A.; Cantellano, M.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections 9th ed. 1998; p 157-177.
11. Loftus, B.; Anderson, I.; Davies, R.; et al The genome of the protist parasite Entamoeba histolytica. *Nature* **2005,** *433* (7028), 865-8.
12. Losch, F. A., Massenhafte Entwicklung von Amoben in Dickdarm. *Arch Pathol Anat Phys KIm Med Virchow* **1875,** *65*, 196-211.
13. Tanyuksel, M.; Petri, W. A., Jr., Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* **2003,** *16*

(4), 713-29.
14. Quincke, H. I.; Roos, E., Uber Amoben-enteritis. *BerI KIm Wochenschr* **1893,** *30* 1089-1094.
15. Schaudinn, F., Untersuchungen uber Fortpflanzung einiger Rhizopoden (vorlaufige Mitteilung). Arb Kaiserlichen Ges. **1903,** *19* 547-576.
16. Councilman, W. T.; Lafleur, H. A., Amoebic dysentery. *Johns Hopkins Hosp Rep* **1891,** *2*, 395-548.
17. Boeck, W. C.; J., Cultivation of Entamoeba histolytica. *Am* **1925,** *5* 371-407.
18. Dobell, C., Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. *Parasitology* **1928,** *20* 357-412.
19. Saavedra, E.; Encalada, R.; Pineda, E.; Jasso-Chávez, R.; Moreno-Sánchez, R., Glycolysis in Entamoeba histolytica. Biochemical characterization of recombinant glycolytic enzymes and flux control analysis. *The FEBS journal* **2005,** *272* (7), 1767-83.
20. Mai, Z.; Ghosh, S.; Frisardi, M.; Rosenthal, B.; Rogers, R.; Samuelson, J., Hsp60 is targeted to a cryptic mitochondrion-derived organelle ("crypton") in the microaerophilic protozoan parasite Entamoeba histolytica. *Molecular and cellular biology* **1999,** *19* (3), 2198-205.
21. Tovar, J.; Fischer, A.; Clark, C. G., The mitosome, a novel organelle related to mitochondria in the amitochondrial parasite Entamoeba histolytica. *Molecular microbiology* **1999,** *32* (5), 1013-21.
22. Nakada-Tsukuii, K.; Nozaki, T., Molecular Basis of the Trafficking of Cysteine Proteases and Other Soluble Lysosomal Proteins in Entamoeba histolytica. *Amebiasis Springer Japan* **2015**.
23. Aguilera, P.; Barry, T.; Tovar, J., Entamoeba histolytica mitosomes: organelles in search of a function. *Exp Parasitol* **2008,** *118* (1), 10-6.
24. Bakatselou, C.; Beste, D.; Kadri, A. O.; Somanath, S.; Clark, C. G., Analysis of genes of mitochondrial origin in the genus Entamoeba. *The Journal of eukaryotic microbiology* **2003,** *50* (3), 210-4.
25. Gozalez, E.; Rico, G.; J., Calreticulin-like molecule in trophozoites of Entamoeba histolytica. *Am Med Hyg* **2002,** *67*, 636-639.
26. Teixeira, J. E.; Huston, C. D., Evidence of a continuous endoplasmic reticulum in the protozoan parasite Entamoeba histolytica. *Eukaryot Cell* **2008,** *7* (7), 1222-6.
27. Walker, E. L.; Sellards, A. W.; J.; B., Experimental entamoebic dysentery. *Phillipine Med* **1913,** *8* 253-330.
28. Makioka, A.; Kumagai, M.; Hiranuka, K.; Kobayashi, S.; Takeuchi, T., Expression analysis of Entamoeba invadens profilins in encystation and excystation. *Parasitol Res* **2012,** *110* (6), 2095-104.
29. Eichinger, D., A role for a galactose lectin and its ligands during encystment of Entamoeba. *J Eukaryot Microbiol* **2001,** *48* (1), 17-21.
30. Ravdin, J. I.; Guerrant, R. L., Role of adherence in cytopathogenic mechanisms of Entamoeba histolytica. Study with mammalian tissue culture cells and human erythrocytes. *J Clin Invest* **1981,** *68* (5), 1305-13.
31. Saffer, L. D.; Petri, W. A., Jr., Role of the galactose lectin of Entamoeba histolytica in adherence-dependent killing of mammalian cells. *Infect Immun* **1991,** *59* (12), 4681-3.
32. Makioka, A.; Kumagai, M.; Ohtomo, H.; Kobayashi, S.; Takeuchi, T., Effect of proteasome inhibitors on the growth, encystation, and excystation of Entamoeba histolytica and Entamoeba invadens. *Parasitology research* **2002,** *88* (5), 454-9.
33. Eichinger, D., Encystation of entamoeba parasites. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* **1997,** *19* (7), 633-9.
34. Pires-Santos, G. M.; Santana-Anjos, K. G.; Vannier-Santos, M. A., Optimization of Entamoeba histolytica culturing in vitro. *Exp Parasitol* **2012,** *132* (4), 561-5.
35. Carrero, J. C.; Laclette, J. P., Molecular biology of Entamoeba histolytica: a review. *Archives of medical research* **1996,** *27* (3), 403-12.
36. Lohia, A., The cell cycle of Entamoeba histolytica. *Molecular and cellular biochemistry* **2003,** *253* (1-2), 217-22.
37. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. *Clinical microbiology reviews* **1998,** *11* (2), 300-17.
38. Stauffer, W.; Ravdin, J. I., Entamoeba histolytica: an update. *Current opinion in infectious diseases* **2003,** *16* (5), 479-85.
39. Begum, S.; Quach, J.; Chadee, K., Immune Evasion Mechanisms of Entamoeba histolytica: Progression to Disease. *Front Microbiol* **2015,** *6*, 1394.
40. Dodson, J. M.; Lenkowski, P. W.; Eubanks, A. C.; Jackson, T. F.; Napodano, J.; Lyerly, D. M.; Lockhart, L. A.; Mann, B. J.; Petri, W. A., Infection and immunity mediated by the carbohydrate

recognition domain of the Entamoeba histolytica Gal/GalNAc lectin. *The Journal of infectious diseases* **1999,** *179* (2), 460-6.
41. Rosales-Encina, J. L.; Meza, I.; López-De-León, A.; Talamás-Rohana, P.; Rojkind, M., Isolation of a 220-kilodalton protein with lectin properties from a virulent strain of Entamoeba histolytica. *The Journal of infectious diseases* **1987,** *156* (5), 790-7.
42. Vines, R. R.; Ramakrishnan, G.; Rogers, J. B.; Lockhart, L. A.; Mann, B. J.; Petri, W. A., Regulation of adherence and virulence by the Entamoeba histolytica lectin cytoplasmic domain, which contains a beta2 integrin motif. *Molecular biology of the cell* **1998,** *9* (8), 2069-79.
43. Braga, L. L.; Ninomiya, H.; McCoy, J. J.; Eacker, S.; Wiedmer, T.; Pham, C.; Wood, S.; Sims, P. J.; Petri, W. A., Inhibition of the complement membrane attack complex by the galactose-specific adhesion of Entamoeba histolytica. *The Journal of clinical investigation* **1992,** *90* (3), 1131-7.
44. Kain, K. C.; Ravdin, J. I., Galactose-specific adhesion mechanisms of Entamoeba histolytica: model for study of enteric pathogens. *Methods in enzymology* **1995,** *253*, 424-39.
45. Arias-Negrete, S.; Muñoz, M. d. L.; Murillo-Jasso, F., Expression of in vitro virulence by Entamoeba histolytica: effect of calmodulin inhibitors. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* **1999,** *107* (9), 875-81.
46. McKerrow, J. H.; Sun, E.; Rosenthal, P. J.; Bouvier, J., The proteases and pathogenicity of parasitic protozoa. *Annual review of microbiology* **1993,** *47*, 821-53.
47. Ralston, K. S.; Solga, M. D.; Mackey-Lawrence, N. M.; Somlata; Bhattacharya, A.; Petri, W. A., Jr., Trogocytosis by Entamoeba histolytica contributes to cell killing and tissue invasion. *Nature* **2014,** *508* (7497), 526-30.
48. Brandt, H.; Tamayo, R. P., Pathology of human amebiasis. *Hum Pathol* **1970,** *1* (3), 351-85.
49. Reed, S. L.; Ember, J. A.; Herdman, D. S.; DiScipio, R. G.; Hugli, T. E.; Gigli, I., The extracellular neutral cysteine proteinase of Entamoeba histolytica degrades anaphylatoxins C3a and C5a. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1995,** *155* (1), 266-74.
50. Franco, E.; de Araujo Soares, R. M.; Meza, I., Specific and reversible inhibition of Entamoeba histolytica cysteine-proteinase activities by Zn2+: implications for adhesion and cell damage. *Archives of medical research* **1999,** *30* (2), 82-8.
51. Leippe, M.; Muller-Eberhard, H. J., The pore-forming peptide of Entamoeba histolytica, the protozoan parasite causing human amoebiasis. *Toxicology* **1994,** *18*, 1-3.
52. Vaccaro, A. M.; Salvioli, R.; Tatti, M.; Ciaffoni, F., Saposins and their interaction with lipids. *Neurochemical research* **1999,** *24* (2), 307-14.
53. Ravdin, J. I.; Moreau, F.; Sullivan, J. A.; Petri, W. A.; Mandell, G. L., Relationship of free intracellular calcium to the cytolytic activity of Entamoeba histolytica. *Infection and immunity* **1988,** *56* (6), 1505-12.
54. Yu, Y.; Chadee, K., Secreted Entamoeba histolytica proteins stimulate interleukin-8 mRNA expression and protein production in human colonic epithelial cells. *Archives of medical research* **1997,** *28 Spec No*, 223-4.
55. Utrera-Barillas, D.; Velazquez, J. R.; Enciso, A.; Cruz, S. M.; Rico, G.; Curiel-Quesada, E.; Teran, L. M.; Kretschmer, R. R., An anti-inflammatory oligopeptide produced by Entamoeba histolytica down-regulates the expression of pro-inflammatory chemokines. *Parasite immunology* **2003,** *25* (10), 475-82.
56. Choudhuri, G.; Prakash, V.; Kumar, A.; Shahi, S. K.; Sharma, M., Protective immunity to entamoeba histolytica infection in subjects with antiamoebic antibodies residing in a hyperendemic zone. *Scandinavian journal of infectious diseases* **1991,** *23* (6), 771-6.
57. Lotter, H.; Zhang, T.; Seydel, K. B.; Stanley, S. L.; Tannich, E., Identification of an epitope on the Entamoeba histolytica 170-kD lectin conferring antibody-mediated protection against invasive amebiasis. *The Journal of experimental medicine* **1997,** *185* (10), 1793-801.
58. Ravdin, J. I.; Kelsall, B. L., Role of mucosal secretory immunity in the development of an amebiasis vaccine. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1994,** *50* (5 Suppl), 36-41.
59. Abou-el-Magd, I.; Soong, C. J.; el-Hawey, A. M.; Ravdin, J. I., Humoral and mucosal IgA antibody response to a recombinant 52-kDa cysteine-rich portion of the Entamoeba histolytica galactose-inhibitable lectin correlates with detection of native 170-kDa lectin antigen in serum of patients with amebic colitis. *The Journal of infectious diseases* **1996,** *174* (1), 157-62.
60. Stanley, S. L. J., Protective immunity to amoebiasis: new insights and new challenges. *Dis* **2001,** *184*, 504-6.
61. Ghadirian, E.; Denis, M., In vivo activation of macrophages by IFN-gamma to kill Entamoeba

histolytica trophozoites in vitro. *Parasite immunology* **1992,** *14* (4), 397-404.
62. Seguin, R.; Mann, B. J.; Keller, K.; Chadee, K., The tumor necrosis factor alpha-stimulating region of galactose-inhibitable lectin of Entamoeba histolytica activates gamma interferon-primed macrophages for amebicidal activity mediated by nitric oxide. *Infect Immun* **1997,** *65* (7), 2522-7.
63. Nagata, N.; Shimbo, T.; Akiyama, J.; Nakashima, R.; Nishimura, S.; Yada, T.; Watanabe, K.; Oka, S.; Uemura, N., Risk factors for intestinal invasive amebiasis in Japan, 2003-2009. *Emerg Infect Dis* **2012,** *18* (5), 717-24.
64. Ravdin, J. I.; Shain, D. C.; Kelsall, B. L., Antigenicity, immunogenicity and vaccine efficacy of the galactose-specific adherence protein of Entamoeba histolytica. *Vaccine* **1993,** *11* (2), 241-6.
65. Marinets, A.; Zhang, T.; Guillén, N.; Gounon, P.; Bohle, B.; Vollmann, U.; Scheiner, O.; Wiedermann, G.; Stanley, S. L.; Duchêne, M., Protection against invasive amebiasis by a single monoclonal antibody directed against a lipophosphoglycan antigen localized on the surface of Entamoeba histolytica. *The Journal of experimental medicine* **1997,** *186* (9), 1557-65.
66. Wells, C. D.; Arguedas, M., Amebic liver abscess. *Southern medical journal* **2004,** *97* (7), 673-82.
67. Das, S. K.; Chisti, M. J.; Malek, M. A.; Salam, M. A.; Ahmed, T.; Faruque, A. S.; Mondal, D., Comparison of clinical and laboratory characteristics of intestinal amebiasis with shigellosis among patients visiting a large urban diarrheal disease hospital in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* **2013,** *89* (2), 339-44.
68. Parshad, S.; Grover, P. S.; Sharma, A.; Verma, D. K.; Sharma, A., Primary cutaneous amoebiasis: case report with review of the literature. *International journal of dermatology* **2002,** *41* (10), 676-80.
69. Hoffner, R. J.; Kilaghbian, T.; Esekogwu, V. I.; Henderson, S. O., Common presentations of amebic liver abscess. *Annals of emergency medicine* **1999,** *34* (3), 351-5.
70. Lyche, K. D.; Jensen, W. A., Pleuropulmonary amebiasis. *Seminars in respiratory infections* **1997,** *12* (2), 106-12.
71. Mbaye, P. S.; Koffi, N.; Camara, P.; Burgel, P. R.; Hovette, P.; Klotz, F., [Pleuropulmonary manifestations of amebiasis]. *Revue de pneumologie clinique* **1998,** *54* (6), 346-52.
72. Sundaram, C.; Prasad, B. C. M.; Bhaskar, G.; Lakshmi, V.; Murthy, J. M. K., Brain abscess due to Entamoeba histolytica. *The Journal of the Association of Physicians of India* **2004,** *52*, 251-2.
73. Hung, C.-C.; Deng, H.-Y.; Hsiao, W.-H.; Hsieh, S.-M.; Hsiao, C.-F.; Chen, M.-Y.; Chang, S.-C.; Su, K.-E., Invasive amebiasis as an emerging parasitic disease in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Archives of internal medicine* **2005,** *165* (4), 409-15.
74. Hung, C. C.; Ji, D. D.; Sun, H. Y.; Lee, Y. T.; Hsu, S. Y.; Chang, S. Y.; Wu, C. H.; Chan, Y. H.; Hsiao, C. F.; Liu, W. C.; Colebunders, R., Increased risk for Entamoeba histolytica infection and invasive amebiasis in HIV seropositive men who have sex with men in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis* **2008,** *2* (2), e175.
75. Park, W. B.; Choe, P. G.; Jo, J. H.; Kim, S. H.; Bang, J. H.; Kim, H. B.; Kim, N. J.; Oh, M. D.; Choe, K. W., Amebic liver abscess in HIV-infected patients, Republic of Korea. *Emerg Infect Dis* **2007,** *13* (3), 516-7.
76. Wu, K. S.; Tsai, H. C.; Lee, S. S.; Liu, Y. C.; Wann, S. R.; Wang, Y. H.; Mai, M. H.; Chen, J. K.; Sy, C. L.; Chen, K. M.; Chen, Y. J.; Chen, Y. S., Comparison of clinical characteristics of amebic liver abscess in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. *J Microbiol Immunol Infect* **2008,** *41* (6), 456-61.
77. Mirelman, D.; Nuchamowitz, Y.; Stolarsky, T., Comparison of use of enzyme-linked immunosorbent assay-based kits and PCR amplification of rRNA genes for simultaneous detection of Entamoeba histolytica and E. dispar. *Journal of clinical microbiology* **1997,** *35* (9), 2405-7.
78. Buss, S. N.; Leber, A.; Chapin, K.; Fey, P. D.; Bankowski, M. J.; Jones, M. K.; Rogatcheva, M.; Kanack, K. J.; Bourzac, K. M., Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (3), 915-25.
79. Talamas-Lara, D.; Chavez-Munguia, B.; Gonzalez-Robles, A.; Talamas-Rohana, P.; Salazar-Villatoro, L.; Duran-Diaz, A.; Martinez-Palomo, A., Erythrophagocytosis in Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar: a comparative study. *Biomed Res Int* **2014,** *2014*, 626259.
80. Boettner, D. R.; Huston, C. D.; Sullivan, J. A.; Petri, W. A., Jr., Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar utilize externalized phosphatidylserine for recognition and phagocytosis of erythrocytes. *Infect Immun* **2005,** *73* (6), 3422-30.
81. Gonzalez-Ruiz, A.; Haque, R.; Aguirre, A.; Castanon, G.; Hall, A.; Guhl, F.; Ruiz-Palacios, G.; Miles, M. A.; Warhurst, D. C., Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with

invasive Entamoeba histolytica. *J Clin Pathol* **1994,** *47* (3), 236-9.
82. Haque, R.; Neville, L. M.; Hahn, P.; Petri, W. A., Jr., Rapid diagnosis of Entamoeba infection by using Entamoeba and Entamoeba histolytica stool antigen detection kits. *J Clin Microbiol* **1995,** *33* (10), 2558-61.
83. Zengzhu, G.; Bracha, R.; Nuchamowitz, Y.; Cheng-I, W.; Mirelman, D., Analysis by enzyme-linked immunosorbent assay and PCR of human liver abscess aspirates from patients in China for Entamoeba histolytica. *Journal of clinical microbiology* **1999,** *37* (9), 3034-6.
84. Lotter, H.; Jackson, T. F.; Tannich, E., Evaluation of three serological tests for the detection of antiamebic antibodies applied to sera of patients from an area endemic for amebiasis. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)* **1995,** *46* (3), 180-2.
85. Samie, A.; Obi, L. C.; Bessong, P. O.; Stroup, S.; Houpt, E.; Guerrant, R. L., Prevalence and species distribution of E. Histolytica and E. Dispar in the Venda region, Limpopo, South Africa. *Am J Trop Med Hyg* **2006,** *75* (3), 565-71.
86. Petri, W. A., Jr., Pathogenesis of amebiasis. *Curr Opin Microbiol* **2002,** *5* (4), 443-7.
87. Shamsuzzaman, S. M.; Hashiguchi, Y., Thoracic amebiasis. *Clinics in chest medicine* **2002,** *23* (2), 479-92.
88. Lopez-Osuna, M.; Perez-Tamayo, R.; Frenk, P.; Kretschmer, R., [The eosinophil and Entamoeba histolytica. II. Testicular amebic lesions produced in eosinophilic rats]. *Arch Invest Med (Mex)* **1990,** *21 Suppl 1*, 263-5.
89. Lopez-Osuna, M.; Velazquez, J. R.; Kretschmer, R. R., Does the eosinophil have a protective role in amebiasis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1997,** *92 Suppl 2*, 237-40.
90. Schulte, C.; Krebs, B.; Jelinek, T.; Nothdurft, H. D.; von Sonnenburg, F.; Loscher, T., Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis* **2002,** *34* (3), 407-11.
91. Rosenblatt, J. E., Antiparasitic agents. *Mayo Clinic proceedings* **1992,** *67* (3), 276-87.
92. Blessmann, J.; Ali, I. K.; Nu, P. A.; Dinh, B. T.; Viet, T. Q.; Van, A. L.; Clark, C. G.; Tannich, E., Longitudinal study of intestinal Entamoeba histolytica infections in asymptomatic adult carriers. *J Clin Microbiol* **2003,** *41* (10), 4745-50.
93. McAuley, J. B.; Herwaldt, B. L., Diloxanide furoate for treating asymptomatic Entamoeba histolytica cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis* **1992,** *15* 464-468.
94. Bansal, D.; Sehgal, R.; Chawla, Y.; Mahajan, R. C.; Malla, N., In vitro activity of antiamoebic drugs against clinical isolates of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* **2004,** *3*, 27.
95. Upcroft, P.; Upcroft, J. A., Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clinical microbiology reviews* **2001,** *14* (1), 150-64.
96. Gibney, E. J., Amoebic liver abscess. *The British journal of surgery* **1990,** *77* (8), 843-4.
97. de la Rey Nel, J.; Simjee, A. E.; Patel, A., Indications for aspiration of amoebic liver abscess. *S Afr Med J* **1989,** *75* (8), 373-6.
98. Kirchhoff, L. V.; Weiss, L. M.; Wittner, M.; Tanowitz, H. B., Parasitic diseases of the heart. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* **2004,** *9*, 706-23.
99. Quach, J.; St-Pierre, J.; Chadee, K., The future for vaccine development against Entamoeba histolytica. *Hum Vaccin Immunother* **2014,** *10* (6), 1514-21.

# 13. *Balantidium coli*
(Malmsten 1857)

## Introducción

El *Balantidium coli* es el único protozoo ciliado que rutinariamente infecta a los seres humanos. La balantidiasis ocurre en todo el mundo, pero la prevalencia de la infección humana no se conoce. Es endémica en Japón, Nueva Guinea, Micronesia, Islas Seychelles, Tailandia, Sudáfrica, Europa, Centro y Suramérica.[1,6] Se han producido epidemias esporádicas en poblaciones institucionalizadas. El *B. coli* se localiza en el intestino grueso, donde provoca disentería, ocasionando ocasionalmente muertes. Tiene muchos reservorios, incluyendo mamíferos domésticos y salvajes (primates no humanos, conejillos de indias, caballos, ganado, cerdos, jabalíes y ratas).[1] Cuando los pacientes que sufren de VIH se encuentran con *B. coli*, la infección puede localizarse en sitios distintos del tracto gastrointestinal.[7]

## Información histórica

En 1857, Pehr Malmsten describió en detalle los organismos de *B. coli* en dos pacientes de Estocolmo, Suecia, que sufrían de enfermedades diarreicas agudas.[8] Un paciente se recuperó, mientras que el otro sucumbió a la infección. En 1861, Rudolph Leuckart describió este mismo organismo que aisló del intestino de un cerdo.[9] Estos dos aislamientos fueron equiparados por F. Stein y ambos fueron llamados *Balantidium coli*.[9,10] Actualmente todavía existe cierta controversia acerca de si el el organismo asociado al cerdo, *Balantidium suis* y el organismo asociado al hombre, *Balantidium coli*, son la misma especie.

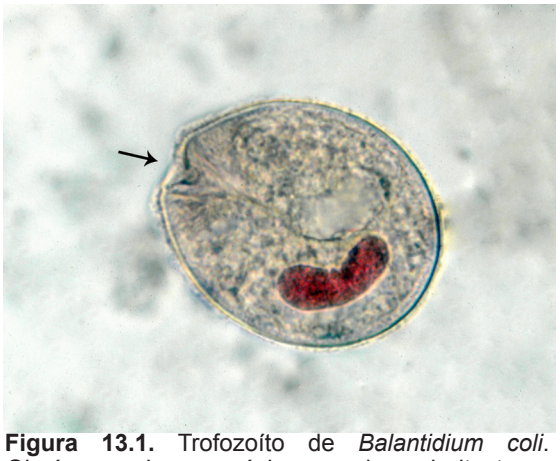


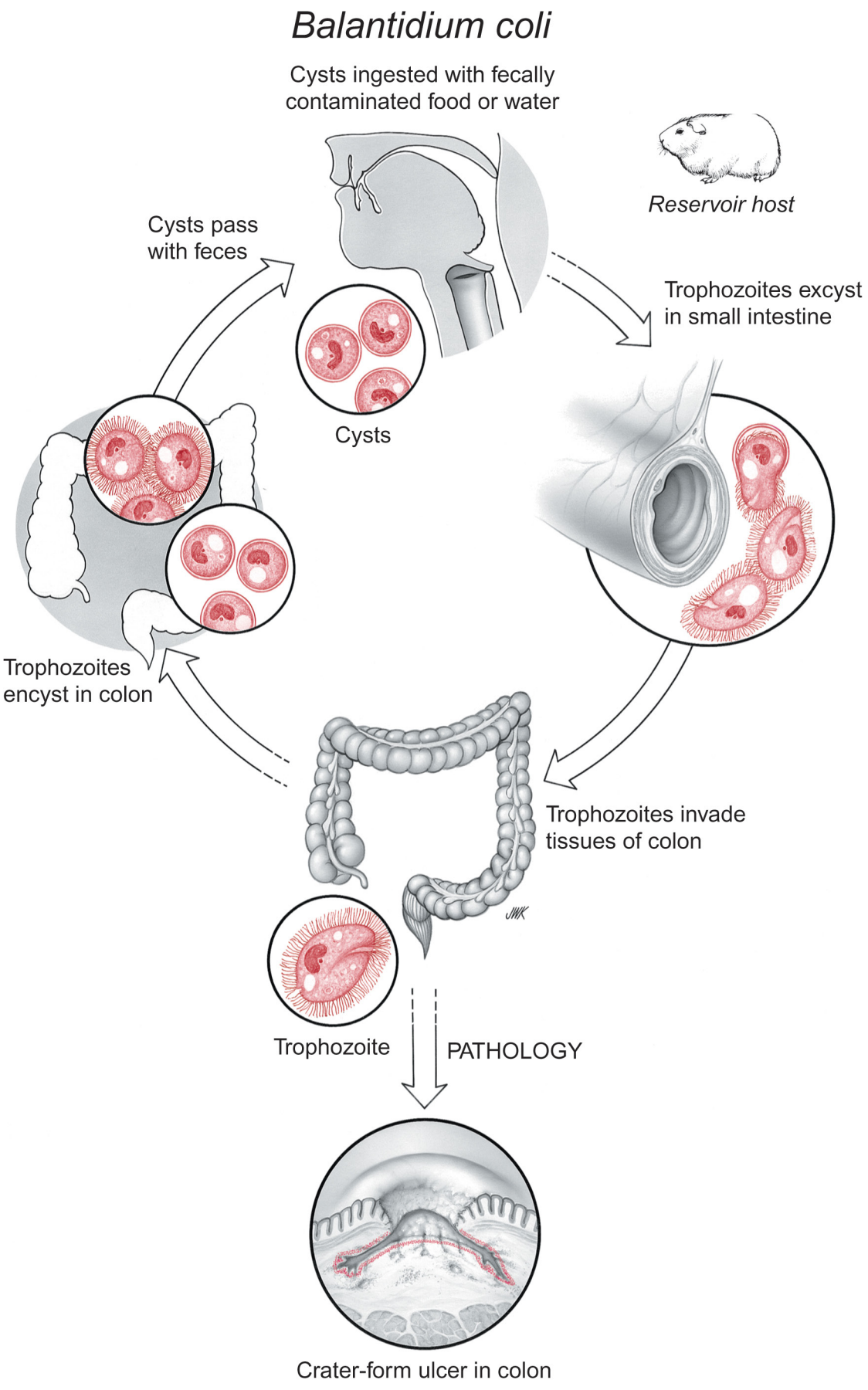
**Figura 13.1.** Trofozoíto de *Balantidium coli*. Obsérvese el macronúcleo grande y el citostoma (flecha). 150 µm.

**Figura 13.2.** Quiste de *Balantidium coli*. Observe macronúcleo. 65 µm.

## Ciclo de vida

Hay dos etapas producidas por *Balantidium coli*; el trofozoíto (Fig. 13.1) y el quiste (Fig. 13.2). La etapa invasora es el trofozoíto. El *B. coli* reside en los tejidos del intestino grueso (Fig. 13.3) en un hábitat similar al de la *Entamoeba histolytica* (Figuras 12.4, 12.6), de la cual debe distinguirse clínicamente. El trofozoíto de *B. coli* ingesta células vivas y provoca ulceraciones en el sitio de la infección. Mientras que el quiste de *Entamoeba histolytica* tiene sólo 10-20 µm de diámetro y suele estar presente en heces blandas, la etapa del quiste de *Balantidium coli* mide 65 µm de diámetro, normalmente sólo se observa en heces formadas.[9]

La infección comienza por la ingestión del quiste, generalmente mediante el consumo de alimentos o agua contaminados. El trofozoíto existe en el intestino delgado luego se traslada al intestino grueso. El sitio preferido


Balantidium coli
Cysts ingested with fecally contaminated food or water
Reservoir host
Cysts pass with feces
Trophozoites excyst in small intestine
Cysts
Trophozoites encyst in colon
Trophozoites invade tissues of colon
Trophozoite
PATHOLOGY
Crater-form ulcer in colon

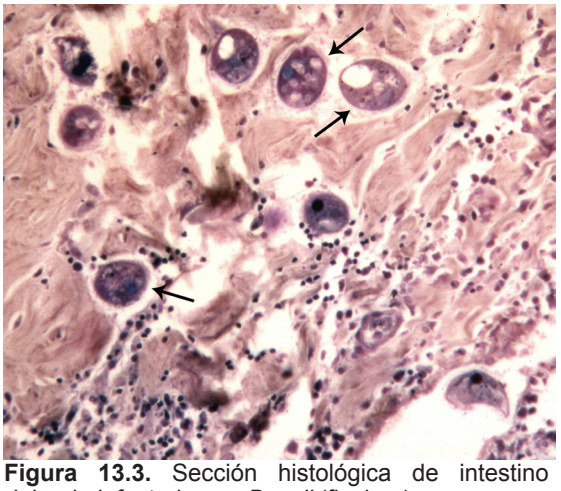


**Figura 13.3.** Sección histológica de intestino delgado infectado con *B. coli* (flechas).

de infección es el epitelio del colon transverso y descendente. El *B. coli* se limita generalmente al intestino, aunque se ha informado de un caso de absceso hepático, así como de infección en los pulmones y el corazón.[6,11,12] El trofozoíto se divide por simple fisión binaria dentro del huésped, pero en cultivo, se comporta como todos los demás ciliados libres, sometidos a la singamia, un tipo especializado de reproducción sexual similar a la conjugación.[13]

Los trofozoítos causan una destrucción extensa del tejido circundante (Fig. 13.3). Durante la infección prolongada, algunos trofozoítos entran en el lumen del colon, donde secretan una capa acelular hialina impermeable que da lugar a la formación de la etapa del quiste. El quiste sale del huésped en la masa fecal y es inmediatamente infeccioso sin la necesidad de un huésped intermedio, lo que permite la transmisión directa de humano a humano. En muchos ambientes ecológicos, los cerdos son los depósitos probables, ya que la infección es más común cuando los cerdos viven en estrecha asociación con hábitats humanos. Se cree que los conejillos de indias albergan al *B. coli* como huésped y han sido fuente de algunas infecciones humanas.[6]

## Patogenesis

El *Balantidium coli* sobrevive en condiciones anaeróbicas y aeróbicas y utiliza los carbohidratos como su principal fuente de energía.[9] El trofozoíto posee una hialuronidasa que se presume facilita la lisis de las células y la disrupción de las células epiteliales mucosas.[14] Las proteasas, muy probablemente de origen lisosómico, liberadas dentro de las vacuolas de los alimentos (fagolisosomas), participan en el proceso de digestión de los restos celulares que entran a través del peristoma (abertura bucal) que se encuentra en el extremo estrecho del trofozoíto.

## Enfermedad Clínica

Las cuatro presentaciones principales que pueden resultar después de la exposición humana al *B. coli* son; la falta de síntomas con el transporte o el aclaramiento, la colitis aguda, la infección crónica y la enfermedad invasiva.[4,12,15,17] Aunque parece que la mayoría de los individuos expuestos permanecerán asintomáticos, una minoría desarrollará una balantidiasis aguda con diarrea acuosa o disentería.[12] Se han descrito fiebres, náuseas, vómitos y astenia (debilidad física o falta de energía) y se han descrito algunas muertes asociadas con perforación intestinal y consecuente sepsis.[16] La infección crónica ha sido estudiada en áreas endémicas y puede ser responsable de los efectos negativos en el crecimiento de los niños infectados.[18] Raramente, el *B. coli* causa enfermedad ulcerativa o granulomatosa en el colon y el apéndice que conduce a la tiflitis (inflamación del ciego) ya la apendicitis.[19] Las personas inmunodeprimidas por malnutrición, de otras causas puede desarrollar enfermedad invasiva con organismos invasores, los pulmones, el tracto urinario, el hígado y el corazón.[6,7, 11,12,20]

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo consiste en identificar el microorganismo (trofozoíto o quiste, ver Fig. 13.1, 13.2) por microscopía en una

muestra de heces o en una sección teñida de tejido de una biopsia de una úlcera identificada por colonoscopia.[21] Se podrían encontrar trofozoítos en heces frescas y acuosas, mientras que sólo la etapa de quiste está presente en las heces formadas. No se dispone de pruebas diagnósticas serológicas o moleculares establecidas.[22] El cultivo tampoco se utiliza rutinariamente para el diagnóstico, por lo que la microscopía en muestras de heces es la única prueba diagnóstica.[22]

## Tratamiento

Aunque hay datos limitados para guiar la terapia, se han utilizado tetraciclina, metronidazol, iodoquinol, paromomicina, nitazoxanida y cloroquina para tratar la balantidiasis.[9,21,23] La cirugía (resección intestinal) es a veces necesaria en casos graves de disentería.

## Prevención y control

Un buen saneamiento y una fuente limpia de agua potable son requisitos previos para controlar la propagación del *B. coli*. La concentración habitual de cloro usada para purificar el agua no es adecuada para destruir la etapa de quiste del *Balantidium coli*.[9] Los cerdos domésticos necesitarían ser limitados de liberar quistes infectantes en aguas que terminen en el suministro de agua municipal, y así para interrumpir la transmisión. Considerando que un alto porcentaje de cerdos en muchas partes del mundo está infectado con *Balantidium coli*, cuando los cerdos comparten el mismo espacio con los seres humanos, como ocurre en muchas partes del mundo menos desarrollado, el riesgo de infección es alto.[24,25]

References


1. Nakauchi, K., The prevalence of Balantidium coli infection in fifty-six mammalian species. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* **1999,** *61* (1), 63-5.
2. Nuti, M.; Comarmond, C.; Dac, C., An endemic focus of balantidiasis in the Seychelles Islands. *In Abstracts of the 10th Internat Congr Trop Med Malaria p* **1980,** *13*
3. Chavalittamrong, B.; Jirapinyo, P., Intestinal parasites in pediatric patients with diarrhoeal diseases in Bangkok. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **1984,** *15* (3), 385-8.
4. Currie, A. R., Human balantidiasis. A case report. *South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* **1990,** *28* (1), 23-5.
5. Clyti, E.; Aznar, C.; Couppie, P.; el Guedj, M.; Carme, B.; Pradinaud, R., [A case of coinfection by Balantidium coli and HIV in French Guiana]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)* **1998,** *91* (4), 309-11.
6. Hindsbo, O.; Nielsen, C. V.; Andreassen, J.; Willingham, A. L.; Bendixen, M.; Nielsen, M. A.; Nielsen, N. O., Age-dependent occurrence of the intestinal ciliate Balantidium coli in pigs at a Danish research farm. *Acta veterinaria Scandinavica* **2000,** *41* (1), 79-83.
7. Vasilakopoulos, A.; Dimarongona, K.; J., Balantidium coli pneumonia in an immunocompromised patient. *Scand Dis* **2003,** *35* 144-146.
8. Malmsten, P. H., Infusorien als intestinal-Tiere beim Menschen. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med Virchow* **1857,** *12* 302-309.
9. Schuster, F. L.; Ramirez-Avila, L., Current world status of Balantidium coli. *Clin Microbiol Rev* **2008,** *21* (4), 626-38.
10. Chistyakova, L. V.; Kostygov, A. Y.; Kornilova, O. A.; Yurchenko, V., Reisolation and redescription of Balantidium duodeni Stein, 1867 (Litostomatea, Trichostomatia). *Parasitol Res* **2014,** *113* (11), 4207-15.
11. Wenger, R., [On differential electro-vectorcardiographic diagnosis of hypertrophy of the right ventricle]. *Atti della Societa italiana di cardiologia* **1967,** *2*, 91-2.

12. Arean, V. M.; Koppisch, E.; J., Balantidiasis: a review and report of cases. *Am* **1956,** *32*, 1089-1117.
13. Martinez-Paloma, A.; Cantellano, M.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections 9th ed. 1998; p 157-177.
14. Tempelis, C. H.; Lysenko, M. G., The production of hyaluronidase by B coli. *Exp Parasitol* **1957,** *6*, 31-36.
15. Young, M. D., Attempts to transmit human Balantidium coli. *Am J Trop Med Hyg* **1950,** *30* (1), 71.
16. Ladas, S. D.; Savva, S.; Frydas, A.; Kaloviduris, A.; Hatzioannou, J.; Raptis, S., Invasive balantidiasis presented as chronic colitis and lung involvement. *Dig Dis Sci* **1989,** *34* (10), 1621-3.
17. Dorfman, S.; Rangel, O.; Bravo, L. G., Balantidiasis: report of a fatal case with appendicular and pulmonary involvement. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1984,** *78* (6), 833-4.
18. Esteban, J. G.; Aguirre, C.; Angles, R.; Ash, L. R.; Mas-Coma, S., Balantidiasis in Aymara children from the northern Bolivian Altiplano. *Am J Trop Med Hyg* **1998,** *59* (6), 922-7.
19. Dodd, L. G., Balantidium coli infestation as a cause of acute appendicitis. *The Journal of infectious diseases* **1991,** *163* (6), 1392.
20. Karuna, T.; Khadanga, S., A rare case of urinary balantidiasis in an elderly renal failure patient. *Trop Parasitol* **2014,** *4* (1), 47-9.
21. Castro, J.; Vazquez-Iglesias, J. L.; Arnal-Monreal, F., Dysentery caused by Balantidium coli--report of two cases. *Endoscopy* **1983,** *15* (4), 272-4.
22. McHardy, I. H.; Wu, M.; Shimizu-Cohen, R.; Couturier, M. R.; Humphries, R. M., Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* **2014,** *52* (3), 712-20.
23. Ochoa, T. J.; White, A. C., Jr., Nitazoxanide for treatment of intestinal parasites in children. *Pediatr Infect Dis J* **2005,** *24* (7), 641-2.
24. Morris, R. G.; Jordan, H. E.; Luce, W. G.; Coburn, T. C.; Maxwell, C. V., Prevalence of gastrointestinal parasitism in Oklahoma swine. *Am J Vet Res* **1984,** *45* (11), 2421-3.
25. Solaymani-Mohammadi, S.; Rezaian, M.; Hooshyar, H.; Mowlavi, G. R.; Babaei, Z.; Anwar, M. A., Intestinal protozoa in wild boars (Sus scrofa) in western Iran. *J Wildl Dis* **2004,** *40* (4), 801-3.

**Carlos Justiniano Rubeiro Chagas, MD (1879-1934)**

Trabajando como médico en el Brasil rural, Chagas determinó que la tasa de mortalidad estacional más reciente no se debía totalmente a la malaria, ya que muchos habían muerto sin parásitos de la malaria demostrable en su torrente sanguíneo. En su lugar, observó que el insecto de la vinchuca (reduvid) tenía tripanosomas en su tracto intestinal e hizo la asociación entre los insectos y la infección en las personas al encontrar tripanosomas en la sangre de una niña infectada. Continuó describiendo muchas de las características clínicas de lo que se conocería como tripanosomiasis americana. La llamó *Trypanosoma cruzi*, después de su amigo y mentor, Oswaldo Cruz. Chagas continuó descubriendo a *Pneumocystis carinii* (renombrado *Pneumocystis jirovecii*) una taimada infección fúngica que devastó a los pacientes de VIH/SIDA al comienzo de la epidemia de SIDA.

## 14. Protozoarios de menor importancia médica

### *Babesia spp*.

El *Babesia spp*. comprende un grupo de protozoos intracelulares genéticamente relacionados que infectan los glóbulos rojos.[1] Están estrechamente relacionados con las malarias, pertenecientes al filo Apicomplexa. Los *Babesia spp.* están relacionados con infecciones con vectores transmitidas por la picadura de garrapatas. La babesiosis en los seres humanos puede manifestarse como una fiebre leve o progresar a una enfermedad grave que amenaza la vida. Hay más de 100 especies que infectan a numerosos huéspedes, pero muy pocos son responsables de la mayoría de las infecciones humanas. Se trata de una enfermedad que no sólo afecta a la salud humana, sino también al ganado doméstico. A modo de ejemplo, la *Babesia bigemina* ocasionalmente infecta a los seres humanos, pero infecta principalmente a las vacas, causando pérdidas económicas extensas dondequiera que sea endémica. El *B. microti* es la especie más común que infecta roedores y humanos en los Estados Unidos.[2] Un número de especies infecta perros así como gatos que en algunos casos puede ser responsables de infección humana, y algunos casos humanos han sido reportados.[3,4] La aparición de babesiosis en los seres humanos se consideró una rareza, sin embargo, 139 casos fueron reportados en el Estado de Nueva York entre 1982 y 1993.[5] Actualmente la babesiosis es tan prevalente en algunas áreas como la enfermedad de Lyme, y por lo tanto ahora se clasifica como una infección emergente por los Centers for Disease Control and Prevention.[6]

El *B. divergens* es la especie más frecuente en Europa y también se considera una infección emergente en esa región del mundo[7]. Muchas especies se superponen en su distribución geográfica, pero la mayoría tiene nichos ecológicos discretos en gran medida determinados por su restricción a sólo ciertas especies de garrapatas.

#### Información histórica

En 1888, el patólogo rumano Victor Babes, de quien viene el nombre del género, identificó a estos microorganismos intraeritrocitarios como causantes de hemoglobulinuria febril en el ganado.[8] Theobald Smith y Frederick L. Kilbourne, en 1893, demostraron que las garrapatas eran los vectores de *Babesia bigemina*, la causa de la fiebre del ganado de Texas en el Suroeste de los Estados Unidos, haciendo que este agente infeccioso sea el primero que se muestre transmitido por la mordedura de un artrópodo.[9] Sus hallazgos inspiraron a otros a buscar enfermedades adicionales transmitidas por vectores. Poco después, los mosquitos vectores del virus de la fiebre amarilla y *Plasmodium spp*. fueron descritos. Los *Babesia spp*. no fueron reconocidos como patógenos humanos hasta 1957, cuando se publicó un informe de caso sobre *Babesia divergens* como agente infeccioso en un ganadero con esplenectomía[10]. En 1969 se identificó un caso de babesiosis en un individuo inmunocompetente que vivía en Nantucket, una pequeña isla en las costas de Massachusettes en los Estados Unidos.[11] Después de informar otros casos adicionales, se conoció en algunas áreas como “fiebre de Nantucket” .[6]

#### Ciclo de vida

La parte sexual del ciclo de vida tiene lugar en la garrapata. La infección comienza por la introducción de esporozoítos contenidos en las secreciones salivales de la garrapata larvaria. *Ixodes scapularis* es el vector de *B. microti* en muchas partes de los Estados Unidos (el mismo que transmite la enfermedad de Lyme), y *Ixodes ricinus* es el principal vector de *B. divergens* en Europa. Debido a que *Babesia spp*. infecta las células rojas, las

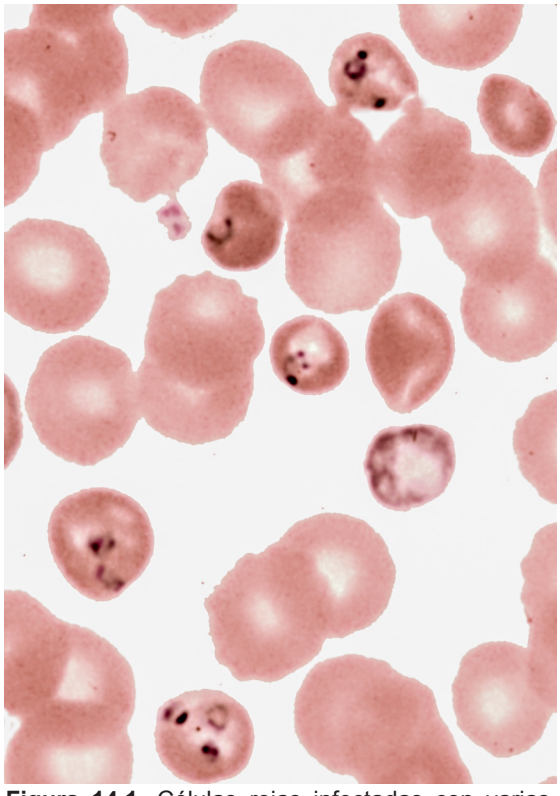


**Figura 14.1.** Células rojas infectadas con varias etapas de Babesia microti.

infecciones también pueden ser adquiridas mediante transfusión sanguínea.[12] Los esporozoítos se unen a los glicosaminoglicanos y las sialoglicoproteínas en los eritrocitos y entran en estas células (Fig. 14.1) al inducir una deformación en la membrana, creando una vacuola parasitófora.[13,16] Allí crece y se desarrolla, madurando en merozoítos que luego se dividen. Simultáneamente, la vacuola parasitófora se rompe, dejando al organismo bañado en el citosol rojo disperso. Se infiere por su nicho ecológico que la babesia ingiere y utiliza la hemoglobina como fuente nutricional. En contraste con el plasmodium, la babesia no descarga haemazoin dentro de los glóbulos rojos. La reproducción es por esquizogonía. La salida de los glóbulos rojos resulta en la rotura de los eritrocitos del huésped. Los niveles de glóbulos rojos parasitados suelen estar en el rango de 1-10%, pero pueden ser tan altos como 80%, a veces sin consecuencias patológicas.[17,19]

El ciclo sexual tiene lugar en la garrapata donde los gametocitos se separan en gametos. Los gametos migran a la hemolinfa donde, dos semanas después de la ingestión de los organismos, se desarrollan los oocinetos. Los oocinetos migran a las glándulas salivales de las garrapatas, lo que finalmente conduce a esporozoítos haploides infecciosos.[6] Las garrapatas larvales permanecen infectadas durante los meses de invierno. Después de desarrollarse a la etapa de ninfa, pueden transmitir la infección a otro huésped (ratón, bovino, perro o humano).[20]

## Enfermedad Clínica

Por lo general, después de un inicio gradual de síntomas inespecíficos los pacientes experimentan fiebre alta. En los Estados Unidos, las personas infectadas suelen presentar síntomas de dos maneras. Los individuos inmunocompetentes desarrollan una enfermedad autolimitada de duración leve, que dura de dos a cuatro semanas.[21,23]La enfermedad autolimitada en los pacientes inmunocompetentes suele ser leve y es probable que a menudo pase desapercibida sin una visita a un médico. La segunda presentación es en la persona inmunocomprometida. Los que son asplénicos, infectados por el VIH, tienen cáncer, o bajo medicamentos inmunosupresores pueden tener un curso más fulminante. Los pacientes con mialgias generalizadas a menudo experimentan fiebre, malestar, cefalea y ocasionalmente bradicardia con linfopenia.[24] La gravedad parece estar dictada por el estado inmunitario del paciente, con tasas de mortalidad superiores al 20% en algunas poblaciones inmunosuprimidas.[19] Los pacientes sin bazo están en mayor riesgo de morir por babesiosis.[25,28] Los pacientes también pueden estar coinfectados con otros patógenos transmitidos por garrapatas, como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia* (ehrlichiosis), lo que complica el cuadro clínico.[29,34] En Europa, la infección debida a *B. divergens* suele ser más severa[22,23.]

La hemólisis intravascular y la hemaglobinuria son comunes y pueden necesitar transfusión de sangre entera como procedimiento de emergencia.

En la infección humana con *B. microti*, la proporción de células T CD4 + a células T CD8 + disminuye durante la infección, mientras que las células asesinas naturales (NK), IFN-γ, TNF, IL-2 e IL-6 aumentan. Estos resultados indican que las células NK pueden ser importantes en la modulación de la infección.[35] Las células B también pueden ser importantes, ya que se han desarrollado infecciones graves en pacientes con terapias que agotan las células B, como el anticuerpo monoclonal rituximab.[36] Los pacientes con VIH/SIDA pueden desarrollar una infección crónica a largo plazo a pesar del tratamiento específico para la babesiosis.[37]

## Diagnóstico

El diagnóstico se realiza típicamente mediante el examen de frotis de sangre fina con mancha de Wright o Giemsa.[38,39] Se pueden observar anillos intra-eritrocíticos y extracelulares y rara vez se puede visualizar el hallazgo patognomónico de tetrads de merozoítos que aparecen como "Cruz de Malta" en un frotis fino de sangre.[40] La PCR es sensible y específica para el diagnóstico de babesiosis[41]. Se ha desarrollado una prueba basada en ELISA tanto para IgM como para IgG para *B. microti*, pero esta prueba no detectará anticuerpos contra otras *Babesia spp.*[6,42]

## Tratamiento

La terapia combinada con atovaquona/azitromicina es el tratamiento de elección para la mayoría de casos leves a moderados en pacientes inmunocompetentes, mientras que la combinación de clindamicina/quinina se recomienda en casos graves o en pacientes inmunocomprometidos.[6,43] En algunos individuos pueden persistir incluso después de recibir terapia combinada con clindamicina y quinina.[44] La transfusión de intercambio se emplea a veces cuando los pacientes tienen niveles de parasitemia> 10%, están multisistema comprometidos o están infectados con *B. divergens*.[23]

## Prevención y control

Ya que el *Babesia spp*. infecta una serie de reservorios de especies huésped, algunas domésticas y otras silvestres, evitar ambientes en los que la infección ocurre a menudo es difícil o indeseable. La prevención a nivel individual incluye la comprobación de la existencia de garrapatas en estadio ninfa (nota: esta etapa de ixodes es bastante difícil de ver) al final de cada viaje por un área boscosa, y tomar precauciones para cubrir con calcetines la parte inferior de los pantalones. Esta recomendación es particularmente importante para las personas que viven en las regiones del noreste de los Estados Unidos, donde se ha demostrado que la prevalencia de *Borrelia burgdorferi* en algunas poblaciones de garrapatas de Ixodes es tan alta como un 50%. DEET rociado en la parte inferior de los pantalones también puede ayudar. No hay vacunas contra la babesia para los seres humanos, pero las utilizadas en el ganado están en desarrollo[45]. Quemar el sotobosque en regiones boscosas, infestadas con garrapatas, puede resultar útil para controlar ecológicamente la infección en las garrapatas.[46]

**Figura 14.2.** Ooquiste no esporulado de *C. belli*. 20 µm.

**Figura 14.3.** Ooquistes esporulados de *C. belli*. 20 µm.

## *Cystoisospora belli* (Anteriormente conocido como *Isospora belli*)

(Wenyon 1923)

*Cystoisospora belli* es una infección rara en individuos inmunocompetentes, pero en los últimos años se ha convertido en una grave enfermedad diarreica en pacientes que sufren de VIH/SIDA, y en otros individuos inmunodeprimidos.[48,49]

### Ciclo de vida

La infección se inicia por la ingestión del ooquiste esporulado infeccioso en alimentos o bebidas contaminados fecalmente. Los ooquistes requieren un período de 1-2 días fuera del huésped para sufrir esporulación y convertirse en infecciosa para un nuevo huésped. Se cree que la transmisión directa de persona a persona no ocurre.[50,51] El ooquiste (Figuras 14.2, 14.3) mide aproximadamente 25 µm por 15 µm. Cuatro esporozoítos residen dentro de cada uno de los dos esporocistos contenidos por el ooquiste. La digestión de la pared del quiste provoca la liberación de los esporozoítos en el lumen del intestino delgado, y allí entran en las células epiteliales columnares. Sigue la reproducción asexual, lo que conduce a un mayor número de merones y zoítos. La infección por *C. belli* en humanos es similar a la fase sexual de *Toxoplasma gondii* en el gato. Ocasionalmente, los gametocitos pueden desarrollarse, dando como resultado la producción de un ooquiste. Los eventos moleculares que controlan la formación de ooquistes aún no han sido aclarados. Los ooquistes son pasados a la masa fecal no esporulada y no son infecciosos. Los ooquistes requieren 1-2 días para esporular después de alcanzar el ambiente externo. En pacientes con VIH/SIDA, *C. belli* puede invadir y reproducirse en otros órganos, como la vesícula biliar, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.[52,54]

### Patogenesis

*C. belli* provoca una diarrea prolongada y secretora en pacientes con SIDA con un recuento de células T CD4 + deprimido. En pacientes que sufren de otras variedades de inmunosupresión, la enfermedad se asemeja a la inducida por *Cryptosporidium.*[55,58] En la mayoría de las poblaciones de pacientes inmunocompetentes, la infección es subclínica o la diarrea es transitoria. Se ha reportado malabsorción de grasas en pacientes inmunocomprometidos.[59]

### Enfermedad Clínica

Los pacientes infectados con *Cystoisospora belli* pueden experimentar fiebre, cólicos abdominales, diarrea, malestar y pérdida de peso. Los pacientes con VIH/SIDA pueden presentarse con una enfermedad grave, incluyendo diarrea acuosa no sanguinolenta, síndrome de malabsorción con esteatorrea, heces olorosas, vómitos y deshidratación.[60] Los pacientes pueden morir de emaciación asociada con pérdida prolongada de peso y desequilibrio electrolítico.[61] Por lo general, los síntomas se resuelven con tratamiento específico de la infección o reconstitución del sistema inmunológico con terapia antirretro-

viral altamente activa (HAART).

Diagnóstico

El *C. belli*, junto con *Dientamoeba fragilis* y *Sarcocystis spp*., es uno de los pocos patógenos protozoarios que causa la eosinofilia en la sangre periférica.[62,64] Esto puede ser una pista para considerar este patógeno en el diagnóstico diferencial de un paciente con diarrea. La identificación de los ooquistes no esporulados por microscopía es la prueba diagnóstica definitiva de elección. Los ooquistes se pueden visualizar con tinción acidofásica modificada y mostrar autofluorescencia cuando se iluminan con una luz ultravioleta en el rango de longitud de onda de 330-380 nm.[49] A veces, se requieren aspirados duodenales para hacer el diagnóstico y la biopsia del tejido intestinal delgado en infecciones agudas a menudo revela los parásitos intracelulares.

Tratamiento

El -sulfametoxazol es la terapia de elección. Su uso para la profilaxis en la población infectada con VIH junto con HAART ha disminuido efectivamente la incidencia de este patógeno en muchas partes del mundo.[65] La pirimetamina es una terapia alternativa para la infección en adultos y la ciprofloxacina es un agente de segunda línea que es menos efectivo aunque asociada con algunos fracasos, la nitazoxanida es otra opción con cierto grado de eficacia en el tratamiento del *C. belli*.[67,68]

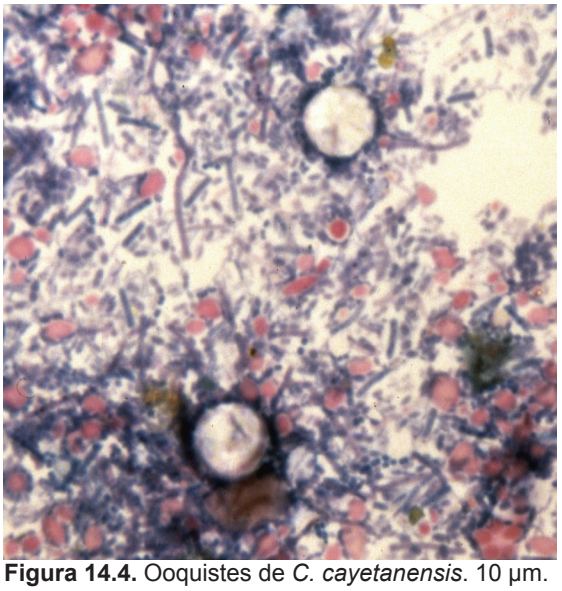


**Figura 14.4.** Ooquistes de *C. cayetanensis*. 10 µm.

Prevención y control

Evitar la contaminación fecal de los alimentos, y la eliminación adecuada de las heces humanas es la mejor manera de prevenir la infección. En muchas áreas del mundo, estas recomendaciones son difíciles o imposibles de cumplir.

### *Cyclospora cayetanensis*

La *Cyclospora cayetanensis* causa diarrea acuosa en los seres humanos y se adquiere a partir de alimentos y agua contaminados.[69,71] Aunque en un momento esta infección era prácticamente desconocida, se ha reconocido como una causa importante de diarrea en todo el mundo incluyendo los Estados Unidos donde se producen aproximadamente 15.000 casos por año, algunos requirinedo hospitalización.[72,73] En algunas poblaciones, particularmente en las regiones tropicales de Perú, Brasil y Haití, es endémica, causando una enfermedad más leve en niños y adultos, pero una enfermedad más grave en individuos inmunocomprometidos, por ejemplo aquéllos con VIH/SIDA.[74,75]

En las regiones del mundo donde esta enfermedad es endémica, las epidemias tienden a ser estacionales, y en estudios realizados en Guatemala coincidió con la cosecha de primavera de frambuesas.[76,78] En los Estados Unidos la mayoría de los casos se observan en viajeros que regresan o después de la ingestión de contaminantes importados Alimentos como frambuesas, albahaca, guisantes blancos y lechuga mesclun.[79,81] Varios brotes en los Estados Unidos han sido causados por la ingestión de frambuesas importadas, fecal-

mente contaminadas, que pudieron venir de Guatemala.[82,84]

El ciclo de vida se puede completar en una sola especie huésped, pero se sabe poco sobre los detalles del ciclo de vida o el papel de los huéspedes del reservorio en el mantenimiento de la infección en el medio ambiente.[85,87] Estudios de levantamiento de heces de múltiples animales han informado de la presencia de los ooquistes de *Cyclospora* en numerosas especies animales sugiriendo un papel en el mantenimiento de este organismo en el medio ambiente, mientras que otros informan no detectar ooquistes y múltiples intentos infructuosos de infectar múltiples tipos de animales.[88]

## Información histórica

En 1979, Bailey Ashford describió varios casos de diarrea en Papúa, Nueva Guinea con un coccidiano detectado en las heces.[89] En 1986, Rosemary Soave informó de varios casos de diarrea en viajeros que pudieron ser contagiados por un patógeno coccidiario[90]. En 1991, Ynes R. Ortega caracterizó a este organismo como una nueva especie coccidiaria y nombró a este organismo, *C. cayetanensis*, en homenaje a su alma mater, la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, Perú.[91]

## Ciclo de vida

Los ooquistes no esporulados son liberados en el ambiente por un huésped infectado. Se requiere un período de 1-2 semanas antes que los oocistos se esporulen y se vuelvan infecciosos. La ingestión de un ooquiste esporulado comienza la siguiente ronda de infección (Fig. 14.4). La excistación de esporozoítos ocurre en el intestino delgado donde se unen a las células epiteliales. Una etapa asexual inicial se divide, luego se desarrolla en la etapa sexual, dando como resultado la producción de oocistos no esporulados que luego son arrojados al ambiente.[88]

## Enfermedad Clínica

La presentación clínica y la frecuencia de los individuos infectados asintomáticos varía en diferentes partes del mundo donde *C. cayetanensis* es endémica. En general, las infecciones tienden a disminuir en gravedad y duración después de exposiciones repetidas.[92] Después de la infección inicial, se produce una diarrea acuosa con 5-15 evacuaciones intestinales al día durante una semana o dos, dependiendo del número inicial de ooquistes ingeridos. En algunos casos, el inicio de los síntomas puede ser de hasta 2 meses después de la exposición.[93] En las personas inmunocompetentes, los síntomas pueden durar hasta 2-3 semanas.[94] En las personas con VIH/SIDA, la diarrea puede ser prolongada.[95] Náuseas, vómitos, anorexia y cólicos abdominales son síntomas frecuentes durante la fase aguda de la infección.[86] Se han registrado presentaciones menos comunes, como la enfermedad biliar. Las complicaciones inmunodeprimidas post-infecciosas como el síndrome de Guillian Barre y la artritis reactiva.[96,97]

## Diagnóstico

El diagnóstico puede realizarse mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), o mediante la identificación microscópica de ooquistes en muestras de heces (Fig. 14.4). Los ooquistes de *C. cayetanensis* pueden observarse sin tinción, pero el uso de técnicas modificadas de tinción rápida con ácido, puede mejorar la sensibilidad hasta aproximadamente en un 30%.[95] La PCR introdujo inicialmente para monitorizar los alimentos. Actualmente, las pruebas moleculares están en uso clínicamente y ahora se incluyen en paneles fecales de NAAT, como el panel BioFire Film Array GI.[98, 99]

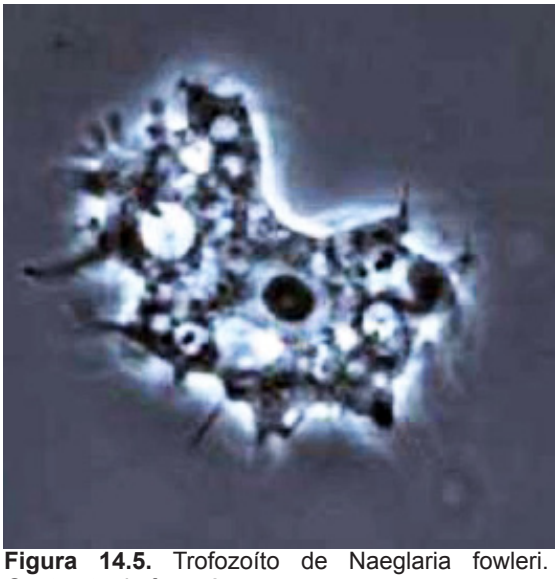


**Figura 14.5.** Trofozoíto de Naeglaria fowleri. Contraste de fase. 25 µm.

Tratamiento, control y prevención

El fármaco de elección para el tratamiento de la infección por *C. cayetanensis* es el trimetoprim- sulfametoxazol.[100,101] La ciprofloxacina es una alternativa para los pacientes con alergias a las sulfas, pero esta opción puede dar lugar a tasas de curación más bajas.[102] La nitazoxanida también puede ser una opción para el tratamiento.[103]

La fuente de infección es típicamente alimentos contaminados fecalmente, por lo que la prevención y el control a nivel de la comunidad es posible empleando buenas prácticas de salud pública, especialmente en los entornos agrícolas.

## *Naegleria fowleri* y *Acanthamoeba spp.* (Culbertson 1970)

Varios grupos de amebas de vida libre causan enfermedad grave en los seres humanos; *Naegleria fowleri*, varias especies de Acanthamoeba (*A. astronyxis, A. culbertsoni, A. castellanii, A. polyphaga, A. rhysodes* y *A. hatchetti)* y *Balamuthia mandrillaris*.[104] Todas estas especies son de distribución mundial y han sido aisladas de todo tipo de hábitats y suelos de agua dulce. *N. fowleri* es termófilo, prosperando en entornos de agua dulce permanentes, tales como aguas termales, piscinas climatizadas y bañeras de hidromasaje.

### *Naegleria fowleri*

*N. fowleri*, comúnmente conocida como la ameba come cerebros, es una robusta termofílica ameba, de vida libre, encontrada en todo el mundo en agua dulce caliente.[105] El trofozoíto (Fig. 14.5) mide 20-30 µm de diámetro, mientras que su quiste es más pequeño, midiendo 8- 10 µm de diámetro. *N. fowleri* se encontró en abundancia en las termas construidas por una legión romana en lo que ahora es Bath, Inglaterra.[106] Su descubrimiento allí causó que el spa fuera temporalmente cerrado, y la excavación arqueológica resultante a través de los sedimentos que se habían acumulado sobre el siglos dieron lugar a fascinantes visiones de las vidas de este antiguo ejército durante su ocupación de esa región.

Enfermedad Clínica

*N. fowleri* causa una infección grave, a menudo mortal, fulminante en el sistema nervioso central, denominada meningoencefalitis amebiana primaria (PAM).[107,108] Se han producido casos de PAM en los Estados Unidos, Europa, Australia, América del Sur y Centroamérica, y el sudeste asiático.

La infección se adquiere típicamente nadando o bañándose en agua por encima de 37 °C. Se supone que este ambiente inusual da lugar a la selección de una abundancia de organismos tolerantes térmicamente, incluyendo *N. fowleri*.[109] El buceo o la actividad de salpicadura lúdica puede forzar el agua caliente que contiene los trofozoítos en la nariz y a través de la placa cribiforme. *N. fowleri* invade y migra a lo largo de la base del cerebro, y luego penetra profundamente en la corteza produciendo una reacción inflamatoria aguda con extensas áreas de lisis. Las amebas se abren paso a través del tejido, probable-

mente ayudadas por una proteína formadora de poros similar a la de *Entamoeba histolytica*.[110] Los síntomas incluyen dolor de cabeza frontal intenso, vómitos, confusión, fiebre y coma, seguidos por la muerte[111].

### Diagnóstico

Los trofozoítos móviles de *N. fowleri* pueden a veces aislarse del líquido cefalorraquídeo y visualizarse con microscopía. En este caso, el líquido debe ser concentrado, un frotis hecho, mancha de Giemsa o de Wright, y examinado microscópicamente. Se han introducido un ensayo inmunofluorescente, técnicas de cultivo y PCR multiplex para mejorar la sensibilidad de la detección.[112,113] La biopsia es otra opción que puede revelar organismos. Sin embargo, el diagnóstico puede ser retrasado por el hecho de que el PAM se asemeja a los síntomas de la meningitis, una entidad clínica más común. Dado que la muerte a menudo se produce dentro de los cinco días después de la adquisición de PAM, un diagnóstico rápido es esencial. *N. fowleri* puede ser sospechado en cualquier adulto joven sano, con una historia reciente de contacto con agua caliente. Se han desarrollado sondas de ADN específicas para *N. fowleri* para su detección en muestras de agua.[114]

### Tratamiento y Prevención

La anfotericina B fue el agente terapéutico inicial utilizado para tratar a los pacientes, pero la mortalidad permaneció superior al 95% a pesar de su administración.[115] En 2013, dos niños pequeños en los Estados Unidos fueron tratados con miltefosina añadido a su régimen de tratamiento y ambos sobrevivieron.[116,117]

*N. fowleri* es omnipresente en la distribución. Un estudio realizado en Oklahoma mostró que el número de especies de amebas patógenas de vida libre variaba a lo largo de las estaciones y que eran más prevalentes en fuentes de agua naturales (es decir, lagos y embalses) en la primavera y el otoño. Esto sugiere que los organismos se encuentran normalmente en situaciones bénticas y sólo obtienen acceso a la profundidad durante los períodos de agua agitada del lago. [118] Existen ciertos comportamientos tales como inhalaciones y abluciones religiosas donde el agua caliente que potencialmente contiene estas amebas son forzadas a introducirse por la nariz. Las modificaciones de estos comportamientos o sólo el uso de agua que no contenga estas amebas podrían reducir ciertos riesgos.

Debido a la rareza de esta enfermedad, la mayoría de las situaciones que conducen a la infección deben ser clasificadas como incidentes de mala suerte, especialmente cuando se considera el número de visitas a las tinas calientes, spas y aguas termales naturales y el número de horas de usuario dedicado a relajarse en ellos.

## *Acanthamoeba* spp.

### Enfermedad Clínica

La *Acanthamoeba* es una ameba de vida libre que se asocia tanto con queratitis como con encefalitis amebiana granulomatosa (GAE). Las infecciones con *Acanthamoeba spp*. ocurren con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquéllos con VIH/SIDA, pero en el caso de queratitis debida a soluciones de lentes de contacto contaminadas pueden infectarse individuos inmunocompetentes.[119,120] Tanto el creciente número de individuos inmunocomprometidos como el aumento de portadores de lentes de contacto están contribuyendo al aumento de los casos humanos.[121]

La *Acanthamoeba* tiene tanto un trofozoíto como un quiste. Tanto el trofozoíto como el quiste tienen aproximadamente 13-23 mm de diámetro.[122] La vía de infección de la *Acan-*

*thamoeba spp*. es más probable a través de los pulmones o la piel, lo que resulta en múltiples focos de infección.[123] Es probable que con la naturaleza omnipresente de este organismo casi todos los seres humanos se encuentran con este organismo en algún momento de su vida, y la enfermedad se debe un tipo particular de exposición o debido a una característica particular de susceptibilidad del huésped.[124] Las *Acanthamoeba spp.* tienen la capacidad de invadir el sistema nervioso central.[125] En el cerebro se desarrolla lentamente una enfermedad granulomatosa ulcerativa, caracterizada por diplopía, cefalea frontal, convulsiones y ocasionalmente muerte. Los pacientes con VIH/SIDA pueden experimentar infección diseminada.[119,126]

La queratitis ulcerosa del ojo causada por *Acanthamoeba spp*. se produce principalmente en aquéllos que usan lentes de contacto que se lavan rutinariamente en agua del grifo sin filtrar.[127] Esto ahora se considera una situación rara, principalmente debido a programas de educación de salud pública y la disponibilidad de soluciones estériles de limpieza de lentes. La infección comienza con la exquistación del trofozoíto bajo la lente de contacto después de que se aplique al ojo. Las amebas invaden la córnea y comienzan a erosionar la superficie, creando la sensación de ardor y una consistencia percibida "arenosa" bajo el párpado cuando el ojo está cerrado. Se desarrolla una lesión que aumenta el anillo, afectando la visión. La ceguera parcial o total puede ocurrir si no se trata.

### Diagnóstico

El diagnóstico definitivo depende de la identificación microscópica de las amebas en el tejido de la biopsia, el LCR o las secreciones lacrimales o mediante el uso de la PCR.[128] Se dispone de un método de tinción confiable empleando el reactivo de tinción de Field.[129] Esta prueba es rápida, toma sólo 20 minutos para llevar a cabo, y es también un complemento valioso para las encuestas de campo.

### Tratamiento y Prevención

Aunque se han utilizado diferentes tratamientos tanto para la queratitis como para la GAE, la elección del mejor tratamiento es problemática, debido a la falta de experiencia clínica y a la ausencia de ensayos controlados que evalúen las terapias.[122,132] Pocos pacientes con GAE sobreviven, independientemente del tratamiento, particularmente aquéllos que sufren de VIH/SIDA. La queratitis también es difícil de tratar, pero algunos fármacos son prometedores, particularmente el miconazol tópico, la propamidina y la neosporina.[130] La prevención de la queratitis es simple y sencilla: utilice únicamente soluciones estériles de limpieza de lentes de contacto. Estos productos se obtienen fácilmente en cualquier farmacia sin necesidad de prescripción médica. Por el contrario, el VIH/SIDA predispone a los individuos a las vías de entrada por vía tópica o inhalatoria, y como las *acanthamoebae* se encuentran en innumerables escenarios ecológicos, es casi imposible aconsejar un método para evitar el contacto con este grupo omnipresente de organismos.

## *Balamuthia mandrillaris*

### Enfermedad Clínica

La *Balamuthia mandrillaris* es otra ameba libre que puede causar encefalitis amebiana granulomatosa (GAE). Fue descubierto en 1986 en el cerebro de un mandril, un mono del Viejo Mundo que murió de encefalitis en el San Diego Wildlife Park.[131] Su nombre se derivó del fallecido parasitólogo William Balamuth y del mandril en el cual fue identificado por primera vez.[132] La *B. mandrillaris* se encuentra en el suelo y la vía de infección inicial es probable a través de la piel, pero también puede ocurrir inhalación, lo que da lugar a una infección localizada inicial con el

potencial de diseminación al cerebro.[133] La encefalitis de *B. mandrillaris* puede ocurrir en individuos inmunocompetentes. Como acanthamoeba, la *B. mandrillaris* tiene tanto un trofozoíto (15-60 mm de diámetro) como un estadio de quiste latente (13-30 mm de diámetro).[132] Las investigaciones actuales apoyan un papel para la diseminación hematógena desde un sitio inicial de infección a sitios distales tales como los riñones, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el páncreas, la tiroides y el cerebro. La *B. mandrillaris* parece entrar en el cerebro a través del plexo coroideo.[134] GAE puede entonces desarrollarse. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente nódulos indoloros y cambios en la piel en el sitio de entrada, seguidos por síntomas meníngeos, como fiebre, rigidez del cuello y cefalea que pueden progresar hasta manifestaciones encefálicas graves con habla incomprensible.[135] La *B. mandrillaris* no es una infección limitada a los trópicos, ya que un gran número de casos han sido diagnosticados en los Estados Unidos.

## Diagnóstico

Aunque la *B. mandrillaris* puede ser vista en muestras de biopsia de las lesiones cutáneas o de sitios distales como el cerebro, se requiere conocimiento experto para reconocer las características morfológicas de este patógeno. La identificación de una ameba

**Figura 14.6.** *Blastocystis hominis*. 6 µm.

**Figura 14.7.** *Dientamoeba fragilis*. Observe los dos núcleos. 10 µm

observada en la evaluación microscópica puede ser confirmada tanto con la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) como mediante el uso de anticuerpos inmunofluorescentes específicos para *B. mandrillaris*.[136] La secuencia de ADN de este organismo es ahora conocida.[137] Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ofrecen asistencia de diagnóstico.

## Tratamiento y Prevención

Esta enfermedad se ha asociado con una mortalidad muy alta una vez que hay implicación del cerebro y GAE se manifiesta. Los intentos iniciales de tratar a los pacientes con anfotericina se asociaron con el deterioro del paciente, pero el uso de regímenes con múltiples fármacos que contienen 4-5 agentes como anfotericina, fluconazol, albendazol y miltefosina ha dado como resultado que algunos pacientes sobreviven y se portan bien a pesar del inicio del tratamiento después del inicio de GAE. Otros medicamentos como voriconazol, flucitosina, pentamidina, azitromicina, claritromicina, trimetoprimsulfametoxazol y sulfadiazina pueden tener un papel en el tratamiento de este patógeno.[136]

Con el número limitado de casos vistos y sin factores fácilmente identificables de susceptibilidad del huésped en la mayoría de los casos, el asesoramiento para la prevención es actualmente limitado.

### *Blastocystis hominis*

El *hominis* es un protozoario anaeróbico de dudoso estado taxonómico.[138] El *B. hominis* ha sido descrito en detalle a nivel de microscopio electrónico, y este estudio sólo reconoció dos etapas; la etapa vacuolar (Fig. 14.6) y el quiste.[139] Otros investigadores han descrito cuatro formas principales, mientras que en realidad la extensa variación en las formas es sólo un aspecto más de este organismo que hace que el estudio de su biología sea un desafío.[140] La división es una fisión binaria. No se ha documentado ningún aspecto sexual a su ciclo de vida. Se supone que la vía fecal-oral es la forma en que el *B. hominis* infecta, y la etapa quística puede ser importante en la transmisión. El quiste es pequeño, de 2 a 5 mm de diámetro, y está protegido por una pared de quistes de múltiples capas.[141] Se puede desarrollar en cultivo axénico, permitiendo estudios sobre sus propiedades bioquímicas, genéticas y propiedades biológicas.[142,143]

*B. hominis* es un hallazgo muy común en el examen de rutina de heces en todo el mundo, incluso en individuos asintomáticos.[144] Este organismo también se encuentra frecuentemente con otros patógenos más definidos clínicamente, y este hecho por sí solo ha decidido su estatus como patógeno, basado en su epidemiología, casi imposible. No obstante, se asocia frecuentemente con síntomas gastrointestinales (GI). Se han descrito varios casos que desafían cualquier interpretación distinta de la enfermedad causada por *B. hominis*, basada en un hallazgo extensivo de laboratorio de presión negativa con respecto a todos los otros patógenos conocidos del tracto gastrointestinal. En un caso, se informó gastroenteritis acompañada de diarrea e hipoalbuminemia en ausencia completa de todos los otros patógenos.[145]

Muchas cepas genéticamente distintas de *B. hominis* se han caracterizado, por lo que es posible que algunas variantes sean patógenas, mientras que otras no.[146,147] Esto podría explicar el alto grado de variabilidad en su presentación clínica.[148,149] La mayoría de los pacientes con VIH/SIDA no tienen un aumento de la prevalencia de infección por *B. hominis*, ni parecen estar más afectados por su presencia que aquéllos que lo albergan en la población inmunocompetente general. Se han notificado excepciones en las que el paciente estaba sintomático con diarrea y se trató con éxito sólo después del diagnóstico de la infección por *B. hominis*.[150] Las personas muy mayores pueden representar una excepción en determinadas condiciones todavía no definidas[151].

El diagnóstico se realiza generalmente mediante la detección de organismos en frotis manchados o monturas húmedas de muestras de heces y se está desarrollando la PCR.[152] El tratamiento de los individuos con infección grave con metronidazol, un agente antimicrobiano probado contra la mayoría de los anaerobios, fue efectivo para erradicar *B. hominis* y mejorar los síntomas en un alto porcentaje de pacientes tratados.[153] La paromomicina es otra terapia sugerida por algunos investigadores para ser una terapia alternativa de primera línea.[153] El trimetoprim-sulfametoxazol ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes sintomáticos y ha logrado altas tasas de erradicación de *B. hominis* de las heces. [154] La nitazoxanida es prometedora como un enfoque terapéutico alternativo eficaz, pero los estudios han sido confusos por su impacto en otros patógenos intestinales.[150]

### *Dientamoeba fragilis*
(Jepps y Dobell 1918)

*Dientamoeba fragilis* está taxonómicamente relacionado con *Histomonas spp*., un protozoario flagelado, pero tiene la morfología de una ameba.[155,156] Cada trofozoíto (Fig. 14.7) tiene dos núcleos. Durante muchos años los investigadores no habían podido

identificar una forma de quiste, pero los quistes fueron finalmente identificados tanto en un modelo de ratón como en heces humanas.[157] A pesar de muchos años de controversia sobre si este organismo era patógeno, generalmente se acepta que *D Fragilis* es responsable de causar una serie síntomas similares a los de la gastroenteritis, incluyendo diarrea y náuseas con una duración a menudo de más de 2 semanas.[158] *D. fragilis* es similar a *Cystoisospora belli* en que una eosinofilia periférica puede acompañar a la infección y los pacientes pueden desarrollar una forma de colitis eosinofílica.[62,159]

El diagnóstico se realiza mediante examen directo de las heces por microscopía o PCR, pero dado que los trofozoítos son frágiles y no son fácilmente detectables en monturas húmedas, las muestras de heces fijadas y teñidas son más sensibles[160].

Se ha demostrado que muchos fármacos tienen cierta eficacia en el tratamiento de infecciones.[156] Aunque todavía no se han realizado grandes ensayos clínicos aleatorios, se recomienda el metronidazol o la paromomicina.[161, 162] El nitazoxanuro, la tetraciclina y el yodoquinol son opciones potenciales para el tratamiento de *D. fragilis* basado en pruebas de susceptibilidad *in vitro*.[163]

References


1. Beugnet, F.; Moreau, Y., Babesiosis. *Rev Sci Tech* **2015,** *34* (2), 627-39.
2. Eskow, E. S.; Krause, P. J.; Spielman, A.; Freeman, K.; Aslanzadeh, J., Southern extension of the range of human babesiosis in the eastern United States. *Journal of clinical microbiology* **1999,** *37* (6), 2051-2.
3. Herwaldt, B. L.; Kjemtrup, A. M.; Conrad, P. A.; Barnes, R. C.; Wilson, M.; McCarthy, M. G.; Sayers, M. H.; Eberhard, M. L., Transfusion-transmitted babesiosis in Washington State: first reported case caused by a WA1-type parasite. *J Infect Dis* **1997,** *175* (5), 1259-62.
4. Telford, S. R.; Speilman, A.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Kreier, J.; Wakelin, D., Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 1998; p 349-359.
5. White, D. J.; Talarico, J.; Chang, H. G.; Birkhead, G. S.; Heimberger, T.; Morse, D. L., Human babesiosis in New York State: Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Archives of internal medicine* **1998,** *158* (19), 2149-54.
6. Vannier, E.; Krause, P. J., Human babesiosis. *N Engl J Med* **2012,** *366* (25), 2397-407.
7. Gray, J. S., Babesia sp.: emerging intracellular parasites in Europe. *Polish journal of microbiology / Polskie Towarzystwo Mikrobiologow = The Polish Society of Microbiologists* **2004,** *53 Suppl*, 55-60.
8. Babes, V., Sur l'hemoglobinurie bacterienne de boeuf. *C R Acad Sci* **1888,** *107*, 692-4.
9. Smith, T.; Kilobourne, F. L., Investigations into the Nature, Causation, and Prevention of Texas or Southern Cattle Fever. **1893**.
10. Skrabalo, Z.; Deanovic, Z., Piroplasmosis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop* **1957,** *9* (1), 11-6.
11. Western, K. A.; Benson, G. D.; Gleason, N. N.; Healy, G. R.; Schultz, M. G., Babesiosis in a Massachusetts resident. *N Engl J Med* **1970,** *283* (16), 854-6.
12. Leiby, D. A.; Gill, J. E., Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfusion medicine reviews* **2004,** *18* (4), 293-306.
13. Rudzinska, M. A.; Kreier, J. P.; Ristic, M., Morphological aspects of host-cell-parasite relationships in babesiosis. 1981; p 87-141.
14. Okubo, K.; Wilawan, P.; Bork, S.; Okamura, M.; Yokoyama, N.; Igarashi, I., Calcium-ions are involved in erythrocyte invasion by equine Babesia parasites. *Parasitology* **2006,** *133* (Pt 3), 289-94.
15. Yokoyama, N.; Okamura, M.; Igarashi, I., Erythrocyte invasion by Babesia parasites: current advances in the elucidation of the molecular interactions between the protozoan ligands and host receptors in the invasion stage. *Vet Parasitol* **2006,** *138* (1-2), 22-32.
16. Lobo, C. A.; Rodriguez, M.; Cursino-Santos, J. R., Babesia and red cell invasion. *Curr Opin*

*Hematol* **2012,** *19* (3), 170-5.
17. Christianson, D.; Pollack, R. J., Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N E J M* **1998,** *339* 160-5.
18. Shih, C. M.; Liu, L. P.; Chung, W. C.; Ong, S. J.; Wang, C. C., Human babesiosis in Taiwan: asymptomatic infection with a Babesia microti-like organism in a Taiwanese woman. *Journal of clinical microbiology* **1997,** *35* (2), 450-4.
19. Hatcher, J. C.; Greenberg, P. D.; Antique, J.; Jimenez-Lucho, V. E., Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* **2001,** *32* (8), 1117-25.
20. Piesman, J.; Mather, T. N.; Dammin, G. J.; Telford, S. R.; Lastavica, C. C.; Spielman, A., Seasonal variation of transmission risk of Lyme disease and human babesiosis. *American journal of epidemiology* **1987,** *126* (6), 1187-9.
21. Boustani, M. R.; Gelfand, J. A., Babesiosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1996,** *22* (4), 611-5.
22. Gorenflot, A.; Moubri, K.; Precigout, E.; Carcy, B.; Schetters, T. P., Human babesiosis. *Annals of tropical medicine and parasitology* **1998,** *92* (4), 489-501.
23. Uguen, C.; Girard, L.; Brasseur, P.; Leblay, R., [Human babesiosis in 1997]. *La Revue de medecine interne / fondee ... par la Societe nationale francaise de medecine interne* **1997,** *18* (12), 945-51.
24. Kim, N.; Rosenbaum, G. S.; Cunha, B. A., Relative bradycardia and lymphopenia in patients with babesiosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1998,** *26* (5), 1218-9.
25. Herwaldt, B.; Persing, D. H.; Précigout, E. A.; Goff, W. L.; Mathiesen, D. A.; Taylor, P. W.; Eberhard, M. L.; Gorenflot, A. F., A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. *Annals of internal medicine* **1996,** *124* (7), 643-50.
26. Slovut, D. P.; Benedetti, E.; Matas, A. J., Babesiosis and hemophagocytic syndrome in an asplenic renal transplant recipient. *Transplantation* **1996,** *62* (4), 537-9.
27. Bonoan, J. T.; Johnson, D. H.; Cunha, B. A., Life-threatening babesiosis in an asplenic patient treated with exchange transfusion, azithromycin, and atovaquone. *Heart & lung : the journal of critical care* **1998,** *27* (6), 424-8.
28. Hohenschild, S., [Babesiosis--a dangerous infection for splenectomized children and adults]. *Klinische Padiatrie* **1999,** *211* (3), 137-40.
29. Persing, D. H., The cold zone: a curious convergence of tick-transmitted diseases. *Clin Infect Dis 25 Suppl* **1997,** *1*, S35-42.
30. Hilton, E.; DeVoti, J.; Benach, J. L.; Halluska, M. L.; White, D. J.; Paxton, H.; Dumler, J. S., Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States. *The American journal of medicine* **1999,** *106* (4), 404-9.
31. Krause, P. J.; Telford, S. R.; Spielman, A.; Sikand, V.; Ryan, R.; Christianson, D.; Burke, G.; Brassard, P.; Pollack, R.; Peck, J.; Persing, D. H., Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* **1996,** *275* (21), 1657-60.
32. Mitchell, P. D.; Reed, K. D.; Hofkes, J. M., Immunoserologic evidence of coinfection with Borrelia burgdorferi, Babesia microti, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *Journal of clinical microbiology* **1996,** *34* (3), 724-7.
33. Magnarelli, L. A.; Ijdo, J. W.; Anderson, J. F.; Padula, S. J.; Flavell, R. A.; Fikrig, E., Human exposure to a granulocytic Ehrlichia and other tick-borne agents in Connecticut. *Journal of clinical microbiology* **1998,** *36* (10), 2823-7.
34. dos Santos, C. C.; Kain, K. C., Two tick-borne diseases in one: a case report of concurrent babesiosis and Lyme disease in Ontario. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **1999,** *160* (13), 1851-3.
35. Shaio, M. F.; Lin, P. R., A case study of cytokine profiles in acute human babesiosis. *Am J Trop Med Hyg* **1998,** *58* (3), 335-7.
36. Kelesidis, T.; Daikos, G.; Boumpas, D.; Tsiodras, S., Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* **2011,** *15* (1), e2-16.
37. Falagas, M. E.; Klempner, M. S., Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1996,** *22* (5), 809-12.
38. Krause, P. J., Babesiosis diagnosis and treatment. *Vector borne and zoonotic diseases*

*(Larchmont, N.Y.)* **2003,** *3* (1), 45-51.
39. Homer, M. J.; Aguilar-Delfin, I.; Telford, S. R.; Krause, P. J.; Persing, D. H., Babesiosis. *Clinical microbiology reviews* **2000,** *13* (3), 451-69.
40. Conrad, P. A.; Kjemtrup, A. M.; Carreno, R. A.; Thomford, J.; Wainwright, K.; Eberhard, M.; Quick, R.; Telford, S. R., 3rd; Herwaldt, B. L., Description of Babesia duncani n.sp. (Apicomplexa: Babesiidae) from humans and its differentiation from other piroplasms. *Int J Parasitol* **2006,** *36* (7), 779-89.
41. Teal, A. E.; Habura, A.; Ennis, J.; Keithly, J. S.; Madison-Antenucci, S., A new real-time PCR assay for improved detection of the parasite Babesia microti. *J Clin Microbiol* **2012,** *50* (3), 903-8.
42. Loa, C. C.; Adelson, M. E.; Mordechai, E.; Raphaelli, I.; Tilton, R. C., Serological diagnosis of human babesiosis by IgG enzyme-linked immunosorbent assay. *Current microbiology* **2004,** *49* (6), 385-9.
43. Shaio, M. F.; Yang, K. D., Response of babesiosis to a combined regimen of quinine and azithromycin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1997,** *91* (2), 214-5.
44. Krause, P. J.; Spielman, A.; Telford, S. R.; Sikand, V. K.; McKay, K.; Christianson, D.; Pollack, R. J.; Brassard, P.; Magera, J.; Ryan, R.; Persing, D. H., Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* **1998,** *339* (3), 160-5.
45. Beniwal, R. P.; Nichani, A. K.; Rakha, N. K.; Sharma, R. D.; Sarup, S., An immunisation trial with in vitro produced Babesia bigemina exoantigens. *Tropical animal health and production* **1997,** *29* (4 Suppl), 124S-126S.
46. Stafford, K. C.; Ward, J. S.; Magnarelli, L. A., Impact of controlled burns on the abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *Journal of medical entomology* **1998,** *35* (4), 510-3.
47. Wenyon, C. M., Coccidiosis of cats and dogs and the status of the Isospora of man. *Ann Trop Med Parasitol* **1923,** *17* 231-39.
48. Joshi, M.; Chowdhary, A. S.; Dalal, P. J.; Maniar, J. K., Parasitic diarrhoea in patients with AIDS. *The National medical journal of India* **2002,** *15* (2), 72-4.
49. Curry, A.; Smith, H. V., Emerging pathogens: Isospora, Cyclospora and microsporidia. *Parasitology* **1998,** *117 Suppl*, S143-59.
50. Jongwutiwes, S.; Putaporntip, C.; Charoenkorn, M.; Iwasaki, T.; Endo, T., Morphologic and molecular characterization of Isospora belli oocysts from patients in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* **2007,** *77* (1), 107-12.
51. Ryan, E. T.; Cronin, C. G.; Branda, J. A., Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2011. A 34-year-old man with diarrhea and weakness. *N Engl J Med* **2011,** *365* (24), 2306-16.
52. Benator, D. A.; French, A. L.; Beaudet, L. M.; Levy, C. S.; Orenstein, J. M., Isospora belli infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Annals of internal medicine* **1994,** *121* (9), 663-4.
53. Michiels, J. F.; Hofman, P.; Bernard, E.; Saint Paul, M. C.; Boissy, C.; Mondain, V.; LeFichoux, Y.; Loubiere, R., Intestinal and extraintestinal Isospora belli infection in an AIDS patient. A second case report. *Pathology, research and practice* **1994,** *190* (11), 1089-93; discussion 1094.
54. Restrepo, C.; Macher, A. M.; Radany, E. H., Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *American journal of clinical pathology* **1987,** *87* (4), 536-42.
55. Heyworth, M. F., Parasitic diseases in immunocompromised hosts. Cryptosporidiosis, isosporiasis, and strongyloidiasis. *Gastroenterology clinics of North America* **1996,** *25* (3), 691-707.
56. Sahu, A. R.; Koticha, A. H.; Kuyare, S. S.; Khopkar, U. S., Isospora induced diarrhea in a pemphigus vulgaris patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2014,** *80* (4), 342-3.
57. Kim, M. J.; Kim, W. H.; Jung, H. C.; Chai, J. W.; Chai, J. Y., Isospora belli Infection with Chronic Diarrhea in an Alcoholic Patient. *Korean J Parasitol* **2013,** *51* (2), 207-12.
58. Stein, J.; Tannich, E.; Hartmann, F., An unusual complication in ulcerative colitis during treatment with azathioprine and infliximab: Isospora belli as 'Casus belli'. *BMJ Case Rep* **2013,** *2013*.
59. Kitsukawa, K.; Kamihira, S.; Kinoshita, K.; Amagasaki, T.; Ichimaru, M., [An autopsy case of

T-cell lymphoma associated with disseminated varicella and malabsorption syndrome due to Isospora belli infection (author's transl)]. *[Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology* **1981,** *22* (2), 258-65.

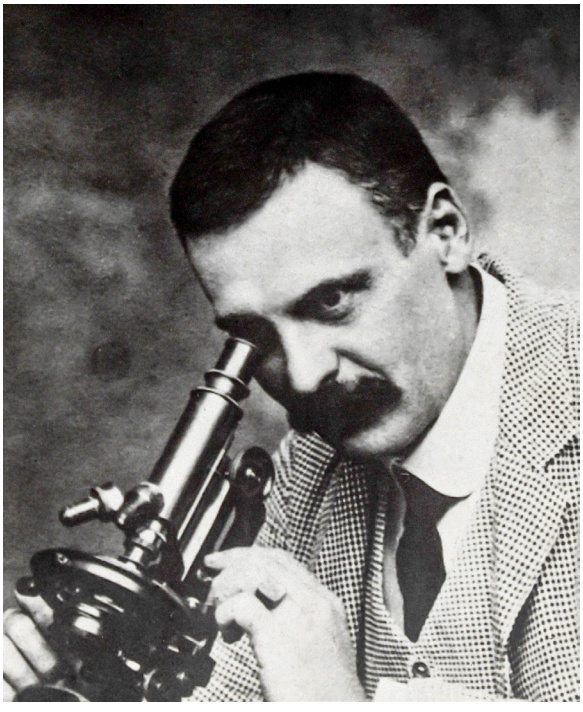
60. DeHovitz, J. A.; Pape, J. W.; Boncy, M.; Johnson, W. D., Jr., Clinical manifestations and therapy of Isospora belli infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* **1986,** *315* (2), 87-90.
61. Pape, J. W.; Johnson, W. D., Isospora belli infections. *Progress in clinical parasitology* **1991,** *2*, 119-27.
62. Gray, T. J.; Kwan, Y. L.; Phan, T.; Robertson, G.; Cheong, E. Y.; Gottlieb, T., Dientamoeba fragilis: a family cluster of disease associated with marked peripheral eosinophilia. *Clin Infect Dis* **2013,** *57* (6), 845-8.
63. Navaneethan, U.; Venkatesh, P. G.; Downs-Kelly, E.; Shen, B., Isospora belli superinfection in a patient with eosinophilic gastroenteritis--a diagnostic challenge. *J Crohns Colitis* **2012,** *6* (2), 236-9.
64. Fayer, R.; Esposito, D. H.; Dubey, J. P., Human infections with Sarcocystis species. *Clin Microbiol Rev* **2015,** *28* (2), 295-311.
65. Mohanty, I.; Panda, P.; Sahu, S.; Dash, M.; Narasimham, M. V.; Padhi, S.; Parida, B., Prevalence of isosporiasis in relation to CD4 cell counts among HIV-infected patients with diarrhea in Odisha, India. *Adv Biomed Res* **2013,** *2*, 61.
66. St. Georgiev, V., Opportunistic infections: treatment and developmental therapeutics of cryptosporidiosis and isosporiasis. *Drug Develop Res* **1993,** *28*, 445-59.
67. Bialek, R.; Overkamp, D.; Rettig, I.; Knobloch, J., Case report: Nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiasis. *Am J Trop Med Hyg* **2001,** *65* (2), 94-5.
68. Doumbo, O.; Rossignol, J. F.; Pichard, E.; Traore, H. A.; Dembele, T. M.; Diakite, M.; Traore, F.; Diallo, D. A., Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* **1997,** *56* (6), 637-9.
69. Ortega, Y. R.; Sterling, C. R.; Gilman, R. H., Cyclospora cayetanensis. *Advances in parasitology* **1998,** *40*, 399-418.
70. Rose, J. B.; Slifko, T. R., Giardia, Cryptosporidium, and Cyclospora and their impact on foods: a review. *Journal of food protection* **1999,** *62* (9), 1059-70.
71. Mansfield, L. S.; Gajadhar, A. A., Cyclospora cayetanensis, a food- and waterborne coccidian parasite. *Vet Parasitol* **2004,** *126* (1-2), 73-90.
72. Sterling, C. R.; Ortega, Y. R., Cyclospora: an enigma worth unraveling. *Emerging infectious diseases* **1999,** *5* (1), 48-53.
73. Mead, P. S.; Slutsker, L.; Dietz, V.; McCaig, L. F.; Bresee, J. S.; Shapiro, C.; Griffin, P. M.; Tauxe, R. V., Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* **1999,** *5* (5), 607-25.
74. Eberhard, M. L.; Nace, E. K.; Freeman, A. R.; Streit, T. G.; da Silva, A. J.; Lammie, P. J., Cyclospora cayetanensis infections in Haiti: a common occurrence in the absence of watery diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* **1999,** *60* (4), 584-6.
75. Pape, J. W.; Verdier, R. I.; Boncy, M.; Boncy, J.; Johnson, W. D., Cyclospora infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Annals of internal medicine* **1994,** *121* (9), 654-7.
76. Bern, C.; Hernandez, B.; Lopez, M. B.; Arrowood, M. J.; De Merida, A. M.; Klein, R. E., The contrasting epidemiology of Cyclospora and Cryptosporidium among outpatients in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* **2000,** *63* (5-6), 231-5.
77. Bern, C.; Arrowood, M. J.; Eberhard, M.; Maguire, J. H., Cyclospora in Guatemala: further considerations. *J Clin Microbiol* **2002,** *40* (2), 731-2.
78. Bern, C.; Hernandez, B.; Lopez, M. B.; Arrowood, M. J.; de Mejia, M. A.; de Merida, A. M.; Hightower, A. W.; Venczel, L.; Herwaldt, B. L.; Klein, R. E., Epidemiologic studies of Cyclospora cayetanensis in Guatemala. *Emerg Infect Dis* **1999,** *5* (6), 766-74.
79. Chalmers, R. M.; Nichols, G.; Rooney, R., Foodborne outbreaks of cyclosporiasis have arisen in North America. Is the United Kingdom at risk? *Commun Dis Public Health* **2000,** *3* (1), 50-5.
80. Manuel, D.; Neamatullah, S.; Shahin, R.; Reymond, D.; Keystone, J.; Carlson, J.; Le Ber, C.; Herwaldt, B.; Werker, D., An outbreak of cyclosporiasis in 1996 associated with consumption of

fresh berries- Ontario. *Can J Infect Dis* **2000,** *11* (2), 86-92.
81. Centers for Disease, C.; Prevention, Outbreak of cyclosporiasis associated with snow peas--Pennsylvania, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2004,** *53* (37), 876-8.
82. Caceres, V. M.; Ball, R. T.; J., A foodborne outbreak of cyclosporiasis caused by imported raspberries. *Pract* **1998,** *47* 231-4.
83. Koumans, E. H.; Katz, D. J.; Malecki, J. M.; Kumar, S.; Wahlquist, S. P.; Arrowood, M. J.; Hightower, A. W.; Herwaldt, B. L., An outbreak of cyclosporiasis in Florida in 1995: a harbinger of multistate outbreaks in 1996 and 1997. *Am J Trop Med Hyg* **1998,** *59* (2), 235-42.
84. Herwaldt, B. L.; Beach, M. J., The return of Cyclospora in 1997: another outbreak of cyclosporiasis in North America associated with imported raspberries. Cyclospora Working Group. *Annals of internal medicine* **1999,** *130* (3), 210-20.
85. Shields, J. M.; Olson, B. H., Cyclospora cayetanensis: a review of an emerging parasitic coccidian. *International journal for parasitology* **2003,** *33* (4), 371-91.
86. Ortega, Y. R.; Nagle, R.; Gilman, R. H.; Watanabe, J.; Miyagui, J.; Quispe, H.; Kanagusuku, P.; Roxas, C.; Sterling, C. R., Pathologic and clinical findings in patients with cyclosporiasis and a description of intracellular parasite life-cycle stages. *J Infect Dis* **1997,** *176* (6), 1584-9.
87. Smith, H. V.; Paton, C. A.; Girdwood, R. W.; Mtambo, M. M., Cyclospora in non-human primates in Gombe, Tanzania. *The Veterinary record* **1996,** *138* (21), 528.
88. Ortega, Y. R.; Sanchez, R., Update on Cyclospora cayetanensis, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev* **2010,** *23* (1), 218-34.
89. Ashford, R. W., Occurrence of an undescribed coccidian in man in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* **1979,** *73* (5), 497-500.
90. Soave, R.; Armstrong, D., Cryptosporidium and cryptosporidiosis. *Rev Infect Dis* **1986,** *8* (6), 1012-23.
91. Ortega, Y. R.; Sterling, C. R.; Gilman, R. H.; Cama, V. A.; Diaz, F., Cyclospora species--a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med* **1993,** *328* (18), 1308-12.
92. Connor, B. A.; Reidy, J.; Soave, R., Cyclosporiasis: clinical and histopathologic correlates. *Clin Infect Dis* **1999,** *28* (6), 1216-22.
93. Shlim, D. R.; Cohen, M. T.; Eaton, M.; Rajah, R.; Long, E. G.; Ungar, B. L., An alga-like organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am J Trop Med Hyg* **1991,** *45* (3), 383-9.
94. Fleming, C. A.; Caron, D.; Gunn, J. E.; Barry, M. A., A foodborne outbreak of Cyclospora cayetanensis at a wedding: clinical features and risk factors for illness. *Arch Intern Med* **1998,** *158* (10), 1121-5.
95. Blanshard, C.; Jackson, A. M.; Shanson, D. C.; Francis, N.; Gazzard, B. G., Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. *Q J Med* **1992,** *85* (307-308), 813-23.
96. Richardson, R. F.; Remler, B. F.; Murad, M. H.; Katirji, B., Guillain-Barre syndrome after Cyclospora infection. *Muscle Nerve* **1998,** *21* (5), 669-71.
97. Connor, B. A.; Johnson, E. J.; Soave, R., Reiter syndrome following protracted symptoms of Cyclospora infection. *Emerg Infect Dis* **2001,** *7* (3), 453-4.
98. Jinneman, K. C.; Wetherington, J. H.; J., An oligonucleotide-ligation assay for the differentiation between Cyclospora and Eimeria spp polymerase chain reaction amplification products *Prot 62*, 682-5.
99. Buss, S. N.; Leber, A.; Chapin, K.; Fey, P. D.; Bankowski, M. J.; Jones, M. K.; Rogatcheva, M.; Kanack, K. J.; Bourzac, K. M., Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (3), 915-25.
100. Madico, G.; Gilman, R. H.; Miranda, E.; Cabrera, L.; Sterling, C. R., Treatment of Cyclospora infections with co-trimoxazole. *Lancet* **1993,** *342* (8863), 122-3.
101. Hoge, C. W.; Shlim, D. R.; Ghimire, M.; Rabold, J. G.; Pandey, P.; Walch, A.; Rajah, R.; Gaudio, P.; Echeverria, P., Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for Cyclospora infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* **1995,** *345* (8951), 691-3.
102. Verdier, R. I.; Fitzgerald, D. W.; Johnson, W. D., Jr.; Pape, J. W., Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2000,** *132* (11), 885-8.
103. Zimmer, S. M.; Schuetz, A. N.; Franco-Paredes, C., Efficacy of nitazoxanide for cyclosporiasis

in patients with sulfa allergy. *Clin Infect Dis* **2007,** *44* (3), 466-7.
104. Schuster, F. L.; Visvesvara, G. S., Amebae and ciliated protozoa as causal agents of waterborne zoonotic disease. *Vet Parasitol* **2004,** *126* (1-2), 91-120.
105. Baig, A. M.; Khan, N. A., Tackling infection owing to brain-eating amoeba. *Acta Trop* **2015,** *142*, 86-8.
106. Kilvington, S.; Beeching, J., Identification and epidemiological typing of Naegleria fowleri with DNA probes. *Applied and environmental microbiology* **1995,** *61* (6), 2071-8.
107. Rodriguez, R.; Mendez, O.; Molina, O., Infection del sistema nervioso central por amoebas de vida libre: comunicacion de tres nuevos casos venezolanos. *Rev Neurologia* **1998,** *26*, 1005-8.
108. Okuda, D. T.; Hanna, H. J.; Coons, S. W.; Bodensteiner, J. B., Naegleria fowleri hemorrhagic meningoencephalitis: report of two fatalities in children. *Journal of child neurology* **2004,** *19* (3), 231-3.
109. Visvesvara, G. S.; Stehr-Green, J. K., Epidemiology of free-living ameba infections. *The Journal of protozoology* **1990,** *37* (4), 25S-33S.
110. Herbst, R.; Marciano-Cabral, F.; Leippe, M., Antimicrobial and pore-forming peptides of free-living and potentially highly pathogenic Naegleria fowleri are released from the same precursor molecule. *The Journal of biological chemistry* **2004,** *279* (25), 25955-8.
111. Martinez, A. J., Free-living amoebic meningoencephalitides: comparative study. *NeurologiaNeurocirugiaPsiquiatria 18 Suppl 391* **1977,** *401*, 2-3.
112. Visvesvara, G. S.; Peralta, M. J.; Brandt, F. H.; Wilson, M.; Aloisio, C.; Franko, E., Production of monoclonal antibodies to Naegleria fowleri, agent of primary amebic meningoencephalitis. *J Clin Microbiol* **1987,** *25* (9), 1629-34.
113. Qvarnstrom, Y.; Visvesvara, G. S.; Sriram, R.; da Silva, A. J., Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, and Naegleria fowleri. *J Clin Microbiol* **2006,** *44* (10), 3589-95.
114. Behets, J.; Seghi, F.; Declerck, P.; Verelst, L.; Duvivier, L.; Van Damme, A.; Ollevier, F., Detection of Naegleria spp. and Naegleria fowleri: a comparison of flagellation tests, ELISA and PCR. *Water science and technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research* **2003,** *47* (3), 117-22.
115. Schuster, F. L.; Visvesvara, G. S., Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2004,** *7* (1), 41-51.
116. Linam, W. M.; Ahmed, M.; Cope, J. R.; Chu, C.; Visvesvara, G. S.; da Silva, A. J.; Qvarnstrom, Y.; Green, J., Successful treatment of an adolescent with Naegleria fowleri primary amebic meningoencephalitis. *Pediatrics* **2015,** *135* (3), e744-8.
117. Capewell, L. G.; Harris, A. M.; Yoder, J. S.; Cope, J. R.; Eddy, B. A.; Roy, S. L.; Visvesvara, G. S.; Fox, L. M.; Beach, M. J., Diagnosis, Clinical Course, and Treatment of Primary Amoebic Meningoencephalitis in the United States, 1937-2013. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2015,** *4* (4), e68-75.
118. John, D. T.; Howard, M. J., Seasonal distribution of pathogenic free-living amebae in Oklahoma waters. *Parasitology research* **1995,** *81* (3), 193-201.
119. Paltiel, M.; Powell, E.; Lynch, J.; Baranowski, B.; Martins, C., Disseminated cutaneous acanthamebiasis: a case report and review of the literature. *Cutis* **2004,** *73* (4), 241-8.
120. Marciano-Cabral, F.; Cabral, G., Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. *Clinical microbiology reviews* **2003,** *16* (2), 273-307.
121. Khan, N. A., Acanthamoeba: biology and increasing importance in human health. *FEMS Microbiol Rev* **2006,** *30* (4), 564-95.
122. Siddiqui, R.; Khan, N. A., Biology and pathogenesis of Acanthamoeba. *Parasit Vectors* **2012,** *5*, 6.
123. Martinez, A. J., Infection of the central nervous system due to Acanthamoeba. *Rev of Infect Dis 13 Suppl* **1991,** *5* S399-402.
124. Brindley, N.; Matin, A.; Khan, N. A., Acanthamoeba castellanii: high antibody prevalence in racially and ethnically diverse populations. *Exp Parasitol* **2009,** *121* (3), 254-6.
125. Koide, J.; Okusawa, E.; Ito, T.; Mori, S.; Takeuchi, T.; Itoyama, S.; Abe, T., Granulomatous amoebic encephalitis caused by Acanthamoeba in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology* **1998,** *17* (4), 329-32.

126. Sison, J. P.; Kemper, C. A.; Loveless, M.; McShane, D.; Visvesvara, G. S.; Deresinski, S. C., Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1995,** *20* (5), 1207-16.
127. Auran, J. D.; Starr, M. B.; Jakobiec, F. A., Acanthamoeba keratitis. A review of the literature. *Cornea* **1987,** *6* (1), 2-26.
128. Goldschmidt, P.; Degorge, S.; Benallaoua, D.; Saint-Jean, C.; Batellier, L.; Alouch, C.; Laroche, L.; Chaumeil, C., New tool for the simultaneous detection of 10 different genotypes of Acanthamoeba available from the American Type Culture Collection. *Br J Ophthalmol* **2009,** *93* (8), 1096-100.
129. Pirehma, M.; Suresh, K.; Sivanandam, S.; Anuar, A. K.; Ramakrishnan, K.; Kumar, G. S., Field's stain--a rapid staining method for Acanthamoeba spp. *Parasitology research* **1999,** *85* (10), 791-3.
130. Seal, D., Treatment of Acanthamoeba keratitis. *Expert review of anti-infective therapy* **2003,** *1* (2), 205-8.
131. Schuster, F. L.; Dunnebacke, T. H.; Booton, G. C.; Yagi, S.; Kohlmeier, C. K.; Glaser, C.; Vugia, D.; Bakardjiev, A.; Azimi, P.; Maddux-Gonzalez, M.; Martinez, A. J.; Visvesvara, G. S., Environmental isolation of Balamuthia mandrillaris associated with a case of amebic encephalitis. *J Clin Microbiol* **2003,** *41* (7), 3175-80.
132. Matin, A.; Siddiqui, R.; Jayasekera, S.; Khan, N. A., Increasing importance of Balamuthia mandrillaris. *Clin Microbiol Rev* **2008,** *21* (3), 435-48.
133. Siddiqui, R.; Khan, N. A., Balamuthia amoebic encephalitis: an emerging disease with fatal consequences. *Microb Pathog* **2008,** *44* (2), 89-97.
134. Jayasekera, S.; Sissons, J.; Tucker, J.; Rogers, C.; Nolder, D.; Warhurst, D.; Alsam, S.; White, J. M.; Higgins, E. M.; Khan, N. A., Post-mortem culture of Balamuthia mandrillaris from the brain and cerebrospinal fluid of a case of granulomatous amoebic meningoencephalitis, using human brain microvascular endothelial cells. *J Med Microbiol* **2004,** *53* (Pt 10), 1007-12.
135. Martinez, A. J.; Visvesvara, G. S., Balamuthia mandrillaris infection. *J Med Microbiol* **2001,** *50* (3), 205-7.
136. Parija, S. C.; Dinoop, K.; Venugopal, H., Management of granulomatous amebic encephalitis: Laboratory diagnosis and treatment. *Trop Parasitol* **2015,** *5* (1), 23-8.
137. Detering, H.; Aebischer, T.; Dabrowski, P. W.; Radonic, A.; Nitsche, A.; Renard, B. Y.; Kiderlen, A. F., First Draft Genome Sequence of Balamuthia mandrillaris, the Causative Agent of Amoebic Encephalitis. *Genome Announc* **2015,** *3* (5).
138. Nasirudeen, A. M. A.; Tan, K. S. W., Isolation and characterization of the mitochondrion-like organelle from Blastocystis hominis. *Journal of microbiological methods* **2004,** *58* (1), 101-9.
139. Windsor, J. J.; Stenzel, D. J.; Macfarlane, L., Multiple reproductive processes in Blastocystis hominis. *Trends in parasitology* **2003,** *19* (7), 289-90; author reply 291.
140. Tan, K. S., New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocystis spp. *Clin Microbiol Rev* **2008,** *21* (4), 639-65.
141. Chen, X. Q.; Singh, M.; Howe, J.; Ho, L. C.; Tan, S. W.; Yap, E. H., In vitro encystation and excystation of Blastocystis ratti. *Parasitology* **1999,** *118 ( Pt 2)*, 151-60.
142. Zaman, V.; Zaki, M.; Manzoor, M.; Howe, J.; Ng, M., Postcystic development of Blastocystis. *Parasitol Res* **1999,** *27* (8 ), 941-5.
143. Carbajal, J. A.; Castillo, L., del Karyotypic diversity among Blastocystis hominis isolates. *Parasitol Res* **1999,** *85*, 437-40.
144. Aguiar, J. I.; Goncalves, A. Q.; Sodre, F. C.; Pereira Sdos, R.; Boia, M. N.; de Lemos, E. R.; Daher, R. R., Intestinal protozoa and helminths among Terena Indians in the State of Mato Grosso do Sul: high prevalence of Blastocystis hominis. *Rev Soc Bras Med Trop* **2007,** *40* (6), 631-4.
145. Nassir, E.; Awad, J.; Abel, A. B.; Khoury, J.; Shay, M.; Lejbkowicz, F., Blastocystis hominis as a cause of hypoalbuminemia and anasarca. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* **2004,** *23* (5), 399-402.
146. Clark, C. G., Extensive genetic diversity in Blastocystis hominis. *Molecular and biochemical parasitology* **1997,** *87* (1), 79-83.

147. Bohm-Gloning, B.; Knobloch, J.; Walderich, B., Five subgroups of Blastocystis hominis from symptomatic and asymptomatic patients revealed by restriction site analysis of PCR-amplified 16S-like rDNA. *Trop Med Internat Health* **1997,** *2* 771-8.
148. Horiki, N.; Maruyama, M.; Fujita, Y.; Yonekura, T.; Minato, S.; Kaneda, Y., Epidemiologic survey of Blastocystis hominis infection in Japan. *Am J Trop Med Hyg* **1997,** *56* (4), 370-4.
149. Jelinek, T.; Peyerl, G.; Löscher, T.; von Sonnenburg, F.; Nothdurft, H. D., The role of Blastocystis hominis as a possible intestinal pathogen in travellers. *The Journal of infection* **1997,** *35* (1), 63-6.
150. Cimerman, S.; Ladeira, M. C. T.; Iuliano, W. A., Blastocystosis: nitazoxanide as a new therapeutic option. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2003,** *36* (3), 415-7.
151. Levy, Y.; George, J.; Shoenfeld, Y., Severe Blastocystis hominis in an elderly man. *The Journal of infection* **1996,** *33* (1), 57-9.
152. Jones, M. S., 2nd; Ganac, R. D.; Hiser, G.; Hudson, N. R.; Le, A.; Whipps, C. M., Detection of Blastocystis from stool samples using real-time PCR. *Parasitol Res* **2008,** *103* (3), 551-7.
153. Sekar, U.; Shanthi, M., Blastocystis: Consensus of treatment and controversies. *Trop Parasitol* **2013,** *3* (1), 35-9.
154. Ertug, S.; Dost, T.; Ertabaklar, H.; Gultekin, B., The effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in Blastocystis hominis infection. *Turkiye Parazitol Derg* **2009,** *33* (4), 270-2.
155. Silberman, J. D.; Clark, C. G.; Sogin, M. L., Dientamoeba fragilis shares a recent common evolutionary history with the trichomonads. *Molecular and biochemical parasitology* **1996,** *76* (1-2), 311-4.
156. Johnson, E. H.; Windsor, J. J.; Clark, C. G., Emerging from obscurity: biological, clinical, and diagnostic aspects of Dientamoeba fragilis. *Clin Microbiol Rev Jul* **2004,** *17*, 553-70.
157. Stark, D.; Garcia, L. S.; Barratt, J. L.; Phillips, O.; Roberts, T.; Marriott, D.; Harkness, J.; Ellis, J. T., Description of Dientamoeba fragilis cyst and precystic forms from human samples. *J Clin Microbiol* **2014,** *52* (7), 2680-3.
158. Stark, D.; Barratt, J.; Roberts, T.; Marriott, D.; Harkness, J.; Ellis, J., A review of the clinical presentation of dientamoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* **2010,** *82* (4), 614-9.
159. Cuffari, C.; Oligny, L.; Seidman, E. G., Dientamoeba fragilis masquerading as allergic colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **1998,** *26* (1), 16-20.
160. Peek, R.; Reedeker, F. R.; van Gool, T., Direct amplification and genotyping of Dientamoeba fragilis from human stool specimens. *Journal of clinical microbiology* **2004,** *42* (2), 631-5.
161. Roser, D.; Simonsen, J.; Stensvold, C. R.; Olsen, K. E.; Bytzer, P.; Nielsen, H. V.; Molbak, K., Metronidazole therapy for treating dientamoebiasis in children is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded and placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* **2014,** *58* (12), 1692-9.
162. van Hellemond, J. J.; Molhoek, N.; Koelewijn, R.; Wismans, P. J.; van Genderen, P. J., Is paromomycin the drug of choice for eradication of Blastocystis in adults? *J Infect Chemother* **2013,** *19* (3), 545-8.
163. Nagata, N.; Marriott, D.; Harkness, J.; Ellis, J. T.; Stark, D., In vitro susceptibility testing of Dientamoeba fragilis. *Antimicrob Agents Chemother* **2012,** *56* (1), 487-94.



**Charles Donovan, MD (1863-1951)**

Donovan identificó los amastigotes de un agente infeccioso en el bazo y los glóbulos blancos obtenidos de un niño que sufría de Kala azar (una condición ampliamente conocida, pero de etiología desconocida) mientras trabajaba en el Servicio Médico Británico en Madrás, India. Escribió sus resultados y los presentó al British Medical Journal. Tres años antes, William Boog Leishman había hecho observaciones similares de un soldado británico en Dum Dum, Bengala Occidental, India, y relató una descripción casi idéntica a la generada por Donovan. Leishman también presentó sus hallazgos a The British Medical Journal en Inglaterra. Ronald Ross, entonces editor de esa publicación, dedujo que cada médico había descubierto exactamente la misma entidad. Diapositivas enviadas a él por Donovan confirmaron el diagnóstico como una nueva infección parasitaria. Ross lo nombró *Leishmania donovani* en honor de ambos médicos.

## 15. Protozoos no patógenos

### Introducción

Estamos constantemente confrontados por una plétora de microbios cuyo único propósito es colonizarnos y aprovecharse de nuestros sistemas bioquímicos. El cuerpo humano puede ser visto como una serie de nichos ecológicos aptos para numerosas entidades, incluyendo virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos y artrópodos. Entran a través de los tractos gastrointestinal, urogenital y respiratorio, a través de abrasiones y otros portales de entrada. La mayoría de los microbios del mundo son incapaces de permanecer en o dentro de estos ambientes y son repelidos. Esto se debe principalmente a la insuficiencia de su composición biológica fundamental, que les impide prosperar en nosotros, y la resistencia de nuestro microbioma.[1] La mayoría de los que tienen éxito nos hacen poco o ningún daño. De hecho, ¡la gran mayoría de las células dentro de nosotros son extranjeras! Nos referimos a ellas colectivamente como nuestro microbioma (ver: http://hmpdacc.org/). Los commensales no nos hacen daño, y son compañeros de viaje, por así decirlo. Los simbiontes ayudan activamente a mantener nuestros mecanismos homeostáticos. Por ejemplo, la cavidad oral alberga unas 700 especies diferentes de bacterias (ver: http://www.homd.org/), que ayudan a excluir aquéllas que conducirían a varios estados de mala salud. Nuestro tracto intestinal es otro buen ejemplo de coexistencia "pacífica" entre nuestros microbios simbióticos y nosotros, que alberga unas 500 especies de bacterias "amigables."[2]

Los pocos que han logrado romper nuestro sistema inmunológico, y superar las barreras fisiológicas establecidas por nuestros complejos regímenes metabólicos, pueden causar patologías que a menudo conducen a condiciones clínicas. Este capítulo está dedicado a una breve mención de algunos de los organismos eucarióticos que comunmente albergamos, y que no nos hacen daño. El clínico sin duda tendrá dificultades de diagnóstico con el nombre de uno o más de ellos. La forma en que estas especies de "autoestopistas" deben abordarse en el contexto del entorno clínico es el tema de este breve capítulo.

Una serie de protozoos comensales, de por vida, han sido seleccionados dentro de nosotros. Bajo condiciones inusuales, algunos han demostrado estar asociados con la enfermedad, pero nunca han sido implicados como la causa primaria de la enfermedad. Cuando una persona se encuentra en riesgo de infección (por ejemplo, cirugía, inmunosupresión o infección con otro organismo patógeno), algunos organismos comensales se convierten en patógenos oportunistas, creciendo y extendiendo su territorio a expensas de nuestro ahora comprometido microbioma. En esos momentos, el clínico tiene dificultades para determinar quién hizo qué a quién. El laboratorio de microbiología de diagnóstico asume ahora un papel de gran importancia, ayudando a catalogar los microbios en los buenos, los malos y los feos. Solucionando la causa primaria de la enfermedad a menudo se invierte el patrón de crecimiento del oportunista. Ninguno de los organismos enumerados en las tablas, salvo raros casos de *Entamoeba dispar* y *E. gingivalis*, se ha asociado alguna vez con una infección real y, en estas excepciones, no se produjo ninguna enfermedad grave debida al protozoario. [3,5]

Es crítico para el clínico reconocer el hecho que aunque el organismo informado no es un patógeno, es potencialmente un marcador de la exposición del paciente a una situación que puede haber llevado a la adquisición de otro organismo que puede ser patógeno. La búsqueda debe centrarse en todos los demás agentes transmitidos por la misma ruta. Un representante de cada organismo mencionado en los siguientes resúmenes se puede encontrar en el Apéndice C.

## Protozoos flagelados comensales

Los *Trichomonas tenax, T. hominis, Enteromonas hominis, Retortamonas intestinalis* y *Chilomastix mesnili* sólo colonizan el huésped humano y se consideran no patógenos según todos los criterios estándar[6]. El *T. tenax* vive en la placa de cavidad oral y el resto de ellos son habitantes intestinales. Sólo *C. mesnili* tiene un estadio de quiste. Todos se consideran proto-anaeróbicos amitocondriados y aerotolerantes.[7] Se encontró un fuerte crecimiento de *T. tenax* simultáneamente con abscesos y tumores de la cavidad oral.[8,9] Además, *T. tenax* se ha aislado en casos de neumonía por inhalación y de derrames pleurales en un paciente en quien la ulceración del esófago resultó en comunicación con la cavidad pleural. Se ha reportado una prueba de PCR para detectar la presencia de *T. tenax* en la placa dental.[10,11] Debido al abrumador número de personas que albergan este flagelado sin experimentar molestias, el *T. tenax* permanece en la lista de comensales.

Se ha descrito un sólo caso de *Enteromonas hominis* en el que el paciente experimentó diarrea y fue tratado con éxito con metronidazol.[12] Ni *R. intestinalis* ni *C. mesnili* han estado vinculados a algún estado de salud anormal.

## Amebas comensales

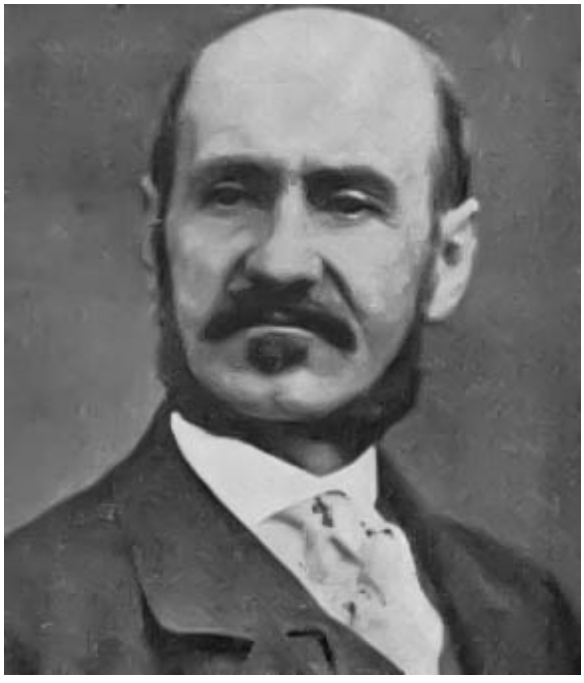
Las *Entamoeba dispar, E. hartmanni, E. coli, Endolimax nana y Iodamoeba bütschlii* son organismos frecuentemente identificados en el examen rutinario de heces y cuyos informes a menudo provocan confusión entre los clínicos que buscan las causas de la enfermedad diarreica en sus pacientes. Algunos tienen semejanzas con la *Entamoeba histolytica*, especialmente para el inexperto técnico de laboratorio, y a veces lo confunden con este patógeno, en lugar del comensal. Por lo tanto, el paciente recibe tratamiento para una entidad que no está causando el problema. Después del tratamiento, la enfermedad a menudo "se repite", y se culpa a la droga del fracaso. Las amebas comensales no responden a los fármacos estándar utilizados para erradicar la *Entamoeba histolytica*, el patógeno más frecuentemente confundido con el *E. dispar* o el *E. hartmanni*. El uso de la PCR permite el diagnóstico definitivo de las amebas patógenas.[13] Otro enfoque utiliza anticuerpos monoclonales para distinguir los quistes de *E. histolytica* de los de *E. dispar* y otras amebas comensales, facilitando su uso en un modo de captura de antígenos para el diagnóstico de rutina.

La *Entamoeba polecki* es un habitante del tracto intestinal de cerdos que a veces encuentra su camino en los seres humanos, mientras que la *E. gingivalis* vive en las aletas gingivales de un pequeño subconjunto de seres humanos aún no definido, y se asocia con la piorrea, pero no la causa. La *E. gingivalis* fue diagnosticada por aspiración con aguja fina de un absceso del cuello, después de la radioterapia.[15]

References

1. Bull, M. J.; Plummer, N. T., Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)* **2014,** *13* (6), 17-22.
2. Qin, J.; Li, R.; Raes, J.; Arumugam, M.; Burgdorf, K. S.; Manichanh, C.; Nielsen, T.; Pons, N.; Levenez, F.; Yamada, T.; Mende, D. R.; Li, J.; Xu, J.; Li, S.; Li, D.; Cao, J.; Wang, B.; Liang, H.; Zheng, H.; Xie, Y.; Tap, J.; Lepage, P.; Bertalan, M.; Batto, J. M.; Hansen, T.; Le Paslier, D.; Linneberg, A.; Nielsen, H. B.; Pelletier, E.; Renault, P.; Sicheritz-Ponten, T.; Turner, K.; Zhu, H.; Yu, C.; Li, S.; Jian, M.; Zhou, Y.; Li, Y.; Zhang, X.; Li, S.; Qin, N.; Yang, H.; Wang, J.; Brunak, S.; Dore, J.; Guarner, F.; Kristiansen, K.; Pedersen, O.; Parkhill, J.; Weissenbach, J.; Meta, H. I. T. C.; Bork, P.; Ehrlich, S. D.; Wang, J., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* **2010,** *464* (7285), 59-65.

3. Allison-Jones, E.; Mindel, A.; N.; J., Entamoeba histolytica as a commensal intestinal parasite in homosexual men. **1986,** *315*, 353-6.
4. Haque, R.; Neville, L. M.; Wood, S.; Petri, W. A., Jr., Short report: detection of Entamoeba histolytica and E. dispar directly in stool. *Am J Trop Med Hyg* **1994,** *50* (5), 595-6.
5. Lucht, E.; Evengård, B.; Skott, J.; Pehrson, P.; Nord, C. E., Entamoeba gingivalis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with periodontal disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1998,** *27* (3), 471-3.
6. Aucott, J. N.; Ravdin, J. I., Amebiasis and "nonpathogenic" intestinal protozoa. *Infectious disease clinics of North America* **1993,** *7* (3), 467-85.
7. Coombs, G. H.; Sleigh, M. A.; Vickerman, K.; Warren, A., Evolutionary Relationships Among Protozoa 1998; p 110-132.
8. Duboucher, C.; Mogenet, M.; Périé, G., Salivary trichomoniasis. A case report of infestation of a submaxillary gland by Trichomonas tenax. *Archives of pathology & laboratory medicine* **1995,** *119* (3), 277-9.
9. Shiota, T.; Arizono, N.; Morimoto, T.; Shimatsu, A.; Nakao, K., Trichomonas tenax empyema in an immunocompromised patient with advanced cancer. *Parasite (Paris, France)* **1998,** *5* (4), 375-7.
10. El Kamel, A.; Rouetbi, N.; Chakroun, M.; Battikh, M., Pulmonary eosinophilia due to Trichomonas tenax. *Thorax* **1996,** *51* (5), 554-5.
11. Kikuta, N.; Yamamoto, A.; Fukura, K.; Goto, N., Specific and sensitive detection of Trichomonas tenax by the polymerase chain reaction. *Lett Appl Microbiol* **1999,** *24* (3), 193-7.
12. Spriegel, J. R.; Saag, K. G.; Tsang, T. K., Infectious diarrhea secondary to Enteromonas hominis. *The American journal of gastroenterology* **1989,** *84* (10), 1313-4.
13. Acuna-Soto, R.; Samuelson, J.; De Girolami, P.; Zarate, L.; Millan-Velasco, F.; Schoolnick, G.; Wirth, D., Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic Entamoeba histolytica. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1993,** *48* (1), 58-70.
14. Walderich, B.; Burchard, G. D.; Knobloch, J.; Müller, L., Development of monoclonal antibodies specifically recognizing the cyst stage of Entamoeba histolytica. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (3), 347-51.
15. Perez-Jaffe, L.; Katz, R.; Gupta, P. K., Entamoeba gingivalis identified in a left upper neck nodule by fine-needle aspiration: a case report. *Diagnostic cytopathology* **1998,** *18* (6), 458-61.



**Angelo Dubini, MD (1813-1902)**

A Dubini se le atribuye la descripción de la etapa adulta de *Ancylostoma duodenale* (como la llamará más tarde). Descubrió el gusano mientras realizaba una autopsia en una mujer joven. Bilharz, trabajando en Egipto, hizo la conexión entre la infección por anquilostomas y la anemia severa. Algunos años más tarde, Dubini fue llamado para ayudar a identificar la causa de una epidemia de anemia severa y muerte entre los trabajadores dedicados a excavar el túnel del San Gotardo de 15 kilómetros, que conectó a Italia con Suiza. Dubini identificó la anquilostomiasis como la causa de la enfermedad. Publicó sus resultados combinados en 1843. Este fecundo papel debía inspirar estudios sobre las causas de la "pereza meridional", una enfermedad que azotó el sur de EE. UU, después de la guerra civil.

## V. Los Nemátodos

Los nemátodos son lombrices no segmentadas pertenecientes al filo Nematoda, y hacen parte de las formas de vida más abundantes en la tierra. La gran mayoría de los nemátodos son de vida libre, habitando los nichos más esenciales en el suelo y en aguas dulces y saladas, así como otros nichos más especializados. Sólo una pequeña fracción del número total de especies es parasitaria, y sólo algunas de ellas infectan al huésped humano. La mayoría de los nemátodos parásitos han desarrollado una dependencia biológica altamente específica de una especie particular de huésped, y son incapaces de sobrevivir en cualquier otra. Sólo unos pocos han logrado adaptarse a una gran variedad de huéspedes. El más conocido entre los nemátodos de vida libre es el *Caenorhabditis elegans*, cuyo genoma completo ha sido secuenciado (20.512 genes). En contraste, el genoma de *Trichinella spiralis*, un nemátodo parásito, tiene más ADN total que el *C. elegans*, y sólo un 60% de éste es común con su pariente de vida libre. Sin embargo, sólo se han identificado 15.808 regiones codificantes, lo que implica que este parásito necesita menos, no más genes que sus parientes libres. Los factores de virulencia y otros compuestos especializados necesarios para resistir la digestión o el ataque inmunológico probablemente serán codificados por genes que permitan al invasor vivir cómodamente frente a un sistema inmune exquisitamente desarrollado.

Las infecciones causadas por los nemátodos están entre las más frecuentes, afectando a casi todos nosotros en algún momento de nuestras vidas. Los nemátodos más comunes son tres tipos de helmintos transmitidos por el suelo (STH), la lombriz común *Ascaris lumbricoides*, la *Trichuris trichiura* y los anquilostomas *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Los niños son particularmente susceptibles a adquirir una gran cantidad de estos parásitos y, en consecuencia, sufren una mayor morbilidad. En muchos países en desarrollo, los niños suelen albergar los tres tipos de STH (de ahí el apodo "la trinidad impía") y sufren de desnutrición infantil, retraso en el crecimiento físico y déficit en los desarrollos cognitivo e intelectual, como resultado.

El nemátodo típico, tanto en larva como adulto, está rodeado por un revestimiento exterior flexible y duradero, la cutícula acelular, que es resistente a los productos químicos. Es una estructura compleja compuesta por una variedad de capas, cada una de las cuales tiene muchos componentes, incluyendo proteínas estructurales, enzimas y lípidos. La cutícula de cada especie tiene una estructura y composición únicas; no sólo protege al gusano, sino que también puede estar implicada en el transporte activo de pequeñas moléculas, incluyendo agua, electrolitos y compuestos orgánicos. Otra capa, la epicutita, rodea la cutícula de algunas especies parasitarias, haciéndolas aún más resistentes al ataque de enzimas, anticuerpos y otros factores de resistencia del huésped.

Todos los nemátodos tienen un sistema muscular bien desarrollado. Las células musculares forman un anillo externo de tejido que se encuentra justo debajo de la cutícula, y sus orígenes e inserciones se encuentran en procesos cuticulares. Además, hay alguna clase de tejido muscular que rodea la cavidad bucal y las regiones esofágicas y subesofágicas del tracto intestinal. Estos músculos son elementos particularmente importantes del aparato de alimentación en nemátodos parasitarios y de vida libre. Cada célula muscular consiste en filamentos, mitocondrias y procesos citoplasmáticos que lo conectan con una única fibra nerviosa. El sistema nervioso consiste en un anillo de nervio dorsal o una serie de ganglios que dan lugar a los nervios periféricos - dos laterales, uno dorsal y otro ventral. Las comisuras conectan las ramas y permiten la integración de la señalización, que da lugar a movimientos fluidos, serpenteantes. Varias

clases de fármacos interfieren únicamente con la señalización de los nervios de los nemátodos, y por lo tanto son tratamientos eficaces para infecciones de nemátodos en humanos.

Los nemátodos tienen un tracto intestinal completo y funcional; la cavidad oral (es decir, bucal) y el esófago, el intestino medio y el intestino posterior con el ano. La cavidad oral y el intestino grueso son generalmente revestidos por una cutícula; el intestino medio consiste en células columnares, con microvellos. La función del intestino medio es absorber nutrientes ingeridos, mientras que el esófago generalmente muscular sirve para entregar el alimento al intestino medio.

Además, una serie de glándulas exocrinas especializadas se abren en el lumen del tracto digestivo, por lo general en la región del esófago. Se cree que estas glándulas se ocupan en gran medida de la digestión, pero también pueden estar relacionadas con otras funciones. Por ejemplo, en los anquilostomas, las glándulas cefálicas secretan un anticoagulante. En otros casos, hay una sola fila de células llamadas esquilocitos que vierten sus productos directamente en el esófago, vía un ducto cuticular-alineado. Estas células ocupan una gran parte de la masa corporal de los trichinella, trichuris y capillaria, por ejemplo. La función de estas células no se entiende completamente, y puede variar de una especie a otra.

Los nemátodos excretan desechos sólidos y líquidos. La expulsión de sólidos tiene lugar a través del tracto digestivo. Los líquidos se eliminan por medio del sistema excretor, que consiste en dos o más tubos colectores conectados en un extremo a la glándula ventral (un órgano primitivo parecido a un riñón) y en el otro extremo al poro excretor.

El nemátodo femenino adulto tiene una gran parte de su cuerpo dedicado a la reproducción. Uno o dos ovarios conducen a la vagina por medio de un oviducto tubular y el útero. Un receptáculo seminal para el almacenamiento de los espermatozoides está conectado al útero. El macho tiene un único testículo conectado al conducto deferente, a la vesícula seminal, al conducto eyaculador y a la cloaca. Además, los machos de muchas especies tienen estructuras especializadas para ayudar en la transferencia de esperma a la hembra durante el apareamiento. Su identificación se basa a menudo en la morfología de estas estructuras. La mayoría de los nemátodos ponen huevos, pero algunos son vivíparos. Más información sobre la biología de los nemátodos se dará en el texto de cada agente infeccioso cuando se discutan, siempre que se refiera a la patogénesis de la enfermedad.

# 16. Enterobius vermicularis (Linnaeus 1758)

## Introducción

El *Enterobius vermicularis* (oxiuro) es la infección por nemátodos más prevalente de los seres humanos, su único huésped. En los Estados Unidos, el oxiuro todavía se presenta, estimando que puede afectar hasta 40 millones de individuos o más.[1] Es probable que la prevalencia de enterobiasis haya disminuido considerablemente durante la última década. En algunas comunidades de Europa, las tasas de prevalencia pueden llegar al 50% en los niños, especialmente en los países más pobres de Europa oriental y los Balcanes.[1,2] El *Enterobius vermicularis* es principalmente una infección de niños en edad escolar, aunque las infecciones han sido diagnosticadas en ancianos y en otras poblaciones, como individuos internos e inmunosuprimidos.[3,6] La transmisión del enterobio es especialmente frecuente en las escuelas primarias y guarderías.[6] Se ha descrito recientemente un síndrome de *colitis eosinofílica* asociado con larvas de *E. vermicularis*, pero es notable por no causar una eosinofilia periférica.[7]

## Información histórica

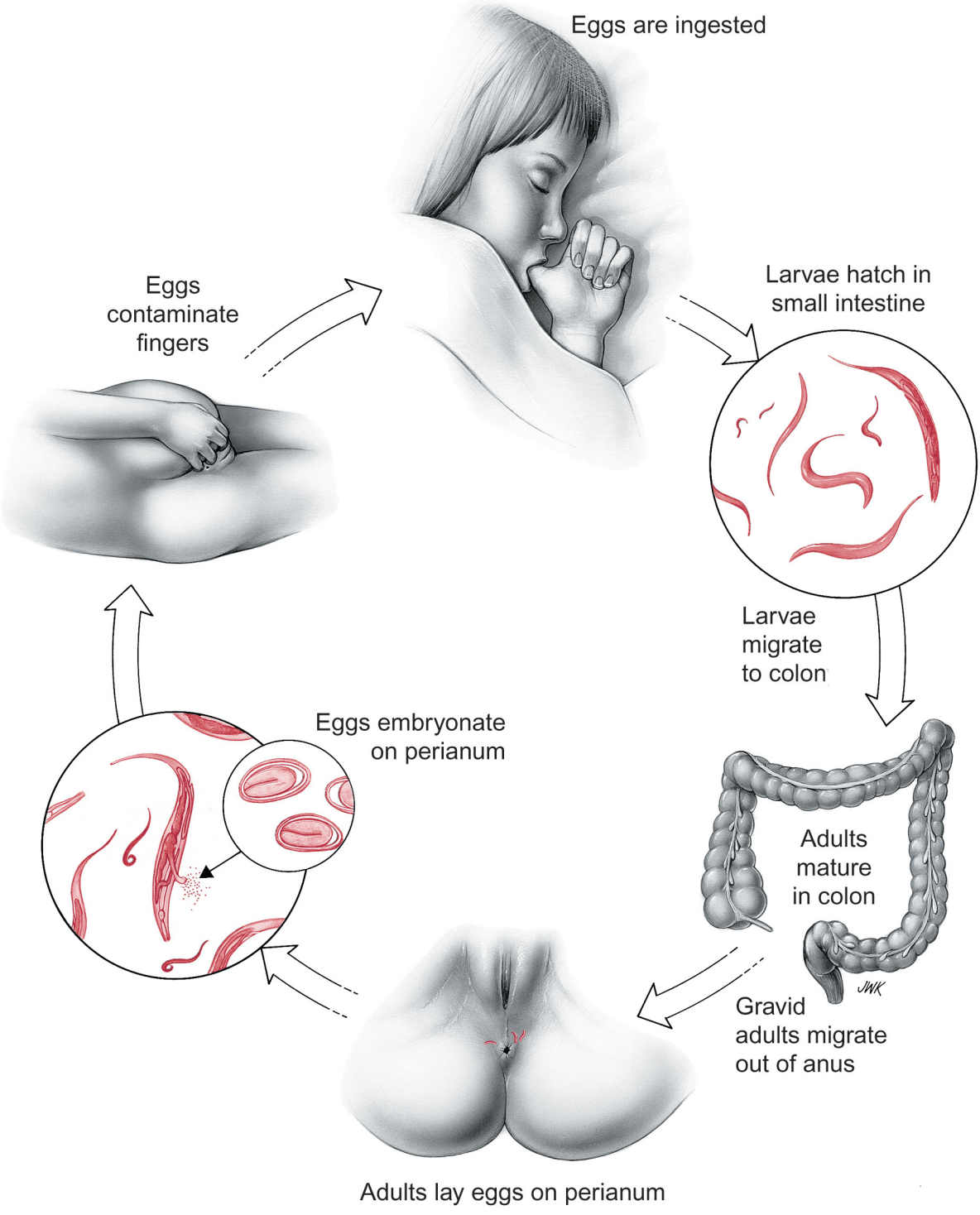
En 1758, Carl Linnaeus denominó a este organismo *Enterobius vermicularis*.[8] Más tarde, en 1824, Johann Bremser distinguió a esta lombriz de los otros nemátodos oxurídicos y ascarídeos, y proporcionó una descripción precisa de la misma que constituye la base del actual esquema moderno de clasificación. Óvulos de oxiuros han sido recuperados de los coprolitos humanos encontrados en numerosos sitios arqueológicos, algunos con una antigüedad de hasta 10.000 años, y se ha detectado ADN enterobio en ADN antiguo de coprolitos humanos norte y sudamericanos.[10,11]

**Figure 16.1.** Hembra adulta Enterobius vermicularis. 10mm.

## Ciclo de vida

El ciclo de vida del oxiuro es uno de los más simples entre los parásitos, y tiene un

# *Enterobius vermicularis*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

**Figura 16.2.** Secciones transversales del adulto *E. vermicularis* en el apéndice

típico patrón de desarrollo de nemátodos; Cuatro estadios larvales (L1-L4), y la etapa adulta. Los gusanos adultos viven libremente en el lumen del colon transverso y descendente, y en el recto. La hembra (Fig. 16.1) mide 8-13 mm de longitud y 0.3-0.6 mm de ancho. El macho es típicamente más pequeño, midiendo 2-5 mm por 0.2 mm. La cola del macho contiene una sola espícula copuladora curvada. Los gusanos adultos se alimentan de nuestro microbioma.

Las lombrices adultas se aparean, y en 6 semanas, cada hembra contiene aproximadamente 10.000 huevos fertilizados, no embrionados. Los varones mueren poco después de la cópula. La hembra grávida migra el ano hacia la piel perianal por la noche, muy probablemente estimulada por la caída de la temperatura corporal del huésped. Allí experimenta un prolapso del útero, expulsa todos sus huevos y luego muere.

La expulsión puede ser tan intensa que los huevos vuelan por el aire. Los huevos se embrionan rápidamente y se vuelven infecciosos dentro de las 6 horas de ser depositados, exhibiendo uno de los ciclos de desarrollo embriológico más rápidos entre todas las especies de nemátodos.

Un picor perianal incómodo se desarrolla, llamado *pruritis ani*, que puede ser lo suficientemente severo como para causar trastornos del sueño.[12] El rascado de la zona perianal a menudo puede conducir a que los huevos se alojen bajo las uñas. La ingestión de estos huevos puede ocurrir cuando un niño pone las manos infectadas en su boca. Los huevos embrionados (Fig. 16.2) son tragados y eclosionan como larvas L1. Una vez que llegan al intestino delgado, se desprenden de su cutícula (muda) convirtiéndose en larvas L2. El desarrollo a la tercera y cuarta etapas también ocurre en el intestino delgado. Las larvas L4 se alimentan y luego se mueven, transformándose en adultos que viajan al intestino grueso, donde se instalan. (Figura 16.3.) El ciclo completo se alcanza dentro de las 4-6 semanas después de la ingestión del huevo infeccioso. Alternativamente, los huevos pueden eclosionar sobre la piel en el sitio de la deposición, y las larvas L2 pueden reptar hacia atrás a través del ano en el recto, y finalmente el colon, donde se convierten en adultos reproductores. Esto se conoce como retro-infección.

En las pacientes femeninas, las larvas que nacen en la piel cerca del ano ocasionalmente se arrastran hacia la vagina en lugar del recto, estableciendo una infección aberrante. Con menos frecuencia, los parásitos gravídicos infectan las trompas de Falopio. Las infecciones aberrantes también incluyen peritonitis pélvica, infección ovárica, granuloma del hígado y el apéndice.[13,18]

## Patogenia Celular y Molecular

Todas las etapas del *E. vermicularis* se desarrollan en el tracto intestinal, por lo que el huésped no experimenta ninguna reacción sistémica a menos que la carga de lombrices

**Figura 16.3.** Huevos embrionados de *E. vermicularis*.

sea particularmente alta, o haya una infección ectópica. El parásito provoca una respuesta inflamatoria local leve y, aunque se ha definido la colitis eosinofílica, la eosinofilia no se desarrolla.[7,19]

Algunos pacientes desarrollan un picor como resultado de respuestas alérgicas a las proteínas del gusano. Si la infección por oxiuro causa problemas secundarios, como apendicitis o enfermedad inflamatoria pélvica, no está claro.[17] Se han encontrado lombrices en estos órganos en autopsias sin evidencia de una reacción inflamatoria. En otras circunstancias, los gusanos se han implicado como un apéndice que podría haber llevado a la cadena de eventos que conduce a apendicitis clínicas.

Aunque no hay estudios comparativos en seres humanos, la evidencia experimental ha demostrado que el estado inmune del huésped afecta el resultado de la infección. El *Syphacia oblevata* es una especie de oxiuro que infecta solamente a los ratones alcanzando un número mucho mayor en ratones desnudos (atímicos) que en los mismos ratones en los que se introdujo un implante subcutáneo de tejido tímico procedente de donantes singénicos.[21] En un caso inusual, la infiltración del colon con eosinófilos y neutrófilos condujo a la enteritis eosinofílica clínica en un varón homosexual de 18 años que pasó numerosas larvas de *E. vermicularis*. Las larvas fueron definitivamente identificadas con base en característicos 28S ribosomal RNA y 5S rRNA espaciadores intergénicos por PCR.[9] La susceptibilidad a la infección por oxiuro disminuye con la edad en los seres humanos, pero las razones de esto no están claras Queda por determinar si esta diferencia de susceptibilidad tiene una base inmunológica o fisiológica.

## Enfermedad Clínica

La gran mayoría de las personas infectadas están libres de síntomas. Los pocos que son sintomáticos experimentan comezón intensa del área perianal, que en raras ocasiones conduce a la celulitis.[22] La infección vaginal aberrante conduce a picazón vaginal y a veces a descarga serosa. La enuresis se ha atribuido a la infección por el oxiuro, pero no se ha establecido una relación causal.[23] El rechinar de los dientes y los trastornos del sueño tampoco se han relacionado definitivamente con el oxiuro. Los pacientes que experimentan dolor abdominal durante la infección puede ser debido a la coinfección con *Dientamoeba fragilis*. La enteritis eosinofílica causada por *E. vermicularis* puede ser hemorrágica y presenta dolor abdominal y melena. Raramente, la enterobiasis se ha relacionado con la apendicitis clínica.[16]

## Diagnóstico

La infección suele diagnosticarse mediante la visualización de los óvulos de oxiuros o lombrices adultas. Dado que los óvulos se depositan en la piel perianal y no se liberan en las heces, el examen de heces para detectar óvulos y parásitos es de poca utilidad para diagnosticar esta infección. Los huevos se obtienen mejor mediante la recolección de éstos de la zona perianal utilizando cinta adhesiva transparente (no esmerilada) o la paleta adhesiva comercialmente disponible. La cinta adhesiva o paleta debe aplicarse a la región perianal en las primeras horas de

la mañana mientras el paciente duerme o tan pronto como el paciente se despierta (es decir, antes de un baño o evacuación intestinal). La cinta o paleta se examina a continuación usando microscopía óptica. Los huevos característicos (Figuras 16.2, C.37) pueden detectarse fácilmente de esta manera. En ocasiones, gusanos de hilo femeninos pueden ser directamente visibles en la piel perianal. Estos gusanos hembras son de 8-13mm de largo y muy delgados con la apariencia de pequeñas trozos de hilo blanco. Las pruebas serológicas específicas para *E. vermicularis* no se utilizan clínicamente para el diagnóstico de esta infección.

Las lombrices adultas se pueden identificar fácilmente cuando se ven en secciones histológicas debido a las proyecciones cuticulares bilaterales conocidas como alae. En pacientes con dolor abdominal u otros síntomas gastrointestinales, puede ser necesario realizar un examen fecal para descartar la coinfección con otros agentes infecciosos. La colonoscopia de un paciente con enteritis eosinofílica de *E. vermicularis* mostró una descarga purulenta desde el recto hasta el íleon terminal y ulceraciones. Un paciente descrito con este síndrome se observó para pasar larvas en lugar de huevos o gusanos adultos, lo que requería PCR para la identificación.[7]

## Tratamiento

El pamoato de pirantel en una sola dosis [11 mg / kg (1 gramo máximo)], o bien albendazol (400 mg) o mebendazol (100 mg) en una sola dosis, es el tratamiento recomendado. Con una eficacia mejorada que se acerca al 100 por ciento si una segunda dosis se administra dos semanas después de la primera.[24,27] En los Estados Unidos, el palmoato de pyrantel es una opción barata y eficaz sin receta, mientras que el tratamiento con medicamentos alternativos, si es prescrito por un médico que no tiene conocimiento de los precios de los medicamentos, puede costar cientos de dólares. Ninguno de estos medicamentos mata los huevos o larvas en desarrollo, por lo tanto, el segundo tratamiento "ciego" es recomendado 2 semanas después de la terapia original. Esta segunda ronda de terapia destruye los gusanos que han nacido de los huevos ingeridos después del primer tratamiento.[24,27] Dado que los huevos pueden sobrevivir de 2 a 3 semanas en la ropa, en objetos inanimados y ropa de cama la reinfección puede continuar ocurriendo sólo durante este período limitado y por lo tanto, sólo uno segundo tratamientos suele ser suficiente. Saber que el ciclo entero toma 4-6 semanas después de la ingestión del huevo infeccioso, puede ayudar con la identificación de cualquier contacto que pudiera estar infectado así como la identificación de la exposición del paciente. Dado que los óvulos pueden sobrevivir de 2 a 3 semanas antes de ser ingeridos, el momento de exposición para un paciente infectado es de 1 a 2 meses antes de la aparición de gusanos hembra adultos capaces de producir huevos infectados. Se recomienda el tratamiento de los contactos expuestos, todos los miembros del hogar y los pacientes que `puedan contagiar, si no son miembros del hogar, lo que ha tenido éxito tanto en los hogares como en las instituciones. (Http://www.cdc.gov/parasites/pinworm/ treatment.html)

## Prevención y control

En el niño pequeño, la infección y la reinfección son frecuentes, debido a la permanente transmisibilidad del oxiuro. Los grupos con mayor prevalencia de infección son los escolares y los individuos institucionalizados. El problema es el hecho de que los huevos pueden sobrevivir durante varios días bajo condiciones de alta humedad y temperaturas de intermedias a bajas. No hay predilecciones sobre la base de sexo, raza o clase socioeconómica.

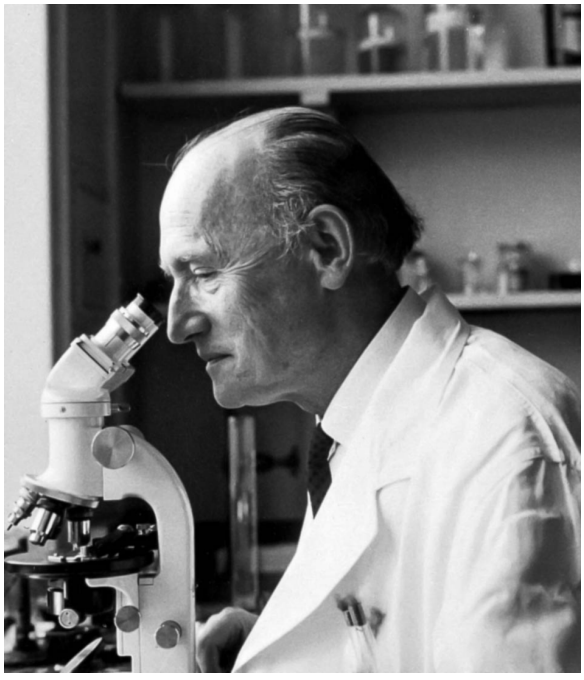
El lavado a fondo de las manos con agua

y jabón después del uso del inodoro, del cambio de pañales o del cuidado de niños en edad escolar debería ayudar a reducir la transmisión.[3] Se ha sugerido que el corte de las uñas disminuye la posibilidad de recolección de huevos y reduce el riesgo de rotura de la piel en el área perianal al rascarse. En instituciones, guarderías, escuelas u otras áreas con infecciones por oxiuros, el tratamiento masivo durante los brotes puede ser éxito.[28]

References


1. Burkhart, C. N.; Burkhart, C. G., Assessment of frequency, transmission, and genitourinary complications of enterobiasis (pinworms). *Int J Dermatol* **2005,** *44* (10), 837-40.
2. Hotez, P. J.; Gurwith, M., Europe's neglected infections of poverty. *Int J Infect Dis* **2011,** *15* (9), e611-9.
3. Snow, M., Pinning down pinworms. *Nursing* **2006,** *36* (5), 17.
4. Agholi, M.; Hatam, G. R.; Motazedian, M. H., HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2013,** *29* (1), 35-41.
5. Schupf, N.; Ortiz, M.; Kapell, D.; Kiely, M.; Rudelli, R. D., Prevalence of intestinal parasite infections among individuals with mental retardation in New York State. *Ment Retard* **1995,** *33* (2), 84-9.
6. Crawford, F. G.; Vermund, S. H., Parasitic infections in day care centers. *The Pediatric infectious disease journal* **1987,** *6* (8), 744-9.
7. Liu, L. X.; Chi, J.; Upton, M. P.; Ash, L. R., Eosinophilic colitis associated with larvae of the pinworm Enterobius vermicularis. *Lancet (London, England)* **1995,** *346* (8972), 410-2.
8. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
9. Bremser, J. G., Oxyure vermiculaire. *In Traite zoologique et physiologique sur les vers intestinaux de lhomme CLF Panchouke Paris pp* **1824**, 149-157.
10. Horne, P. D., First evidence of enterobiasis in ancient Egypt. *J Parasitol* **2002,** *88* (5), 1019-21.
11. Iniguez, A. M.; Reinhard, K. J.; Araujo, A.; Ferreira, L. F.; Vicente, A. C., Enterobius vermicularis: ancient DNA from North and South American human coprolites. *Mem Inst Oswaldo Cruz 98 Suppl* **2003,** *1*, 67-9.
12. Jones, J. E., Pinworms. *Am Fam Physician* **1988,** *38* (3), 159-64.
13. Pearson, R. D.; Irons, R. P., Chronic pelvic peritonitis due to the pinworm Enterobius vermicularis. *JAMA* **1981,** *245* (13), 1340-1.
14. Beckman, E. N.; Holland, J. B., Ovarian enterobiasis--a proposed pathogenesis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1981,** *30* (1), 74-6.
15. Daly, J. J.; Baker, G. F., Pinworm granuloma of the liver. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1984,** *33* (1), 62-4.
16. Arca, M. J.; Gates, R. L.; Groner, J. I.; Hammond, S.; Caniano, D. A., Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: an institutional experience and a review of the literature. *Pediatric surgery international* **2004,** *20* (5), 372-5.
17. Lala, S.; Upadhyay, V., Enterobius vermicularis and its role in paediatric appendicitis: protection or predisposition? *ANZ J Surg* **2016**.
18. Powell, G.; Sarmah, P.; Sethi, B.; Ganesan, R., Enterobius vermicularis infection of the ovary. *BMJ Case Rep* **2013,** *2013*.
19. Cacopardo, B.; Onorante, A.; Nigro, L.; Patamia, I.; Tosto, S.; Romano, F.; Zappala, C.; Bruno, S.; Nunnari, A., Eosinophilic ileocolitis by Enterobius vermicularis: a description of two rare cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* **1997,** *29* (1), 51-3.

20. Ahmed, M. U.; Bilal, M.; Anis, K.; Khan, A. M.; Fatima, K.; Ahmed, I.; Khatri, A. M.; Shafiq ur, R., The Frequency of Enterobius Vermicularis Infections in Patients Diagnosed With Acute Appendicitis in Pakistan. *Glob J Health Sci* **2015,** *7* (5), 196-201.
21. Jacobson, R. H.; Reed, N. D., The thymus dependency of resistance to pinworm infection in mice. *The Journal of parasitology* **1974,** *60* (6), 976-9.
22. Ockert, G., [Epidemiology of Dientamoeba fragilis Jepps and Dobell 1918. 1. Spread of the species in child collectives]. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology* **1972,** *16* (2), 213-21.
23. Hotez, P. J., The other intestinal protozoa: enteric infections caused by Blastocystis hominis, Entamoeba coli, and Dientamoeba fragilis. *Sem Pedi Infect Dis* **2000**.
24. St. Georgiev, V., Opportunistic infections: treatment and developmental therapeutics of cryptosporidiosis and isosporiasis. *Drug Develop Res* **1993,** *28*, 445-59.
25. Wang, B. R.; Wang, H. C.; Li, L. W.; Zhang, X. L.; Yue, J. Q.; Wang, G. X.; Shi, X. Q.; Xiao, F. R., Comparative efficacy of thienpydin, pyrantel pamoate, mebendazole and albendazole in treating ascariasis and enterobiasis. *Chin Med J (Engl)* **1987,** *100* (11), 928-30.
26. Lormans, J. A.; Wesel, A. J.; Vanparus, O. F., Mebendazole (R 17635) in enterobiasis. A clinical trial in mental retardates. *Chemotherapy* **1975,** *21* (3-4), 255-60.
27. St Georgiev, V., Chemotherapy of enterobiasis (oxyuriasis). *Expert Opin Pharmacother* **2001,** *2* (2), 267-75.
28. Ashford, R. W.; Hart, C. A.; Williams, R. G., Enterobius vermicularis infection in a children's ward. *J Hosp Infect* **1988,** *12* (3), 221-4.



**Percy Cyril Claude Garnham, MD (1901-1994)**

Garnham era un generalista, realizó investigaciones de laboratorio y de campo sobre leishmaniasis, toxoplasmosis y malaria. Trabajando con Henry Shortt, y otros colegas, el grupo descubrió el hipnozoíto, el estadio responsable de las recaídas de la infección con *Plasmodium vivax*. Garnham también produjo una valiosa cantidad de publicaciones sobre la malaria de no primates y de no primates humanos, además de las que infectan a seres humanos. Su libro, *Malaria Parasites and Other Haemosporidia*, sigue siendo un clásico en el estudio de la malaria.

## 17. *Trichuris trichiura*
(Linnaeus 1771)

### Introducción

El *Trichuris trichiura,* comúnmente llamados tricocefalos debido a su forma característica, es uno de los tres principales helmintao transmitidos por el suelo (STH) que causan una grave morbilidad en los países en desarrollo.[1,4] La infección por Trichuris coincide con frecuencia con infecciones causadas por el otros STHs, el *Ascaris lumbricoides* y los anquilostomas. La prevalencia de tricuriasis es de aproximadamente 477 millones de personas en todo el mundo, con el mayor número de infecciones en Asia, el África subsahariana y las regiones tropicales de América.[5] Se desconoce si la tricuriasis aún se produce en la región sudoriental de los Estados Unidos.[1,3,6]

El *T. trichiura* no tiene huéspedes reservorio. Otras especies de trichuris infectan una amplia gama de mamíferos (por ejemplo, *T. vulpis* caninos, *T. muris* en el ratón, *T. suis* en el cerdo). Las cargas de gusanos debidas a trichuris suelen ser más altas en los niños que en los adultos, y la enfermedad es consecuentemente más grave en ese grupo de edad.[6] Los niños en edad escolar están particularmente afectados. Los niños fuertemente infectados a menudo desarrollan colitis y atrofia del crecimiento, y aquéllos con infecciones crónicas pueden incluso desarrollar deficiencias intelectuales y cognitivas.[6,7]

### Información histórica

En 1740, Giovanni Morgagni describió con precisión la localización del *T. trichiura* en el ciego y en el colon transverso.[8] En 1761, un informe de Johannes Roederer, describía la morfología externa del *T. trichiura*.[9] El informe de Roederer estaba acompañado por versiones científicas que todavía se consideran muy precisas. En 1771 Carl Linnaeus clasificó a este parásito, entonces llamado "teretes", como un nemátodo.[10] Encontrar los huevos petrificados y característicos en coprolitos de seres humanos prehistóricos ha identificado la infección humana con trichuris como un patógeno que ha infectado los humanos por más de 5.000 años.[10]

**Figura 17.1.** *Trichuris trichiura* hembra adulta.

### Ciclo de vida

La hembra adulta (Fig. 17.1) mide 30-50 mm, mientras que el macho (Fig. 17.2) tiene una longitud de 30-45 mm. La infección comienza cuando se tragado el huevo embri-

**Figura 17.2.** Macho adulto *Trichuris trichiura*.

# *Trichuris trichiura*

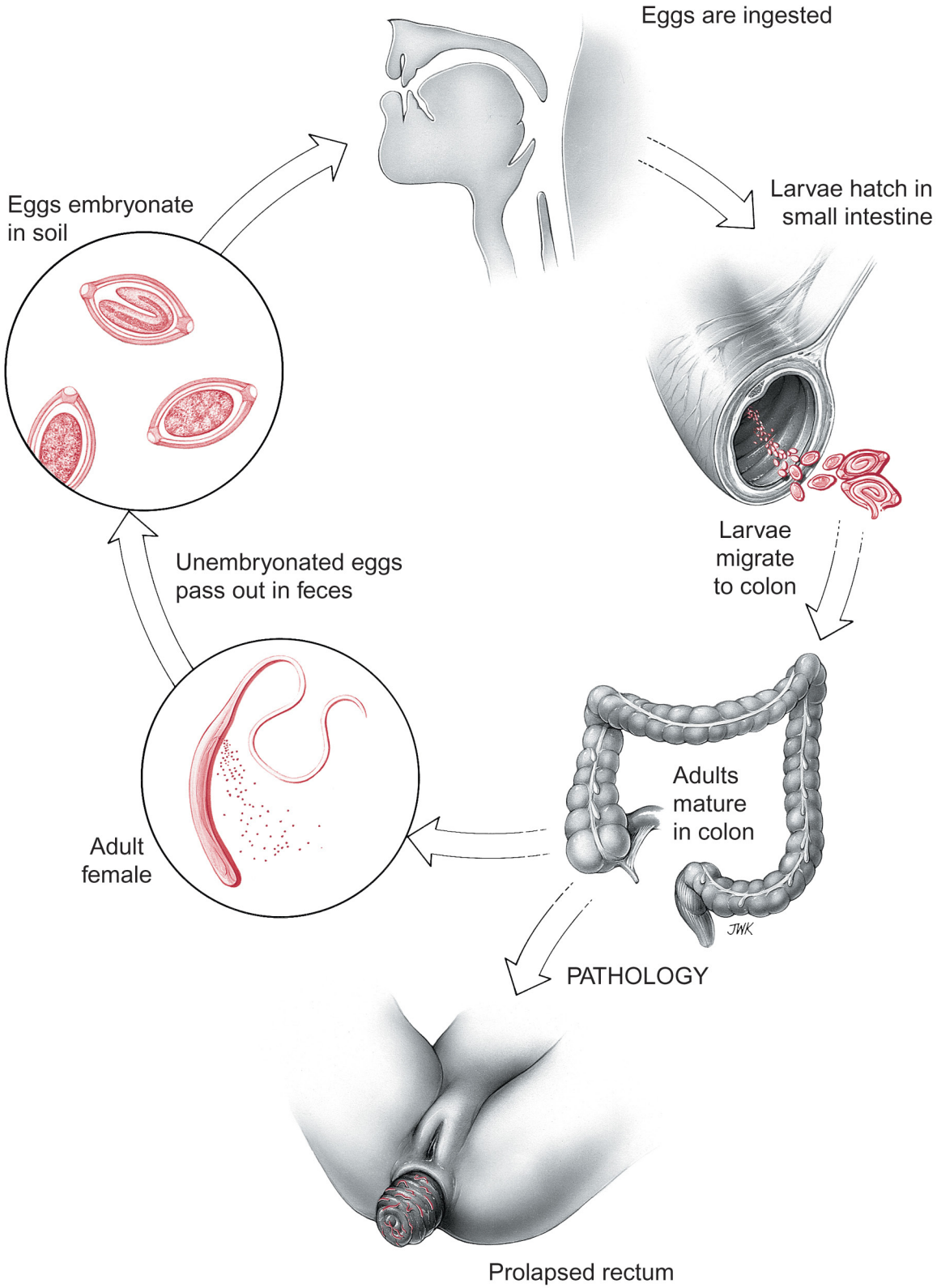


**Figura 17.3**. Huevo fertilizado, no embrionado, de *T. trichiura*. 50 μm x 20 μm.

onado (Fig. 17.3) La larva L1 se incuba en el intestino delgado, penetra en el epitelio columnar y se extiende justo por encima de la lámina propia.

Cuatro meses más tarde, el adulto inmaduro emerge, es llevado pasivamente al intestino grueso, donde se repliega en las células columnares, y luego induce su nicho esencial. El *Trichuris trichiura* adulto vive en el colon transverso y descendente (Fig. 17.4). El esófago anterior, estrecho y alargado está embebido dentro de un sincitio de células huésped creado por la lombriz. Este sincitio probablemente es el resultado de la exposición del huésped a las secreciones de lombrices que emanan de su stigosa. El abdomen posterior sobresale en el lumen, permitiendo que los huevos escapen. No se sabe nada sobre las necesidades nutricionales de este parásito, pero la evidencia experimental sobre especies relacionadas sugiere que no ingeren sangre.[11] Los parásitos crecen y maduran en el intestino grueso, donde también ocurre el apareamiento.

La permeabilidad (es decir, la primera vez que los huevos son detectables en las heces) es aproximadamente de 90 días después del momento de la ingestión de huevos embrionados. Las hembras pueden producir 3.000-5.000 huevos por día y viven entre 1,5 y 2,0 años.[12,13] Los huevos fertilizados se depositan en el suelo con las heces y deben embrionarse en el suelo antes de ser infecciosos. Los factores ambientales, como la alta humedad, el suelo arenoso o limoso y una temperatura cálida (20-30 °C), favorecen el desarrollo rápido del embrión.[14] En condiciones óptimas, el desarrollo embrionario tiene lugar durante un período de 18 a 22 días.[15]

## Patogenia Celular y Molecular

En las zonas endémicas de trichuris, las poblaciones pediátricas suelen albergar las cargas más grandes de la peste porcina, con las cargas más altas en los niños entre 5-15 años de edad. No se sabe por qué estas pesadas cargas de lombrices disminuyen en los grupos de edad avanzada. Algunos estudios indican que la susceptibilidad a infecciones agudas por trichuris pueden depender de una incapacidad para montar una respuesta fuerte de tipo 2 de células T auxiliares[16]. También parece haber un componente genético a la susceptibilidad.[17]

La presencia de lombrices adultas en el intestino grueso produce defectos estructurales en el epitelio.[18] Para invadir la mucosa colónica, los trichuris adultos liberan una nueva proteína formadora de poros y formadora de canales.[19] *In vitro*, estas proteínas secretadas inducen poros conductores de iones en bicapas lipídicas. La formación de poros en las membranas de las células epite-

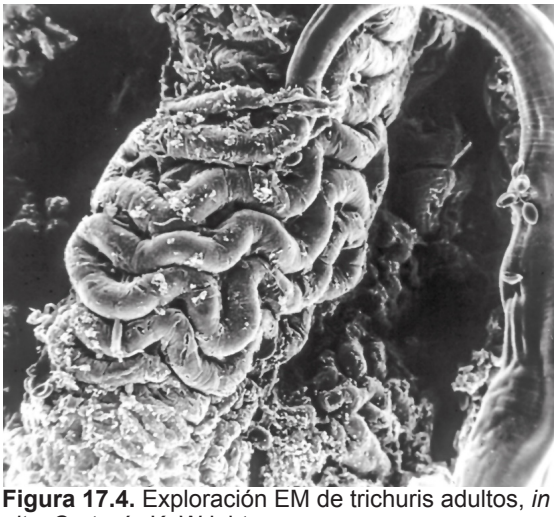


**Figura 17.4.** Exploración EM de trichuris adultos, *in situ*. Cortesía K. Wright.

**Figura 17.5.** Prolapso del recto con *T. trichiura* adulto.

liales puede facilitar la invasión y permitir al parásito mantener su ambiente sincitial en el epitelio cecal. Los genes que codifican estas nuevas proteínas están compuestos por replicaciones.

A pesar de la capacidad inmunomoduladora del trichuris adultos, en algunos casos se puede presentar una respuesta inflamatoria de bajo grado a la presencia de adultos, junto con la regulación positiva de biomarcadores inflamatorios y un cuadro clínico similar a la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) de colitis ulcerosa o puede presentarse la enfermedad de Croh.[21] Estas últimas condiciones se caracterizan por un daño histopatológico más extenso en el intestino. Con las infecciones agudas, la población de lombrices puede extenderse desde el extremo proximal hasta el terminal del íleon y causar ileitis. La anemia es el resultado de una combinación de daño capilar y erosión que conduce a pérdida de sangre y anemia de inflamación crónica.[21] En general, la anemia resultante de una infección intensa con *T. trichiura* es mucho menos grave que la anemia asociada a la anquilostomiasis.

En contraste con situaciones en las que existe una inflamación de bajo grado, los efectos inmunomoduladores de tricuros adultos pueden predominar. Irónicamente, estas características de la lombriz han sido explotadas para desarrollar un nuevo tratamiento para la enfermedad de Crohn. Se ha demostrado que la ingestión de huevos embrionados de la lombriz porcina *T. suis* ha reducido los síntomas de la enfermedad de Crohn durante cortos períodos sin efectos adversos significativos sobre el paciente.[22,23] El mecanismo preciso de cómo el *T. suis* reduce la inflamación del huésped es todavía activamente estudiada, pero la evidencia actual sugiere que el *T. suis* cambia el sistema inmunitario delTh1 a una respuesta Th2 y cambia los niveles de ciertas citoquinas, posiblemente, en parte, a través de cambios en el microbioma del intestino.[24,25] La investigación sugiere que los productos excretados/secretados afectan el epitelio intestinal, los macrófagos y las células dendríticas y suprimen la producción de citoquinas pro-inflamatorias por estas células.[26,27]

## Enfermedad Clínica

La enfermedad clínica ocurre principalmente en niños[28]. Aquéllos con infecciones trichuris muy agudas pueden presentar disentería o colitis crónica. La disentería inducida por Trichuris produce pérdida de peso, emaciación y anemia. Debido a la hinchazón mucosa extensa del recto, el deseo de pujar como si las heces estuvieran presentes (tenesmus) puede ocurrir. El tenesmo prolongado puede conducir al prolapso rectal (Fig. 17.5).[18]

La colitis crónica trichuris en pacientes pediátricos puede parecerse a las características de las formas más conocidas de enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los niños que sufren de tricuriasis aguda desarrollan desnutrición crónica, estatura baja, anemia y uñeros.[18] Después de la quimioterapia específica, muchas de estas condiciones disminuyen, lo que a menudo resulta en una rápida recuperación.

Una creciente evidencia sugiere que,

además de los síntomas físicos de la tricuriasis, la infección crónica también puede producir deficiencias, a largo plazo, en el desarrollo cognitivo e intelectual del niño.[7] El mecanismo por el cual esto ocurre aún no se conoce.

## Diagnóstico

Los huevos de Trichuris tienen un aspecto característico y son fácilmente identificables. En casos de infección leve, la concentración de heces antes del examen microscópico puede ser necesaria para identificar los huevos. Los cristales de Charcot-Leyden en las heces deben conducir a un examen adicional incluso en ausencia de identificar huevos en un primer examen de heces. La búsqueda de protozoos patógenos, como *Entamoeba histolytica* o *Giardia lamblia*, es indicada dada la alta frecuencia de múltiples infecciones. Aunque la identificación de huevos de trichuris es relativamente fácil, encontrar giardia o entamoeba es más difícil, y requiere un microscopista experimentado. Las lombrices trichuris adultas también pueden ser identificadas mediante la visualización directa en la colonoscopia.[29] Cuando existe duda, es razonable tratar al paciente para la infección por trichuris y solicitar asesoramiento experto si los síntomas del paciente no disminuyen. El fracaso en el control de la diarrea después de erradicar el tricuris obliga a una evaluación más completa de otras causas de diarrea. Se deben usar cultivos de heces para determinar la posible presencia de patógenos entéricos procarióticos o virales. En las preparaciones histológicas, los trichuris adultos pueden identificarse fácilmente por la variabilidad característica de su diámetro en diferentes secciones.

## Tratamiento

Un benzimidazol - mebendazol o albendazol - es el tratamiento de elección para la tricuriasis.[1] El mecanismo primario de estos fármacos es inhibir la polimerización de los microtúbulos por afinidad de unión a la única beta-tubulina de los invertebrados. Aunque la mayoría de los programas mundiales de desparasitación antihelmíntica dependen del uso de una sola dosis de cualquiera de los dos fármacos, generalmente se requieren varias dosis para curar la tricuriasis[30]. Alternativamente, la desparasitación tricuris se puede mejorar a veces añadiendo ivermectina o oxantel.[31] En África, actualmente es común combinar albendazol con ivermectina en programas que simultáneamente se dirigen contra infecciones de helmintos intestinales incluyendo tricuriasis y filariasis linfática o oncocercosis.[32]

Tanto el albendazol como el mebendazol tienen un excelente perfil de seguridad en los niños. En las dosis utilizadas para tratar las infecciones por helmintos transmitidas por el suelo (STH), ninguna de las dos drogas causa toxicidad sistémica significativa en el uso rutinario, aunque se han reportado dolor abdominal transitorio, diarrea, náuseas y mareos. El uso a largo plazo se ha asociado con supresión de la médula ósea, alopecia y hepatotoxicidad. Hay un sólo informe que indica que en niños con tricuriasis asintomática, el albendazol resultó en un crecimiento deteriorado, aunque esta observación no se ha confirmado en otros estudios.[28]

El mebendazol y el albendazol son teratogénicos y embriotóxicos en ratas de laboratorio preñadas en dosis de 10 mg/kg. En vista de estos hallazgos, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de estos fármacos en el embarazo sólo después del primer trimestre y cuando los beneficios de la desparasitación para la salud de la madre y del feto superan los riesgos. En previsión del uso de mebendazol y albendazol entre las grandes poblaciones pediátricas de los países en desarrollo, la OMS convocó una consulta informal sobre su uso en niños menores de 2 años de edad.[33] De esto se concluyó que la

incidencia de efectos secundarios probablemente sea la misma en éstos como en los niños mayores, y que ambos agentes podrían utilizarse para tratar niños de hasta 12 meses utilizando dosis reducidas.

## Prevención y control

La infección por *Trichuris trichiura* es común en áreas tropicales, donde se ha documentado una prevalencia tan alta como el 80%. La mayoría de las infecciones son ligeras y asintomáticas. Los suelos cálidos y húmedos en las regiones tropicales y subtropicales favorecen el mantenimiento de los huevos, que pueden permanecer vivos durante meses bajo estas condiciones óptimas. Al igual que ocurre con los huevos de áscaris, la exposición de los huevos del *T. trichiura* a la luz solar directa durante 12 horas o la exposición a temperaturas superiores a 40 °C durante 1 hora mata al embrión dentro del huevo. Los huevos son relativamente resistentes a los desinfectantes químicos y pueden sobrevivir durante períodos prolongados en las aguas residuales crudas o tratadas. La eliminación adecuada de las heces es el principal medio de prevención. En las zonas del mundo donde se utilizan heces humanas no tratadas para fertilizar cultivos, el control de esta infección es imposible.

Debido a que los niños en edad escolar albergan típicamente las infecciones más agudas de trichuris (y ascaris), y la quimioterapia antihelmíntica específica con albendazol o mebendazol puede dar como resultado un crecimiento de recuperación y una mejor cognición para las personas fuertemente infectadas, estos agentes se han usado en escuelas.[6,34,35] En 2001, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una resolución que recomendaba a sus estados miembros administrar dosis única de albendazol y mebendazol de manera frecuente y periódica (1-3 veces al año) para controlar STH (áscaris, trichuris, anquilostomiasis). Debido a que los niños en edad escolar contribuyen más a la transmisión de trichuris y áscaris en la comunidad, también hay cierto optimismo de que el tratamiento generalizado podría teóricamente interrumpir la transmisión. Los altos índices de reinfección de helmintos transmitidos por el suelo después del tratamiento requieren que los niños reciban tratamiento al menos anualmente. Si bien existen claros beneficios de salud y educación para la intervención en la escuela, existe la preocupación de que las dosis únicas de albendazol o mebendazol a menudo no sean suficientes para curar las infecciones por trichuris, de manera que la adición de ivermectina o oxantel quizá se justifique.

References

1. Keiser, J.; Utzinger, J., Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2008,** *299* (16), 1937-48.
2. Bethony, J.; Brooker, S.; Albonico, M.; Geiger, S. M.; Loukas, A.; Diemert, D.; Hotez, P. J., Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* **2006,** *367* (9521), 1521-32.
3. Lammie, P. J.; Fenwick, A.; Utzinger, J., A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Trends Parasitol* **2006,** *22* (7), 313-21.
4. Webster, J. P.; Molyneux, D. H.; Hotez, P. J.; Fenwick, A., The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2014,** *369* (1645), 20130434.
5. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.

6. Piraja de Silva, M. A., Contribucao para o estudo da schistosomiasena Bahia. *Brazil Med* **1908,** *2* 281-283.
7. Cooper, E. S.; Bundy, D. A., Trichuris is not trivial. *Parasitology today (Personal ed.)* **1988,** *4* (11), 301-6.
8. Nokes, C.; Grantham-McGregor, S. M.; Sawyer, A. W.; Cooper, E. S.; Robinson, B. A.; Bundy, D. A., Moderate to heavy infections of Trichuris trichiura affect cognitive function in Jamaican school children. *Parasitology* **1992,** *104 ( Pt 3)*, 539-47.
9. Morgagni, G. B.; Anatomica, X. I. V., Epistolarum anatomicarum duodeviginti ad script pertinentium celeberrimi yin Antonii Marie Valsalvae pars Altera. *Epistola Apud Franciscum Pitheri Venice* **1740**.
10. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
11. Roederer, J. G., Nachrichten von der Trichuriden, der Societat der Wissenschaften in Gottingen. *Gottingische Anzeigen von gelebrten Sachen Unter der Aufsicht der Konigliche Gesellschaft der Wissenschaften Part* **1761,** *25*, 243-245.
12. Pike, E. H., Bionomics, blood and 51Cr: investigations of Trichuris muris and studies with two related species. *Doctoral dissertation Columbia University pp* **1963**, 1-207.
13. Brown, H. W.; West, D., The Whipworm of Man (Seminar) (Vol 16). Merck Sharp & PA, pp. **1954**, 19-22.
14. Belding, D.; New, M., Textbook of Parasitology. *pp* **1965**, 397-398.
15. Brown, H. W., Studies on the rate of development and viability of the eggs of Ascaris lumbricoides and Trichuris trichiura under field conditions. *Parasitology* **1927,** *14*, 1-15.
16. Jackson, J. A.; Turner, J. D.; Rentoul, L.; Faulkner, H.; Behnke, J. M.; Hoyle, M.; Grencis, R. K.; Else, K. J.; Kamgno, J.; Boussinesq, M.; Bradley, J. E., T helper cell type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *The Journal of infectious diseases* **2004,** *190* (10), 1804-11.
17. Williams-Blangero, S.; McGarvey, S. T.; Subedi, J.; Wiest, P. M.; Upadhayay, R. P.; Rai, D. R.; Jha, B.; Olds, G. R.; Guanling, W.; Blangero, J., Genetic component to susceptibility to Trichuris trichiura: evidence from two Asian populations. *Genetic epidemiology* **2002,** *22* (3), 254-64.
18. MacDonald, T. T.; Choy, M. Y.; Spencer, J.; Richman, P. I.; Diss, T.; Hanchard, B.; Venugopal, S.; Bundy, D. A.; Cooper, E. S., Histopathology and immunohistochemistry of the caecum in children with the Trichuris dysentery syndrome. *Journal of clinical pathology* **1991,** *44* (3), 194-9.
19. Drake, L.; Korchev, Y.; Bashford, L.; Djamgoz, M.; Wakelin, D.; Ashall, F.; Bundy, D., The major secreted product of the whipworm, Trichuris, is a pore-forming protein. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society* **1994,** *257* (1350), 255-61.
20. Bennett, A. B.; Barker, G. C.; Bundy, D. A., A beta-tubulin gene from Trichuris trichiura. *Molecular and biochemical parasitology* **1999,** *103* (1), 111-6.
21. Bundy, D. A.; Cooper, E. S., Trichuris and trichuriasis in humans. *Advances in parasitology* **1989,** *28*, 107-73.
22. Summers, R. W.; Elliott, D. E.; Urban, J. F.; Thompson, R.; Weinstock, J. V., Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* **2005,** *54* (1), 87-90.
23. Sandborn, W. J.; Elliott, D. E.; Weinstock, J.; Summers, R. W.; Landry-Wheeler, A.; Silver, N.; Harnett, M. D.; Hanauer, S. B., Randomised clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2013,** *38* (3), 255-63.
24. Reddy, A.; Fried, B., The use of Trichuris suis and other helminth therapies to treat Crohn's disease. *Parasitol Res* **2007,** *100* (5), 921-7.
25. Ramanan, D.; Bowcutt, R.; Lee, S. C.; Tang, M. S.; Kurtz, Z. D.; Ding, Y.; Honda, K.; Gause, W. C.; Blaser, M. J.; Bonneau, R. A.; Lim, Y. A.; Loke, P.; Cadwell, K., Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* **2016,** *352* (6285), 608-12.
26. Hiemstra, I. H.; Klaver, E. J.; Vrijland, K.; Kringel, H.; Andreasen, A.; Bouma, G.; Kraal, G.; van Die, I.; den Haan, J. M., Excreted/secreted Trichuris suis products reduce barrier function and suppress inflammatory cytokine production of intestinal epithelial cells. *Mol Immunol* **2014,** *60* (1), 1-7.
27. Ottow, M. K.; Klaver, E. J.; van der Pouw Kraan, T. C.; Heijnen, P. D.; Laan, L. C.; Kringel, H.;

Vogel, D. Y.; Dijkstra, C. D.; Kooij, G.; van Die, I., The helminth Trichuris suis suppresses TLR4-induced inflammatory responses in human macrophages. *Genes Immun* **2014,** *15* (7), 477-86.

28. Gilman, R. H.; Chong, Y. H.; Davis, C.; Greenberg, B.; Virik, H. K.; Dixon, H. B., The adverse consequences of heavy Trichuris infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1983,** *77* (4), 432-8.
29. Joo, J. H.; Ryu, K. H.; Lee, Y. H.; Park, C. W.; Cho, J. Y.; Kim, Y. S.; Lee, J. S.; Lee, M. S.; Hwang, S. G.; Shim, C. S., Colonoscopic diagnosis of whipworm infection. *Hepato-gastroenterology* **1998,** *45* (24), 2105-9.
30. Sirivichayakul, C.; Pojjaroen-Anant, C.; Wisetsing, P.; Praevanit, R.; Chanthavanich, P.; Limkittikul, K., The effectiveness of 3, 5 or 7 days of albendazole for the treatment of Trichuris trichiura infection. *Annals of tropical medicine and parasitology* **2003,** *97* (8), 847-53.
31. Speich, B.; Ame, S. M.; Ali, S. M.; Alles, R.; Huwyler, J.; Hattendorf, J.; Utzinger, J.; Albonico, M.; Keiser, J., Oxantel pamoate-albendazole for Trichuris trichiura infection. *N Engl J Med* **2014,** *370* (7), 610-20.
32. Hotez, P. J., Mass drug administration and integrated control for the world's high-prevalence neglected tropical diseases. *Clin Pharmacol Ther* **2009,** *85* (6), 659-64.
33. Montresor, A.; Awasthi, S.; Crompton, D. W. T., Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta tropica* **2003,** *86* (2-3), 223-32.
34. Nokes, C.; Grantham-McGregor, S. M.; Sawyer, A. W.; R., Moderate to high infections of Trichuris trichiura and cognitive function in Jamaican school children. *Proc* **1991,** *247*, 77-81.
35. Albonico, M.; Engels, D.; Savioli, L., Monitoring drug efficacy and early detection of drug resistance in human soil-transmitted nematodes: a pressing public health agenda for helminth control. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (11), 1205-10.

## 18. *Ascaris lumbricoides* (Linnaeus, 1758)

### Introducción

El *Ascaris lumbricoides* es uno de los namátodos más grandes de los que infectan a los seres humanos. El adulto vive en el intestino delgado donde puede crecer hasta una longitud de más de 30 cm. Esta infección se encuentra casi dondequiera que haya pobreza en los países en desarrollo. Las estimaciones actuales indican que más de 800 millones de personas están infectadas.[1,3] Las consecuencias más graves de la infección por áscaris ocurren en niños por estar más predispuestos a sufrir cargas más pesadas de lombrices que los adultos que viven en condiciones similares. Los huevos de áscaris prosperan en suelo cálido y húmedo, y son altamente resistentes a una variedad de condiciones ambientales. Los huevos pueden sobrevivir en las regiones subárticas.[4] En algunos países en desarrollo, los huevos de áscaris son ubicuos y se han recuperado en una amplia variedad de superficies ambientales, incluidas las manos mal lavadas. Los huevos de áscaris han sido incluso detectados en el papel moneda.[5,6] La capacidad de los huevos de áscaris para sobrevivir en estos ambientes inclementes explica la transmisión urbana de la ascaridiasis en las grandes ciudades.

**Figura 18.1**. Hembras adultas (arriba) y machos (abajo) *Ascaris lumbricoides*. 13-18 cm de largo.

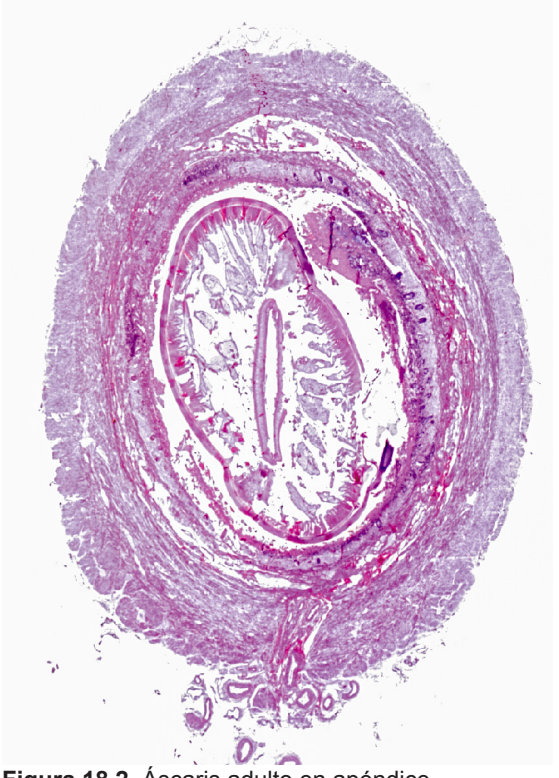


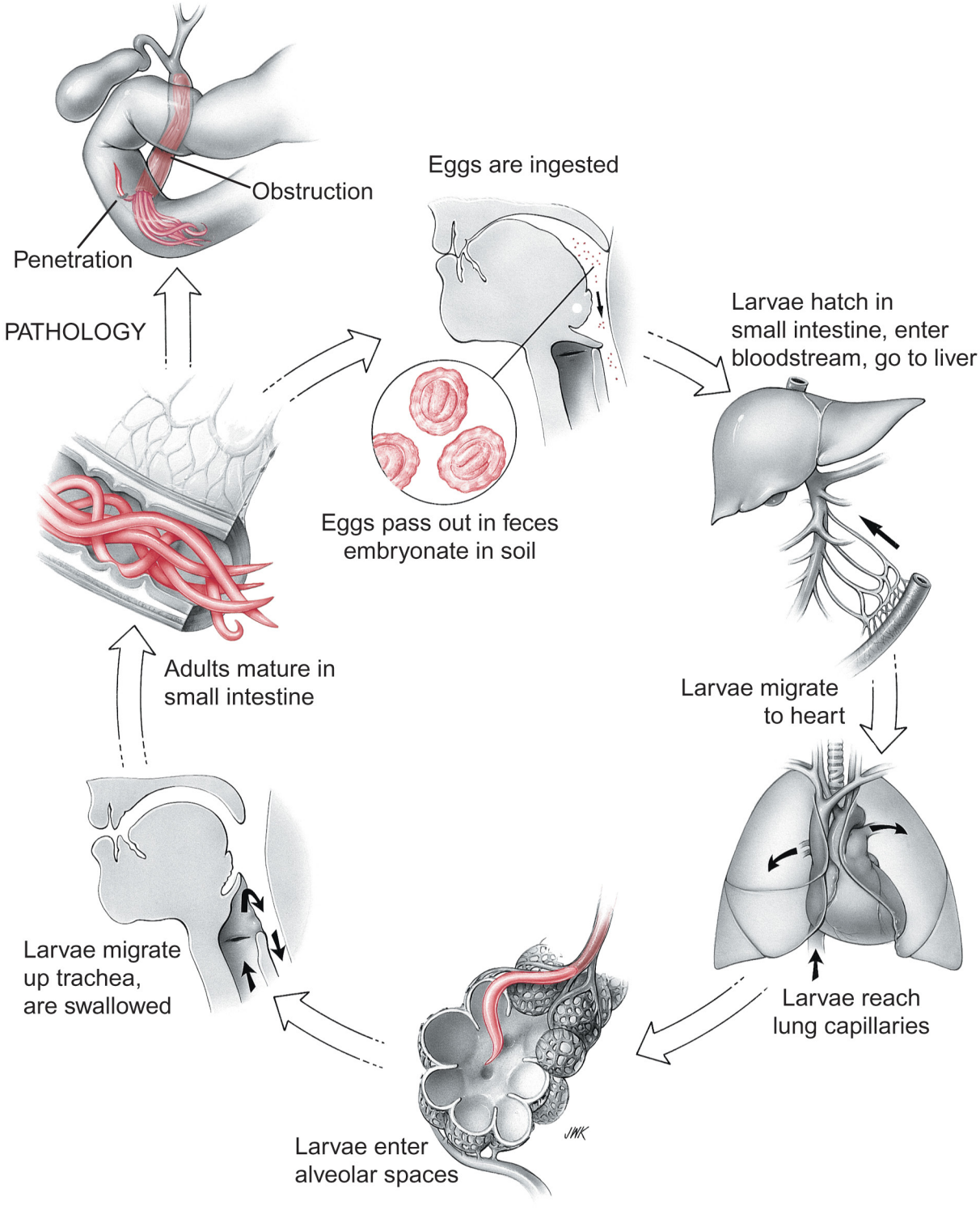
**Figura 18.2**. Áscaris adulto en apéndice.

Es controvertido si los cerdos pueden servir como reservorio animal para *A. lumbricoides*, o si el parásito relacionado, *Ascaris suum*, también es transmisible a los seres humanos[7]. Se ha sugerido que la infección humana surgió en asociación con la domesticación de los cerdos, posiblemente en China.[8] Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que los áscaris en humanos y en cerdos comprenden poblaciones aisladas reproductivas, lo que sugiere que la transmisión zoonótica no es común.[8]

### Información histórica

En 1683, Edward Tyson describió la anatomía del *A. lumbricoides*, entonces conocido como *Lumbricus teres*.[9] Carl Linnaeus le dio su nombre actual con base en su notable

# *Ascaris lumbricoides*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

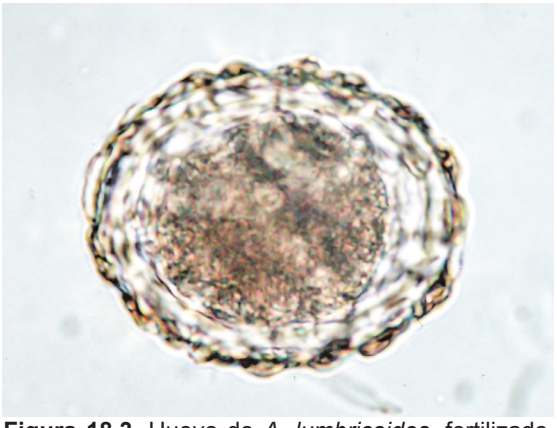


**Figura 18.3**. Huevo de *A. lumbricoides*, fertilizado sin embrión. 60 µm x 40 µm

semejanza con el gusano de tierra, *Lumbricus terrestrias*, que él también bautizó. El ciclo de vida del gusano fue descrito con precisión por Brayton Ransom.[11] En 1922, Shimesu Koino informó sobre una serie de experimentos en los que se infectó a sí mismo y al igual que a su hermano menor.[12] Para su hermano, Koino optó por utilizar huevos de *A. suum*, en lugar de huevos de *A. lumbricoides*. El áscaris del cerdo generalmente no termina su ciclo de vida en los seres humanos, ahorrando así al menor de los Koino una infección abrumadora. Se sabe ahora que en algunos casos el *A. suum* en seres humanos puede dar lugar al desarrollo de gusanos adultos.[12] El mayor de los Koino ingirió 500 huevos de *A. lumbricoides* y demostró que un síndrome de tipo neumonía se desarrolló durante la primera fase de la infección, causada por larvas L3 migrando a través de los pulmones en su camino hacia el estómago. El mayor de los Koino enfermó gravemente, pero no sufrió una discapacidad permanente.

## Ciclo de vida

Los gusanos adultos (Figuras 18.1, 18.2) ocupan el lumen del intestino delgado superior, donde viven de alimentos pre digeridos, o quimo, así como residuos celulares del huésped. Las lombrices se mantienen en el lumen del intestino delgado asumiendo una configuración en forma de S, presionando sus superficies cuticulares contra el epitelio columnar del intestino y moviéndose continuamente contra el peristaltismo. Las lombrices están cubiertas con una cutícula dura y gruesa compuesta de colágenos y lípidos extraños, que les permite resistir con éxito la digestión de las hidrolasas. Las lombrices adultas producen una batería de inhibidores de la proteasa, algunas de los cuales también pueden interferir con la digestión del huésped.

La producción de huevos de la lombriz adulta es prolífica, produciendo, en promedio, 200.000 huevos por día, cada uno de los cuales puede sobrevivir hasta 10 años en condiciones adecuadas.[13] Su útero puede contener hasta 27 millones de huevos a la vez. Para sintetizar la cantidad de esterol necesaria para la producción masiva de huevos, el áscaris posee una vía bioquímica especial para llevar a cabo esta reacción dependiente del oxígeno en los pliegues de bajo oxígeno del intestino delgado. Reúne los componentes de la reacción sobre una hemoglobina especial ávida de oxígeno.[14] Como el áscaris es probablemente un anaerobio obligatorio, su hemoglobina podría servir realmente para desintoxicar su ambiente al eliminar el oxígeno a través de un acoplamiento químico único con óxido nítrico.[15,16]

Los huevos fertilizados (Fig. 18.3) salen del adulto, pero aún no están fecundados. Los huevos se incorporan a la masa fecal y salen del huésped en las heces. La fecundación tiene lugar fuera del huésped en el suelo, y se completa en la semana 2-4 después de haber sido depositados allí. Los huevos que no llegan al suelo inmediatamente (por ejemplo, los lodos de alcantarillado municipales) pueden sobrevivir en ambientes húmedos hasta por 2 meses.[17] Una lipoproteína única, conocida como ascarósido, ocupa una porción de la capa interna del óvulo y puede conferir una serie de propiedades de resistencia ambiental atribuidas a los huevos de áscaris. Un segundo componente mucopolisacárido en la superficie de los óvulos proporciona

propiedades adhesivas, permitiéndoles acumularse en diversas superficies ambientales. Los huevos embrionados deben ser tragados para que el ciclo de vida continúe. La larva L1 se desarrolla en la larva L2 dentro del huevo, pero la lombriz retiene la cutícula L2 alrededor de su cuerpo.

En el huésped, la larva L2 es estimulada para eclosionar por una combinación de condiciones alcalinas en el intestino delgado, y la solubilización de ciertas capas externas de la cáscara del huevo, facilitada por las sales biliares. Estas condiciones producen una enzima proteolítica específica de las lombrices, facilitando la eclosión. La proteasa del huevo es activada por condiciones alcalinas, asegurando que eclosionará en la localización anatómica correcta dentro del huésped. El proceso infeccioso se acompaña con un cambio dramático en el metabolismo de los áscaris de aeróbico a anaerobio.[18]

El parásito inmaduro, ahora en el lumen intestinal, penetra en la pared intestinal, entra en la lámina propia, penetra en un capilar y es llevado por la circulación portal al hígado. En el hígado, la lombriz se alimenta de tejido parenquimatoso (*foie gras d'homme*) y crece (Fig. 18.4). A continuación, migra a través del torrente sanguíneo al corazón, y a la circulación pulmonar. La larva muda una vez más y crece más grande, tanto en longitud como en diámetro. Se queda atascada en un capilar alveolar, ya que su diámetro es ahora mucho mayor que el del medio de transporte. La lombriz recibe una señal tímotáctica (táctil), iniciando un comportamiento que resulta en su ruptura en los espacios alveolares (Fig. 18.5). Esta es la fase de la infección que hizo que Koino experimentara una neumonía verminosa.

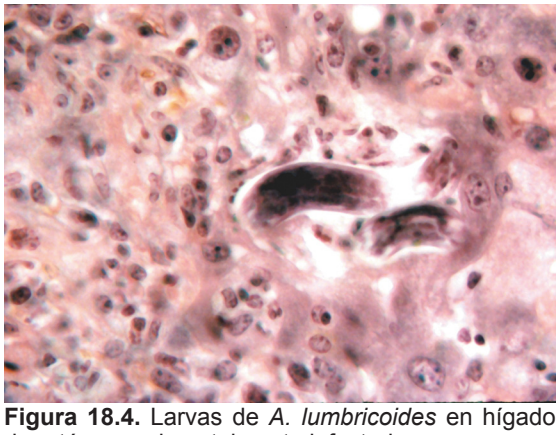


**Figura 18.4.** Larvas de *A. lumbricoides* en hígado de ratón experimentalmente infectado.

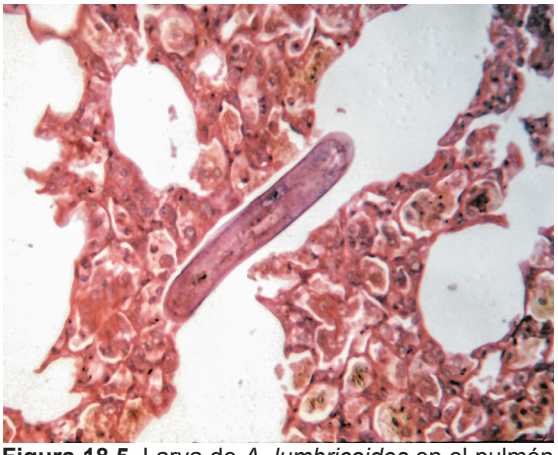


**Figura 18.5.** Larva de *A. lumbricoides* en el pulmón de un ratón experimentalmente infectado.

La larva migra a los bronquios, hacia la tráquea y a través de la epiglotis; es tragada, finalmente llegando al lumen del intestino delgado por segunda vez. Allí, después de dos mudas adicionales, las lombrices crecen prodigiosamente, madurando hasta la edad adulta en aproximadamente 6 semanas. Los gusanos adultos entonces se aparean. Ocasionalmente, la producción de huevos puede preceder al apareamiento. Cuando esto ocurre, la lombriz libera huevos infértiles. Raramente, se adquiere una única lombriz hembra, lo que también resulta en la producción de huevos estériles.

## Patogenia Celular y Molecular

Las reacciones más intensas del huésped ocurren durante la fase migratoria de la infección. Los antígenos de áscaris liberados durante el proceso de muda tienen propiedades alergénicas que causan inflamación asociada con la infiltración eosinofílica de los tejidos, eosinofilia periférica y una respuesta de anticuerpos que conduce a un aumento de los niveles séricos de inmunoglobulina E

(IgE). Al menos uno de estos alergenos se conoce como ABA-1. Se ha sugerido que las respuestas de IgE a ABA-1 y antígenos relacionados confieren resistencia a infecciones por áscaris.[19] Debido a los vínculos entre los niveles de IgE, eosinofilia y áscaris, se han hecho varias hipótesis para evaluar el impacto de las infecciones por helmintos como ascariasis en el estado atópico del huésped. Entre ellos se encuentra la noción que la atopía evolucionó como un mecanismo adaptativo para promover la resistencia a los helmintos.[20] A través de los mecanismos anteriores, las larvas de áscaris desencadenan respuestas alérgicas en los pulmones que se asemejan a la patogénesis del asma.[21] Ambos procesos pueden estar vinculados a polimorfismos del gen β 2 adrenoreceptor.[22] Además, los áscaris adultos secretan un factor antitripsina que les permite ingerir una porción de cualquier comida antes de ser absorbido por el anfitrión. Los estudios proteómicos a fondo de los productos excretores/secretores producidos por *A. lumbricoides* y *A. suum* no sólo ayudan a mejorar nuestra comprensión de cómo este helminto influye en el huésped, sino que también pueden servir como objetivos para el desarrollo de la vacuna.[23]

Los niños en edad escolar están predispuestos a infecciones intensas con áscaris, aunque la razón de esto permanece incierta. Muchos de los mismos niños también albergan un gran número de *Trichuris trichiura*. Estos niños pueden sufrir alteraciones en su crecimiento físico y en su desarrollo cognitivo e intelectual.[24] Se ha planteado la hipótesis que el áscaris interfiere con la nutrición del huésped, posiblemente a través de la competencia por nutrientes, pero esta hipótesis aún no ha sido probada. Otros estudios indican que los niños infectados con áscaris pueden desarrollar malabsorción de grasa, proteínas y vitamina A, intolerancia a la lactosa de la mucosa intestinal dañada, alteración de la permeabilidad intestinal y anorexia.[25] Se ha postulado además que la inflamación intestinal crónica conduce a anorexia y caquexia, aunque no hay pruebas sólidas de esto. En Asia y África se han realizado varios estudios longitudinales en los que se compara el crecimiento de los niños ascarinfectados con el de los niños que recibieron antihelmínticos, y la mayoría de los estudios muestran una mejoría significativa del peso después del tratamiento.[26] En algunos de estos estudios, se registra un mayor aumento de la estatura en comparación con los no tratados. Los efectos sobre el crecimiento fueron más pronunciados en los niños con las infecciones más graves. Estudios adicionales también sugieren que el áscaris puede afectar el procesamiento mental.[27]

## Enfermedad Clínica

### Fase Migratoria

La intensidad de la respuesta sistémica a la larva de áscaris está directamente relacionada con el número lombrices que emigran en cualquier momento. Si la infección es leve y sólo unos pocos parásitos atraviesan los tejidos, la respuesta del huésped es insignificante, y los individuos infectados permanecen asintomáticos. En infecciones intensas, con la ingestión de cientos o miles de huevos, el paciente puede experimentar neumonitis intensa, agrandamiento del hígado y toxicidad generalizada que puede durar hasta dos semanas. La neumonitis, conocida como síndrome de Löeffler, se presenta con infiltrados eosinofílicos, una IgE elevada y broncoespasmo que clínicamente se asemeja al asma. Fenómenos similares también se han descrito entre los trabajadores de laboratorio no infectados que desarrollan broncoespasmo después de la sensibilización previa a los alérgenos de áscaris.

### Fase Intestinal

Aunque las lombrices adultas en el intestino usualmente causan pocos síntomas, cuando son numerosas, su gran volumen

puede causar llenura e incluso obstrucción. Las lombrices adultas migran cuando están irritadas (fiebres altas, fármacos, etc.), lo que puede llevarlas a perforar el intestino, a penetrar en el hígado, a obstruir las vías biliares o a causar peritonitis. Los individuos con infecciones leves y moderadas raramente son sintomáticos. Por lo general, estos individuos toman conciencia de la infección a través del examen ocasional de las heces, por otra razón, debido al paso de una lombriz adulta en las heces o por regurgitación de ésta durante un episodio de vómito. Infecciones intensas pueden conducir a la formación de un gran bolo de lombrices adultas que obstruye el lumen intestinal, especialmente el íleon (Figuras 18.6, 18.7). En los países en desarrollo a lo largo del trópico, la obstrucción intestinal aguda de los áscaris es una de las causas principales de un "abdomen quirúrgico" en los niños, representando hasta el 35% de toda la obstrucción intestinal en estas regiones y 10.000 muertes anuales.[27,28]

**Figura 18.6.** Niño con abdomen distendido debido al gran bolo de lombrices adultas de *A. lumbricoides* en el intestino delgado.

**Figura 18.7.** Los áscaris adultos recuperados del niño en la Fig. 18.6. Después del tratamiento con mebendazol.

### Ascariasis hepatobiliar (HPA)

Las lombrices adultas pueden migrar al árbol biliar, causando ascariasis hepatobiliar y pancreática. Este problema ocurre más comúnmente en niños pequeños que albergan un gran número de lombrices. La migración de lombrices adultas en el árbol hepatobiliar puede llevar a colecistitis, colangitis, abscesos hepáticos, pancreatitis y muerte.[29,30] Una ecografía masiva de la población general de Cachemira, India, determinó que el 0,5% de los adultos en esta región tenían evidencia de ascariasis hepatobiliar.[30]

### Ascariasis neonatal

El ascariasis neonatal puede ocurrir cuando las larvas de áscaris entran en la placenta.[31,32] Aunque la transmisión transplacentaria es común entre los áscaris animales, la verdadera extensión de este fenómeno entre los humanos no se conoce.

## Diagnóstico

La infección por *A. lumbricoides* no puede ser específicamente diagnosticada sólo con base en signos o síntomas durante las fases migratoria o intestinal de la infección. El ascariasis hepatobiliar es difícil de diagnosticar mediante técnicas radiográficas convencionales, ya que los gusanos suelen salir de la bilis o del conducto pancreático después de provocar síntomas. En algunas zonas

endémicas, la ecografía y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se han utilizado de forma diagnóstica.[29,30,33] La sospecha clínica de infección con helmintos intestinales es la razón habitual para solicitar un examen de heces.

Los huevos de áscaris (Fig. 18.3, Fig. C.39) se reconocen fácilmente en el examen de las heces. Si sólo algunos huevos están presentes, pueden pasar inadvertidos, pero pueden ser identificados si la muestra de heces se concentra por cualquiera de las técnicas estándar (ver Apéndice C). Dado que muchos huevos son pasados cada día por lombrices femeninas individuales la probabilidad de encontrarlos, incluso en pacientes con infecciones ligeras, es alta. La presencia de huevos infértiles de áscaris es diagnósticamente significativa, ya que la presencia de una sola lombriz hembra puede tener consecuencias clínicas graves si migra. Ocasionalmente, se observan huevos defectuosos que carentes de mamilaciones externas. Existen pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra *A. lumbricoides*, pero generalmente sólo se usan en estudios epidemiológicos y no clínicamente debido a criterios de costo y especificidad.[34.36] Aunque están disponibles para otros helmintos, no se dispone de pruebas de antígeno para *A. lumbricoides*, pero se han desarrollado pruebas moleculares con sensibilidades lo suficientemente altas como para detectar un sólo óvulo de áscaris.[37]

## Tratamiento

El albendazol y el mebendazol son los tratamientos de elección para la ascaridiasis.[38,39] Para los programas escolares de desparasitación, usualmente una dosis única de albendazol (400 mg) o mebendazol (500 mg) es efectiva. El pamoato de pirantel más antiguo es también efectivo. El citrato de piperazina puede utilizarse en casos de obstrucción intestinal, ya que paraliza las uniones mioeléneas del gusano, permitiéndoles ser expulsados por peristaltismo, aunque este fármaco ya no es ampliamente disponible. La fase migratoria (parenteral) de la infección es transitoria, rara vez diagnosticada y no se trata típicamente. Si la infección es aguda, un síndrome similar a la neumonía puede alertar al médico y los pacientes pueden ser tratados sintomáticamente con corticosteroides.

La intervención quirúrgica es a veces necesaria si un gran número de lombrices conduce a una obstrucción intestinal o biliar. Estas condiciones a menudo se presentan como una emergencia médica debido a la necrosis anaeróbica del tejido intestinal. En algunos casos, las lombrices adultas pueden ser extraídas endoscópicamente.

## Prevención y control

El *A. lumbricoides* está presente en las zonas templadas y subtropicales, pero encuentra en su mayor prevalencia en las zonas tropicales rurales donde el saneamiento es prácticamente ausente. Debido a que los áscaris son resistentes, es común encontrar también casos de ascariasis en barrios marginales urbanos. En algunas regiones de África, el 95% de la población está infectada y, en algunas partes de América Central y del Sur, el 45% está infectado. En los Estados Unidos, la infección fue en un tiempo prevalente en las comunidades rurales del sur, pero no se han realizado estudios más recientes.[40,41] El sexo o la raza no tiene ninguna consecuencia epidemiológica en la distribución de la ascaridia. Aunque las personas de todas las edades son susceptibles, la infección predomina entre los niños en edad escolar, que suelen albergar las infecciones de mayor intensidad. Esta observación, junto con los beneficios sanitarios y educativos de la desparasitación, encabezados por la Asamblea Mundial de la Salud de 2001 recomendó el uso de tratamientos de dosis única de niños con albendazol o mebendazol como piedra angular de un programa mundial de desparasitación. A través de estos

programas de administración masiva de fármacos, se cree que la prevalencia global del ascariasis ha disminuido aproximadamente en un 25% en las dos últimas décadas.[3]

Los huevos de áscaris se destruyen por exposición a la luz solar directa durante 12 horas, y mueren cuando se exponen a temperaturas superiores a 40 °C. Sin embargo, la exposición al frío no afecta negativamente a los huevos. Se sabe que sobreviven a las temperaturas de congelación ordinarias de los meses de invierno en las zonas templadas. Los huevos son también resistentes a muchos desinfectantes químicos comúnmente utilizados, y pueden prosperar en las aguas residuales tratadas durante muchos meses o años.

References


1. DeSilva, N. R.; Brooker, S., Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* **2003,** *19* 547-51.
2. Hotez, P. J.; Brindley, P. J.; Bethony, J. M.; King, C. H.; Pearce, E. J.; Jacobson, J., Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest* **2008,** *118* (4), 1311-21.
3. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.
4. Embil, J. A.; Pereira, L. H.; White, F. M.; Garner, J. B.; Manuel, F. R., Prevalence of Ascaris lumbricoides infection in a small Nova Scotian community. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1984,** *33* (4), 595-8.
5. Jeandron, A.; Ensink, J. H.; Thamsborg, S. M.; Dalsgaard, A.; Sengupta, M. E., A quantitative assessment method for Ascaris eggs on hands. *PLoS One* **2014,** *9* (5), e96731.
6. Saturnino, A. C.; Freira, A. C.; Silva, E. M.; Nunes, J. F., [Transmission of enteropasitosis through currency notes]. *Acta Cir Bras* **2005,** *20 Suppl 1*, 262-5.
7. Mruyama, H.; Nawa, Y.; Noda, S.; Mimori, T.; E., S.; J., An outbreak of ascariasis with marked eosinophilia in the southern part of Kyushu District, Japan, caused by infection with swine ascaris. *Med Public Health 28 Suppl* **1997,** *1* 194-6.
8. Peng, W.; Anderson, T. J.; Zhou, X.; Kennedy, M. W., Genetic variation in sympatric Ascaris populations from humans and pigs in China. *Parasitology* **1998,** *117 ( Pt 4)*, 355-61.
9. Tyson, E., Lumbricus teres, or some anatomical observations on the roundworm bred on the human bodies. *Philos Trans* **1683,** *13* 153-161.
10. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
11. Ransom, R. H.; Foster, W. D.; J., Life history of Ascaris lumbricoides and related forms. *Res* **1917,** *11*, 395-398.
12. Koino, S., Experimental infections on human body with ascarides. *Jpn Med World* **1922,** *2*, 317-320.
13. Khuroo, M. S., Ascariasis. *Gastroenterol Clin North Am* **1996,** *25* (3), 553-77.
14. Sherman, D. R.; Guinn, B.; Perdok, M. M.; Goldberg, D. E., Components of sterol biosynthesis assembled on the oxygen-avid hemoglobin of Ascaris. *Science (New York, N.Y.)* **1992,** *258* (5090), 1930-2.
15. Minning, D. M.; Gow, A. J.; Bonaventura, J.; Braun, R.; Dewhirst, M.; Goldberg, D. E.; Stamler, J. S., Ascaris haemoglobin is a nitric oxide-activated 'deoxygenase'. *Nature* **1999,** *401* (6752), 497-502.
16. Goldberg, D. E., Oxygen-Avid Hemoglobin of Ascaris. *Chemical reviews* **1999,** *99* (12), 3371-3378.
17. Bryan, F. D.; J., Diseases transmitted by foods contaminated by waste water. *Protein* **1977,** *40* 45-56.
18. Harmych, S.; Arnette, R.; Komuniecki, R., Role of dihydrolipoyl dehydrogenase (E3) and a novel E3-binding protein in the NADH sensitivity of the pyruvate dehydrogenase complex from anaerobic mitochondria of the parasitic nematode, Ascaris suum. *Molecular and biochemical*

*parasitology* **2002,** *125* (1-2), 135-46.
19. McSharry, C.; Xia, Y.; Holland, C. V.; Kennedy, M. W., Natural immunity to Ascaris lumbricoides associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 allergen and inflammation indicators in children. *Infection and immunity* **1999,** *67* (2), 484-9.
20. Lynch, N. R.; Hagel, I. A.; Palenque, M. E.; Di Prisco, M. C.; Escudero, J. E.; Corao, L. A.; Sandia, J. A.; Ferreira, L. J.; Botto, C.; Perez, M.; Le Souef, P. N., Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *The Journal of allergy and clinical immunology* **1998,** *101* (2 Pt 1), 217-21.
21. Buendia, E.; Zakzuk, J.; Mercado, D.; Alvarez, A.; Caraballo, L., The IgE response to Ascaris molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J* **2015,** *8* (1), 8.
22. Ramsay, C. E.; Hayden, C. M.; Tiller, K. J.; Burton, P. R.; Hagel, I.; Palenque, M.; Lynch, N. R.; Goldblatt, J.; LeSouëf, P. N., Association of polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene with higher levels of parasitic infection. *Human genetics* **1999,** *104* (3), 269-74.
23. Wang, T.; Van Steendam, K.; Dhaenens, M.; Vlaminck, J.; Deforce, D.; Jex, A. R.; Gasser, R. B.; Geldhof, P., Proteomic analysis of the excretory-secretory products from larval stages of Ascaris suum reveals high abundance of glycosyl hydrolases. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (10), e2467.
24. Hadidjaja, P.; Bonang, E.; Suyardi, M. A.; Abidin, S. A.; Ismid, I. S.; Margono, S. S., The effect of intervention methods on nutritional status and cognitive function of primary school children infected with Ascaris lumbricoides. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (5), 791-5.
25. Crompton, D. W. T.; Nesheim, M. C., Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. *Annual review of nutrition* **2002,** *22*, 35-59.
26. O'Lorcain, P.; Holland, C. V., The public health importance of Ascaris lumbricoides. *Parasitology* **2000,** *121*, S51-71.
27. Crompton, D. W., Ascaris and ascariasis. *Advances in parasitology* **2001,** *48*, 285-375.
28. Andrade, A. M.; Perez, Y.; Lopez, C.; Collazos, S. S.; Andrade, A. M.; Ramirez, G. O.; Andrade, L. M., Intestinal Obstruction in a 3-Year-Old Girl by Ascaris lumbricoides Infestation: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* **2015,** *94* (16), e655.
29. Khuroo, M. S.; Zargar, S. A.; Mahajan, R., Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet (London, England)* **1990,** *335* (8704), 1503-6.
30. Khuroo, M. S., Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* **2001,** *20 Suppl 1*, C28-32.
31. Costa-Macedo, L. M. D.; Rey, L., Ascaris lumbricoides in neonate: evidence of congenital transmission of intestinal nematodes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **1990,** *32* 351-354.
32. Synovia, C. B.; Narayanan, P. R.; Vivakanandan, S., Fetal response to maternal ascariasis as evidenced by anti-Ascaris lumbricoides IgM antibodies in the cord blood. *Acta Paediatr Scand* **1991,** *80*, 1134-1138.
33. Schulman, A., Ultrasound appearances of intra- and extrahepatic biliary ascariasis. *Abdominal imaging* **1998,** *23* (1), 60-6.
34. Bhattacharyya, T.; Santra, A.; Majumder, D. N.; Chatterjee, B. P., Possible approach for serodiagnosis of ascariasis by evaluation of immunoglobulin G4 response using Ascaris lumbricoides somatic antigen. *J Clin Microbiol* **2001,** *39* (8), 2991-4.
35. Santra, A.; Bhattacharya, T.; Chowdhury, A.; Ghosh, A.; Ghosh, N.; Chatterjee, B. P.; Mazumder, D. N., Serodiagnosis of ascariasis with specific IgG4 antibody and its use in an epidemiological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2001,** *95* (3), 289-92.
36. Lamberton, P. H.; Jourdan, P. M., Human Ascariasis: Diagnostics Update. *Curr Trop Med Rep* **2015,** *2* (4), 189-200.
37. Leles, D.; Araujo, A.; Vicente, A. C.; Iniguez, A. M., ITS1 intra-individual variability of Ascaris isolates from Brazil. *Parasitol Int* **2010,** *59* (1), 93-6.
38. Aubry, M. L.; Cowell, P.; Davey, M. J.; Shevde, S., Aspects of the pharmacology of a new anthelmintic: pyrantel. *British journal of pharmacology* **1970,** *38* (2), 332-44.
39. Chevarria, A. P.; Schwartzwelder, J. C.; J., Mebendazole, an effective broad spectrum

anthelminthic. *Am Med Hyg* **1973,** *22* 592-595.
40. Blumenthal, D. S.; Schultz, M. G., Incidence of intestinal obstruction in children infected with Ascaris lumbricoides. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1975,** *24* (5), 801-5.
41. Starr, M. C.; Montgomery, S. P., Soil-transmitted Helminthiasis in the United States: a systematic review--1940-2010. *Am J Trop Med Hyg* **2011,** *85* (4), 680-4.

**Giovanni Battista Grassi, MD (1854-1925)**

Grassi era en efecto un parasitólogo "todo terreno", trabajando diligentemente en una plétora de sistemas biológicos, incluyendo el desarrollo de invertebrados (termitas y abejas), ciclos de vida del parásito (*Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis, Ancylostoma duodenale*, filaria de varias especies, *Hymenolepis nana*, *Plasmodium vivax* (co-descubridor junto con R. Feletti), vectores de la malaria humana y patógenos vegetales que afectan la uvas para vino. Grassi fue un investigador minucioso y observador, e hizo contribuciones significativas al avance del conocimiento en cada uno de estos campos. La fama mundial surgió de su investigación, en colaboración con Amico Bignami, Guiseppe Bastienelli y Antonio Dionisi, cuando identificó al mosquito anofeles femenino como el vector de la malaria humana. Grassi también descubrió qué especies de plasmodios causan el patrón de la fiebre dela malaria.

## 19. Los anquilostomas:

***Necator americanus***
*(Stiles 1902)*

***Ancylostoma duodenale***
(Dubini 1843)

### Introducción

Dos especies de anquilostoma son responsables de la mayoría de las infecciones humanas; *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*.[1,2] El *N. americanus* es con mucho el anquilostoma humano más común excepto en algunas áreas focales de Egipto, India y China. Una tercera especie, el *Ancylostoma ceylanicum*, también se encuentra como un parásito humano en el sudeste asiático.[3] Los anquilostomas adultos habitan el intestino delgado y se alimentan de las vellosidades intestinales y de la sangre. La pérdida de sangre resultante de los anquilostomas adultos en el intestino conduce a la deficiencia de proteínas y de hierro, así como a la anemia. Los anquilostomas infectan a aproximadamente 472 millones de personas en los países en desarrollo del trópico, convirtiéndolos en una de las infecciones humanas más prevalentes en todo el mundo y una de las causas más comunes de anemia por deficiencia de hierro.[4,6] Según algunas estimaciones, la anquilostomía se clasifica con la esquistosomiasis como las principales infecciones por helmintos en términos de muertes y años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) perdidos, más que cualquier otra infección por helmintos humanos.[1,7]

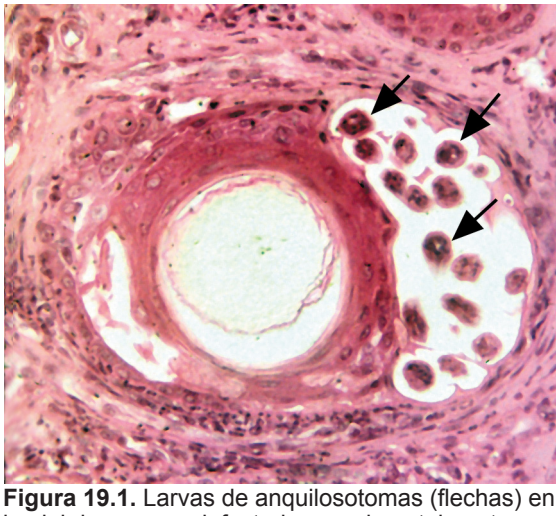
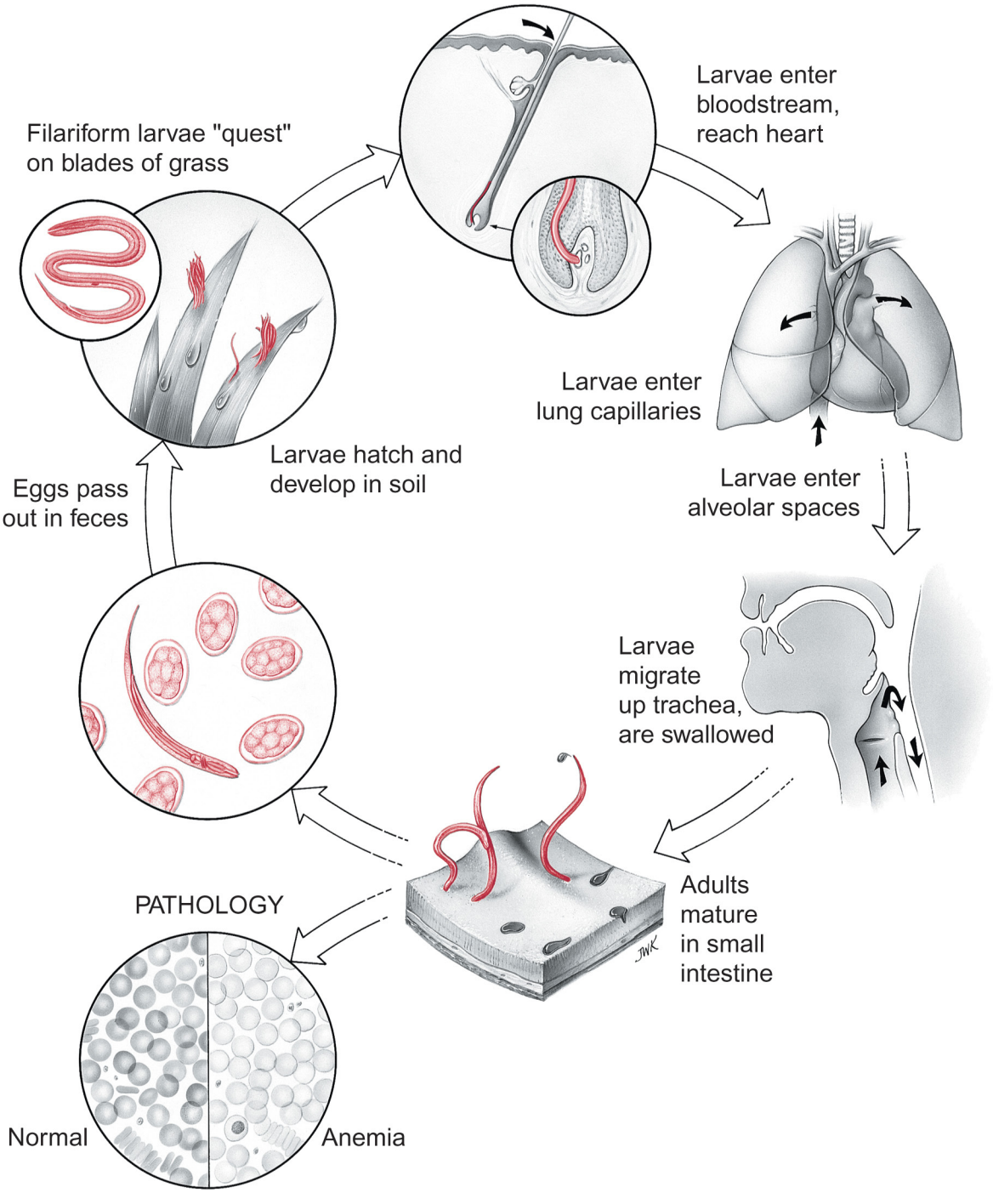


**Figura 19.1.** Larvas de anquilosotomas (flechas) en la piel de un perro infectado experimentalmente.

Los niños fuertemente infectados con anquilostomas tienden a presentar déficit en los desarrollos físico y cognitivo y son más susceptibles a otras infecciones intercurrentes.[1,7,9] El anquilostoma es una amenaza importante para la salud de las mujeres en edad reproductiva. Se estima que 44 millones de mujeres embarazadas están infectadas con anquilostomas en países endémicos.[5] La deficiencia de hierro y la malnutrición, resultantes durante el embarazo, afectan negativamente el crecimiento intrauterino, el peso al nacer y hasta la supervivencia materna.[9] El anquilostoma también aumenta la probabilidad de parto prematuro y puede contribuir a la mortalidad de laas maternas.[10]

La distribución de las dos especies se pensó, en un momento, era discreto y no traslapada, pero se ha demostrado que ambas especies ocupan al menos algunas de las mismas regiones de África, América del Sur y Asia. El *N. americanus* es la anquilostomía predominante en todo el mundo, con las tasas más altas en el África subsahariana, las regiones tropicales de América, el sur de China y el sudeste asiático.[1] El *A. duodenale* es endémicamente más concentrado en partes de China, India, África del Norte, el África subsahariana y algunas regiones de la América Latina. Una tercera especie, el *Ancylostoma ceylanicum*, se encuentra principalmente en gatos, pero también en seres humanos que viven en Malasia y en otras partes de Asia.[11,15] La anquilostoma canina, *A. caninum*, ha sido relacionada como la causa del síndrome de enteritis eosinofílica en partes del norte de Queensland, Australia.[16] El *A. braziliense*, cuyos huéspedes definitivos son perros y gatos, causa la larva migrans cutánea.[17]

# *Necator americanus*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

No hay depósitos conocidos para *A. duodenale* o *N. americanus*. El perro es el anfitrión principal para *A. caninum*, pero no ha sido bien establecido si este anquilostoma causa la infección humana madura, con excepción de algunos casos reportados en Australia.

## Información histórica

El *Necator americanus* probablemente se originó en Asia, mientras que el *Ancylostoma duodenale* probablemente procede de África.[18] Los anquilostomas parecen haber infectado a humanos durante miles de años en el Viejo Mundo, mientras existe controversia sobre si la anquilostomiasis estaba presente en América Latina antes de la conquista y la colonización europeas.[18,19] La infección por anquilostomiasis era frecuente en los Estados Unidos en el pasado (principalmente en el sur rural), así como en Puerto Rico.[20,21] Debido a que la enfermedad de la anquilostomía se consideraba un obstáculo importante para el desarrollo económico en el sur, después de la Guerra Civil, John D. Rockefeller Senior estableció la Comisión Sanitaria Rockefeller (que más tarde se convirtió en la Fundación Rockefeller) en 1909, con el único propósito de eliminar la anquilostomiasis de los Estados Unidos y de Puerto Rico.[21] En 1902, Charles W. Stiles, describió por primera vez al *N. americanus* y fue en gran medida quien convenció a Frederick Gates, ministro bautista y asesor clave de Rockefeller, para establecer la Comisión.[22] La prevalencia de la infección por anquilostomiasis en los Estados Unidos se ha reducido casi al punto de la erradicación, pero esto resultó no tanto por la intervención planificada sino por la mejora general en las condiciones socioeconómicas. El desarrollo económico también es responsable en gran parte del control de la malaria y de la fiebre tifoidea en los Estados Unidos. Sin embargo, gran parte de nuestro conocimiento con respecto a la historia natural y la patogénesis de la infección por anquilostomiasis se basó en el trabajo de investigadores financiados por las filántropos como Rockefeller, incluyendo a William Cort, Auriel O. Foster, Asa C. Chandler, J. Allen Scott y Norman Stoll. Stoll describió la anquilostomiasis como "la gran infección de la humanidad".[23] Angelo Dubini reportó por primera vez una infección humana con *A. duodenale* en 1843; pero fue Arthur Looss, quien trabajó en Egipto, demostró la transmisión percutánea de la anquilostomiasis y aclaró su ciclo de vida.[24] El ciclo de vida fue definido por Gerald Schad, quien demostró la capacidad de las larvas de *A. duodenale* de permanecer en un estado latente en tejidos humanos.[25]

## Ciclo de Vida

La infección comienza cuando las larvas L3 (filariformes) penetran activamente en los tejidos cutáneos, generalmente a través de un folículo piloso (Fig. 19.1) o de un área erosionada. La invasión por la piel puede ser facilitada por la liberación de enzimas hidrolíticas. Una vez en los tejidos subcutáneos, las larvas entran en los capilares y son transportadas pasivamente a través del torrente sanguíneo hasta los capilares de los pulmones. Las larvas de L3 salen de los capila-

**Figura 19.2.** Hembra adulta de *Ancylostoma duodenale*. 10 mm.

**Figura 19.3**. Macho adulto de *A. duodenale*. Note la bursa en el extremo de la cola. 8 mm.

res alveolares y completan la fase migratoria del ciclo de vida arrastrándose por los bronquios y la tráquea, sobre la epiglotis y hacia la faringe. Se tragan, y pasan al estómago. Esta parte del ciclo de vida (es decir, fase parenteral) es muy similar a la de los *Ascaris lumbricoides* y *Strongyloides stercoralis*. Se producen dos mudas en el intestino delgado, resultando en el desarrollo de una lombriz adulta (Fig. 19.2, 19.3).

Las larvas de *Ancylostoma duodenale* también son infecciosas oralmente.[26] En algunas regiones, la ingestión oral puede ser el modo predominante de transmisión. Las larvas que infectan por vía oral pueden someterse a dos mudas hasta la edad adulta sin abandonar el tracto gastrointestinal, y se puede desarrollar un síndrome conocido como enfermedad de Wakana, caracterizado por náuseas, vómitos, tos y dificultad para respirar.[27]

Cuarenta días después de la maduración y la cópula, las lombrices hembras comienzan a poner huevos (Fig. 19.4), completando el ciclo de vida. En algunos casos de infección por *A. duodenale*, las larvas pueden permanecer más tiempo en los tejidos antes de transitar al intestino, con un consiguiente retraso en la producción de huevos.[28] Los gusanos adultos viven un promedio un año en el caso de *A. duodenale* y 3-5 años en el caso de *N. americanus*.[29] El tiempo máximo de supervivencia registrado es de 15 años.[30]

En las zonas endémicas, donde las reinfecciones son continuas, se interrumpe el desarrollo de algunas larvas L3 de *A. duodenale* (pero no de *N. americanus*). Después de entrar en el huésped, estas larvas penetran en haces de músculos esqueléticos y se vuelven latentes. Posteriormente, pueden reanudar su desarrollo y completar el ciclo de vida.[25] El desarrollo detenido de larvas en tejidos humanos se produce durante épocas del año en que las condiciones ambientales externas son desfavorables al desarrollo de parásitos en el suelo. La detención larvaria también ocurre durante el embarazo, y el desarrollo se reanuda al inicio del parto. Cuando estas larvas aparecen en la leche materna, puede producir una transmisión vertical de la infección por *A. duodenale* en los recién nacidos.[31]

Los gusanos adultos se alimentan de vellosidades intestinales y de sangre en el intestino delgado (Fig. 19.5). Morfológicamente, cada especie se puede diferenciar por las partes de la boca de los adultos. El *A. duodenale* posee dientes cortantes (Fig. 19.6), mientras que *N. americanus* tiene placas de corte redondeadas (Fig. 19.7). Por otro lado, sus tamaños de cuerpo son diferentes. Los anquilostomas machos adultos se diferencian de las hembras por la presencia de una bursa copuladora.

Los *Ancylostoma duodenale* y *N. americanus* presentan grandes diferencias en sus ciclos de vida y patogenicidad. El *A. duo-*

**Figura 19.4.**Huevo de anquilostoma fertilizado. 65 μm x 40 μm.

**Figura 19.5.** Anquilostoma adulto diagnosticado por colonoscopia

*denale* generalmente se considera la más virulenta de las dos especies porque es más grande, causa más pérdida de sangre, produce más huevos y tiene varios modos de transmisión distintos a penetrar por la piel.[1,2] La hembra pasa huevos al lumen del intestino delgado. El *A. duodenale* produce cerca de 28.000 huevos por día, y el *N. americanus* alrededor de 10.000. Los huevos se fecundan en estados de cuatro y ocho células inmediatamente después de pasar. En suelo cálido, húmedo, arenoso o arcilloso el embrión se

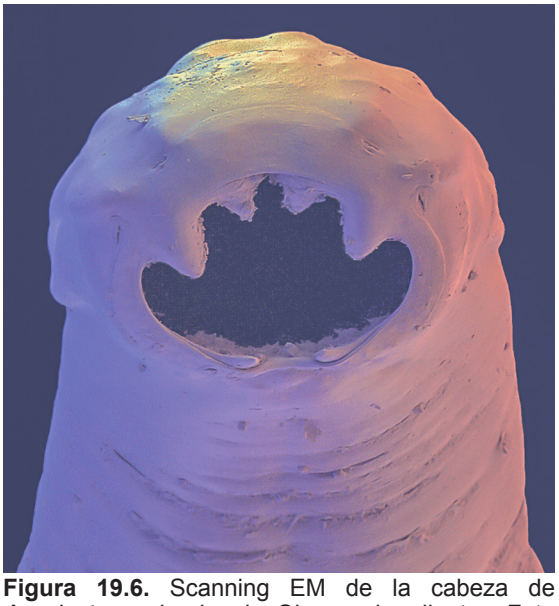


**Figura 19.6.** Scanning EM de la cabeza de *Ancylostoma duodenale*. Observe los dientes. Foto D. Scharf.

**Figura 19.7.** Scanning EM de la cabeza de *Necator americanus*. observe las placas de corte. Foto de D. Scharf.

desarrolla en larva L1, (rabdíforme) en las 48 horas posteriores a la deposición en el suelo. Después de la eclosión, la larva se alimenta de residuos en el entorno inmediato, y crece, luego muda dos veces para convertirse en la larva infectante L3 (filariforme). Las larvas filariformes no consumen alimentos y generalmente se consideran en un estado detenido del desarrollo.[32] Sin embargo, estas larvas no permanecen inmóviles; más bien, buscan activamente el punto más alto en el entorno (por ejemplo, la parte superior de las hojas de hierba, las rocas pequeñas), donde están más propensas a entrar en contacto directo con la piel humana. Esta actividad se conoce como "búsqueda". En áreas endémicas, es común que muchas larvas L3 se adhieran a hierbas cubiertas de rocío, aumentando las posibilidades de múltiples infecciones del mismo huésped. Los suelos arenosos, como los encontrados en las zonas costeras, son particularmente favorables para las migraciones de larvas de anquilostomas y la transmisión de la anquilostomiasis.

## Patogenia Celular y Molecular

Las larvas de la anquilostomía L3 penetran la piel sana con la ayuda de enzimas secretadas que incluyen una metaloproteasa y una familia de proteínas secretoras ricas en cisteína, conocidas como proteínas secretadas por Ancylostoma (ASP). [33,34] La infección repetida da como resultado una hipersensibilidad inmediata y otras inflamaciones que comprenden dermatitis por anquilostomas. La migración larvaria subsecuente a través de los pulmones puede dar lugar a la inflamación pulmonar, dando por resultado una neumonitis.

La mayor parte de la patología de la infección por anquilostomiasis resulta de la presencia de anquilostomas adultos en el intestino delgado. Las lombrices adultas derivan su alimentación de comer tejido velloso. También succionan sangre directamente desde su sitio de unión a la mucosa intestinal y la submucosa. Las lombrices adultas poseen un bulbo esofágico bien desarrollado, que les permite bombear sangre desde el lecho capilar de la mucosa. Los parásitos adultos secretan un anticoagulante que bloquea la acción del factor Xa del huésped y el VIIa/complejo del factor tisular.[35,36]

Los anquilostomas también secretan una proteína que funciona como un inhibidor de plaquetas a través del bloqueo de GPIIb/IIIa.[37,39] La pérdida de sangre continúa después de que las lombrices se mueven a una nueva localización a través de la actividad combinada de estos productos. Cada adulto de *A. duodenale* succiona 0,1-0,2 ml de sangre por día, mientras que cada gusano adulto de *N. americanus* chupa 0,01-0,02 ml de sangre por día.[40] Después de la ingestión de sangre, los anquilostomas adultos rompen los glóbulos rojos con la ayuda de hemolisinas,[41] y luego descomponen la hemoglobina del huésped de una manera ordenada a través de las actividades específicas de las proteasas específicas de la hemoglobina.[42]

Además de la pérdida de sangre, puede haber pérdida de proteínas que contribuye a la desnutrición proteínica, un problema que ya existe en los lugares donde la infección por anquilostomas sigue siendo endémica.[43] La producción de un inhibidor de serina proteasa de anquilostomas que interfiere con la digestión basada en enzimas pancreáticas puede también interferir con la descomposición de los alimentos ingeridos, lo que conduce a la malabsorción y al consiguiente retraso del crecimiento y el desarrollo.[44]

La exposición repetida a la infección por anquilostoma no necesariamente da como resultado una inmunidad protectora.[45] Aunque una respuesta de anticuerpos humorales a numerosos antígenos de anquilostomas puede presentarse en individuos naturalmente infectados, la presencia de anticuerpos específicos a menudo no se correlaciona con la resistencia a la infección.[46] Algunas inmunoglobulinas pueden incluso servir como un marcador para la infección por anquilostomiasis.[47] La ausencia de inmunidad efectora puede explicar que la intensidad de la infección por anquilostomiasis a menudo aumenta con la edad en las regiones endémicas, en contraste con las otras grandes helmintiasis transmitidas por el suelo (por ejemplo, áscaris y trichuris) con picos de intensidad en la niñez[7]. Una característica de la infección por anquilostomiasis es que realmente puede inducir la supresión inmune a través de sus productos excretores/secretoras (ESP). Las anquilostomas parecen afectar la función de las células dendríticas, desencadenar la secreción de citocinas inmunosupresoras, inducir a las células T reguladoras, modular las células inmunitarias a través de la liberación de óxido nítrico e inducir la apoptosis de las células T efectoras.[48,52] Un impacto persistente en el sistema inmunológico también podría explicar por qué la infección continuada con anquilostomas y la reinfección con anquilostomas pueden ocurrir dentro de unos pocos meses de tratamiento antihelmíntico.[53]

Puede explicar las dificultades asociadas con el control de la anquilostomiasis y el aumento de la incidencia de otras infecciones como la malaria en pacientes infectados.[54] La ausencia de resistencia a los anquilostomas puede reflejar la capacidad del parásito para escapar de la inmunidad del huésped, pero cierto éxito con el desarrollo de una vacuna anquilostoma humana sugieren que una respuesta inmune humana protectora eficaz puede ser inducible.[55,58]

Estudios recientes utilizando modelos animales para las infecciones intestinales de helmintos humanos (anquilostomas y *Trichinella spiralis*), han demostrado que las células de mechones (células quimiosensibles), pueden ser responsables de iniciar el desarrollo del mecanismo de expulsión, en el cual las células caliciformes proliferan y, combinadas con anticuerpos específicos sIgA, actúan conjuntamente para limitar la infección en una exposición primaria.[59] Este estudio ofrece cierta esperanza para el desarrollo eventual de vacunas eficaces contra los helmintos intestinales.

## Enfermedad Clínica

En general, hay cuatro manifestaciones potenciales de la enfermedad de la anquilostomiasis que se determinan por la etapa de la infección, la vía de adquisición y el grado de carga de lombrices.[1] La penetración inicial de la piel por larvas L3 puede no dar como resultado síntomas en individuos previamente no infectados. Sin embargo, aquéllos que experimentan infecciones repetidas pueden desarrollar una dermatitis vesicular papular pruriginosa en el sitio de la entrada de larvas, conocido como picazón del suelo, o picazón de rocío.

En individuos muy infectados, puede haber síntomas de neumonía durante la fase migratoria del ciclo de desarrollo de estas lombrices. No se conoce si esto se desarrolla con regularidad, ya que no se han observado síntomas pulmonares atribuibles a la infección por anquilostomas en los voluntarios infectados experimentalmente.[28,60] Los estadios larvarios de los tejidos ciertamente inducen la eosinofilia circulante uno o dos meses después de la exposición.

La fase intestinal puede ser asintomática, aunque puede resultar en dolor epigástrico y malestar abdominal. Un síndrome conocido como enfermedad de Wakana se produce cuando un gran número de larvas son ingeridas, y se asocia con náuseas, vómitos, disnea y eosinofilia.[27,62]

La enfermedad grave resultante de la infección por anquilostomiasis sólo se produce cuando un gran número de lombrices adultas están presentes en el intestino delgado. En la mayoría de las zonas endémicas, las infecciones por anquilostomas "acumulan".[63] En cualquier lugar, de dos a tres cuartos de las infecciones en un área dada son lo suficientemente livianas en términos de intensidad (número de lombrices) que son clínicamente silenciosas. Las características clínicas de la anquilostomiasis generalmente ocurren sólo en el 10-30% de las personas que albergan un gran número de lombrices. En algunas regiones, ciertos individuos pueden estar predispuestos a adquirir infecciones graves por motivos genéticos o exposiciones infecciosas.[63,64]

La principal característica clínica de la anquilostomiasis es la anemia ferropénica, que se produce como resultado de la pérdida de sangre en el tracto intestinal.[1,7,65,68] La pérdida de sangre intestinal es proporcional al número de anquilostomas presentes en el intestino, aunque subsecuentemente se desarrolla o no la anemia verdadera por deficiencia de hierro, depende de la especie predominante de anquilostoma en el intestino (A *A. duodenale* se asocia con mayor pérdida de sangre que *N. americanus*), de las reservas de hierro del huésped y la ingesta diaria de hierro.[65,68] La anemia grave se asocia con lasitud, palpitaciones y disnea de esfuerzo. Esto puede estar

asociado con un deterioro del crecimiento y desarrollo en los jóvenes, y puede conducir a la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca congestiva en personas mayores. Los signos físicos de la anemia anquilostoma incluyen los signos de deficiencia de hierro, como la esclerótica pálida, las concavidades de las uñas (koilonychia) y la queilitis. Además, los niños pueden manifestar una decoloración verde-amarillenta de la piel conocida como clorosis debido a la similitud con el color de las hojas de plantas deficientes en clorofila.[69] Los niños con infección grave por anquilostomas también muestran signos de desnutrición proteíca que resultan en la pérdida de proteína plasmática asociada, y pueden desarrollar distensión abdominal, edema facial y pérdida de cabello.

Se ha descrito un síndrome de anquilostomiasis infantil, asociado con anemia severa, melena, distensión abdominal y falta de crecimiento.[31,70] Hay evidencia que sugiere que estos recién nacidos ingirieron *A. duodenale* a través de la leche materna.[31]

La anemia crónica de anquilostomas durante la infancia causa retraso en el crecimiento físico, así como deficiencias en la cognición infantil y en el desarrollo intelectual.[1,7,9] Al igual que ocurre con otras infecciones de helmintos transmitidas por el suelo, el retraso del crecimiento suele ser reversible mediante la administración de terapia antihelmíntica, pero los defectos intelectuales y cognitivos no siempre pueden revertirse mediante la terapia.[71] La anemia crónica anquilostática durante el embarazo puede resultar en partos prematuros o bajo peso al nacer.[9] Muchas de estas secuelas crónicas explican el tremendo impacto de los anquilostomas en la salud materno-infantil. En su informe sobre el Desarrollo Mundial, el Banco Mundial citó la anquilostomiasis como una de las principales causas de morbilidad entre los niños en edad escolar.[72]

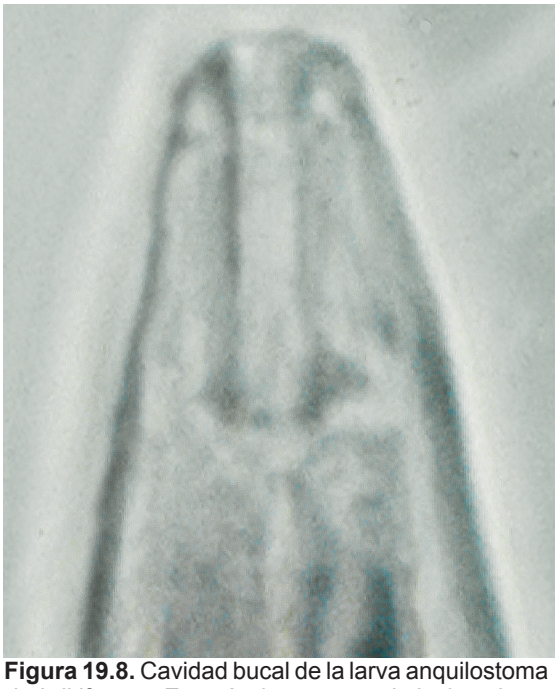


**Figura 19.8.** Cavidad bucal de la larva anquilostoma rhabditiforme. Es más largo que el de la misma etapa del *Strongyloides stercoralis* (ver Fig. 20.7).

## Diagnóstico

No se dispone de pruebas serológicas, por lo que el diagnóstico suele establecerse mediante la identificación microscópica de huevos característicos en las heces (Fig. 19.4, C.42). También están disponibles métodos cuantitativos para determinar el número de huevos por gramo de heces. En algunas circunstancias, éstos proporcionan una estimación de la carga global de lombrices. No se puede hacer distinción entre los huevos de cualquiera de las especies de anquilostomas basados puramente en microscopía. La diferenciación por microscopía óptica depende del examen de las larvas L3 (Fig. 19.8) o de la recuperación de lombrices adultas. Se han desarrollado pruebas de PCR que han aumentado la sensibilidad para el diagnóstico y permiten la diferenciación de especies, pero estos ensayos no son de uso rutinario en la mayor parte del mundo endémico para anquilostomas.[73,74]

## Tratamiento

Los anquilostomas adultos suelen ser susceptibles a los dos principales fármacos

benzimidazol antihelmínticos, albendazol y mebendazol, aunque el albendazol es más efectivo en una dosis única en comparación con la dosis única de mebendazol.[75] Fracasos en la administración de una sola dosis de mebendazol o albendazol para eliminar anquilostomas del tracto gastrointestinal han sido informados, en cambio, la administración dos dosis diarias durante tres días han dado como resultado tasas de curación más altas.[76,78] El pamoato de pirantel puede administrarse durante tres días como tratamiento alternativo, pero la ivermectina tiene un valor pobre de eficacia.[77,79]

Los niños muy pequeños y las mujeres embarazadas se consideran especialmente vulnerables a los efectos de la anemia por anquilostomas. En África, se encontró que la anquilostomía contribuye sustancialmente a la anemia en niños en edad preescolar, mientras que en Nepal la anquilostomía fue una causa importante de anemia en el embarazo.[80,81] Las mujeres embarazadas que recibieron albendazol prenatal mostraron mejoras significativas en la reducción de laanemia materna, y de la mortalidad infantil.[82] Las preocupaciones acerca de las toxicidades de los benzimidazoles deben ser comparadas con sus beneficios potencialmente importantes en el embarazo.[83,84]

El albendazol y el mebendazol se unen a los microtúbulos del parásito.[85] La resistencia antihelmíntica a los benzimidazoles ha sido bien descrita entre namátodos de importancia veterinaria y se produce por mutaciones en los alelos de la tubulina del parásito.[86] Los informes sobre el fracaso absoluto del mebendazol en el tratamiento de las infecciones humanas por anquilostomas en Malí y la reducción de la eficacia del mebendazol con uso frecuente y periódico han suscitado la preocupación que la resistencia a los benzimidazoles pueda aparecer entre los anquilostomas.[76,82] La eficacia de estos fármacos tendrá que ser monitoreada, al ser usados en campañas masivas de desparasitación.[82]

La mayoría de los niños y adultos con infección por anquilostomiasis pueden ser tratados con sólo benzimidazol antihelmínticos y no requieren suplementos de hierro. Se ha demostrado que las mujeres embarazadas con anemia por anquilostoma grave y sus hijos no nacidos se benefician de un suplemento oral simultáneo de hierro como el sulfato ferroso junto con fármacos antihelmínticos.[81]

## Prevención y control

Los métodos tradicionales de control de la anquilostomiasis en las zonas endémicas han incluido, la eliminación sanitaria de las heces a través de la implementación de letrinas, la educación sanitaria, el consumo de agua limpia y segura, el lavado de manos, la cocción de alimentos y el fomento del uso de zapatos u otros calzados.[87] A pesar de décadas de intentos generalizados de controlar la anquilostomiasis a través de estos métodos tradicionales, la intensidad del anquilostoma sigue siendo la misma. Entre las razones por las cuales los métodos tradicionales han fracasado son la capacidad de las larvas de anquilostomas de *A. duodenale* de infectar a los seres humanos por ingestión, la capacidad de las larvas de *N. americanus* de penetrar todos las zonas del cuerpo incluyendo las manos y el abdomen, la alta tasa de exposición ocupacional a la anquilostomiasis que se produce durante las actividades agrícolas y la dependencia continua de las heces humanas para fertilizar los cultivos.[88]

En la Asamblea Mundial de la Salud, en 2001, se instó a los Estados miembros a controlar la morbilidad global de las anquilostomiasis y otras infecciones de helmintos transmitidas por el suelo (STH) mediante el uso frecuente y periódico de medicamentos antihelmínticos (www.who.int/wormcontrol). En 2012, la London Declaration on Neglected Tropical Diseases fue presentada como un plan para controlar la anquilostomiasis entre

otras enfermedades que involucraban varios componentes, incluyendo la administración masiva de fármacos.[89] Hay preocupación que este enfoque podría tener menos impacto en la anquilostomiasis que en otras infecciones STH como trichuris y áscaris. Las intensidades más altas de la anquilostomiasis en una comunidad no suelen estar en los niños, por lo que no se espera que la focalización de los niños reduzca la transmisión del anquilostoma.[90] En muchas comunidades se producen altas tasas de reinfección post-tratamiento de la anquilostomiasis, especialmente aquéllas con niveles elevados de transmisión, que a veces requieren tratamiento antihelmíntico tres veces al año.[53] Como se señaló anteriormente, se ha descrito el completo fracaso del fármaco tanto con mebendazol como con albendazol, mientras que la disminución de la eficacia del mebendazol con uso frecuente y periódico ha suscitado preocupación por la emergente resistencia a fármacos y el impacto que esto tendrá en programas de tratamiento masivos con el fármaco. Un análisis reciente a través del Global Burden of Disease Study encontró que la tasa de prevalencia de la anquilostomiasis ha disminuido sólo el 5% en las últimas dos décadas, a pesar de reducciones comparativamente mayores del 25% para la ascariosis.[6]

Como una estrategia complementaria de control, la Human Hookworm Vaccine Initiative de la asociación de desarrollo de productos del Sabin Vaccine Institute ha desarrollado una vacuna recombinante provocando la producción de anticuerpos anti-enzimáticos que bloquean la digestión de hemoglobina por parásitos en la alimentación del anquilostoma con sangre en adultos [56] Esta vacuna está en ensayos clínica de seguridad fase 1 e inmunogenicidad en Brasil y Gabón. El modelo matemático de la vacuna indica que podría reducir la transmisión de la anquilostomiasis, lo que no sería posible utilizando métodos de desparasitación pediátrica con fármacos antihelmínticos, mientras que el modelado económico indica que una vacuna contra la anquilostomiasis podría ser altamente rentable.[91,92]

References


1. Hotez, P. J.; Brooker, S.; Bethony, J. M.; Bottazzi, M. E.; Loukas, A.; Xiao, S., Hookworm infection. *The New England journal of medicine* **2004,** *351* (8), 799-807.
2. Bethony, J.; Brooker, S.; Albonico, M.; Geiger, S. M.; Loukas, A.; Diemert, D.; Hotez, P. J., Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* **2006,** *367* (9521), 1521-32.
3. Ngui, R.; Lim, Y. A.; Traub, R.; Mahmud, R.; Mistam, M. S., Epidemiological and genetic data supporting the transmission of Ancylostoma ceylanicum among human and domestic animals. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (2), e1522.
4. DeSilva, N. R.; Brooker, S., Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* **2003,** *19* 547-51.
5. Pullan, R. L.; Smith, J. L.; Jasrasaria, R.; Brooker, S. J., Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors* **2014,** *7*, 37.
6. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.
7. Hotez, P. J.; Bethony, J.; Bottazzi, M. E.; Brooker, S.; Buss, P., Hookworm: "the great infection of mankind". *PLoS medicine* **2005,** *2* (3), e67.
8. Brooker, S.; Bethony, J.; Hotez, P. J., Human hookworm infection in the 21st century. *Advances in parasitology* **2004,** *58*, 197-288.
9. Sakti, H.; Nokes, C.; Hertanto, W. S.; Hendratno, S.; Hall, A.; Bundy, D. A.; Satoto, Evidence for an association between hookworm infection and cognitive function in Indonesian school children. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **1999,** *4* (5), 322-34.

10. Bundy, D. A.; Chan, M. S.; Savioli, L., Hookworm infection in pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1995,** *89* (5), 521-2.
11. Traub, R. J., Ancylostoma ceylanicum, a re-emerging but neglected parasitic zoonosis. *Int J Parasitol* **2013,** *43* (12-13), 1009-15.
12. George, S.; Kaliappan, S. P.; Kattula, D.; Roy, S.; Geldhof, P.; Kang, G.; Vercruysse, J.; Levecke, B., Identification of Ancylostoma ceylanicum in children from a tribal community in Tamil Nadu, India using a semi-nested PCR-RFLP tool. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2015,** *109* (4), 283-5.
13. Phosuk, I.; Intapan, P. M.; Thanchomnang, T.; Sanpool, O.; Janwan, P.; Laummaunwai, P.; Aamnart, W.; Morakote, N.; Maleewong, W., Molecular detection of Ancylostoma duodenale, Ancylostoma ceylanicum, and Necator americanus in humans in northeastern and southern Thailand. *Korean J Parasitol* **2013,** *51* (6), 747-9.
14. Thompson, R. C., Neglected zoonotic helminths: Hymenolepis nana, Echinococcus canadensis and Ancylostoma ceylanicum. *Clin Microbiol Infect* **2015,** *21* (5), 426-32.
15. Liu, Y.; Zheng, G.; Alsarakibi, M.; Zhang, X.; Hu, W.; Lin, L.; Tan, L.; Luo, Q.; Lu, P.; Li, G., The zoonotic risk of Ancylostoma ceylanicum isolated from stray dogs and cats in Guangzhou, South China. *Biomed Res Int* **2014,** *2014*, 208759.
16. Prociv, P.; Croese, J., Human eosinophilic enteritis caused by dog hookworm Ancylostoma caninum. *Lancet (London, England)* **1990,** *335* (8701), 1299-302.
17. Blackwell, V.; Vega-Lopez, F., Cutaneous larva migrans: clinical features and management of 44 cases presenting in the returning traveller. *The British journal of dermatology* **2001,** *145* (3), 434-7.
18. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
19. Ferreira, L. F.; Araujo, A., On hookworms in the Americas and trans-Pacific contact. *Parasitol Today* **1996,** *12* (11), 454; author reply 454.
20. Maldonado, A. E., Hookworm disease: Puerto Rico's secret killer. *P R Health Sci J* **1993,** *12* (3), 191-6.
21. Bleakley, H., Disease and Development: Evidence from Hookworm Eradication in the American South. *Q J Econ* **2007,** *122* (1), 73-117.
22. Stiles, C. W., A new species of hookworm (Uncinaria americana) parasitic in man. *Am Med* **1902,** *3* 777-778.
23. Stoll, N. R., On endemic hookworm, where do we stand today? Exp Parasitol. **1962,** *12* 241-51.
24. Dubini, A., Nuovo verme intestinale umano Ancylostoma duodenale, constitutente un sesto genere dei nematoidei proprii dell'uomo. . *Ann Univ Med Milano* **1843,** *106*, 5-13.
25. Schad, G. A.; Chowdhury, A. B.; Dean, C. G.; Kochar, V. K.; Nawalinski, T. A.; Thomas, J.; Tonascia, J. A., Arrested development in human hookworm infections: an adaptation to a seasonally unfavorable external environment. *Science (New York, N.Y.)* **1973,** *180* (4085), 502-4.
26. Brooker, S.; Bethony, J.; Hotez, P. J., Human hookworm infection in the 21st century. *Adv Parasitol* **2004,** *58*, 197-288.
27. Kojima, S., [Wakana disease]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* **1999,** (24 Pt 2), 437-8.
28. Nawalinski, T. A.; Schad, G. A., Arrested development in Ancylostoma duodenale: course of a self-induced infection in man. *Am J Trop Med Hyg* **1974,** *23* (5), 895-8.
29. Hoagland, K. E.; Schad, G. A., Necator americanus and Ancylostoma duodenale: life history parameters and epidemiological implications of two sympatric hookworms of humans. *Experimental parasitology* **1978,** *44* (1), 36-49.
30. Plamer, E. D.; J., Course of egg output over a 15-year period in a case of experimentally induced necatoriasis americanus. 1955; Vol. 4 p756-757.
31. Yu, S. H.; Jiang, Z. X.; Xu, L. Q., Infantile hookworm disease in China. A review. *Acta tropica* **1995,** *59* (4), 265-70.
32. Hawdon, J. M.; Hotez, P. J., Hookworm: developmental biology of the infectious process. *Current opinion in genetics & development* **1996,** *6* (5), 618-23.
33. Zhan, B.; Hotez, P. J.; Wang, Y.; Hawdon, J. M., A developmentally regulated metalloprotease secreted by host-stimulated Ancylostoma caninum third-stage infective larvae is a member of the astacin family of proteases. *Molecular and biochemical parasitology* **2002,** *120* (2), 291-6.
34. Asojo, O. A.; Goud, G.; Dhar, K.; Loukas, A.; Zhan, B.; Deumic, V.; Liu, S.; Borgstahl, G. E. O.; Hotez, P. J., X-ray structure of Na-ASP-2, a pathogenesis-related-1 protein from the nematode parasite, Necator americanus, and a vaccine antigen for human hookworm infection. *Journal of molecular biology* **2005,** *346* (3), 801-14.

35. Cappello, M.; Vlasuk, G. P.; Bergum, P. W.; Huang, S.; Hotez, P. J., Ancylostoma caninum anticoagulant peptide: a hookworm-derived inhibitor of human coagulation factor Xa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1995,** *92* (13), 6152-6.
36. Stanssens, P.; Bergum, P. W.; Sci, U. S. A., Anticoagulant repertoire of the hookworm Ancylostoma caninum. *Proc Natl Acad* **1996,** *93*, 2149-2154.
37. Ma, D.; Francischetti, I. M.; Ribeiro, J. M.; Andersen, J. F., The structure of hookworm platelet inhibitor (HPI), a CAP superfamily member from Ancylostoma caninum. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* **2015,** *71* (Pt 6), 643-9.
38. Del Valle, A.; Jones, B. F.; Harrison, L. M.; Chadderdon, R. C.; Cappello, M., Isolation and molecular cloning of a secreted hookworm platelet inhibitor from adult Ancylostoma caninum. *Mol Biochem Parasitol* **2003,** *129* (2), 167-77.
39. Chadderdon, R. C.; Cappello, M., The hookworm platelet inhibitor: functional blockade of integrins GPIIb/IIIa (alphaIIbbeta3) and GPIa/IIa (alpha2beta1) inhibits platelet aggregation and adhesion in vitro. *J Infect Dis* **1999,** *179* (5), 1235-41.
40. Roche, M.; Layrisse, M.; J., The nature and causes of "hookworm anemia". *Am Med Hyg* **1996,** *15* 1031-1102.
41. Don, T. A.; Jones, M. K.; Smyth, D.; O'Donoghue, P.; Hotez, P.; Loukas, A., A pore-forming haemolysin from the hookworm, Ancylostoma caninum. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (9), 1029-35.
42. Williamson, A. L.; Lecchi, P.; Turk, B. E.; Choe, Y.; Hotez, P. J.; McKerrow, J. H.; Cantley, L. C.; Sajid, M.; Craik, C. S.; Loukas, A., A multi-enzyme cascade of hemoglobin proteolysis in the intestine of blood-feeding hookworms. *The Journal of biological chemistry* **2004,** *279* (34), 35950-7.
43. Gupta, M. C.; Basu, A. K.; Tandon, B. N., Gastrointestinal protein loss in hookworm and roundworm infections. *Am J Clin Nutr* **1974,** *27* (12), 1386-9.
44. Chu, D.; Bungiro, R. D.; Ibanez, M.; Harrison, L. M.; Campodonico, E.; Jones, B. F.; Mieszczanek, J.; Kuzmic, P.; Cappello, M., Molecular characterization of Ancylostoma ceylanicum Kunitz-type serine protease inhibitor: evidence for a role in hookworm-associated growth delay. *Infect Immun* **2004,** *72* (4), 2214-21.
45. Gaze, S.; Bethony, J. M.; Periago, M. V., Immunology of experimental and natural human hookworm infection. *Parasite Immunol* **2014,** *36* (8), 358-66.
46. Pritchard, D. I.; Quinnell, R. J.; Slater, A. F.; McKean, P. G.; Dale, D. D.; Raiko, A.; Keymer, A. E., Epidemiology and immunology of Necator americanus infection in a community in Papua New Guinea: humoral responses to excretory-secretory and cuticular collagen antigens. *Parasitology* **1990,** *100 Pt 2*, 317-26.
47. Palmer, D. R.; Bradley, M.; Bundy, D. A., IgG4 responses to antigens of adult Necator americanus: potential for use in large-scale epidemiological studies. *Bulletin of the World Health Organization* **1996,** *74* (4), 381-6.
48. Segura, M.; Su, Z.; Piccirillo, C.; Stevenson, M. M., Impairment of dendritic cell function by excretory-secretory products: a potential mechanism for nematode-induced immunosuppression. *Eur J Immunol* **2007,** *37* (7), 1887-904.
49. Ricci, N. D.; Fiuza, J. A.; Bueno, L. L.; Cancado, G. G.; Gazzinelli-Guimaraes, P. H.; Martins, V. G.; Matoso, L. F.; de Miranda, R. R.; Geiger, S. M.; Correa-Oliveira, R.; Gazzinelli, A.; Bartholomeu, D. C.; Fujiwara, R. T., Induction of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells during human hookworm infection modulates antigen-mediated lymphocyte proliferation. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (11), e1383.
50. Dondji, B.; Bungiro, R. D.; Harrison, L. M.; Vermeire, J. J.; Bifulco, C.; McMahon-Pratt, D.; Cappello, M., Role for nitric oxide in hookworm-associated immune suppression. *Infect Immun* **2008,** *76* (6), 2560-7.
51. Chow, S. C.; Brown, A.; Pritchard, D., The human hookworm pathogen Necator americanus induces apoptosis in T lymphocytes. *Parasite Immunol* **2000,** *22* (1), 21-9.
52. Quinnell, R. J.; Bethony, J.; Pritchard, D. I., The immunoepidemiology of human hookworm infection. *Parasite Immunol* **2004,** *26* (11-12), 443-54.
53. Albonico, M.; Smith, P. G.; Ercole, E.; Hall, A.; Chwaya, H. M.; Alawi, K. S.; Savioli, L., Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1995,** *89* (5), 538-41.

54. Nacher, M.; Singhasivanon, P.; Yimsamran, S.; Manibunyong, W.; Thanyavanich, N.; Wuthisen, R.; Looareesuwan, S., Intestinal helminth infections are associated with increased incidence of Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *J Parasitol* **2002,** *88* (1), 55-8.
55. Kumar, S.; Pritchard, D. I., Skin penetration by ensheathed third-stage infective larvae of Necator americanus, and the host's immune response to larval antigens. *International journal for parasitology* **1992,** *22* (5), 573-9.
56. Hotez, P. J.; Diemert, D.; Bacon, K. M.; Beaumier, C.; Bethony, J. M.; Bottazzi, M. E.; Brooker, S.; Couto, A. R.; Freire Mda, S.; Homma, A.; Lee, B. Y.; Loukas, A.; Loblack, M.; Morel, C. M.; Oliveira, R. C.; Russell, P. K., The Human Hookworm Vaccine. *Vaccine* **2013,** *31 Suppl 2*, B227-32.
57. Bottazzi, M. E., The human hookworm vaccine: recent updates and prospects for success. *J Helminthol* **2015,** *89* (5), 540-4.
58. Pearson, M. S.; Jariwala, A. R.; Abbenante, G.; Plieskatt, J.; Wilson, D.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P. J.; Keegan, B.; Bethony, J. M.; Loukas, A., New tools for NTD vaccines: A case study of quality control assays for product development of the human hookworm vaccine Na-APR-1M74. *Hum Vaccin Immunother* **2015,** *11* (5), 1251-7.
59. Howitt, M. R.; Lavoie, S.; Michaud, M.; Blum, A. M.; Tran, S. V.; Weinstock, J. V.; Gallini, C. A.; Redding, K.; Margolskee, R. F.; Osborne, L. C.; Artis, D.; Garrett, W. S., Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* **2016,** *351* (6279), 1329-33.
60. Maxwell, C.; Hussain, R.; Nutman, T. B.; Poindexter, R. W.; Little, M. D.; Schad, G. A.; Ottesen, E. A., The clinical and immunologic responses of normal human volunteers to low dose hookworm (Necator americanus) infection. *Am J Trop Med Hyg* **1987,** *37* (1), 126-34.
61. White, C. J.; Maxwell, C. J.; Gallin, J. I., Changes in the structural and functional properties of human eosinophils during experimental hookworm infection. *J Infect Dis* **1986,** *154* (5), 778-83.
62. Yoshida, Y.; Nakanishi, Y.; Mitani, W.; J., Experimental studies on the infection mode of Ancylostoma duodenale and Necator americanus to the definitive host. *Japanese* **1958,** *7*, 102-112.
63. Schad, G. A.; Anderson, R. M., Predisposition to hookworm infection in humans. *Science (New York, N.Y.)* **1985,** *228* (4707), 1537-40.
64. Quinnell, R. J.; Griffin, J.; Nowell, M. A.; Raiko, A.; Pritchard, D. I., Predisposition to hookworm infection in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2001,** *95* (2), 139-42.
65. Albonico, M.; Stoltzfus, R. J.; Savioli, L.; Tielsch, J. M.; Chwaya, H. M.; Ercole, E.; Cancrini, G., Epidemiological evidence for a differential effect of hookworm species, Ancylostoma duodenale or Necator americanus, on iron status of children. *International journal of epidemiology* **1998,** *27* (3), 530-7.
66. Stoltzfus, R. J.; Dreyfuss, M. L.; Chwaya, H. M.; Albonico, M., Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutrition reviews* **1997,** *55* (6), 223-32.
67. Stoltzfus, R. J.; Chwaya, H. M.; Tielsch, J. M.; Schulze, K. J.; Albonico, M.; Savioli, L., Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. *The American journal of clinical nutrition* **1997,** *65* (1), 153-9.
68. Stoltzfus, R. J.; Albonico, M.; Chwaya, H. M.; Savioli, L.; Tielsch, J.; Schulze, K.; Yip, R., Hemoquant determination of hookworm-related blood loss and its role in iron deficiency in African children. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1996,** *55* (4), 399-404.
69. Crosby, W. H., Whatever became of chlorosis? *JAMA* **1987,** *257* (20), 2799-800.
70. Hotez, P. J., Hookworm disease in children. *The Pediatric infectious disease journal* **1989,** *8* (8), 516-20.
71. Stephenson, L. S.; Latham, M. C.; Kurz, K. M.; Kinoti, S. N.; Brigham, H., Treatment with a single dose of albendazole improves growth of Kenyan schoolchildren with hookworm, Trichuris trichiura, and Ascaris lumbricoides infections. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1989,** *41* (1), 78-87.
72. World Development Report. 1993.
73. van Mens, S. P.; Aryeetey, Y.; Yazdanbakhsh, M.; van Lieshout, L.; Boakye, D.; Verweij, J. J., Comparison of real-time PCR and Kato smear microscopy for the detection of hookworm infections in three consecutive faecal samples from schoolchildren in Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2013,** *107* (4), 269-71.
74. Phuphisut, O.; Yoonuan, T.; Sanguankiat, S.; Chaisiri, K.; Maipanich, W.; Pubampen, S.; Komalamisra, C.; Adisakwattana, P., Triplex polymerase chain reaction assay for detection of

major soil-transmitted helminths, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Necator americanus, in fecal samples. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2014,** *45* (2), 267-75.
75. Albonico, M.; Crompton, D. W.; Savioli, L., Control strategies for human intestinal nematode infections. *Advances in parasitology* **1999,** *42*, 277-341.
76. DeClercq, D.; Sacko, M.; J., Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali. *Am Med Hyg* **1997,** *57* 25-30.
77. Steinmann, P.; Utzinger, J.; Du, Z. W.; Jiang, J. Y.; Chen, J. X.; Hattendorf, J.; Zhou, H.; Zhou, X. N., Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and Taenia spp.: a randomized controlled trial. *PLoS One* **2011,** *6* (9), e25003.
78. Soukhathammavong, P. A.; Sayasone, S.; Phongluxa, K.; Xayaseng, V.; Utzinger, J.; Vounatsou, P.; Hatz, C.; Akkhavong, K.; Keiser, J.; Odermatt, P., Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (1), e1417.
79. Keiser, J.; Utzinger, J., Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2008,** *299* (16), 1937-48.
80. Brooker, S.; Peshu, N.; Warn, P. A.; Mosobo, M.; Guyatt, H. L.; Marsh, K.; Snow, R. W., The epidemiology of hookworm infection and its contribution to anaemia among pre-school children on the Kenyan coast. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1999,** *93* (3), 240-6.
81. Christian, P.; Khatry, S. K.; West, K. P., Antenatal anthelmintic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal. *Lancet (London, England)* **2004,** *364* (9438), 981-3.
82. Albonico, M.; Engels, D.; Savioli, L., Monitoring drug efficacy and early detection of drug resistance in human soil-transmitted nematodes: a pressing public health agenda for helminth control. *International journal for parasitology* **2004,** *34* (11), 1205-10.
83. Ndibazza, J.; Muhangi, L.; Akishule, D.; Kiggundu, M.; Ameke, C.; Oweka, J.; Kizindo, R.; Duong, T.; Kleinschmidt, I.; Muwanga, M.; Elliott, A. M., Effects of deworming during pregnancy on maternal and perinatal outcomes in Entebbe, Uganda: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **2010,** *50* (4), 531-40.
84. Torp-Pedersen, A.; Jimenez-Solem, E.; Andersen, J. T.; Broedbaek, K.; Torp-Pedersen, C.; Poulsen, H. E., Exposure to mebendazole and pyrvinium during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol* **2012,** *2012*, 769851.
85. Fennell, B.; Naughton, J.; Barlow, J.; Brennan, G.; Fairweather, I.; Hoey, E.; McFerran, N.; Trudgett, A.; Bell, A., Microtubules as antiparasitic drug targets. *Expert Opin Drug Discov* **2008,** *3* (5), 501-18.
86. Von Samson-Himmelstjerna, G.; Blackhall, W. J.; McCarthy, J. S.; Skuce, P. J., Single nucleotide polymorphism (SNP) markers for benzimidazole resistance in veterinary nematodes. *Parasitology* **2007,** *134* (Pt 8), 1077-86.
87. Zheng, Q.; Chen, Y.; Zhang, H. B.; Chen, J. X.; Zhou, X. N., The control of hookworm infection in China. *Parasit Vectors* **2009,** *2* (1), 44.
88. Humphries, D. L.; Stephenson, L. S.; Pearce, E. J.; The, P. H.; Dan, H. T.; Khanh, L. T., The use of human faeces for fertilizer is associated with increased intensity of hookworm infection in Vietnamese women. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1997,** *91* (5), 518-20.
89. Anderson, R.; Truscott, J.; Hollingsworth, T. D., The coverage and frequency of mass drug administration required to eliminate persistent transmission of soil-transmitted helminths. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2014,** *369* (1645), 20130435.
90. Chan, M. S.; Bradley, M.; Bundy, D. A., Transmission patterns and the epidemiology of hookworm infection. *International journal of epidemiology* **1997,** *26* (6), 1392-400.
91. Bartsch, S. M.; Hotez, P. J.; Hertenstein, D. L.; Diemert, D. J.; Zapf, K. M.; Bottazzi, M. E.; Bethony, J. M.; Brown, S. T.; Lee, B. Y., Modeling the economic and epidemiologic impact of hookworm vaccine and mass drug administration (MDA) in Brazil, a high transmission setting. *Vaccine* **2016,** *34* (19), 2197-206.
92. Lee, B. Y.; Bacon, K. M.; Bailey, R.; Wiringa, A. E.; Smith, K. J., The potential economic value of a hookworm vaccine. *Vaccine* **2011,** *29* (6), 1201-10.

## 20. *Strongyloides stercoralis* (Bavay 1876)

### Introducción

*Strongyloides stercoralis* es un nemátodo parásito con una distribución mundial, y es particularmente prevalente en regiones tropicales y subtropicales, así como en climas templados. En África subsahariana, Asia sudoriental (por ejemplo, Camboya), partes del Caribe y de América del Sur, las tasas de prevalencia en muchas áreas son superiores al 20% .[1] En América del Norte, se presenta con frecuencia entre los inmigrantes, en partes de los Apalaches y en pacientes en centros de cuidado de larga duración.[2,4] Debido a la dificultad de establecer un diagnóstico definitivo y porque el parásito puede causar infecciones asintomáticas de larga duración, se desconoce la verdadera prevalencia global de la estrongiloidiasis humana. Las estimaciones indican que puede haber hasta 100 millones de casos anuales.[2,5]

**Figura 20.1.** *Strongyloides stercoralis* adulto libre. Esta etapa se produce sólo en el suelo. 600 μm.

Los huéspedes del reservorio desempeñan un papel importante en la biología de este nemátodo, con perros y primates no humanos capaces de albergar los strongiloides.[6] Ha habido numerosos brotes de estrongiloidiasis entre los manipuladores de animales.[7] El *S. stercoralis* también puede reproducirse como un nemátodo libre en el suelo. En este caso, la larva L3 de esa fase conserva su capacidad para infectar huéspedes mamíferos. Esto califica al *S. stercoralis* como una de las infecciones de namátodos más adaptables al medio ambiente de los seres humanos.

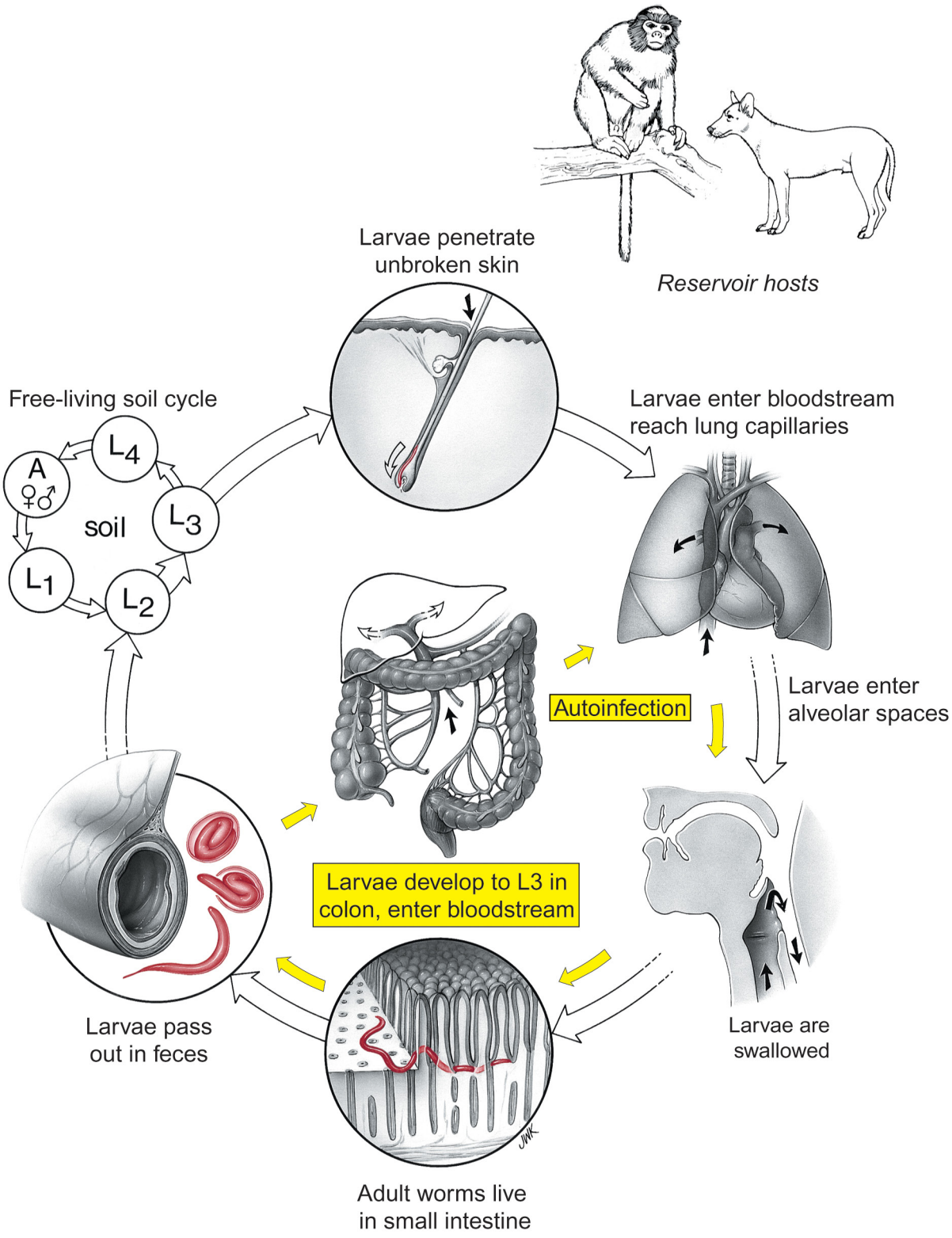
Una segunda forma de estrongiloidiasis humana, causada por el *S. fuelleborni kellyi*, ha sido descrita en lactantes que viven en Papúa, Nueva Guinea y en África subsahariana.[8,9] Los niños con esta infección pueden desarrollar un síndrome clínico especial llamado síndrome del vientre hinchado (SBS).[10] Esta condición se asocia con una alta tasa de mortalidad. En algunas aldeas rurales, la prevalencia de *S. fuelleborni* puede alcanzar casi el 100% durante los primeros años de vida, luego disminuye en niños mayores y en adultos.[11]

### Información histórica

La infección clínica con *Strongyloides stercoralis* fue descrita por primera vez por Arthur Bavay y Louis Normand en 1876, mientras trabajaban juntos en Tolón, Francia.[12,13] Sus pacientes eran el personal del ejército francés, recién llegados de Cochin, Indochina (Vietnam moderno del sur); de allí el nombre para la enteritis strongyloidal, "diarrea de Cochinchina". Bavay recuperó numerosas larvas de una especie de nemátodo que no había sido previamente descrita en las heces de estos pacientes y la llamó *Anguillula stercoralis*.

Max Askanazy describió la patología de la estrongiloidiasis, y el ciclo de vida fue informado por Friedrich Fuelleborn.[15,16] Fuelleborn realizó experimentos en perros y

# *Strongyloides stercoralis*



aprendió que las larvas infecciosas penetran en la piel sana. En 1928, Masao Nishigoii describió la autoinfección con *S. stercoralis* y también demostró que los perros infectados presentaron estreñimiento, con subnitrato de morfina y bismuto pasaron larvas L3 infecciosas, en lugar de larvas L2 no infecciosas.[17] Además, señaló que el número de larvas pasadas por estos animales aumentó, siempre y cuando el estreñimiento se mantuviera. Estos estudios precedieron a la descripción clínica de la autoinfección que ahora se sabe que también ocurre en los seres humanos.

## Ciclo de vida

El *Strongyloides stercoralis* existe tanto como vida libre (Fig. 20.1) como un nemátodo parásito (Fig. 20.2a). La hembra adulta parásita tiene aproximadamente 2 mm de largo y 35 μm de ancho. El gusano parásito vive incrustado dentro de una hilera de células epiteliales columnares en el intestino delgado (figura 20.2b), usualmente en la región del duodeno y del yeyuno proximal. Los gusanos adultos pueden vivir hasta 5 años. La reproducción es por partenogénesis durante esta parte del ciclo de vida, con la liberación de los huevos en la lámina propia.[18]

**Figura 20.2a.** Hembra parásita de *S. stercoralis*. 2,5 μm x 35 μm. Cortesía de L. Ash y T. Orihel.

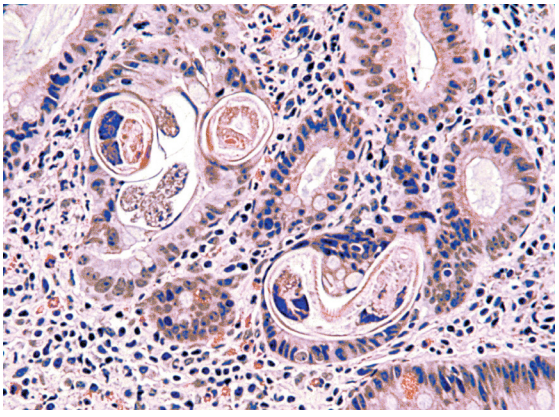


**Figura 20.2b.** Intestino delgado con numerosas secciones de una *S. stercoralis* femenina parásita.

Los huevos fecundados eclosionan rápidamente en larvas L1, que emergen en el lumen del intestino delgado. Las larvas se dirigen al colon donde se mueven de una vez, convirtiéndose en larvas L2 (rabditiformes) que luego pueden depositarse en el suelo con las heces. Alternativamente, pueden cambiarse en larvas L3 (filariformes) mientras permanecen dentro del lumen del colon, penetran en la mucosa y entran en la circulación directamente o a través de la piel perianal. Este proceso se conoce como autoinfección.[19] Las larvas de la fase L2 de vida libre requieren suelo cálido, húmedo, arenoso o fértil para la siguiente fase de desarrollo del ciclo. En el suelo adecuado, y bajo condiciones ambientales óptimas, se desarrollan los gusanos adultos libres. Esto ocurre en cuatro mudas sucesivas. En contraste con la porción partenogénica del ciclo de vida en el huésped mamífero, las lombrices adultas de ambos sexos se encuentran durante la fase de vida libre en el suelo.[18] Se aparean y la hembra produce huevos embrionados que se incuban y se desarrollan en larvas L2 (Fig. 20.3) que pueden madurar en adultos, contin-

**Figura 20.3.** L2 larva de *S. stercoralis*. 580 μm x 15 μm

uar el ciclo de vida libre o muda para convertirse en larvas L3. La larva L3 puede infectar a los seres humanos y otros huéspedes susceptibles. Cuando las condiciones se vuelven desfavorables para la continuación de la fase de vida libre (por ejemplo, falta de nutrición, baja humedad), más larvas de L2 se transforman en el estadio L3 infeccioso[20] que puede permanecer en el suelo durante varios días.

Cuando las larvas L3 encuentran un huésped adecuado, penetran en la piel (Fig. 20.4.) y comienzan la fase parásita de la infección. Las larvas L3 también pueden "nadar" en ambientes acuáticos, dándoles una mayor autonomía para encontrar un huésped, en comparación con larvas de anquilostoma L3, que no pueden hacerlo. Si las larvas L3 no localizan un huésped dentro de 3 días, gastan todo su glucógeno almacenado y mueren.

**Fase Parasitaria (Ciclo de Vida Homogónico)**

La larva L3 entra en el huésped a través de la piel, un proceso facilitado por la liberación de una proteasa del parásito.[21] Al entrar en el huésped, la lombriz inmadura entra probablemente en una vénula y/o vaso linfático antes de ser llevado a través de la circulación aferente al corazón derecho, la arteria pulmonar y los capilares pulmonares. La larva se rompe en el espacio alveolar, se arrastra activamente por el árbol respiratorio, pasa a través de la tráquea hacia la faringe, cruza la epiglotis y es tragada. El *S. stercoralis* puede no siempre migrar a través de los pulmones para llegar al tracto intestinal.[22] La larva experimenta una muda final en el intestino delgado y se convierte en la partenogénica parásita femenina. La producción de huevos comienza dentro de 25-30 días después de la infección inicial.

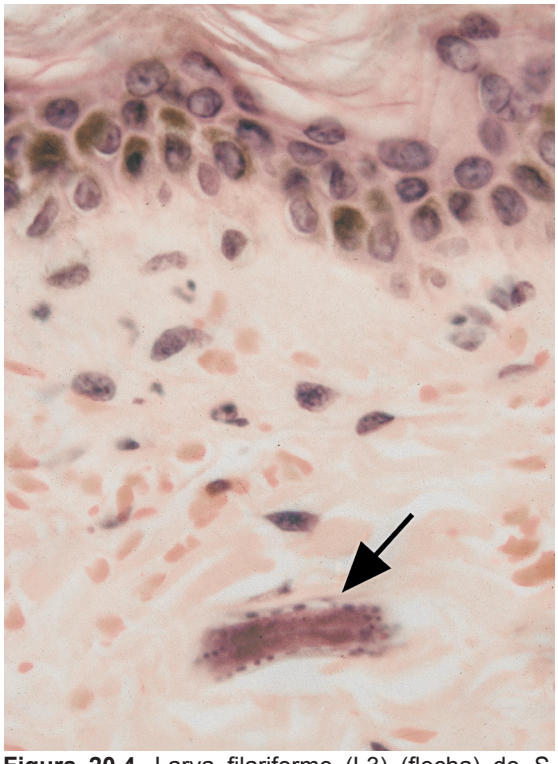


**Figura 20.4.** Larva filariforme (L3) (flecha) de *S. stercoralis* en la capa cutánea de la piel.

**Autoinfección, hiperinfección e infección diseminada**

En algunos pacientes, las larvas de L2 se desarrollan dentro del colon hasta el estado infeccioso L3.[23] Las larvas infecciosas pueden volver a entrar en la circulación antes de emigrar a través de los pulmones y tragarse. Este proceso se conoce como autoinfección, y permite que el parásito permanezca dentro del mismo huésped durante muchos años. Se cree que los niveles bajos de autoinfección son comunes y pueden ocurrir durante una infección primaria.[24] En los pacientes débiles, desnutridos o inmunocomprometidos, la autoinfección puede amplificarse, dando lugar a una hiperinfección caracterizada por un gran aumento en la carga de lombrices. El *S. stercoralis* es uno de los pocos nemátodos parasitarios que infectan a los seres humanos que pueden aumentar su número dentro del mismo individuo (el otro es el *Capillaria philippinensis* (ver Fig. 26.1)). La hiperinfección también puede conducir a infección diseminada, caracterizada por la presencia de varias etapas de larvas en sitios ectópicos, incluyendo el sistema nervioso central.

**Transmisión Vertical**

El modo de transmisión de la infección

por *S. fuelleborni* que conduce al síndrome del vientre hinchado es desconocido, aunque la alta incidencia de este parásito en los lactantes ha llevado a la especulación de que se transmite a través de la leche materna. En apoyo de esta hipótesis, larvas de *S. fuelleborni* se han detectado en las secreciones mamarias.[25]

## Patogenia Celular y Molecular

Las hembras parásitas no inducen esencialmente daño alguno a la mucosa del intestino delgado, pero provocan inflamación local. En algunos estudios experimentales, la función de las células T parece ser necesaria para el desarrollo de resistencia a la infección de los strongilóides, y puede reflejar la misma cascada inmunológica producida por mechones de células en el intestino delgado.[20,26] Se ha propuesto el deterioro de la función de las células T como la base por la cual los subconjuntos de individuos infectados no regulan el número de lombrices en su intestino delgado, desarrollando la hiperinfección de los strongilóidos y la infección diseminada. Esto es evidente en pacientes con inmunosupresión debida a malignidad, infección por virus linfotrópico de tipo 1 (HTLV-1), alcoholismo, desnutrición, corticosteroides y citotóxicos.[19,27,30] A pesar de algunos informes de estrongiloides diseminados en pacientes con VIH/SIDA, no se ha observado la incidencia significativamente mayor de lo esperado de hiperinfección y de infecciones difusas de estrongiloides en pacientes infectados por el VIH.[31,33] La especulación se centra en el hecho que la hiperinfección se produce como respuesta a niveles elevados de esteroides en los pacientes en riesgo para estas condiciones.[31,32] El efecto de los esteroides puede estar mediado por su capacidad de suprimir la eosinofilia, interferir con la activación de los linfocitos o tener un impacto directo en las larvas parasitarias que acelera su maduración en las larvas L3 invasivas mientras permanecen dentro del colon del paciente infectado.[20]

Existe una asociación entre la infección por el HTLV-1 y la estrongiloidiasis.[20] Esto se ha observado en las islas de Okinawa y Jamaica.[34,36] La base de esta asociación es desconocida, aunque se sugiere que los pacientes con HTLV-1 pueden tener déficits selectivos de anticuerpos específicos de parásitos, incluyendo la IgE y la tolerancia inducida de células T para los strongilóidos debido al tropismo HTLV-1 para las células T reguladoras.[36,37] La estrongiloidiasis aguda también se ha descrito en un paciente con deficiencia de IgA, pero una relación causal entre deficiencia de IgA y strongyloides no está clara.[36]

En casos de hiperinfección o infección diseminada, las larvas L3 penetrantes a menudo llevan microorganismos entéricos en su tracto intestinal con los que se alimentaron durante su vida como larvas L2. A medida que se desarrollan más, regurgitan estos microbios a través de los tejidos del huésped, conduciendo a menudo a infección bacteriemia local, seguida por septicemia general.[38] Tales secuelas clínicas son frecuentemente mortales.[39]

## Enfermedad Clínica

Después de la infección de individuos inmunocompetentes puede no haber síntomas prominentes o puede haber una diarrea acuosa, mucosa, cuyo grado varía con la intensidad de la infección. La mayoría de los pacientes infectados no presentan síntomas después de la infección y la eosinofilia periférica puede ser la única evidencia de infección aguda.[40,41] Algunos individuos pueden reportar reacciones cutáneas, comúnmente llamadas picor de tierra, debido a la penetración de la piel por las larvas infectantes L3. [42] La erupción del picor de tierra se produce característicamente en los pies. En el aproximadamente 25% de los pacientes sintomáticos se han reportado estados de diarrea y estreñimiento alternados, malestar abdominal, vómitos y dolor

epigástrico que empeora con la ingesta de alimentos.[40,43] Aunque estos síntomas suelen durar alrededor de seis semanas, algunos individuos pueden presentar síntomas persistentes por años.[44] Los niños con *S. stercoralis* pueden desarrollar un síndrome caracterizado por anorexia, caquexia, diarrea crónica, malabsorción de grasas y de proteínas y distensión abdominal. Los bebés con síndrome de vientre hinchado de *S. fuelleborni* puede presentarse de forma aguda, pero generalmente sin fiebre ni diarrea.[8,9] En cambio, estos niños desarrollan ascitis abdominal, como resultado de la pérdida de proteínas, que puede crecer hasta el punto de causar complicaciones respiratorias.

Durante la fase migratoria de la infección, los síntomas pueden parecerse a los descritos para la ascariasis y la anquilostomiasis (p. Ej., Neumonitis), aunque en ausencia de infección diseminada, los síntomas pulmonares no suelen ser prominentes. Más comúnmente, la estrongiloidiasis pulmonar se caracteriza por una eosinofilia circulante asintomática.[46] La migración de las larvas a través de la piel da lugar a una erupción serpiginosa, urticaria repentina, una condición conocida como *larva currens*.[47] Se ha observado que las larvas migran a través de la piel tan rápido como 5 -15 cm por hora, dejando rayas pruríticas rojas intensas en el abdomen o en los muslos laterales.[43] La strongiloidiasis también puede presentarse con un sarpullido purpúrico petequial (púrpura de la huella dactilar parasitaria periumbilical) comúnmente presente en el abdomen anterior o en los muslos laterales.[43,48,49]

### Hiperinfección e Infección Diseminada

Los síntomas clínicos son exagerados si la hiperinfección se superpone a una infección ya crónica. La invasión masiva por larvas de Strongiloides debido a la hiperinfección tiene una presentación impresionante como enteritis aguda, con diarrea severa y enfermedad ulcerosa del intestino delgado y del intestino grueso. Estos pacientes a menudo tienen enterocolitis bacteriana secundaria que puede resultar en un íleo paralítico, y la invasión bacteriana que se traduce en abscesos metastásicos y meningitis bacteriana. Durante la infección diseminada, las propias larvas pueden ingresar al sistema nervioso central con el desarrollo de meningitis gramnegativa por patógenos entéricos y, en algunos casos, por abscesos secundarios.[50,53] La invasión pulmonar también es exagerada durante la infección diseminada y puede conducir a un cuadro clínico de neumonía, embolia pulmonar, hemorragia intrapulmonar o insuficiencia respiratoria aguda.[54]

## Diagnóstico

La infección por Strongiloides debe considerarse en cualquier paciente con síntomas gastrointestinales inexplicables, con o sin eosinofilia, y una historia de exposición apropiada.[55] La identificación de las larvas en las muestras de heces es el método definitivo de diagnóstico. Debido a que pocos organismos son liberados de forma intermitente en las heces, la sensibilidad de un examen estándar de heces simple es inferior al 50 por ciento, e incluso tan bajo como 30% según algunas estimaciones.[2,56,57] Tan solo 50 L2 larva son liberados por día por cada adulto strongiloides. Compare esta producción reproductiva con la del áscaris, que produce más de

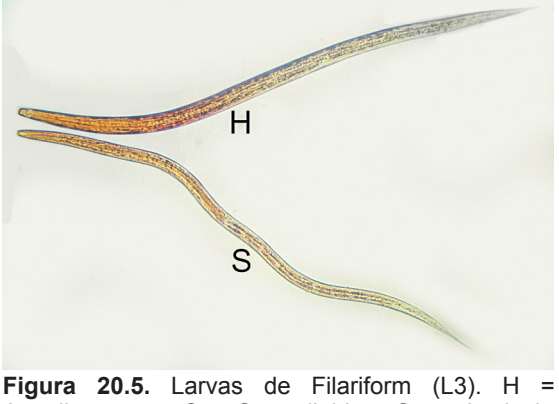



**Figura 20.5.** Larvas de Filariform (L3). H = Anquilostoma y S = Strongiloides. Cortesía de L. Ash y T. Orihel.

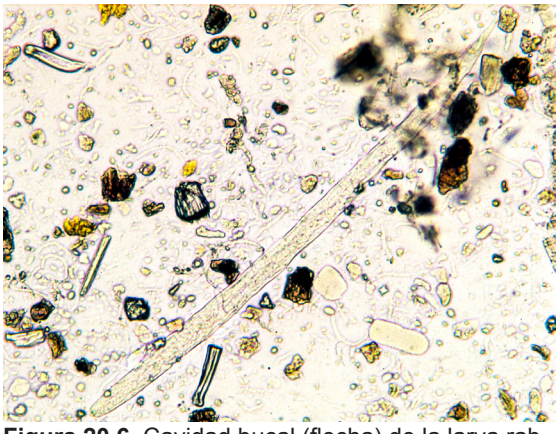


**Figura 20.6.** Cavidad bucal (flecha) de la larva rabditiforme de *S. stercoralis*. Compare con la Figura 19.8.

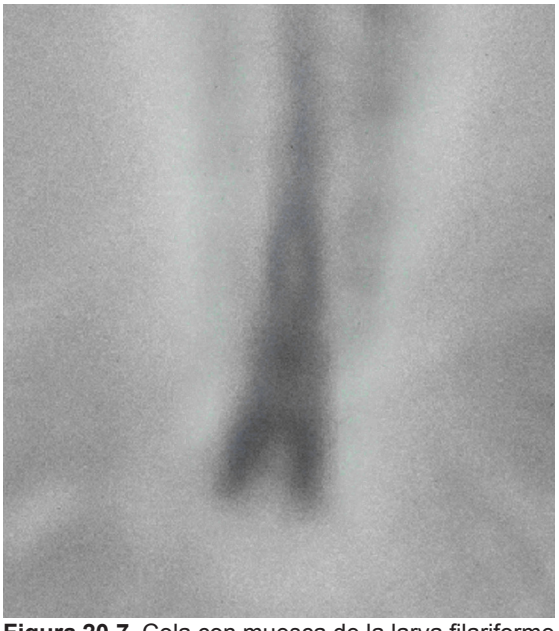


**Figura 20.7.** Cola con muesca de la larva filariforme de *S. stercoralis*, la larva de del anquilostoma L3 tiene una cola puntiaguda

200.000 huevos al día. Se recomienda que se disponga de una gran cantidad de heces (por ejemplo, muestras múltiples en varios días), y que todas ellas se procesen mediante un método de sedimentación para concentrar las larvas, mejorando en gran medida las posibilidades de ver a los organismos en el microscopio (Figuras 20.3, 20.6). Incluso cuando se usan técnicas de sedimentación, generalmente no se detectan infecciones de bajo grado y se debe realizar una búsqueda rigurosa con múltiples exámenes de heces antes que un paciente pueda ser declarado libre de la infección. Las larvas de *S. stercoralis* pueden diferenciarse de las de la anquilostomiasis (Fig. 20.5) por dos características. La larva L2 de *S. stercoralis* tiene una cavidad bucal corta (Fig. 20.6), mientras que la larva L3 tiene una cola dentada (Fig. 20.7). Los laboratorios experimentados en el manejo del organismo pueden mejorar la sensibilidad de sus exámenes de heces mediante el esparcimiento de una muestra fecal en una placa de agar y detectar las huellas de las bacterias haladas por larvas migratorias. Alternativamente, algunos laboratorios pueden amplificar el número de larvas de Strongiloides mezclando las heces con hueso carbonizado e incubando la preparación bajo condiciones que permitan el ciclo de vida heterogónico (coprocultura). [58,59]

En los pacientes con hiperinfección o infección diseminada, el rendimiento de la larva de strongiloides puede incrementar al recuperarlos del fluido duodenal.[57] Normalmente esto se hace a través de una endoscopia flexible; la biopsia intestinal es también un complemento útil (Fig. 20.2b). En las infecciones diseminadas es posible identificar el parásito en esputo y en el líquido de lavado broncoalveolar.[19] Existen diferentes pruebas serológicas, entre las que se incluye ELISA para la inmunoglobulina G (IgG), pero sus sensibilidades y especificidades pueden variar significativamente.[60,62] A pesar de sus limitaciones, la prueba serológica es actualmente el método diagnóstico de elección. Las aproximaciones inmunológicas para detectar anticuerpos específicos del parásito en suero mediante ensayos inmunosorbentes indirectos ligados a enzimas (ELISA) pueden alcanzar una sensibilidad diagnóstica alrededor del 85%, pero tienen una especificidad inferior principalmente debido a la reactividad cruzada con otros helmintos. Los ensayos de PCR están en desarrollo, incluyendo los ensayos de PCR cuantitativa multiplex para diagnosticar simultáneamente coinfecciones

parasitarias.[63]

## Tratamiento

Mientras que el thiabendazole se administró en el pasado para las infecciones sin complicaciones, la ivermectina tiene menos efectos secundarios y lo ha reemplazado como el fármaco de elección.[64,68] El albendazol es un fármaco alternativo pero es menos eficaz que la ivermectina.[69]

Para los pacientes con hiperinfección y enfermedades diseminadas se desconoce el tratamiento ideal, pero generalmente la ivermectina se extiende entre 5 días y varias semanas y a menudo se añade albendazol.[64,65,70,72] La eficacia del tratamiento puede monitorearse basándose en la respuesta del paciente y mediando exámenes repetidos de las heces.[73] En algunos casos de infección grave, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la estrongiloidiasis diseminada las preparaciones parenterales veterinarias de ivermectina.[74,75] En pacientes con hiperinfección de *S. stercoralis* también se requiere terapia de soporte intensiva, incluidos agentes antimicrobianos Como nutrición parenteral para compensar las pérdidas extensas de proteínas y lípidos. La infección por *S. fuelleborni* se trata con éxito con tiabendazol.[76]

## Prevención y control

Los riesgos de contraer la enfermedad pueden reducirse usando zapatos en áreas endémicas[77] Los huéspedes del reservorio incluyen perros y primates, especialmente chimpancés. Como se ha mencionado, se ha descrito un pequeño brote de estrongiloidiasis humana que se originó en perros.[7] Sin embargo, es dudoso el papel de los primates como focos de infección humana en las zonas tropicales rurales. El personal al cuidado de los animales en las instituciones de investigación tiene un alto riesgo de adquirir la estrongiloidiasis. Los primates recién llegados destinados a ser utilizados en protocolos de investigación se mantienen primero aislados y rutinariamente tratados con ivermectina para prevenir la propagación de este nemátodo parásito. Otros patógenos aún más graves han contagiado este grupo de empleados en años anteriores, como el virus de Marburg y el virus del Ébola. La cuarentena es la mejor manera de asegurarse de que estos patógenos graves no causen epidemias internas, como la ocurrida en Hoechst en Marburg, Alemania en 1967.[78]

Las instituciones de custodia pueden ser un foco de infección y, en consecuencia, el tamizaje y el tratamiento de los pacientes pueden prevenir la propagación.[79] Los esfuerzos para diagnosticar y escrutar individuos que albergan *S. stercoralis* a veces se llevan a cabo entre pacientes que son candidatos a terapia inmunosupresora. Quienes están infectados y en edad fértil reducirían la transmisión transmamaria de *S. fuelleborni*, aunque muchos de los medicamentos antihelmínticos disponibles están relativamente contraindicados durante el embarazo. En la actualidad, la estrongiloidiasis no está enfocada a la administración masiva de fármacos, al igual que la ascariasis, la tricuriasis, la anquilostomiasis, la filariasis linfática y la oncocercosis. Dado el uso generalizado de albendazol e ivermectina para este propósito, es concebible que la estrongiloidiasis también esté siendo tratada como una infección parasitaria colateral, o posiblemente podría añadirse como una sexta helmintiasis en un nuevo programa de desparasitación global diseñado.[80]

## References

1. WHO Strongyloides. http://www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis/en/ (accessed 9/2/2016).

2. Genta, R. M.; Weesner, R.; Douce, R. W.; Huitger-O'Connor, T.; Walzer, P. D., Strongyloidiasis in US veterans of the Vietnam and other wars. *JAMA* **1987,** *258* (1), 49-52.
3. Russell, E. S.; Gray, E. B.; Marshall, R. E.; Davis, S.; Beaudoin, A.; Handali, S.; McAuliffe, I.; Davis, C.; Woodhall, D., Prevalence of Strongyloides stercoralis antibodies among a rural Appalachian population--Kentucky, 2013. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *91* (5), 1000-1.
4. Centers for Disease, C.; Prevention, Notes from the field: strongyloides infection among patients at a long-term care facility--Florida, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2013,** *62* (42), 844.
5. Genta, R. M., Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Reviews of infectious diseases* **1989,** *11* (5), 755-67.
6. Goncalves, A. L.; Machado, G. A.; Goncalves-Pires, M. R.; Ferreira-Junior, A.; Silva, D. A.; Costa-Cruz, J. M., Evaluation of strongyloidiasis in kennel dogs and keepers by parasitological and serological assays. *Vet Parasitol* **2007,** *147* (1-2), 132-9.
7. Georgi, J. R.; Sprinkle, C. L., A case of human strongyloidosis apparently contracted from asymptomatic colony dogs. *Am J Trop Med Hyg* **1974,** *23* (5), 899-901.
8. Ashford, R. W.; Vince, J. D.; Gratten, M. J.; Miles, W. E., Strongyloides infection associated with acute infantile disease in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1978,** *72* (5), 554.
9. Barnish, G.; Ashford, R. W., Strongyloides cf. fuelleborni and hookworm in Papua New Guinea: patterns of infection within the community. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1989,** *83* (5), 684-8.
10. Vince, J. D.; Ashford, R. W.; Gratten, M. J.; Bana-Koiri, J., Strongyloides species infestation in young infants of papu, New Guinea: association with generalized oedema. *P N G Med J* **1979,** *22* (2), 120-7.
11. Ashford, R. W.; Vince, J. D.; Gratten, M. A.; Bana-Koiri, J., Strongyloides infection in a mid-mountain Papua New Guinea community: results of an epidemiological survey. *P N G Med J* **1979,** *22* (2), 128-35.
12. Bavay, A.; R., C., Sur l'anguillule stercorale. *Sci Paris* **1876,** *83*, 694-696.
13. Normand, L. A.; R., C., Sur la maladie dite diarrhie de Cochinchine. *Sean Acad Sci* **1876,** *83* 316-318.
14. Darling, S. T., Strongyloides Infections in Man and Animals in the Isthmian Canal Zone. *J Exp Med* **1911,** *14* (1), 1-24.
15. Askanazy, M., Uber Art und Zweck der Invasion der Anguillula intestinalis in die Darmwand. *Zbl Bakt* **1900,** *27* 569-578.
16. Fuelleborn, F., Untersuchungen uber den Infektionsweg bei Strongyloides und Ankylostomum und die Biologie diesen Parasiten. *Arch Schiffs Trop* **1914,** *18* 26-80.
17. Nishigoii, M., On various factors influencing the development of Strongyloides stercoralis and autoinfection. *Taiwan Sgakkai Zassi* **1928,** *27*, 1-56.
18. Streit, A., Reproduction in Strongyloides (Nematoda): a life between sex and parthenogenesis. *Parasitology* **2008,** *135* (3), 285-94.
19. Keiser, P. B.; Nutman, T. B., Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* **2004,** *17* (1), 208-17.
20. Genta, R. M., Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clinical microbiology reviews* **1992,** *5* (4), 345-55.
21. McKerrow, J. H.; Brindley, P., Strongyloides stercoralis: identification of a protease whose inhibition prevents larval skin invasion. *Exp Parasitol* **1990,** *70* 134-143.
22. Schad, G. A.; Aikens, L. M.; Smith, G., Strongyloides stercoralis: is there a canonical migratory route through the host? *J Parasitol* **1989,** *75* (5), 740-9.
23. Shekamer, J. H.; Neva, F. A.; Finn, D. R.; J., Persistent strongyloidiasis in an immunodeficent patient. *Am Med Hyg* **1982,** *31* 746-751.
24. Schad, G. A.; Smith, G.; Megyeri, Z.; Bhopale, V. M.; Niamatali, S.; Maze, R., Strongyloides stercoralis: an initial autoinfective burst amplifies primary infection. *Am J Trop Med Hyg* **1993,** *48* (5), 716-25.
25. Brown, R. C.; Girardeau, H. F., Transmammary passage of Strongyloides sp. larvae in the human

host. *Am J Trop Med Hyg* **1977,** *26* (2), 215-9.
26. Howitt, M. R.; Lavoie, S.; Michaud, M.; Blum, A. M.; Tran, S. V.; Weinstock, J. V.; Gallini, C. A.; Redding, K.; Margolskee, R. F.; Osborne, L. C.; Artis, D.; Garrett, W. S., Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* **2016,** *351* (6279), 1329-33.
27. Safdar, A.; Malathum, K.; Rodriguez, S. J.; Husni, R.; Rolston, K. V., Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer* **2004,** *100* (7), 1531-6.
28. Carvalho, E. M.; Da Fonseca Porto, A., Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and Strongyloides stercoralis. *Parasite Immunol* **2004,** *26* (11-12), 487-97.
29. Marques, C. C.; da Penha Zago-Gomes, M.; Goncalves, C. S.; Pereira, F. E., Alcoholism and Strongyloides stercoralis: daily ethanol ingestion has a positive correlation with the frequency of Strongyloides larvae in the stools. *PLoS Negl Trop Dis* **2010,** *4* (6), e717.
30. Buonfrate, D.; Requena-Mendez, A.; Angheben, A.; Munoz, J.; Gobbi, F.; Van Den Ende, J.; Bisoffi, Z., Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis* **2013,** *13*, 78.
31. Lucas, S. B., Missing infections in AIDS. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1990,** *84 Suppl 1*, 34-8.
32. Robinson, R. D., Parasitic infections associated with HIV/AIDS in the Caribbean. *Bulletin of the Pan American Health Organization* **1995,** *29* (2), 129-37.
33. Viney, M. E.; Brown, M.; Omoding, N. E.; Bailey, J. W.; Gardner, M. P.; Roberts, E.; Morgan, D.; Elliott, A. M.; Whitworth, J. A., Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis* **2004,** *190* (12), 2175-80.
34. Dixon, A. C.; Yanagihara, E. T.; Kwock, D. W.; Nakamura, J. M., Strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection in a nonendemic area. *The Western journal of medicine* **1989,** *151* (4), 410-3.
35. Arakaki, T.; Kohakura, M.; Asato, R.; Ikeshiro, T.; Nakamura, S.; Iwanaga, M., Epidemiological aspects of Strongyloides stercoralis infection in Okinawa, Japan. *The Journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *95* (3), 210-3.
36. Neva, F. A.; Murphy, E. L.; Gam, A.; N.; J., Antibodies to Strongyloides stercoralis in healthy Jamaican carriers of HTLV-1. **1989,** *320*, 252-3.
37. Montes, M.; Sanchez, C.; Verdonck, K.; Lake, J. E.; Gonzalez, E.; Lopez, G.; Terashima, A.; Nolan, T.; Lewis, D. E.; Gotuzzo, E.; White, A. C., Jr., Regulatory T cell expansion in HTLV-1 and strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to Strongyloides stercoralis antigen. *PLoS Negl Trop Dis* **2009,** *3* (6), e456.
38. Gorman, S. R.; Craven, D. E., Images in clinical medicine. Strongyloides stercoralis hyperinfection. *N Engl J Med* **2008,** *359* (11), e12.
39. Geri, G.; Rabbat, A.; Mayaux, J.; Zafrani, L.; Chalumeau-Lemoine, L.; Guidet, B.; Azoulay, E.; Pene, F., Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection* **2015,** *43* (6), 691-8.
40. Valerio, L.; Roure, S.; Fernandez-Rivas, G.; Basile, L.; Martinez-Cuevas, O.; Ballesteros, A. L.; Ramos, X.; Sabria, M.; North Metropolitan Working Group on Imported, D., Strongyloides stercoralis, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003-2012. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2013,** *107* (8), 465-70.
41. Gonzalez, A.; Gallo, M.; Valls, M. E.; Munoz, J.; Puyol, L.; Pinazo, M. J.; Mas, J.; Gascon, J., Clinical and epidemiological features of 33 imported Strongyloides stercoralis infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2010,** *104* (9), 613-6.
42. Bailey, M. S.; Thomas, R.; Green, A. D.; Bailey, J. W.; Beeching, N. J., Helminth infections in British troops following an operation in Sierra Leone. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2006,** *100* (9), 842-6.
43. Greaves, D.; Coggle, S.; Pollard, C.; Aliyu, S. H.; Moore, E. M., Strongyloides stercoralis infection. *BMJ* **2013,** *347*, f4610.
44. Vadlamudi, R. S.; Chi, D. S.; Krishnaswamy, G., Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection

syndrome. *Clin Mol Allergy* **2006,** *4*, 8.
45. Leung, V. K.; Liew, C. T.; Sung, J. J., Strongyloidiasis in a patient with IgA deficiency. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation* **1995,** *16* (4), 27-30.
46. Burke, J. A., Strongyloidiasis in childhood. *American journal of diseases of children (1960)* **1978,** *132* (11), 1130-6.
47. Berk, S. L.; Verghese, A.; Alvarez, S.; Hall, K.; Smith, B., Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis. A prospective study in rural Tennessee. *Archives of internal medicine* **1987,** *147* (7), 1257-61.
48. Ribeiro, L. C.; Rodrigues Junior, E. N.; Silva, M. D.; Takiuchi, A.; Fontes, C. J., [Purpura in patient with disseminated strongiloidiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* **2005,** *38* (3), 255-7.
49. Weiser, J. A.; Scully, B. E.; Bulman, W. A.; Husain, S.; Grossman, M. E., Periumbilical parasitic thumbprint purpura: strongyloides hyperinfection syndrome acquired from a cadaveric renal transplant. *Transpl Infect Dis* **2011,** *13* (1), 58-62.
50. Cho, J. Y.; Kwon, J. G.; Ha, K. H.; Oh, J. Y.; Jin, M. I.; Heo, S. W.; Lee, G. H.; Cho, C. H., [A case of steroid-induced hyperinfective strongyloidiasis with bacterial meningitis]. *Korean J Gastroenterol* **2012,** *60* (5), 330-4.
51. Sasaki, Y.; Taniguchi, T.; Kinjo, M.; McGill, R. L.; McGill, A. T.; Tsuha, S.; Shiiki, S., Meningitis associated with strongyloidiasis in an area endemic for strongyloidiasis and human T-lymphotropic virus-1: a single-center experience in Japan between 1990 and 2010. *Infection* **2013,** *41* (6), 1189-93.
52. Shimasaki, T.; Chung, H.; Shiiki, S., Five cases of recurrent meningitis associated with chronic strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *92* (3), 601-4.
53. Zammarchi, L.; Montagnani, F.; Tordini, G.; Gotuzzo, E.; Bisoffi, Z.; Bartoloni, A.; De Luca, A., Persistent strongyloidiasis complicated by recurrent meningitis in an HTLV seropositive Peruvian migrant resettled in Italy. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *92* (6), 1257-60.
54. Newberry, A. M.; Williams, D. N.; Stauffer, W. M.; Boulware, D. R.; Hendel-Paterson, B. R.; Walker, P. F., Strongyloides hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. *Chest* **2005,** *128* (5), 3681-4.
55. Arsic-Arsenijevic, V.; Dzamic, A.; Dzamic, Z.; Milobratovic, D.; Tomic, D., Fatal Strongyloides stercoralis infection in a young woman with lupus glomerulonephritis. *J Nephrol* **2005,** *18* (6), 787-90.
56. Siddiqui, A. A.; Berk, S. L., Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis* **2001,** *33* (7), 1040-7.
57. Jones, C. A.; Abadie, S. H., Studies in human strongyloidiasis. II. A comparison of the efficiency of diagnosis by examination of feces and duodenal fluid. *Am J Clin Pathol* **1954,** *24* (10), 1154-8.
58. Costa-Cruz, J. M.; Bullamah, C. B.; Goncalves-Pires Mdo, R.; Campos, D. M.; Vieira, M. A., Cryo-microtome sections of coproculture larvae of Strongyloides stercoralis and Strongyloides ratti as antigen sources for the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **1997,** *39* (6), 313-7.
59. Attia, M. M.; El-Ridi, A. M.; Taha, M., Some observations on coproculture of Strongyloides stercoralis. *J Egypt Soc Parasitol* **1982,** *12* (1), 103-6.
60. van Doorn, H. R.; Koelewijn, R.; Hofwegen, H.; Gilis, H.; Wetsteyn, J. C.; Wismans, P. J.; Sarfati, C.; Vervoort, T.; van Gool, T., Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of Strongyloides stercoralis infection in humans. *J Clin Microbiol* **2007,** *45* (2), 438-42.
61. Von Kuster, L. C.; Genta, R. M., Cutaneous manifestations of stron-gyloidiasis. *Arch Dermatol* **1988,** *124*, 1826-1830.
62. Buonfrate, D.; Sequi, M.; Mejia, R.; Cimino, R. O.; Krolewiecki, A. J.; Albonico, M.; Degani, M.; Tais, S.; Angheben, A.; Requena-Mendez, A.; Munoz, J.; Nutman, T. B.; Bisoffi, Z., Accuracy of five serologic tests for the follow up of Strongyloides stercoralis infection. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (2), e0003491.
63. Cimino, R. O.; Jeun, R.; Juarez, M.; Cajal, P. S.; Vargas, P.; Echazu, A.; Bryan, P. E.; Nasser, J.; Krolewiecki, A.; Mejia, R., Identification of human intestinal parasites affecting an asymptomatic peri-urban Argentinian population using multi-parallel quantitative real-time polymerase chain

reaction. *Parasit Vectors* **2015,** *8*, 380.
64. Neva, F. A., Biology and immunology of human strongyloidiasis. *J Infect Dis* **1986,** *153* (3), 397-406.
65. Naquira, C.; Jimenez, G.; Guerra, J. G.; Bernal, R.; Nalin, D. R.; Neu, D.; Aziz, M., Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg* **1989,** *40* (3), 304-9.
66. Lyagoubi, M.; Datry, A.; Mayorga, R.; Brucker, G.; Hilmarsdottir, I.; Gaxotte, P.; Neu, D.; Danis, M.; Gentilini, M., Chronic persistent strongyloidiasis cured by ivermectin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1992,** *86* (5), 541.
67. Wijesundera, M. D.; Sanmuganathan, P. S.; R., Ivermectin therapy in chronic strongyloidiasis. *Trans Trop Med Hyg 291* **1994,** *86*
68. Gann, P. H.; Neva, F. A.; Gam, A. A., A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J Infect Dis* **1994,** *169* (5), 1076-9.
69. Muennig, P.; Pallin, D.; Challah, C.; Khan, K., The cost-effectiveness of ivermectin vs. albendazole in the presumptive treatment of strongyloidiasis in immigrants to the United States. *Epidemiol Infect* **2004,** *132* (6), 1055-63.
70. Segarra-Newnham, M., Manifestations, diagnosis, and treatment of Strongyloides stercoralis infection. *Ann Pharmacother* **2007,** *41* (12), 1992-2001.
71. Mejia, R.; Nutman, T. B., Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis* **2012,** *25* (4), 458-63.
72. Boggild, A. K.; Libman, M.; Greenaway, C.; McCarthy, A. E., CATMAT statement on disseminated strongyloidiasis: Prevention, assessment and management guidelines. *Can Comm Dis Rep* **2016,** *42*, 12-19.
73. Schar, F.; Hattendorf, J.; Khieu, V.; Muth, S.; Char, M. C.; Marti, H. P.; Odermatt, P., Strongyloides stercoralis larvae excretion patterns before and after treatment. *Parasitology* **2014,** *141* (7), 892-7.
74. Barrett, J.; Newsholme, W., Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe Strongyloides stercoralis infection: two case reports and a discussion of the literature-authors' response. *J Antimicrob Chemother* **2016**.
75. Buonfrate, D.; Gobbi, F.; Bisoffi, Z., Comment on: Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe Strongyloides stercoralis infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother* **2016**.
76. Barnish, G.; Barker, J., An intervention study using thiabendazole suspension against Strongyloides fuelleborni-like infections in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1987,** *81* (1), 60-3.
77. Yori, P. P.; Kosek, M.; Gilman, R. H.; Cordova, J.; Bern, C.; Chavez, C. B.; Olortegui, M. P.; Montalvan, C.; Sanchez, G. M.; Worthen, B.; Worthen, J.; Leung, F.; Ore, C. V., Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* **2006,** *74* (1), 97-102.
78. Slenczka, W.; Klenk, H. D., Forty years of marburg virus. *J Infect Dis* **2007,** *196 Suppl 2*, S131-5.
79. Nair, D., Screening for Strongyloides infection among the institutionalized mentally disabled. *J Am Board Fam Pract* **2001,** *14* (1), 51-3.
80. Krolewiecki, A. J.; Lammie, P.; Jacobson, J.; Gabrielli, A. F.; Levecke, B.; Socias, E.; Arias, L. M.; Sosa, N.; Abraham, D.; Cimino, R.; Echazu, A.; Crudo, F.; Vercruysse, J.; Albonico, M., A public health response against Strongyloides stercoralis: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (5), e2165.

## 21. *Trichinella spiralis*
(Railliet 1896)

### Introducción

El género *Trichinella* tiene 12 especies reconocidas y genotipos con diferentes distribuciones geográficas y todos capaces de infectar a los seres humanos [1,9] Las especies identificadas de triquinela incluyen; *T. spiralis, T. britovi, T. pseudospiralis, T. papua, T. nativa, T. nelson, T. murrelli, T. zambabwensis y T. patagoniensis*.[1,10,12] Los miembros del género *Trichinella* son capaces de infectar a un amplio espectro de huéspedes mamíferos, convirtiéndolos en uno de los grupos más ampliamente distribuidos en el mundo de las infecciones por nemátodos. Los *Trichinella spp*. son miembros de la familia Trichurata y están genéticamente relacionados con *Trichuris trichiura* y *Capillaria spp*. Los *Trichinella spp*. constituyen un grupo inusual de organismos en el filo *Nematoda*, todos los cuales viven una parte de sus vidas como parásitos intracelulares. Todas las especies de triquinela se transmiten por ingestión de carnes crudas o poco cocidas.

Triquinelosis es el nombre dado a las enfermedades causadas por el *Trichinella spp*. Actualmente, la prevalencia de triquinosis es baja dentro de los Estados Unidos, produciéndose sobre todo como brotes dispersos, menos frecuentemente involucrando el consumo de cerdo y más a menudo involucrando presas de caza mal cocidas, donde la mayoría de los casos humanos se deben al *Trichinella spiralis* y al *T. murrelli*.[9,13,15] El cerdo doméstico es el principal huésped reservorio de *T. spiralis*. Esta especie es significativamente mayor en la prevalencia en las personas que viven en ciertas partes de Europa, Asia y el sudeste de Asia que en los Estados Unidos. Actualmente se considera endémica en Japón y China. En 1997 se produjo un gran brote de triquinosis en el Líbano, que infectó a más de 200 personas.[16] La infección por *Trichinella spiralis* en seres humanos ha sido reportada por primera vez en Corea.[17] En cambio, se cree que las infecciones por triquinela en la fauna de los Estados Unidos son en gran medida debido al *T. murrelli*.[18]

**Figura 21.1.** Larva infecciosa de primera etapa de *Trichinella spiralis* en su célula enfermera en el tejido muscular. El gusano mide 1 mm x 36 µm.

Se informó de un brote de *T. pseudospiralis* en Tailandia.[19] Esta especie también puede infectar aves de rapiña. También se han descrito focos en Suecia, la República Eslovaca y Tasmania (Australia).[20,22] El *Trichinella paupae*, similar en biología al *T. pseudospiralis*, se ha descrito en cerdos salvajes y domésticos en Papúa, Nueva Guinea.[11]

Los seres humanos también pueden ser infectados con *T. nativa* y *T. britovi*.[23,24] Los huéspedes del reservorio para *T. nativa* incluyen perros de trineo, morsas y osos polares. El *T. britovi* es la forma silvestre de la triquinelosis en la mayor parte de Asia y Europa. Existen numerosos informes en la literatura de infecciones con este parásito en zorros, mapaches, perros, zarigüeyas, perros domésticos y salvajes y gatos.

El *T. nelsoni* está restringido a los mamíferos en África Ecuatorial, como las hienas y los grandes felinos depredadores[25]. Ocasionalmente, las personas adquieren la infección con *T. nelsoni*.[26] La mayoría de los animales carroñeros en el medio silvestre, independientemente de su ubicación geográfica, adquieren triquinela. El *T. zimbabwensis* infecta a cocodrilos y mamíferos en África y es una

especie no encapsulada que se ha asociado con brotes de pansteatitis en poblaciones de cocodrilos en muchas áreas del África subsahariana.[11,27] El *T. pseudospiralis* ha sido aislado del demonio de Tasmania, pero no de los seres humanos que viven en esa parte de Australia.[22]

## Información histórica

En 1821, un estudiante de medicina del Hospital St. Bartholomew de Londres, llamado James Paget, descubrió el gusano en los seres humanos.[29] Richard Owen, Director del Museo Británico de Historia Natural, también vio estos gusanos en el tejido muscular derivado del mismo cadáver del cual Paget obtuvo su biopsia muscular. El informe de este descubrimiento fue publicado por Owen.[28] Tanto Rudolf Virchow como Friedrich Zenker, en 1859 y 1860, descubrieron los gusanos triquinela adultos[30]. Zenker fue el primero en reconocer que comer carne de cerdo cruda podría resultar en la infección de seres humanos con triquinelas.[31]

## Ciclo de vida

Hay tanto un ciclo doméstico como silvestre para la triquinela. El ciclo doméstico involucra a animales como cerdos y caballos, y el ciclo silvestre involucra una gama muy amplia de animales salvajes, incluyendo jabalís, osos, alces, pumas, cocodrilos, zorros, pájaros y morsas.[32] En ambos ciclos se inicia la infección al ingerir carnes crudas o poco cocidas albergando el complejo célula enfermera-larva (Fig. 21.1). Las larvas son liberadas del tejido muscular por las enzimas digestivas en el estómago, y luego se localizan en los dos tercios superiores del intestino delgado. Esto permite que el parásito reciba señales del entorno y luego seleccione un sitio de infección dentro del intestino delgado.[35] Los parásitos inmaduros penetran en el epitelio columnar por la base de la vellosidad. Viven dentro de una hilera de estas células y

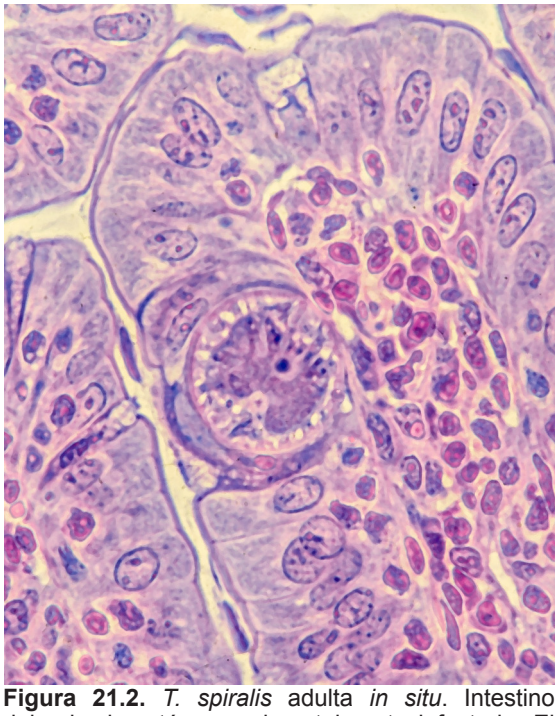
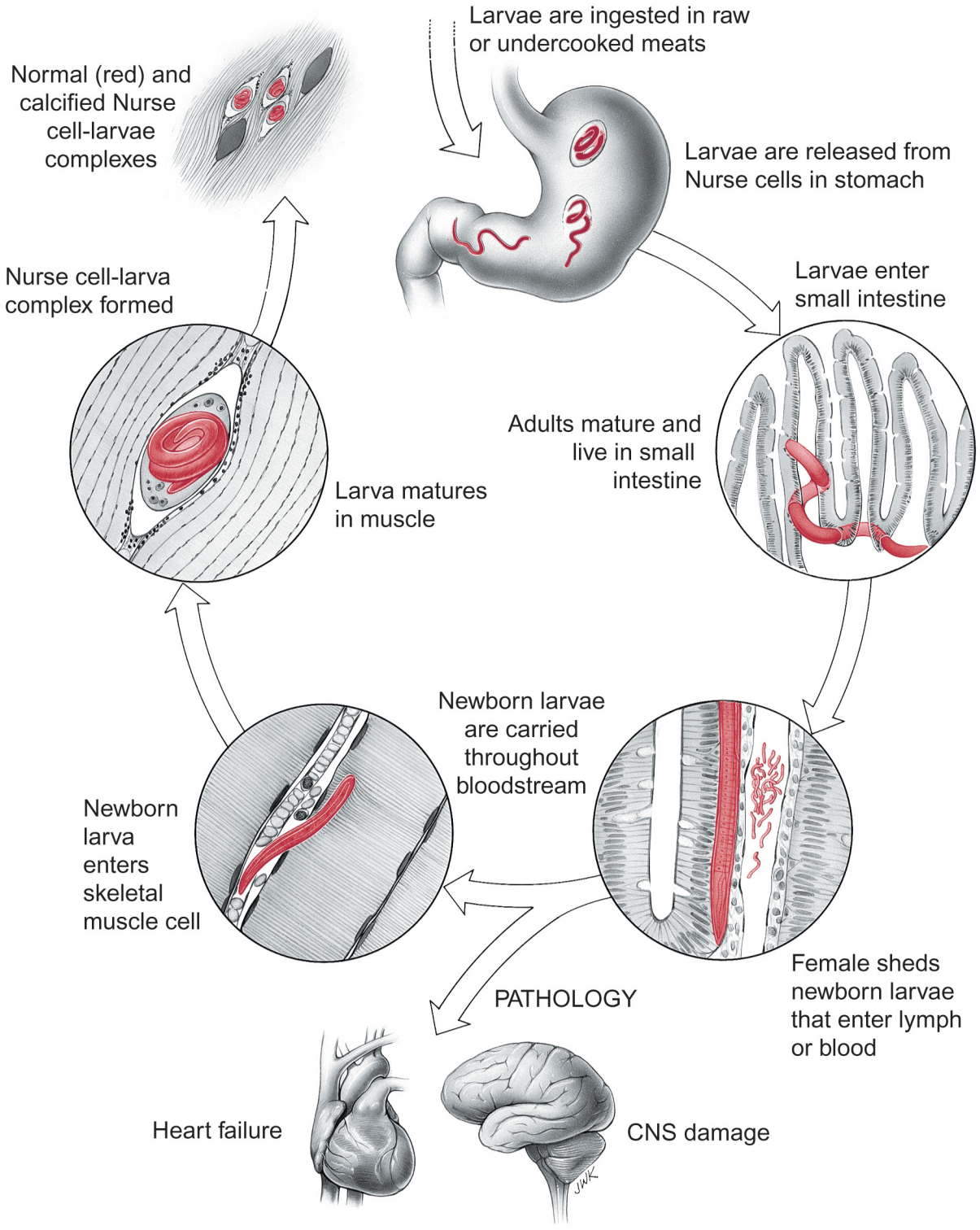


**Figura 21.2.** *T. spiralis* adulta *in situ*. Intestino delgado de ratón experimentalmente infectado. El gusano está incrustado dentro del citoplasma de las células columnares.

**Figura 21.3.** Hembra adulta *T. spiralis*. 3 mm x 36 μm. Observe las larvas completamente formadas en el útero.

# *Trichinella spiralis*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

se consideran organismos intra-multi-celulares (Figuras 21.2, 21.7).[36]

Las larvas mudan cuatro veces en rápida sucesión durante un período de 30 horas, desarrollándose en adultos. La hembra mide 3 mm de largo por 36 µm de diámetro (Fig. 21.3), mientras que el macho mide 1,5 mm de largo por 36 µm de diámetro (Fig. 21.4).

La permeabilidad ocurre dentro de los cinco días posteriores al apareamiento. Las hembras adultas producen como descendientes vivos: larvas recién nacidas (Fig. 21.5), que miden 0,08 mm de largo por 7 µm de diámetro. La hembra produce crías mientras no se desarrolle la inmunidad en el huésped.[37] Eventualmente, las respuestas protectoras adquiridas interfieren con el proceso general de embriogénesis y crean condiciones fisiológicas en el área local de infección que obliga a los parásitos adultos a salir y trasladarse más abajo en el tracto intestinal. La expulsión de los gusanos del huésped es la expresión final de la inmunidad, y puede tomar varias semanas.

**Figura 21.4.** Varón adulto *T. spiralis*. Nota los apéndices en la cola (extremo inferior). 1,5 mm x 36 µm.

**Figura 21.5**. Larva recién nacida de *T. spiralis*. 70 x 7 µm.

La larva recién nacida es la única etapa del parásito que posee un estilete tipo espada, situado en su cavidad oral. Se utiliza para crear un agujero de entrada en las células del huésped potencial. Las larvas entran en la lámina propia de esta manera y penetran en los vasos linfáticos mesentéricos o en el torrente sanguíneo. La mayoría de las larvas recién nacidas entran en la circulación general y se distribuyen por todo el cuerpo.

Los recién nacidos migrantes abandonan los capilares y entran en las células (Fig. 21.6). No parece haber tropismo para ningún tipo de célula en particular. Una vez dentro de una célula, pueden permanecer o salir, dependiendo de las señales ambientales (aún por determinar) recibidas por el parásito. La mayoría de los tipos de células mueren como resultado de la invasión. Las células del músculo esquelético son una excepción.[38] No sólo los parásitos permanecen dentro de ellas después de la invasión, sino que inducen una serie notable de cambios, haciendo que la célula muscular completamente dife-

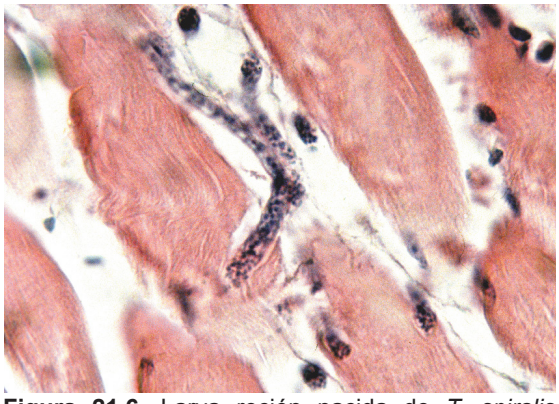


**Figura 21.6.** Larva recién nacida de *T. spiralis* entrando en la célula muscular.

renciada se transforme en una que apoye el crecimiento y desarrollo de la larva (Figs. 21.8, 21,9). Este proceso se denomina formación de células enfermeras.[39] El parásito y la célula huésped se desarrollan de manera coordinada. El *T. spiralis* es infeccioso a los 14 días de la infección, pero el gusano continúa creciendo en tamaño hasta el día 20.[40] La razón de este comportamiento precoz aún no se ha explicado.

**Figura 21.7**. Una hembra adulta *T. spiralis*, dibujada *in situ*. Dibujo de J. Karapelou.

**Figura 21.8.** Complejo célula enfermera-parásito de *T. spiralis*, *in situ*. El ratón infectado se inyectó con tinta de la India para visualizar el tejido vascular.

Los parásitos dentro de las células que no sean las células musculares estriadas no logran inducir las células enfermera y, o bien, vuelven a entrar en la circulación general o mueren. La formación de células enfermera da como resultado una asociación íntima y permanente entre el gusano y su nicho intracelular. A nivel celular, los miofilamentos y otros componentes de células musculares relacionados se reemplazan en un período de 14 a 16 días por verticilos de membranas lisas y grupos de mitocondrias disfuncionales. El resultado neto es que la célula huésped cambia de un metabolismo aeróbico a uno anaeróbico.[41] Los núcleos de la célula huésped se agrandan y dividen,[42] amplificando el genoma del huésped dentro del citoplasma de la célula enfermera.[43] El complejo célula enfermera -parásito puede vivir tanto como el anfitrión permanezca vivo. La mayoría no lo hace, y se calcifican después de varios meses después de formarse. Para que el ciclo de vida continúe, un huésped infectado debe morir y ser comido por otro mamífero. Alimentarse de carroña es un comportamiento común entre la mayoría de los mamíferos salvajes, y esto ayuda a asegurar el mantenimiento del *T. spiralis* y sus parientes en sus respectivas especies huésped.

## Patogenia celular y molecular

La fase enteral (intestinal) incluye los estadios larvales L1 a L4 y los estadios adul-

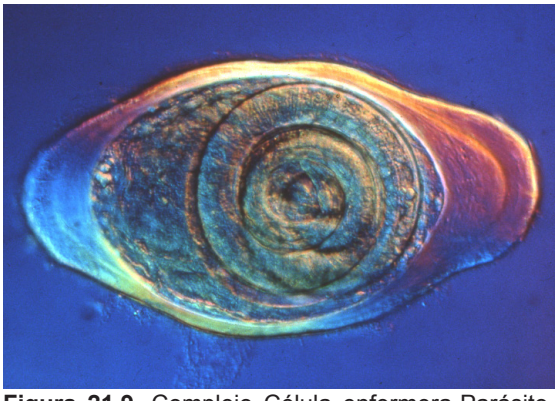


**Figura 21.9.** Complejo Célula enfermera-Parásito. Interferencia de fase. Foto de E. Gravé.

tos inmaduros y reproductivos. En los seres humanos, esta fase puede durar hasta 3 semanas o más. Los gusanos en desarrollo dañan el epitelio columnar, depositando ahí la cutícula. Más adelante en la infección, al inicio de la producción de recién nacidos, la inflamación local, que consiste en la infiltración por eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, se intensifica en el área local. Las vellosidades se aplanan y se vuelven algo menos absorbentes, pero no tanto como para dar como resultado un síndrome de malabsorción.

Cuando las larvas penetran en la circulación linfática o en el torrente sanguíneo, puede producirse una bacteremia debida a la flora entérica, habiéndose reportado casos de muerte por septicemia. Mientras que la triquinela puede inducir bacteremia polimicrobiana a través de la violación de la barrera muco gastrointestinal, los productos secretores excretores de la triquinela pueden ser protectores contra una respuesta del huésped excesivamente fuerte mediante la restricción de la señalización MyD88 a través del receptor de manosa.[44] Ocurre una pérdida de receptores de aglutinina de germen de trigo a lo largo de todo el intestino delgado.[45] El potencial eléctrico mioentérico se interrumpe durante la fase enteral y, como resultado, la motilidad intestinal se ralentiza.[45]

La fase parenteral de la infección induce la mayoría de las consecuencias patológicas. Es dependiente de la dosis y es atribuible directamente a las larvas de recién nacidos migrantes al penetrar aleatoriamente en células (por ejemplo, cerebro, hígado, riñón, corazón) en su búsqueda de células musculares esqueléticas estriadas (Fig. 21.6). La muerte celular es el resultado habitual de estos eventos. Cuantos más eventos de penetración haya, más grave será la patología resultante. El resultado durante una infección intensa es un edema generalizado. Puede producirse proteinuria. Las miocardiopatías y anomalías del sistema nervioso central también son comunes en aquéllos que experimentan una infección de moderada a fuerte.

Las infecciones experimentales en cepas de roedores definidas inmunológicamente han demostrado que el número total de larvas de músculo producidas dependía de numerosos factores relacionados con las capacidades inmunes de una cepa determinada. La inducción de IL-4 e IL-13, así como la producción de eosinófilos y anticuerpos IgE parecen ser esenciales para limitar la producción de larvas de recién nacidos y para la expulsión de gusanos adultos.[46,47] Mientras que los factores del huésped pueden conducir a la expulsión de gusanos adultos y limitar su producción de larvas recién nacidas, estos mismos factores, IL-4, IL-13 y la afluencia de eosinófilos a las células musculares infectadas parece ser esencial para la maduración del complejo enfermera.[48] La producción de óxido nítrico (NO) inducido por TNF (por sus siglas en inglés)  no es, sin embargo, uno de los mecanismos efectores. Puesto que los debilitados ratones son incapaces de producir óxido nítrico expulsado por sus parásitos de una manera normal en ausencia de daño local en el intestinal. En ratones NO +, la expulsión de adultos fue acompañada por patología celular circundando los gusanos. La producción local de óxido nítrico durante el desarrollo de la inflamación puede ser un factor que contribuya al desarrollo de patología intestinal durante la infección con triquinela.

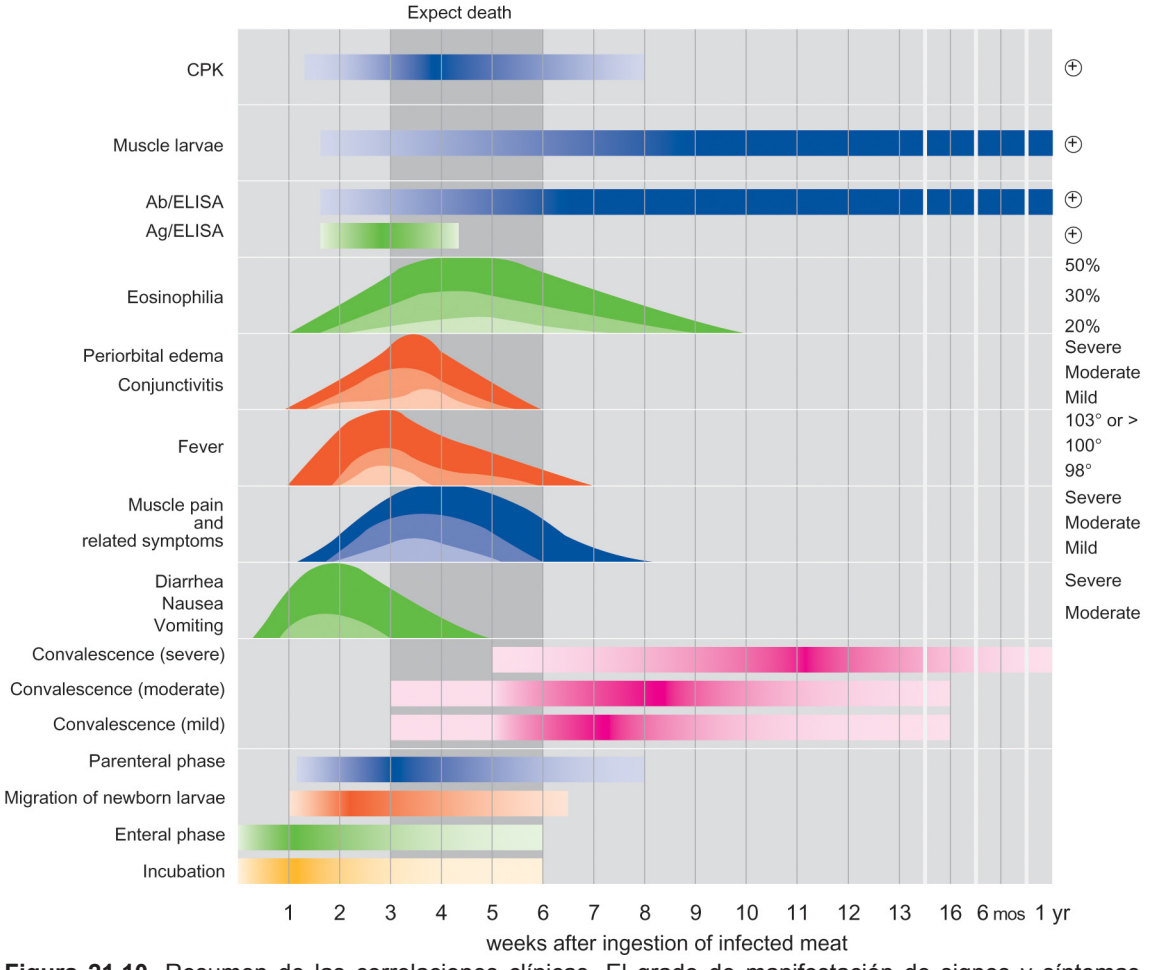



**Figura 21.10.** Resumen de las correlaciones clínicas. El grado de manifestación de signos y síntomas depende de la dosis de larvas ingeridas. Las etapas del parásito y los signos y síntomas asociados se muestran con los mismos colores.

## Enfermedad Clínica

La presentación de la enfermedad varía con el tiempo y, como resultado, se asemeja a una amplia variedad de condiciones clínicas (Fig. 21.10).[1,50] La triquinosis es a menudo mal diagnosticada por esa razón. La gravedad de la enfermedad depende de la dosis, haciendo que el diagnóstico basado únicamente en los síntomas sea difícil, en el mejor de los casos. En casos severos, puede ocurrir la muerte. Hay signos y síntomas que deben alertar al médico para incluir la triquinosis en el diagnóstico diferencial.

Mientras que la infección leve con triquinela puede pasar desapercibida con mínimos o ningún síntoma identificable, la infección intensa con un gran número de larvas viables se presenta como un síndrome de dos etapas.[7] Los primeros días de la infección se caracterizan por la etapa gastrointestinal con gastroenteritis asociada con diarrea secretora, dolor abdominal y vómitos.[51] Esta fase es transitoria y disminuye a los 10 días después de la ingestión del tejido infectado. Antecedentes de comer carne cruda o poco cocinada ayuda a dictaminar en esta infección parasitaria. Otros que también comieron las mismas carnes y sufren de manera similar refuerzan la sospecha de triquinelosis. Lamentablemente, la mayoría de los clínicos optan por un escenario de intoxicación alimentaria en esta coyuntura.

La fase parenteral comienza aproximada-

mente una semana después de la infección y puede durar varias semanas. Típicamente, el paciente presenta fiebre y mialgia, edema periorbitario bilateral y hemorragias petequiales, que se observan más claramente en la región subungueal, pero también son observables en la conjuntiva y en otros sitios mucosos.[52] La sensibilidad muscular puede detectarse fácilmente. Los estudios de laboratorio revelan un recuento de glóbulos blancos moderadamente elevado (12.000-15.000 células/mm3) y una eosinofilia circulante que oscila entre el 5% y el más alto 50%.[53,54]

Las larvas que penetran en tejidos distintos del músculo esquelético pueden dar lugar a graves secuelas. En muchos casos de infección moderada a severa, la afectación cardiovascular puede conducir a miocarditis, pero este aspecto de la infección ha sido sobrevalorado como una característica clínica típica de la mayoría de las infecciones con este parásito, ya que la mayoría de los casos encontrados por el clínico son de una variedad leve. Pueden ocurrir cambios electrocardiográficos (ECG) durante esta fase, incluso en ausencia de síntomas. La invasión de parásitos del diafragma y los músculos accesorios de la respiración puede resultar en disnea.[56] La neuro triquinolosis ocurre en asociación con la invasión del sistema nervioso central.[57] En hasta el 25% de los pacientes con infección intensa, se pueden desarrollar meningitis y encefalitis con edema, infartos y hemorragias en casos fatales.[58,59] La fase de convalecencia sigue a la fase aguda, durante la cual se destruyen muchos, pero no todos, los complejos de célula enfermera-parásito.

Se han descrito dos presentaciones clínicas de las infecciones por *T. nativa* resultantes de la ingestión de carne infectada de oso polar o morsa; una forma clásica miopática, y una segunda forma que se presenta como una enfermedad diarreica persistente. Se piensa que la segunda forma representa una infección secundaria en individuos previamente sensibilizados.[60] Es evidente que no sólo la cantidad de larvas ingeridas, sino también las especies de triquinela y el estado del huésped infectado afectan la presentación clínica.[61]

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo depende del hallazgo del complejo de célula enfermera-parásito en la biopsia muscular mediante examen microscópico (Fig. 21.1), o detección de ADN específico de triquinela por PCR.[62] La PCR es sensible y específica para detectar un pequeño número de larvas en el tejido muscular, pero es raramente utilizada en el contexto clínico[52] La PCR en tiempo real se ha desarrollado y se utiliza en estudios de seguimiento de la infección por triquinela en la fauna silvestre.[63]

La biopsia muscular puede ser negativa, incluso en las infecciones más graves, debido a errores de muestreo y, en consecuencia, se recomienda una biopsia en un músculo sintomático, preferentemente un músculo más proximal como el deltoides, cerca de la inserción tendinosa para mejorar la sensibilidad. Además, las larvas pueden estar en una etapa temprana de su desarrollo, haciéndolas poco detectables, incluso para los patólogos experimentados. Los exámenes serológicos están disponibles con confirmación con un Western blot.[64] Las pruebas serológicas empiezan a mostrar resultados positivos en dos semanas. ELISA puede detectar anticuerpos en algunos pacientes a más tardar a los 12 días después de la infección. Las enzimas musculares, como la creatina fosfoquinasa (CPK) y la deshidrogenasa láctica (LDH), se liberan en la circulación causando un aumento en sus niveles séricos.

El aumento, la estabilización y la caída de los niveles de eosinófilos circulantes a lo largo del período de infección no es una prueba directa de la infección, pero armado con esta información y antecedentes de exposición, el clínico podría tratar al paciente presuntivamente. Es útil recordar que los mamíferos

salvajes también pueden ser fuentes de infección. Los brotes de triquinosis se han atribuido a los cazadores y a los destinatarios de sus presas.[65,67]

## Tratamiento

Mientras que muchos casos de infección por triquinela pueden ser leves o incluso asintomáticos y fáciles de manejar con analgésicos y antipiréticos, las infecciones más significativas suelen administrarse con una combinación de terapia antihelmíntica y corticoesteroides.[52] Puesto que las larvas todavía pueden anidarse a través del tracto gastrointestinal cuando los pacientes presentan síntomas, el tratamiento con albendazol o mebendazol puede ser beneficioso. El tratamiento con mebendazol temprano en el curso de la infección se ha asociado con dolor muscular disminuido e inflamación muscular.[68] Una vez que se ha producido la invasión muscular, el tratamiento con estos agentes no tendrá éxito en la destrucción de larvas enquistadas.[69] Se recomiendan corticosteroides antiinflamatorios, particularmente prednisolona, si el diagnóstico es seguro.[1,49] La fase miopática es tratada conjuntamente con antipiréticos y analgésicos (aspirina, acetaminofén), y debe continuar hasta que la fiebre y los signos alérgicos retrocedan. Debido a su potencial inmunosupresor, los esteroides deben administrarse con precaución.

## Prevención y control

En los últimos 10 años, los brotes de triquinosis en los Estados Unidos han sido raros y de naturaleza esporádica.[13,15,70] La mayoría se han asociado con la ingestión de carnes crudas o poco cocinadas de animales de caza y no de fuentes comerciales.[13,15] Esto representa un cambio en la epidemiología de los brotes en comparación con 20-30 años atrás, cuando las fuentes comerciales de cerdo infectado eran mucho más comunes que en la actualidad. Los cerdos criados en granjas individuales, en comparación con las operaciones comerciales de la granja, son más propensos a ser alimentados con desperdicios sin cocer, y adquirir la infección. Esto se debe a que la alimentación con desperdicios sin procesar que contenga restos de carne es contraria a las regulaciones establecidas por el gobierno federal. En los últimos 10 años, las granjas pequeñas han sido compradas y sustituidas por granjas más grandes denominadas "de fábrica", en las que se pueden criar más de 10.000 cerdos con un mínimo de mano de obra. La aplicación de las leyes que rigen el funcionamiento de grandes instalaciones de producción es una actividad de tiempo completo ha sido clave para reducir la propagación de enfermedades que infectan tanto a la piara como a los seres humanos.[70]

Como ya se mencionó, carnívoros superiores como el oso, el zorro, el puma y similares a menudo se infectan. Los cazadores que comparten su presa con otros deben ser advertidos que es mejor cocinar bien la carne. Los herbívoros también pueden albergar la infección, ya que la mayoría de los comedores de plantas de vez en cuando ingieren carne cuando surge la oportunidad. Se han reportado epidemias por comer carne cruda en caballos de Francia, Italia y Polonia.[71]

La inspección de carne es inexistente en los Estados Unidos con respecto a triquinela. En Europa, los países que participan en el mercado común emplean varias estrategias para examinar la carne de las larvas musculares. La mayoría sirve para identificar grupos de muestras de carne de regiones dadas. Si son consistentemente negativas, entonces se aplica una designación libre de triquinela a ese suministro de carne. Los eventuales brotes ocurren, a pesar de este riguroso sistema de inspección.

La triquinosis debida a *Trichinella spiralis* derivada de la carne de cerdo se puede prevenir cocinando bien la carne a 58,5 °C durante 10 minutos o congelándola a -20 °C

durante tres días. La congelación no siempre es eficaz con la carne de otros animales o con otras especies de triquinela. Por ejemplo, la triquinela en osos y mapaches puede sobrevivir a temperaturas por debajo de la congelación. Se encontró que la *Trichinella nativa* sobrevivía hasta 34 meses en los músculos congelados del oso pardo y hasta 5 años congelados a -180 °C en los músculos de carnívoros[5]. Parece que la tolerancia a la congelación de la larva del músculo triquinela encapsulado está determinada en gran medida por el *Trichinella spp*. pero también pueden depender de aspectos del tejido del huésped.[73,75] Una cocción a fondo que consiga una temperatura interna de 58.5 °C durante 10 minutos es la única manera de hacer todas las carnes seguras de todas las especies de *Trichinella*.

References


1. Bruschi, F.; Murrell, K. D., New aspects of human trichinellosis: the impact of new Trichinella species. *Postgraduate medical journal* **2002,** *78* (915), 15-22.
2. Rombout, Y. B.; Bosch, S.; Van Der Giessen, J. W., Detection and identification of eight Trichinella genotypes by reverse line blot hybridization. *Journal of clinical microbiology* **2001,** *39* (2), 642-6.
3. Zarlenga, D. S.; Chute, M. B.; Martin, A.; Kapel, C. M., A multiplex PCR for unequivocal differentiation of all encapsulated and non-encapsulated genotypes of Trichinella. *International journal for parasitology* **1999,** *29* (11), 1859-67.
4. Appleyard, G. D.; Zarlenga, D.; Pozio, E.; Gajadhar, A. A., Differentiation of Trichinella genotypes by polymerase chain reaction using sequence-specific primers. *The Journal of parasitology* **1999,** *85* (3), 556-9.
5. Pozio, E.; Zarlenga, D. S., Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of Trichinella. *International journal for parasitology* **2005,** *35* (11-12), 1191-204.
6. Murrell, K. D.; Lichtenfels, R. J.; Zarlenga, D. S.; Pozio, E., The systematics of the genus Trichinella with a key to species. *Veterinary parasitology* **2000,** *93* (3-4), 293-307.
7. Murrell, K. D.; Bruschi, F., Clinical trichinellosis. *Prog Clin Parasitol* **1994,** *4*, 117-50.
8. Murrell, K. D.; Pozio, E., Trichinellosis: the zoonosis that won't go quietly. *Int J Parasitol* **2000,** *30* (12-13), 1339-49.
9. Korhonen, P. K.; Pozio, E.; La Rosa, G.; Chang, B. C.; Koehler, A. V.; Hoberg, E. P.; Boag, P. R.; Tan, P.; Jex, A. R.; Hofmann, A.; Sternberg, P. W.; Young, N. D.; Gasser, R. B., Phylogenomic and biogeographic reconstruction of the Trichinella complex. *Nat Commun* **2016,** *7*, 10513.
10. Pozio, E., Foodborne and waterborne parasites. *Acta Microbiol Pol* **2003,** *52 Suppl*, 83-96.
11. Pozio, E.; Foggin, C. M.; Marucci, G.; La Rosa, G.; Sacchi, L.; Corona, S.; Rossi, P.; Mukaratirwa, S., Trichinella zimbabwensis n.sp. (Nematoda), a new non-encapsulated species from crocodiles (Crocodylus niloticus) in Zimbabwe also infecting mammals. *International journal for parasitology* **2002,** *32* (14), 1787-99.
12. Krivokapich, S. J.; Pozio, E.; Gatti, G. M.; Prous, C. L.; Ribicich, M.; Marucci, G.; La Rosa, G.; Confalonieri, V., Trichinella patagoniensis n. sp. (Nematoda), a new encapsulated species infecting carnivorous mammals in South America. *Int J Parasitol* **2012,** *42* (10), 903-10.
13. Wilson, N. O.; Hall, R. L.; Montgomery, S. P.; Jones, J. L., Trichinellosis surveillance--United States, 2008-2012. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries* **2015,** *64 Suppl 1*, 1-8.
14. Greene, Y. G.; Padovani, T.; Rudroff, J. A.; Hall, R.; Austin, C.; Vernon, M.; Centers for Disease, C.; Prevention, Trichinellosis caused by consumption of wild boar meat - Illinois, 2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **2014,** *63* (20), 451.
15. Moorehead, A.; Grunenwald, P. E.; Deitz, V. J.; Schantz, P. M.; J., Trichinellosis in the United States, : declining but not gone. *Am Med Hyg 6669* **1999,** *60*, 1991-1996.
16. Haim, M.; Efrat, M.; Wilson, M.; Schantz, P. M.; Cohen, D.; Shemer, J., An outbreak of Trichinella spiralis infection in southern Lebanon. *Epidemiology and infection* **1997,** *119* (3), 357-62.
17. Sohn, W. M.; Kim, H. M.; Chung, D. I.; Yee, S. T., The first human case of Trichinella spiralis infection in Korea. *The Korean journal of parasitology* **2000,** *38* (2), 111-5.

18. Pozio, E.; La Rosa, G., Trichinella murrelli n. sp: etiological agent of sylvatic trichinellosis in temperate areas of North America. *The Journal of parasitology* **2000,** *86* (1), 134-9.
19. Jongwutiwes, S.; Chantachum, N.; Kraivichian, P.; Siriyasatien, P.; Putaporntip, C.; Tamburrini, A.; La Rosa, G.; Sreesunpasirikul, C.; Yingyourd, P.; Pozio, E., First outbreak of human trichinellosis caused by Trichinella pseudospiralis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1998,** *26* (1), 111-5.
20. Pozio, E.; Christensson, D.; Stéen, M.; Marucci, G.; La Rosa, G.; Bröjer, C.; Mörner, T.; Uhlhorn, H.; Agren, E.; Hall, M., Trichinella pseudospiralis foci in Sweden. *Veterinary parasitology* **2004,** *125* (3-4), 335-42.
21. Hurnikova, Z.; Snabel, V., First record of Trichinella pseudospiralis in the Slovak Republic found in domestic focus. *Vet Parasitol* **2005,** *128*, 91-8.
22. Obendorf, D. L.; Handlinger, J. H.; Mason, R. W.; Clarke, K. P.; Forman, A. J.; Hooper, P. T.; Smith, S. J.; Holdsworth, M., Trichinella pseudospiralis infection in Tasmanian wildlife. *Australian veterinary journal* **1990,** *67* (3), 108-10.
23. Pozio, E.; Kapel, C. M., Trichinella nativa in sylvatic wild boars. *Journal of helminthology* **1999,** *73* (1), 87-9.
24. Pozio, E.; Miller, I.; Järvis, T.; Kapel, C. M.; La Rosa, G., Distribution of sylvatic species of Trichinella in Estonia according to climate zones. *The Journal of parasitology* **1998,** *84* (1), 193-5.
25. La Rosa, G.; Pozio, E., Molecular investigation of African isolates of Trichinella reveals genetic polymorphism in Trichinella nelsoni. *International journal for parasitology* **2000,** *30* (5), 663-7.
26. Mukaratirwa, S.; La Grange, L.; Pfukenyi, D. M., Trichinella infections in animals and humans in sub-Saharan Africa: a review. *Acta Trop* **2013,** *125* (1), 82-9.
27. La Grange, L. J.; Govender, D.; Mukaratirwa, S., The occurrence of Trichinella zimbabwensis in naturally infected wild crocodiles (Crocodylus niloticus) from the Kruger National Park, South Africa. *J Helminthol* **2013,** *87* (1), 91-6.
28. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
29. Owens, R., Description of a microsopic entozoon infesting the muscles of the human body. *London Med. Gaz.* **1835,** *16*, 125-127.
30. Virchow, R., Recherches sur le developpement de la trichina spiralis (ce ver devient adulte dans l'intestin du chien). *C. R. Seanc. Acad. Sci.* **1859,** *49*, 660-662.
31. Zenker, F. A., Ueber die Trichinen-krankheit des Menschen. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* **1860,** *18*, 561-572.
32. Pozio, E., Factors affecting the flow among domestic, synanthropic and sylvatic cycles of Trichinella. *Vet Parasitol* **2000,** *93* (3-4), 241-62.
33. Stewart, G. L.; Despommier, D. D.; Burnham, J.; Raines, K. M., Trichinella spiralis: behavior, structure, and biochemistry of larvae following exposure to components of the host enteric environment. *Experimental parasitology* **1987,** *63* (2), 195-204.
34. Modha, J.; Roberts, M. C.; Robertson, W. M.; Sweetman, G.; Powell, K. A.; Kennedy, M. W.; Kusel, J. R., The surface coat of infective larvae of Trichinella spiralis. *Parasitology* **1999,** *118 ( Pt 5)*, 509-22.
35. Despommier, D., Behavioral cues in migration and location of parasitic nematodes, with special emphasis on Trichinella spiralis. 1982; p 110-126.
36. Wright, K. A., Trichinella spiralis: an intracellular parasite in the intestinal phase. *The Journal of parasitology* **1979,** *65* (3), 441-5.
37. Howitt, M. R.; Lavoie, S.; Michaud, M.; Blum, A. M.; Tran, S. V.; Weinstock, J. V.; Gallini, C. A.; Redding, K.; Margolskee, R. F.; Osborne, L. C.; Artis, D.; Garrett, W. S., Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* **2016,** *351* (6279), 1329-33.
38. Despommier, D. D., Trichinella spiralis and the concept of niche. *J Parasitol* **1993,** *79* (4), 472-82.
39. Despommier, D. D., How does Trichinella spiralis make itself at home? *Parasitology today (Personal ed.)* **1998,** *14* (8), 318-23.
40. Despommier, D.; Aron, L.; Turgeon, L., Trichinella spiralis: growth of the intracellular (muscle) larva. *Experimental parasitology* **1975,** *37* (1), 108-16.

41. Despommier, D. D.; Campbell, W. C., Trichinella and trichinellosis. 1983; p 75-152.
42. Despommier, D.; Symmans, W. F.; Dell, R., Changes in nurse cell nuclei during synchronous infection with Trichinella spiralis. *The Journal of parasitology* **1991,** *77* (2), 290-5.
43. Jasmer, D. P., Trichinella spiralis infected skeletal muscle cells arrest in G2/M and cease muscle gene expression. *The Journal of cell biology* **1993,** *121* (4), 785-93.
44. Du, L.; Liu, L.; Yu, Y.; Shan, H.; Li, L., Trichinella spiralis excretory-secretory products protect against polymicrobial sepsis by suppressing MyD88 via mannose receptor. *Biomed Res Int* **2014,** *2014*, 898646.
45. Castro, G. A.; Bullock, G. R.; Campbell, W. C., Pathophysiology of the gastrointestinal Phase. 1983; p 209-241.
46. Finkelman, F. D.; Shea-Donohue, T.; Morris, S. C.; Gildea, L.; Strait, R.; Madden, K. B.; Schopf, L.; Urban, J. F., Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. *Immunological reviews* **2004,** *201*, 139-55.
47. Bell, R. G., The generation and expression of immunity to Trichinella spiralis in laboratory rodents. *Advances in parasitology* **1998,** *41*, 149-217.
48. Huang, L.; Beiting, D. P.; Gebreselassie, N. G.; Gagliardo, L. F.; Ruyechan, M. C.; Lee, N. A.; Lee, J. J.; Appleton, J. A., Eosinophils and IL-4 Support Nematode Growth Coincident with an Innate Response to Tissue Injury. *PLoS Pathog* **2015,** *11* (12), e1005347.
49. Lawrence, C. E.; Paterson, J. C.; Wei, X. Q.; Liew, F. Y.; Garside, P.; Kennedy, M. W., Nitric oxide mediates intestinal pathology but not immune expulsion during Trichinella spiralis infection in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **2000,** *164* (8), 4229-34.
50. Pozio, E.; Gomez Morales, M. A.; Dupouy-Camet, J., Clinical aspects, diagnosis and treatment of trichinellosis. *Expert review of anti-infective therapy* **2003,** *1* (3), 471-82.
51. Kalia, N.; Hardcastle, J.; Keating, C.; Grasa, L.; Keating, C.; Pelegrin, P.; Bardhan, K. D.; Grundy, D., Intestinal secretory and absorptive function in Trichinella spiralis mouse model of postinfective gut dysfunction: role of bile acids. *Gut* **2008,** *57* (1), 41-9.
52. Gottstein, B.; Pozio, E.; Nockler, K., Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev* **2009,** *22* (1), 127-45, Table of Contents.
53. Bruschi, F.; Korenaga, M.; Watanabe, N., Eosinophils and Trichinella infection: toxic for the parasite and the host? *Trends Parasitol* **2008,** *24* (10), 462-7.
54. Vu Thi, N.; Trung, D. D.; Litzroth, A.; Praet, N.; Nguyen Thu, H.; Nguyen Thu, H.; Nguyen Manh, H.; Dorny, P., The hidden burden of trichinellosis in Vietnam: a postoutbreak epidemiological study. *Biomed Res Int* **2013,** *2013*, 149890.
55. Lazarevic, A. M.; Neskovic, A. N.; J., Low incidence of cardiac abnormalities in treated trichinosis: a prospective study of 62 patients from a single-source outbreak. *Am* **1999,** *107*, 18-23.
56. Compton, S. J.; Celum, C. L.; Lee, C.; Thompson, D.; Sumi, S. M.; Fritsche, T. R.; Coombs, R. W., Trichinosis with ventilatory failure and persistent myocarditis. *Clin Infect Dis* **1993,** *16* (4), 500-4.
57. Bruschi, F.; Brunetti, E.; Pozio, E., Neurotrichinellosis. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 243-9.
58. Gelal, F.; Kumral, E.; Vidinli, B. D.; Erdogan, D.; Yucel, K.; Erdogan, N., Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neurotrichinosis. *Acta Radiol* **2005,** *46* (2), 196-9.
59. Mawhorter, S. D.; Kazura, J. W., Trichinosis of the central nervous system. *Semin Neurol* **1993,** *13* (2), 148-52.
60. MacClean, J. D.; Poirier, L.; J., Epidemiologic and serologic definition of primary and secondary trichinosis in the arctic. *Dis* **1992,** *165*, 908-912.
61. Kociecka, W., Trichinellosis: human disease, diagnosis and treatment. *Vet Parasitol* **2000,** *93* (3-4), 365-83.
62. Wu, Z.; Nagano, I.; Pozio, E.; Takahashi, Y., Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) for the identification of Trichinella isolates. *Parasitology* **1999,** *118 ( Pt 2)*, 211-8.
63. Cuttell, L.; Corley, S. W.; Gray, C. P.; Vanderlinde, P. B.; Jackson, L. A.; Traub, R. J., Real-time PCR as a surveillance tool for the detection of Trichinella infection in muscle samples from wildlife. *Vet Parasitol* **2012,** *188* (3-4), 285-93.

64. Moskwa, B.; Bien, J.; Cabaj, W.; Korinkova, K.; Koudela, B.; Stefaniak, J., The comparison of different ELISA procedures in detecting anti-Trichinella IgG in human infections. *Vet Parasitol* **2009,** *159* (3-4), 312-5.
65. Mmwr, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trichinellosis associated with bear meat-New York and Tennessee. *MMWR* **2004,** *53*, 606-10.
66. Garcia, E.; Mora, L., First record of human trichinosis in Chile associated with consumption of wild boar (Sus scrofa). . *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2005,** *100:17-8*, 17-8.
67. Rah, H.; Chomel, B. B.; Follmann, E. H.; Kasten, R. W.; Hew, C. H.; Farver, T. B.; Garner, G. W.; Amstrup, S. C., Serosurvey of selected zoonotic agents in polar bears (Ursus maritimus). *The Veterinary record* **2005,** *156* (1), 7-13.
68. Watt, G.; Saisorn, S.; Jongsakul, K.; Sakolvaree, Y.; Chaicumpa, W., Blinded, placebo-controlled trial of antiparasitic drugs for trichinosis myositis. *J Infect Dis* **2000,** *182* (1), 371-4.
69. Pozio, E.; Sacchini, D.; Sacchi, L.; Tamburrini, A.; Alberici, F., Failure of mebendazole in the treatment of humans with Trichinella spiralis infection at the stage of encapsulating larvae. *Clin Infect Dis* **2001,** *32* (4), 638-42.
70. Roy, S. L.; Lopez, A. S.; Schantz, P. M., Trichinellosis surveillance--United States, 1997-2001. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)* **2003,** *52* (6), 1-8.
71. Murrell, K. D.; Djordjevic, M.; Cuperlovic, K.; Sofronic, L.; Savic, M.; Damjanovic, S., Epidemiology of Trichinella infection in the horse: the risk from animal product feeding practices. *Veterinary parasitology* **2004,** *123* (3-4), 223-33.
72. Kapel, C. M.; Pozio, E.; Sacchi, L.; Prestrud, P., Freeze tolerance, morphology, and RAPD-PCR identification of Trichinella nativa in naturally infected arctic foxes. *The Journal of parasitology* **1999,** *85* (1), 144-7.
73. Kapel, C. M.; Pozio, E.; Sacchi, L.; Prestrud, P., Freeze tolerance, morphology, and RAPD-PCR identification of Trichinella nativa in naturally infected arctic foxes. *The Journal of parasitology* **1999,** *85* (1), 144-7.
74. Lacour, S. A.; Heckmann, A.; Mace, P.; Grasset-Chevillot, A.; Zanella, G.; Vallee, I.; Kapel, C. M.; Boireau, P., Freeze-tolerance of Trichinella muscle larvae in experimentally infected wild boars. *Veterinary parasitology* **2013,** *194* (2-4), 175-8.
75. Theodoropoulos, G.; Kapel, C. M.; Webster, P.; Saravanos, L.; Zaki, J.; Koutsotolis, K., Infectivity, predilection sites, and freeze tolerance of Trichinella spp. in experimentally infected sheep. *Parasitology research* **2000,** *86* (5), 401-5.

**William Boog Leishman, MD (1865-1926)**

Leishman se unió al Servicio Médico Británico, se estableció en la India, y trabajó en la etiología y aspectos clínicos de la fiebre tifoidea y kala azar, una enfermedad comúnmente reconocida de etiología desconocida. Leishman describió un nuevo agente infeccioso en un espécimen patológico obtenido de un paciente que había muerto de kala azar. Sorprendentemente, Charles Donovan también trabajó en la India en el Servicio Médico Británico, e hizo un descubrimiento idéntico, casi al mismo tiempo que las observaciones de Leishman. Al igual que Donovan, Leishman escribió sus observaciones y presentó el documento a The British Medical Journal. Ronald Ross, entonces editor de esa revista, reconoció la similitud en los dos informes y decidió nombrar al organismo *Leishmania donovani* en honor de ambos.

## 22. Filarias filiformes

***Wuchereria bancrofti***
(Cobbold 1877)

***Brugia malayi***
(Brug 1927)

### Introducción

Existen tres especies de nemátodos de origen vectorial que causan filarias linfáticas en los seres humanos; *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*.[1] Estos son nemátodos filamentosos cuya etapa adulta vive dentro del lumen de los vasos linfáticos.[2] Más de 100 millones de personas en el sudeste asiático, África y la América Latina están infectados con alguna forma de filariasis, con más del 90 por ciento debido a la infección por *W. bancrofti*.[3,4] De estos, aproximadamente 40 millones sufren de enfermedad clínica. Sólo unos 10 a 20 millones de personas están infectados con *B. malayi*, mientras que *B. timori* es un parásito filarial menor limitado en gran medida a las islas de Timor y Flores en el sudeste de Indonesia.[5] La elefantiasis, una enfermedad deformante causada por el bloqueo de los vasos linfáticos, afecta a un gran número de individuos que viven en áreas endémicas. Los gusanos son ovovivíparos, y sus larvas se llaman microfilarias. La filariasis linfática (FL) es transmitida por especies de mosquitos culicina y anofelina.

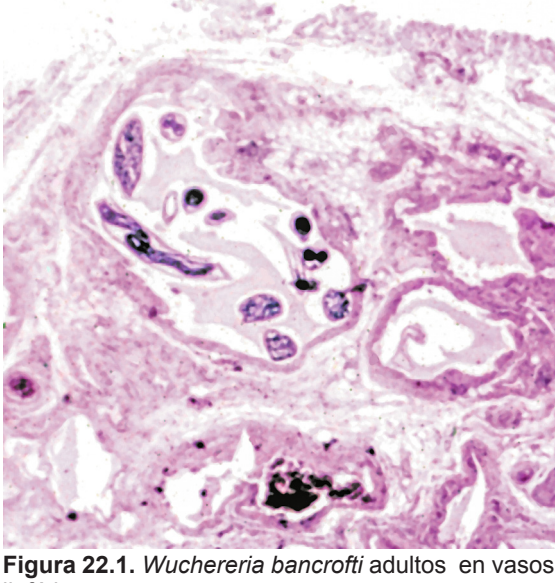


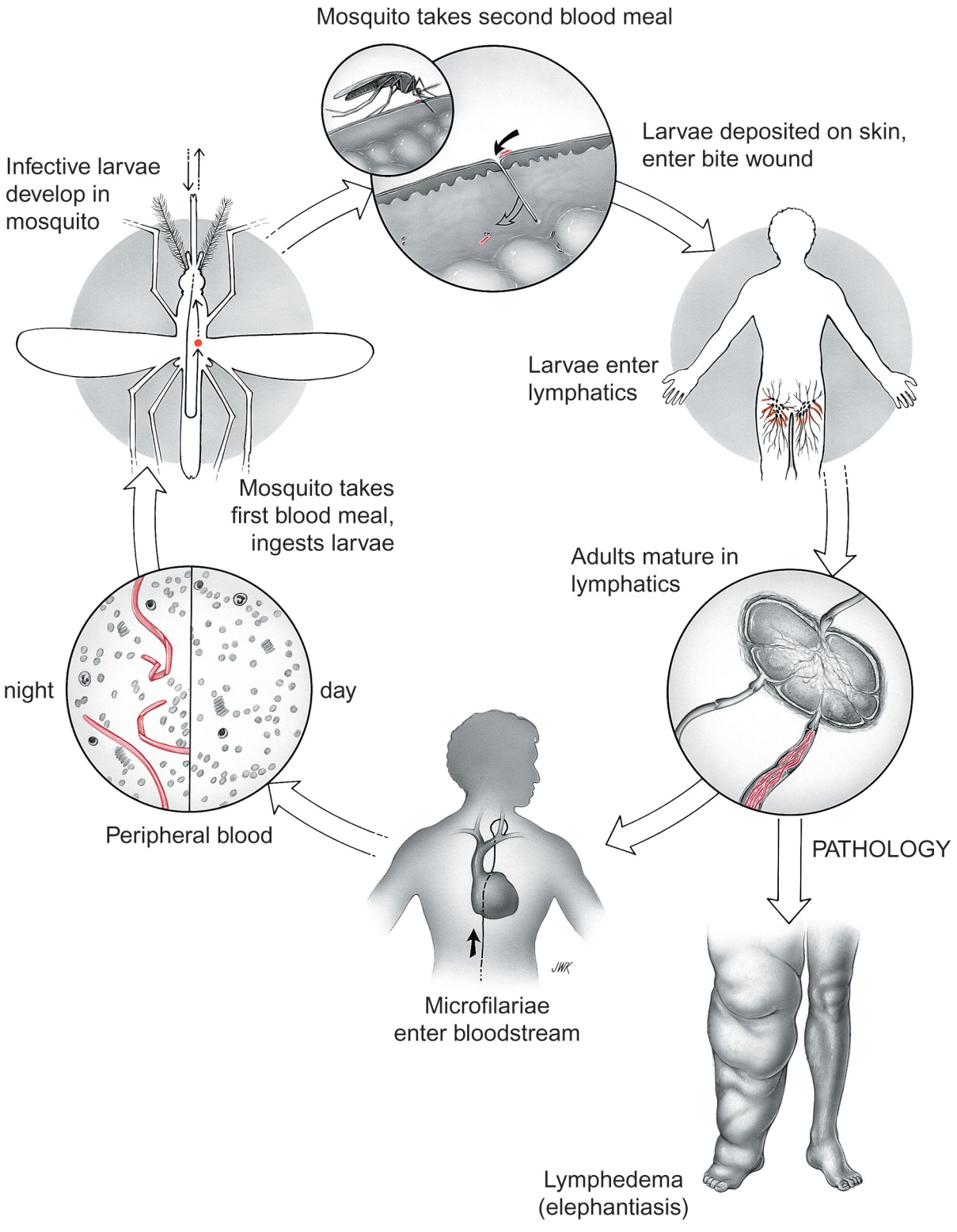
**Figura 22.1.** *Wuchereria bancrofti* adultos en vasos linfáticos.

Los seres humanos son el único huésped de *W. bancrofti*. La infección está ampliamente distribuida en los trópicos, especialmente en Asia meridional, África (incluida Egipto) y regiones tropicales de la América Latina. Los principales vectores son los mosquitos culicinos en la mayoría de las zonas urbanas y semi-urbanas, los anofelinos en las zonas rurales de África y otros lugares, y las especies Aedes en las islas del Pacífico. Con excepción del Pacífico Sur, la mayoría de las cepas de *W. bancrofti* son nocturnas, refiriéndose a la periodicidad con la que las microfilarias aparecen en la circulación periférica.

La infección con *B. malayi*, por otra parte, es una zoonosis, con depósitos en felinos y en mono. Los *Mansonia spp*. sirven como el vector principal del mosquito, aunque los anofelinos también participan a veces en la transmisión. Infecciones con *B. malayi* se producen en la India, Malasia, y otras partes del sudeste de Asia. Hay otros miembros menores del género *Brugia* que causan enfermedades en seres humanos, incluyendo el *B. timori* en las islas indonesias de Timor y Flores, y las infecciones accidentales de brugia en animales (por ejemplo, *B. beaveri* y *B. lepori*) que ocurren esporádicamente en los Estados Unidos Estados.[6,7]

Se está llevando a cabo un importante esfuerzo mundial para eliminar la FL hacia el año 2020, sobre la base de los éxitos de reducir la prevalencia ajustada por edad en aproximadamente la mitad en los últimos veinte años.[8,10] (https://www.neglecteddiseases.gov/ El término "eliminación" se refiere a la reducción de la incidencia de la enfermedad a cero o cerca de cero, con requisitos de continuados esfuerzos de mantenimiento y control.[11] La estrategia para la eliminación de LF se basa

# *Wuchereria bancrofti*



en la interrupción de la transmisión de mosquitos mediante la administración masiva de terapia combinada en regiones endémicas con el fin de reducir el número de microfilarias que circulan en el torrente sanguíneo de individuos infectados.

## Información histórica

En 1863, Jean-Nicolas Demarquay, un cirujano francés describió las microfilarias de wuchereria en fluidos de hidrocele.[12] En 1866, Otto Wucherer describió las microfilarias en orina en Brasil.[13] En 1872, un médico escocés que trabajaba en Calcuta, Timothy Lewis, confirmó la presencia de las microfilarias en la orina, así como en la sangre y reconoció la conexión con el linfedema severo y las deformidades conocidas como elefantiasis.[14,15] En 1877, Spencer Cobbold presentó una descripción del gusano adulto y nombró el gusano *Filaria bancrofti* en honor de Joseph Bancroft, el cirujano que había investigado las causas del hidrocele y la enfermedad linfática en Australia.[15,16] Lewis describió el gusano adulto en la India ese mismo año.[17] En 1878, Patrick Manson completó la descripción del ciclo de vida mientras trabajaba en Amoy (ahora llamado Xiamen) a lo largo de la costa china en la provincia de Fujian.[18] Hoy en día, la filariasis linfática ha sido erradicada en gran parte de China. Manson demostró por primera vez que los mosquitos eran huéspedes intermedios para el parásito. Durante dos décadas, Manson sostuvo que la infección se adquiría cuando las personas bebían agua contaminada con larvas liberadas de mosquitos muertos o moribundos. Eventualmente, llegó a aceptar el concepto de que las larvas fueran transmitidas por la picadura de los mosquitos. La filariasis puede, de hecho, ser una enfermedad transmitida por el agua en algunas circunstancias, ya que las infecciones experimentales pueden ser inducidas por vía oral.[19]

Uno de los desarrollos más importantes en la historia del control de LF fue el descubrimiento por Francis Hawking (padre de Stephen Hawking) y otros de que es posible reducir la prevalencia de LF a través del tratamiento masivo, y en algunos casos adicionando la sal de cocina enriquecida con citrato de dietilcarbamazina (DEC) para las poblaciones afectadas.[20,21] Durante los años setenta y ochenta, los parasitólogos chinos pensaron que era posible ampliar dramáticamente este proceso a nivel nacional. Esto se logró principalmente enriqueciendo los suministros regionales de sal con DEC. El ciclo de vida de la LF fue descubierto en China y la LF fue eliminada por primera vez allí también. Los logros de los chinos aportaron la prueba que en principio podría ser posible eliminar la LF en todo el mundo a través de medidas similares.

## Ciclo de vida

Los gusanos adultos ocupan el lumen de los vasos linfáticos (Fig. 22.1), y se han encontrado en todos los sitios dentro de la circulación linfática. Más comúnmente, viven en los vasos linfáticos de las extremidades inferiores y superiores y los genitales masculinos. Las hembras wuchereria adultas miden entre 0,3 y 1 cm de longitud mientras que los machos wuchereria adultos tienen aproximadamente la mitad de esta longitud. Las hembras adultas de brugia son más peque-

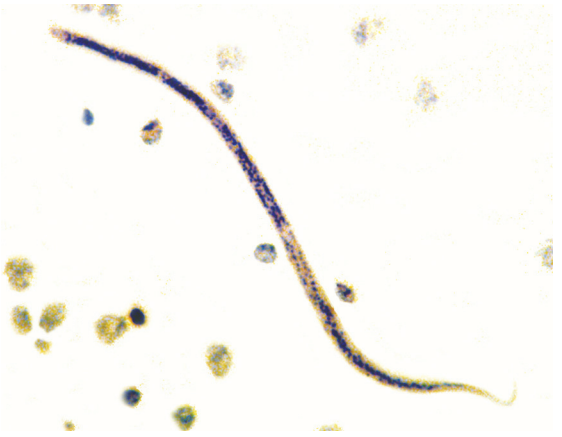


**Figura 22.2**. Microfilaria de *W. bancrofti*. 250 μm

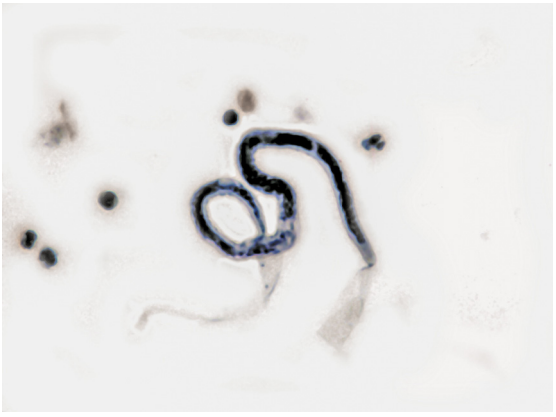


**Figura 22.3.** Microfilaria de *Brugia malayi*. 220 μm

ñas, midiendo 0.4-0.55cm en longitud, y los machos de brugia adultos que son menos de la mitad de esta longitud. Después del apareamiento, el gusano femenino libera 10.000 crías o más por día. En lugar de liberar óvulos, los gusanos liberan larvas L1 (microfilarias). Cada microfilaria (Figuras 22.2, 22.3) mide aproximadamente 270 μm por 10 μm y contiene núcleos que típicamente no se extienden hasta la punta de la cola. Otra característica distintiva es que la microfilaria está encerrada en una vaina compuesta de quitina, un remanente de su cáscara de huevo.

Las microfilarias migran de la circulación linfática al torrente sanguíneo. Típicamente están presentes en gran número en la sangre periférica solamente en la noche (entre las 10 pm y las 6 am) en la mayoría de las áreas endémicas del mundo. Durante el día, las microfilarias se congregan en los capilares de los pulmones cuando aumenta la actividad del huésped (es decir, durante el ejercicio extenuante). La periodicidad nocturna puede ser el resultado de la inclinación de la microfilaria por la baja tensión de oxígeno, momento en el que se encuentran en el torrente sanguíneo periférico, o puede reflejar cambios sutiles de pH en la circulación venosa pulmonar durante el sueño.[22] Experimentos en los que los hábitos de sueño con voluntarios infectados en quienes invirtieron los hábitos del sueño, también invirtió la periodicidad de las microfilarias. No se ha explicado satisfactoriamente el patrón de periodicidad diurna característico de la cepa del Pacífico Sur. Las microfilarias viven alrededor de 1,5 años y deben ser ingeridas por un mosquito para continuar su ciclo de vida. El *W. bancrofti* se transmite por una amplia variedad de géneros y especies de mosquitos, siendo los más importantes *Culex pipiens quinquefasciatus, Culex pipiens pipiens, Anopheles gambiae* y *A. polynesiensis*. El *Aedes aegypti*, el mosquito de la fiebre amarilla, también puede transmitir la infección en algunas de las islas del Pacífico. Las microfilarias ingeridas penetran en la pared del estómago del mosquito hembra y se localizan en los músculos del tejido torácicos. Allí, se someten a tres mudas, desarrollándose en larvas L3 y se vuelven infecciosas después de 10-20 días de crecimiento y desarrollo en el tejido muscular del insecto. Las larvas L3 infectadas se localizan en las partes bucales mordedoras y se depositan sobre la piel adyacente a la herida de la picadura durante el consumo de una subsiguiente ingesta de sangre. Cuando el mosquito retira sus partes bucales, las larvas se arrastran hacia la herida abierta. Los gusanos inmaduros migran a través de los tejidos subcutáneos a los vasos linfáticos y llegan a descansar cerca de los ganglios linfáticos drenantes de cada uno de esos vasos. Los gusanos lentamente se convierten en adultos maduros en alrededor de 1 año, y poco después de la cópula, comienzan a derramar microfilarias. La longevidad de los adultos, medida por la producción continua de microfilarias, se estima en 5-8 años. Se han reportado infecciones con una duración de 40 años.[23] Los estadios adultos y larvales de *B. malayi* se asemejan a los de *W. bancrofti*. Los ciclos de vida de las dos especies de filarias son similares, aunque existen reservorios animales para algunos miembros del género Brugia. La cepa sub-periódica de *B. malayi* es una zoonosis adquirida de monos de la selva y otros animales silvestres, y transmitida a través de la picadura de mosquitos infectados con *Mansonia spp*.[6]

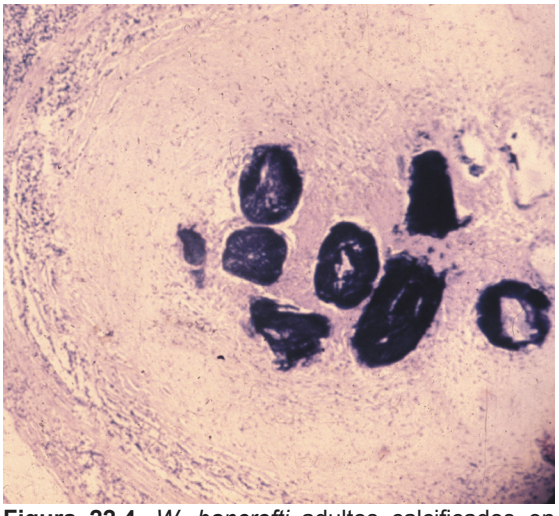


**Figura 22.4.** *W. bancrofti* adultos calcificados en vasos linfáticos bloqueados.

## Patogenia celular y molecular

La patogénesis de la linfangitis que conduce a la elefantiasis no ha sido completamente explicada. Puede ser el resultado de una secuencia de eventos inmunopatológicos mediados por el huésped que ocurren en respuesta a los adultos muertos y moribundos dentro de los vasos linfáticos (Fig. 22.4). En contraste, se cree que los gusanos adultos vivos o las microfilarias suprimen estas respuestas, y típicamente los gusanos adultos no desencadenan una respuesta inflamatoria.[24,25] Los procesos asociados con la linfangitis y la elefantiasis pueden tardar años en desarrollarse y no se ven comúnmente en niños. Exactamente cómo los gusanos vivos y las microfilarias suprimen la respuesta inflamatoria del huésped es aún sujeto de investigación. Se ha observado que las microfilarias producen prostaglandina E2, un agente modulador de los leucocitos y los gusanos adultos segregan sustancias antimitóticas e inmunosupresoras.[26] Los gusanos adultos también pueden influir en las respuestas inmunitarias del huésped a través de la liberación de pequeñas vesículas exosomales de ARN que influyen en la expresión del gen de la célula inmune del huésped.[27]

Cuando los gusanos adultos muertos y moribundos abandonan el control de los mecanismos de defensa del huésped, se produce una serie de reacciones inflamatorias que causan alteraciones en las paredes de los vasos linfáticos. Después de una intensa infiltración linfocítica, el lumen del vaso se cierra y los restos de los gusanos adultos se calcifican. El bloqueo de la circulación linfática continúa en individuos muy infectados hasta que la mayoría de los canales linfáticos principales están ocluidos, causando linfedema en la región afectada del cuerpo. Además, la hipertrofia del tejido del músculo liso ocurre en el área que rodea inmediatamente el sitio de la implicación. Los individuos pueden desarrollar complicaciones, como el desarrollo de nuevos hidroceles cuando se tratan con agentes que matan a los gusanos filarios adultos.[28]

El proceso de bloqueo linfático es prolongado y resulta de infecciones repetidas. Por lo tanto, los individuos que visitan áreas endémicas por períodos cortos usualmente no desarrollan linfedema.

No todos los pacientes con exposición crónica de larvas infecciosas de *W. bancrofti* desarrollan enfermedad clínica evidente. No está claro por qué, a pesar de los niveles de exposición relativamente iguales, algunos residentes infectados permanecen en gran parte asintomáticos, pero con evidencia de microfilaremia, mientras que otros progresan a enfermedad clínica avanzada compuesta de linfangitis y elefantiasis. Frecuentemente, los pacientes con enfermedad clínica avanzada no tienen evidencia de microfilarias circulantes, mientras que los pacientes con niveles elevados de microfilarias circulantes son a menudo asintomáticos.[29] Se han observado diferencias en los patrones de citocinas del huésped entre estos diferentes grupos de pacientes. Se ha sugerido que diferentes poblaciones son propensas a los sesgos Th2 o Th1 en sus respuestas inflamatorias celulares.[24,30,31] Creciente evidencia sugiere que existe variabilidad genética del huésped que explica el

diferente rango de manifestaciones clínicas observadas entre pacientes con exposiciones similares.[32,33]

Existe una relación compleja entre el huésped y el parásito, ya menudo hay una compleja secuencia patológica de eventos que conduce a linfangitis, linfedema y elefantiasis. Mientras que mucha inflamación ocurre una vez que los adultos han muerto, hay evidencia de los estudios del ultrasonido conducidos en áreas endémicas de LF que los gusanos filarial adultos vivos inducen cambios patológicos importantes, incluyendo la dilatación linfática, que puede conducir a cambios linfáticos crónicos subsecuentes. Las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias contribuyen significativamente a la patología crónica de la elefantiasis, además de ser complicaciones significativas en pacientes con elefantiasis completa. Los gusanos adultos de *W. bancrofti* albergan simbiontes bacterianos del gen *Wolbachia*. Los adultos de *W. bancrofti* dependen de estos simbiontes para su supervivencia, y los antibióticos que se dirigen a ellos exhiben un efecto antihelmíntico. Además, la wolbachia contiene moléculas similares a endotoxinas y la evidencia sugiere que estas moléculas pueden contribuir a las respuestas inflamatorias observadas a los gusanos muertos y moribundos. La Wolbachia juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad filarial. Parte de la progresión de la enfermedad clínica parece ser debida a las respuestas inmunes desencadenadas por el wolbachia endosimbiótico.[34,37]

## Enfermedad Clínica

Existe un espectro de manifestaciones clínicas resultantes de infecciones por *W. bancrofti* o *B. malayi*, que van desde la infección asintomática hasta la elefantiasis avanzada.

### Infección Asintomática (Dilatación Linfática)

La mayoría de los residentes que viven en una zona endémica no manifiestan fuertes respuestas inflamatorias a su carga filarial de parásitos. Se observa que son asintomáticos aunque tengan microfilarias circulantes. Se ha observado que algunos de estos llamados pacientes asintomáticos presentan patología sutil cuando son examinados más de cerca por estudios con ultrasonidos o radionúclidos.[38] El evento central en la patogénesis de una enfermedad más avanzada puede comenzar en esta etapa cuando comienza a producirse la dilatación de los vasos linfáticos. La dilatación inicia una serie subsecuente de eventos que dan como resultado las manifestaciones clínicas crónicas de la FL, incluyendo linfedema e hidrocele.[39] En algunos casos, los vasos dilatados se rompen para producir chiluria y quilocele.

**Figura 22.5** Paciente que sufre de infección a largo plazo con *W. bancrofti*. La mayoría de los gusanos adultos han muerto y calcificado, bloqueando todo el drenaje linfático de la ingle. El resultado es la elefantiasis de ambas piernas.

**Linfadenitis Aguda y Fiebre Filarial**

La muerte del gusano adulto causa el siguiente paso en la progresión de la enfermedad produciendo una respuesta inflamatoria aguda que se manifiesta como linfadenitis aguda. En las áreas endémicas, esto ocurre con frecuencia durante los años de la adolescencia del paciente y se manifiesta con fiebre e hinchazón dolorosa sobre los ganglios linfáticos.[40] Lo que ocurre típicamente en el área inguinal. Episodios de hinchazones dolorosas pueden durar hasta una semana y comúnmente recurren. También pueden producirse infecciones bacterianas secundarias. La linfadenitis filarial aguda es exacerbada por infecciones bacterianas secundarias.

Algunas personas que han viajado y pasado varios meses en las zonas endémicas también pueden desarrollar linfadenitis aguda, aunque la patogénesis de este proceso se produce por un proceso mal entendido. Este fenómeno se describió en la década de 1940 entre las tropas estadounidenses que regresaban de la guerra en el teatro del Pacífico.[41]

**Elefantiasis**

Un subconjunto de pacientes con linfangitis aguda y fiebre filarial desarrollarán linfedema de los brazos, piernas, senos y genitales que conduce a la elefantiasis (Fig. 22.5). Durante estos procesos inflamatorios, la piel se hace pastosa y exhibe algún grado de picadura, aunque es bastante firme. A medida que la reacción inflamatoria continúa, el área se vuelve más firme todavía, y la picadura desaparece. Existe una diseminación sustancial de la inflamación en el tejido subcutáneo y consiguiente pérdida de elasticidad de la piel que lo cubre. Característicamente, y en contraste con la celulitis causada por algunas bacterias, la celulitis filarial no muestra línea de demarcación entre la piel afectada y la sana. En la filariasis bancroftiana, las piernas son más propensas a estar involucradas que las extremidades superiores, y las porciones inferiores de las piernas están más involucradas que las superiores. El escroto se ve frecuentemente afectado en forma de hidroceles y puede llegar a ser gigantesco, pesando hasta 10 kg; Escrotos mucho más grandes han sido descritos en casos raros.

**Eosinofilia Pulmonar Tropical (TPE)**

La TPE se desarrolla en algunas personas con infecciones filarias. Este síndrome, que ocurre con frecuencia en el sur de la India, particularmente en hombres jóvenes adultos, se caracteriza por altos niveles de inmunoglobulina E (IgE) en suero, asma nocturna con infiltrados intersticiales en radiografías de tórax, fatiga, pérdida de peso y eosinofilia circulante.[42] La TPE puede progresar a la enfermedad pulmonar restrictiva crónica. La dietilcarbamazina es altamente eficaz en estos pacientes. La patogénesis de este síndrome está relacionada con las respuestas inmunitarias locales a microfilarias en el sistema vascular pulmonar y resulta en la acumulación de eosinófilos en el pulmón con la liberación de productos eosinófilos citotóxicos (por ejemplo, proteína básica mayor y proteína catiónica eosinófila) [42].

## Diagnóstico

La filariosis linfática debe ser sospechada en un individuo que reside en una región endémica, está más allá de la primera década de vida, y tiene linfedema en las extremidades o genitales. El diagnóstico definitivo depende tradicionalmente de la observación microscópica de las microfilarias características en la sangre (Figuras 22.2, 22.3, C.46 - C.53). Ocasionalmente, la infección es tan aguda que se pueden observar microfilarias en un frotis de sangre delgado manchado con Giemsa. En infecciones más ligeras, los métodos incluyen filtrar sangre en un filtro de nucleóforo de 0,45 μm de tamaño de poro y luego teñirlo con solución de Giemsa. En el caso de una infección muy ligera, 1 ml de sangre se conserva en 9 ml de formalina al

1% y luego se concentra por centrifugación (prueba Knott, véase el Apéndice B). El gránulo contiene glóbulos rojos de sangre y microfilarias. Los frotis manchados del gránulo se examinan entonces microscópicamente. Debido a la periodicidad nocturna de algunas cepas, lo mejor es sacar sangre durante las horas habituales de sueño (generalmente entre las 22:00 y las 02:00 horas).

Se han desarrollado pruebas de antígeno que detectan antígenos circulantes de *W. bancrofti*, que son más sensibles que la microscopía, se pueden usar para pruebas diurnas y pueden dar un resultado cuantitativo que se correlaciona con la carga de gusanos adultos.[43.45] Estos están disponibles en forma de prueba ELISA o en una tarjeta inmunocromatográfica[46]. El análisis basado en tarjetas, que reconoce un antígeno de 200 kDa de gusano adulto, tiene una sensibilidad de 96-100 por ciento y una especificidad que se aproxima al 100 por ciento.[47] El ELISA también tiene una sensibilidad cercana al 100 por ciento en pacientes microfilarémicos. Para ambos ensayos, el antígeno filarial circulante permanece diurnamente constante, de modo que la sangre para el diagnóstico se puede recoger durante el día. Se han desarrollado pruebas basadas en la PCR, aunque se utilizan para monitorear la infección filarial en mosquitos, actualmente no se usan rutinariamente en la práctica clínica.

Se han desarrollado pruebas serológicas que detectan los niveles de IgG humana dirigida contra los gusanos que causan filariasis linfática y están en uso clínicamente. Éstos sirven como pruebas rápidas que pueden ayudar en el diagnóstico de esta enfermedad pero detectan la exposición más bien que confirman la infección actual.[49,51]

En forma creciente, el ultrasondiso ha provisto una importante manera no invasiva para hacer seguimiento a la eficacia de los fármacos antifilariales.[34] El ultrasonido de los vasos linfáticos del cordón espermático de los hombres infectados da lugar a un signo distintivo, conocido como "signo de la danza filarial", que refleja los nidos de vida Gusanos en el sistema sinfático.[52] La muerte del gusano adulto después del tratamiento con DEC puede ser seguida posteriormente.

## Tratamiento

Se recomienda que todos los pacientes sean tratados, ya que incluso los pacientes con la llamada infección asintomática pueden tener un sistema linfáticos anormal, y hay evidencia creciente de que el tratamiento temprano puede prevenir el daño linfático posterior y puede revertir la disfunción linfática temprana.[53] Es fundamental que, antes del tratamiento, se descarte la coinfección con Loa Loa con una carga microfilarial de Loa Loa alta, debido al riesgo de eventos adversos graves si se administra el tratamiento a estos pacientes..[54] Para el tratamiento de pacientes monoinfectados, la dietilcarbamazina (DEC) tanto macrofilaricida (gusano adulto) como microfilaricida, es el tratamiento de elección para estos pacientes. En muchas regiones se administra en una dosis de 6 mg/kg/día durante 12 días consecutivos para un total de 72 mg/kg de peso corporal.[34,55] Para las infecciones por *W. bancrofti*, esto resulta en una reducción de al menos un 90% microfilaremia en el plazo de un mes. DEC disminuye la incidencia de linfangitis filarial y, en algunos casos, invierte el daño linfático existente. La adición de doxiciclina durante 4-6 semanas puede ser beneficiosa basándose en evidencias que demuestren actividad macrofilaricida y patología reducida.[56,58] En hombres, la eficacia del tratamiento se puede monitorear mediante exámenes de ultrasonido en serie (ver arriba) y por muestreo sanguíneo en serie.[34] Dado que la DEC es sólo parcialmente efectiva contra el gusano adulto, a menudo se requieren tratamientos repetidos. Esto se hace a menudo cada 6-12 meses.[34] Datos recientes han sugerido que el tratamiento de dosis única con 6 mg/kg de DEC tiene una terapia

microfilaricida macrofilaricida y de largo plazo. Algunos médicos han sugerido que el tratamiento de dosis única puede repetirse cada 6-12 meses.[34] La DEC está asociada con fiebre (probablemente como resultado de la desintegración de algunos gusanos adultos), náuseas y vómitos ocasionales y erupciones cutáneas fugaces. La ivermectina, un fármaco eficaz para la terapia de la oncocercosis, también mata las microfilarias de *W. bancrofti*, pero parece que no tiene propiedades macrofilaricidas. Ivermectina y albendazol, un fármaco que también no mata a los gusanos filarios adultos, se han utilizado en campañas masivas de fármacos y la dosis reduce los niveles sanguíneos microfilariales y disminuye la transmisión.[59]

Aparte del uso de medicamentos antihelmínticos, existen varias modalidades de tratamiento que ayudan a mejorar las secuelas crónicas de la FL, incluyendo linfedema y elefantiasis. Ambas condiciones, cuando ocurren en la pierna, son reversibles con un régimen higiénico que incluye la prevención de infecciones bacterianas secundarias por tratamiento antibiótico rápido de ataques bacterianos agudos, tratamiento agresivo de lesiones cutáneas, incluyendo las causadas por candida y otros hongos, y fisioterapia.[34] El tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias ha sido identificado como una modalidad de tratamiento crítico para empeorar el linfedema y la elefantiasis. El drenaje de hidrocele sin cirugía correctiva, si bien proporciona alivio, suele asociarse con la reacumulación de líquido.[60] Para ciertas áreas afectadas (por ejemplo, el escroto) intervenciones quirúrgicas correctivas pueden ser necesarias.[61] Se han desarrollado técnicas quirúrgicas que pueden aliviar los hidroceles y mejorar en gran medida la morbilidad asociada con la morbilidad escrotal y otra asociada con infecciones filarias.[62]

## Prevención y control

La microfilaremia manifiesta se detecta por primera vez en niños de 5 a 10 años de edad que viven en regiones endémicas.[6] La inmunidad transplacentaria y la lactancia materna pueden limitar la intensidad de la infección en individuos más jóvenes. La prevalencia de infección microscópicamente confirmada aumenta gradualmente hasta la edad de 30-40 años.

La frecuencia de exposición a las larvas de la tercera etapa por vectores es el determinante más importante en la prevalencia de la filariasis en la comunidad.[63] La prevención depende del control de los mosquitos vectores, que, lamentablemente, ha tenido un éxito limitado porque los mosquitos desarrollan resistencia a los insecticidas. Las redes de mosquiteros tratados con insecticidas han sido eficaces para reducir la transmisión en áreas donde los mosquitos anofelinos transmiten la enfermedad.[64] La urbanización de vastas áreas de Asia tropical ha dado como resultado un aumento concomitante en la prevalencia de las variedades de filariasis de *W. bancrofti y B. malayi*, traídas por mosquitos que se reproducen en hábitats no silvestres.

En 1997, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una resolución en la que instaba a sus estados miembros a emprender un programa de eliminación mundial de la FL. La estrategia principal para la eliminación de la FL se basa en dos principios: 1) interrumpir la transmisión de la infección y 2) aliviar y prevenir el sufrimiento y la discapacidad causados por la FL. Para interrumpir la transmisión, es esencial reducir los niveles de microfilarias en la sangre por un período sostenible. Para la mayoría de los países, los fármacos recomendados son DEC (6 mg/kg) y albendazol (400 mg).[65,66] El objetivo de este enfoque es proporcionar un tratamiento anual con esta combinación de fármacos, aunque en algunos países se utiliza sal enriquecida con DEC.

Sin embargo, en muchas partes del África

subsahariana (en Yemen también) donde hay superposición epidemiológica con la oncocercosis, las toxicidades causadas por DEC en personas con estas condiciones requieren la sustitución de ivermectina (200 mcg/kg). Estas poblaciones recibirían ivermectina o albendazol.[64,66] Se recomienda actualmente un período de 5 años de tratamientos anuales. Hasta la fecha, el número de eventos adversos graves de la quimioterapia de control en masa de FL ha sido notablemente bajo. En algunas áreas, se usa un régimen de tratamiento diario compuesto por sal enriquecida con DEC. Un programa mundial para eliminar la FL (GPELF) en colaboración con la OMS está liderando estos esfuerzos.

Para aliviar el sufrimiento y disminuir la discapacidad causada por la FL, la principal estrategia ha sido disminuir las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias de los miembros afectados y genitales. Esto incluye higiene local meticulosa, uso juicioso de antibióticos, fisioterapia y educación para la salud.

References


1. Knopp, S.; Steinmann, P.; Hatz, C.; Keiser, J.; Utzinger, J., Nematode infections: filariases. *Infect Dis Clin North Am* **2012,** *26* (2), 359-81.
2. Nelson, G. S., Current concepts in parasitology. Filariasis. *The New England journal of medicine* **1979,** *300* (20), 1136-9.
3. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report for 2012. *Wkly Epidemiol Rec* **2013,** *88* (37), 389-99.
4. Global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Wkly Epidemiol Rec* **2010,** *85* (38), 365-72.
5. Taylor, M. J.; Hoerauf, A.; Bockarie, M., Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet* **2010,** *376* (9747), 1175-85.
6. Nanduri, J.; Kazura, J. W., Clinical and laboratory aspects of filariasis. *Clinical microbiology reviews* **1989,** *2* (1), 39-50.
7. Baird, J. K.; Alpert, L. I.; Friedman, R.; Schraft, W. C.; Connor, D. H., North American brugian filariasis: report of nine infections of humans. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1986,** *35* (6), 1205-9.
8. Molyneux, D. H.; Bradley, M.; Hoerauf, A.; Kyelem, D.; Taylor, M. J., Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends in parasitology* **2003,** *19* (11), 516-22.
9. Molyneux, D. H.; Zagaria, N., Lymphatic filariasis elimination: progress in global programme development. *Ann Trop Med Parasitol 96 Suppl 2* **2003**, S15-40.
10. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.
11. Hotez, P. J.; Remme, J. H. F.; Buss, P.; Alleyne, G.; Morel, C.; Breman, J. G., Combating tropical infectious diseases: report of the Disease Control Priorities in Developing Countries Project. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2004,** *38* (6), 871-8.
12. Demarquay, M., Note sur une tumeur des bourses contenant un liquide laiteux (galactocele de Vidal) et refermant des petits etres vermiformes que l'on peut considerer comme des helminths hematoides a l'etat d'embryon. Gaz Med Pans. **1863,** *18*, 665-667.
13. Wucherer, O. E., Sobre a molestia vulgarmente denominada oppilacao ou cancaco. *Gaz. Med. Bahia* **1866,** *1*, 27-29, 39-41, 52-54, 63-64.
14. Lewis, T. R., On a haematozoon inhabiting human blood, its relation to chyluria and other diseases. *8th Annual Report of the Sanitary Commission Government of India. Sanitary Commission Government of India, Calcutta.* **1872**, 241-266.
15. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
16. Cobbold, T. S., Discovery of the adult representative of microscopic filariae. *Lancet* **1877,** *2* 70-71.
17. Lewis, T., Filaria sanguinis hominis (mature form), found in a bloodclot in naevoid elephantiasis of the scrotum. *Lancet* **1877,** *2*, 453-455.
18. Manson, P., Further Observations on Filaria sanguinis hominis. *Medical Reports, China Imperial Maritime Customs Shanghai no 14 pp* **1878**, 1-26.
19. Gwadz, R. W.; Chernin, E., Oral transmission of Brugia pahangi to Jirds (Meriones unguiculatus). *Nature* **1972,** *239* (5374), 524-5.
20. Hawking, F.; Marques, R. J., Control of Bancroftian filariasis by cooking salt medicated with

diethylcarbamazine. *Bull World Health Organ* **1967,** *37* (3), 405-14.
21. Hawking, F., A review of progress in the chemotherapy and control of filariasis since 1955. *Bull World Health Organ* **1962,** *27*, 555-68.
22. Hawking, F.; Pattanayak, S.; Sharma, H. L., The periodicity of microfilariae. XI. The effect of body temperature and other stimuli upon the cycles of Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, B. ceylonensis and Dirofilaria repens. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1966,** *60* (4), 497-513.
23. Carme, B.; Laigret, J., Longevity of Wuchereria bancrofti var. pacifica and mosquito infection acquired from a patient with low level parasitemia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1979,** *28* (1), 53-5.
24. Ottesen, E. A., The Wellcome Trust Lecture. Infection and disease in lymphatic filariasis: an immunological perspective. *Parasitology* **1992,** *104 Suppl*, S71-9.
25. King, C. L.; Kumaraswami, V.; Poindexter, R. W.; Kumari, S.; Jayaraman, K.; Alling, D. W.; Ottesen, E. A.; Nutman, T. B., Immunologic tolerance in lymphatic filariasis. Diminished parasite-specific T and B lymphocyte precursor frequency in the microfilaremic state. *J Clin Invest* **1992,** *89* (5), 1403-10.
26. Liu, L. X.; Buhlmann, J. E.; Weller, P. F., Release of prostaglandin E2 by microfilariae of Wuchereria bancrofti and Brugia malayi. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *46* (5), 520-3.
27. Zamanian, M.; Fraser, L. M.; Agbedanu, P. N.; Harischandra, H.; Moorhead, A. R.; Day, T. A.; Bartholomay, L. C.; Kimber, M. J., Release of Small RNA-containing Exosome-like Vesicles from the Human Filarial Parasite Brugia malayi. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (9), e0004069.
28. Hussein, O.; El Setouhy, M.; Ahmed, E. S.; Kandil, A. M.; Ramzy, R. M.; Helmy, H.; Weil, G. J., Duplex Doppler sonographic assessment of the effects of diethylcarbamazine and albendazole therapy on adult filarial worms and adjacent host tissues in Bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg* **2004,** *71* (4), 471-7.
29. Dissanayake, S., In Wuchereria bancrofti filariasis, asymptomatic microfilaraemia does not progress to amicrofilaraemic lymphatic disease. *Int J Epidemiol* **2001,** *30* (2), 394-9.
30. Almeida, A. B.; de Silva, M. C. M.; J., The presence or absence of active infection, not clinical status, is most closely associated with cytokine responses in lymphatic filariasis. *Dis 1453* **1996,** *173*.
31. Piessens, W. F.; McGreevy, P. B.; Piessens, P. W.; McGreevy, M.; Koiman, I.; Saroso, J. S.; Dennis, D. T., Immune responses in human infections with Brugia malayi: specific cellular unresponsiveness to filarial antigens. *The Journal of clinical investigation* **1980,** *65* (1), 172-9.
32. Lammie, P. J.; Cuenco, K. T.; Punkosdy, G. A., The pathogenesis of filarial lymphedema: is it the worm or is it the host? *Ann N Y Acad Sci* **2002,** *979*, 131-42; discussion 188-96.
33. Choi, E. H.; Nutman, T. B.; Chanock, S. J., Genetic variation in immune function and susceptibility to human filariasis. *Expert Rev Mol Diagn* **2003,** *3* (3), 367-74.
34. Taylor, M. J., A new insight into the pathogenesis of filarial disease. *Current molecular medicine* **2002,** *2* (3), 299-302.
35. Taylor, M. J., Wolbachia in the inflammatory pathogenesis of human filariasis. *Ann N Y Acad Sci* **2003,** *990*, 444-9.
36. Tamarozzi, F.; Wright, H. L.; Johnston, K. L.; Edwards, S. W.; Turner, J. D.; Taylor, M. J., Human filarial Wolbachia lipopeptide directly activates human neutrophils in vitro. *Parasite Immunol* **2014,** *36* (10), 494-502.
37. Turner, J. D.; Langley, R. S.; Johnston, K. L.; Gentil, K.; Ford, L.; Wu, B.; Graham, M.; Sharpley, F.; Slatko, B.; Pearlman, E.; Taylor, M. J., Wolbachia lipoprotein stimulates innate and adaptive immunity through Toll-like receptors 2 and 6 to induce disease manifestations of filariasis. *J Biol Chem* **2009,** *284* (33), 22364-78.
38. Freedman, D. O.; de Almeida Filho, P. J.; Besh, S.; Maia e Silva, M. C.; Braga, C.; Maciel, A., Lymphoscintigraphic analysis of lymphatic abnormalities in symptomatic and asymptomatic human filariasis. *The Journal of infectious diseases* **1994,** *170* (4), 927-33.
39. Addiss, D. G.; Dreyer, G.; Nutman, T. B., Treatment of lymphatic filariasis. Vol. 2000, p 151-199.
40. Pani, S. P.; Yuvaraj, J.; Vanamail, P.; Dhanda, V.; Michael, E.; Grenfell, B. T.; Bundy, D. A., Episodic adenolymphangitis and lymphoedema in patients with bancroftian filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1995,** *89* (1), 72-4.
41. Huntington, R. W.; Fogel, R. H.; Eichold, S.; Dickson, J. G., Filariasis Among American Troops in a South Pacific Island Group. *Yale J Biol Med* **1944,** *16* (5), 529-538 1.
42. Ottesen, E. A.; Nutman, T. B., Tropical pulmonary eosinophilia. *Annual review of medicine* **1992,** *43*, 417-24.
43. El-Moamly, A. A.; El-Sweify, M. A.; Hafez, M. A., Using the AD12-ICT rapid-format test to detect Wuchereria bancrofti circulating antigens in comparison to Og4C3-ELISA and nucleopore membrane filtration and microscopy techniques. *Parasitol Res* **2012,** *111* (3), 1379-83.
44. Rocha, A.; Braga, C.; Belem, M.; Carrera, A.; Aguiar-Santos, A.; Oliveira, P.; Texeira, M. J.; Furtado,

A., Comparison of tests for the detection of circulating filarial antigen (Og4C3-ELISA and AD12-ICT) and ultrasound in diagnosis of lymphatic filariasis in individuals with microfilariae. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2009,** *104* (4), 621-5.
45. Wattal, S.; Dhariwal, A. C.; Ralhan, P. K.; Tripathi, V. C.; Regu, K.; Kamal, S.; Lal, S., Evaluation of Og4C3 antigen ELISA as a tool for detection of bancroftian filariasis under lymphatic filariasis elimination programme. *J Commun Dis* **2007,** *39* (2), 75-84.
46. Cunningham, J.; Hasker, E.; Das, P.; El Safi, S.; Goto, H.; Mondal, D.; Mbuchi, M.; Mukhtar, M.; Rabello, A.; Rijal, S.; Sundar, S.; Wasunna, M.; Adams, E.; Menten, J.; Peeling, R.; Boelaert, M.; Network, W. T. V. L. L., A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* **2012,** *55* (10), 1312-9.
47. Well, G. J.; Jam, D. C.; Santhanam, S.; J., A monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for detecting parasite antigenemia in Bancroftian filariasis. *Dis* **1987,** *156*, 350-355.
48. Wijegunawardana, A. D.; Gunawardane, N. S.; Hapuarachchi, C.; Manamperi, A.; Gunawardena, K.; Abeyewickrama, W.; Latif, B., Evaluation of PCR-ELISA as a tool for monitoring transmission of Wuchereria bancrofti in District of Gampaha, Sri Lanka. *Asian Pac J Trop Biomed* **2013,** *3* (5), 381-7.
49. Steel, C.; Golden, A.; Kubofcik, J.; LaRue, N.; de Los Santos, T.; Domingo, G. J.; Nutman, T. B., Rapid Wuchereria bancrofti-specific antigen Wb123-based IgG4 immunoassays as tools for surveillance following mass drug administration programs on lymphatic filariasis. *Clin Vaccine Immunol* **2013,** *20* (8), 1155-61.
50. Steel, C.; Kubofcik, J.; Ottesen, E. A.; Nutman, T. B., Antibody to the filarial antigen Wb123 reflects reduced transmission and decreased exposure in children born following single mass drug administration (MDA). *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (12), e1940.
51. Kubofcik, J.; Fink, D. L.; Nutman, T. B., Identification of Wb123 as an early and specific marker of Wuchereria bancrofti infection. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (12), e1930.
52. Mand, S.; Marfo-Debrekyei, Y.; Dittrich, M.; Fischer, K.; Adjei, O.; Hoerauf, A., Animated documentation of the filaria dance sign (FDS) in bancroftian filariasis. *Filaria J* **2003,** *2* (1), 3.
53. Moore, T. A.; Reynolds, J. C.; Kenney, R. T.; Johnston, W.; Nutman, T. B., Diethylcarbamazine-induced reversal of early lymphatic dysfunction in a patient with bancroftian filariasis: assessment with use of lymphoscintigraphy. *Clin Infect Dis* **1996,** *23* (5), 1007-11.
54. Bhalla, D.; Dumas, M.; Preux, P. M., Neurological manifestations of filarial infections. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 235-42.
55. Kazura, J. W.; Guerrant, R. L.; Walker, D. H.; Weller, P. F., Filariasis. In: Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens, & Practice, Volume 2 ( eds). Churchill Livingstone, pp. **1999**, 852-60.
56. Mand, S.; Debrah, A. Y.; Klarmann, U.; Batsa, L.; Marfo-Debrekyei, Y.; Kwarteng, A.; Specht, S.; Belda-Domene, A.; Fimmers, R.; Taylor, M.; Adjei, O.; Hoerauf, A., Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **2012,** *55* (5), 621-30.
57. Mand, S.; Pfarr, K.; Sahoo, P. K.; Satapathy, A. K.; Specht, S.; Klarmann, U.; Debrah, A. Y.; Ravindran, B.; Hoerauf, A., Macrofilaricidal activity and amelioration of lymphatic pathology in bancroftian filariasis after 3 weeks of doxycycline followed by single-dose diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* **2009,** *81* (4), 702-11.
58. Taylor, M. J.; Hoerauf, A., A new approach to the treatment of filariasis. *Current opinion in infectious diseases* **2001,** *14* (6), 727-31.
59. Dembele, B.; Coulibaly, Y. I.; Dolo, H.; Konate, S.; Coulibaly, S. Y.; Sanogo, D.; Soumaoro, L.; Coulibaly, M. E.; Doumbia, S. S.; Diallo, A. A.; Traore, S. F.; Diaman Keita, A.; Fay, M. P.; Nutman, T. B.; Klion, A. D., Use of high-dose, twice-yearly albendazole and ivermectin to suppress Wuchereria bancrofti microfilarial levels. *Clin Infect Dis* **2010,** *51* (11), 1229-35.
60. Freeman, C. D.; Klutman, N. E.; Lamp, K. C., Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* **1997,** *54* (5), 679-708.
61. Capuano, G. P.; Capuano, C., Surgical management of morbidity due to lymphatic filariasis: the usefulness of a standardized international clinical classification of hydroceles. *Trop Biomed* **2012,** *29* (1), 24-38.
62. Addiss, D. G.; Brady, M. A., Morbidity management in the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: a review of the scientific literature. *Filaria J* **2007,** *6*, 2.
63. Piessens, W. F.; Partono, F., Host-vector-parasite relationships in human filariasis. *Semin Infect Dis* **1980,** *3* 131-152.
64. Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. *Wkly Epidemiol Rec* **2006,** *81* (22), 221-32.
65. Kazura, J.; Greenberg, J.; Perry, R.; Weil, G.; Day, K.; Alpers, M., Comparison of single-dose diethylcarbamazine and ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in Papua New Guinea. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1993,** *49* (6), 804-11.
66. Sabesan, S., Albendazole for mass drug administration to eliminate lymphatic filariasis. *Lancet Infect Dis* **2006,** *6* (11), 684-5.

## 23. *Onchocerca volvulus*
(Leuckart 1893)

### Introducción

*Onchocerca volvulus* es un parásito de nemátodo filarial transmitido por vectores. El gusano adulto vive en los tejidos subcutáneos. Sus descendientes, microfilarias, migran e inducen lesiones a una variedad de sitios anatómicos contiguos con ese tejido. No hay huéspedes reservorios para *Onchocerca volvulus*, las especies habituales responsables de la enfermedad humana.[1] La mosca negra, *Simulium spp*., es el vector de *O. volvulus*. Este parásito filarial se produce principalmente en África Occidental y Central, con la excepción de focos en Yemen en el Medio Oriente, mientras que en América esta enfermedad se está eliminando rápidamente con la excepción de focos entre las poblaciones indígenas que viven en la frontera entre Brasil y Venezuela. La oncocercosis solía ser la principal causa de ceguera en el África subsahariana, afectando a más del 50% de los habitantes de las ciudades y aldeas de las zonas endémicas.[2] La ceguera de los ríos es ahora la segunda causa infecciosa de ceguera en el mundo con aproximadamente medio millón de personas ciegas debido al *Onchocerca volvulus*.[3] La enfermedad también causa una dermatitis desfigurante (enfermedad de la piel Oncocercia) que en un momento fue la segunda, después de la polio, como causa de discapacidad a largo plazo en las zonas endémicas. El *O. volvulus* era tan frecuente que la gente no podía vivir en muchos lugares a lo largo de las riberas.

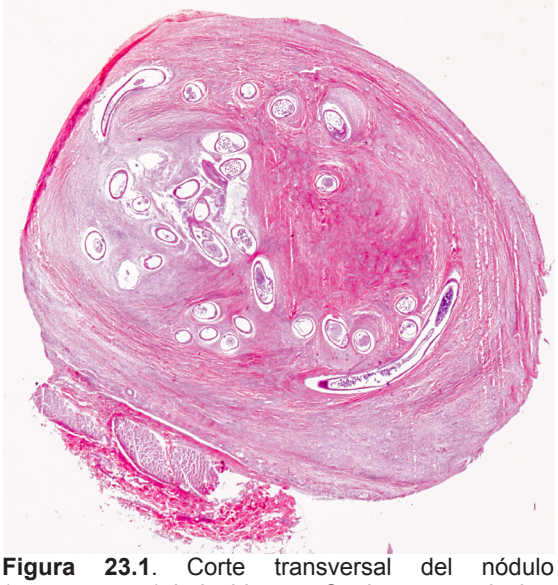
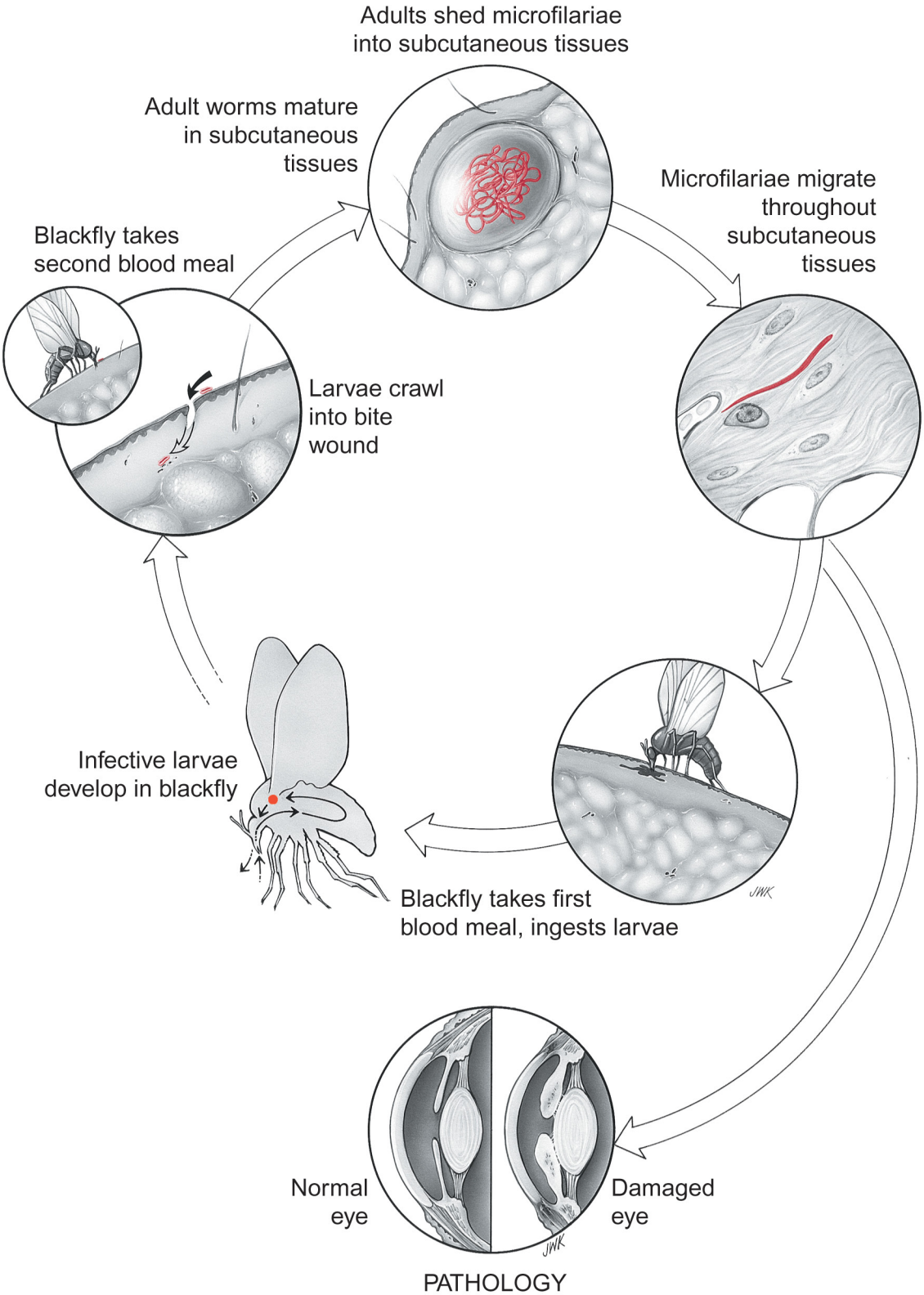


**Figura 23.1**. Corte transversal del nódulo (oncocercoma) inducido por *Onchocerca volvulus*. Numerosas secciones de gusanos adultos se ven. 2,5 cm en diámetro

El control de los vectores, junto con un programa de donación y administración de la droga ivermectin de laboratorios Merck (Mectizan) han dado lugar a reducciones dramáticas en la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad. Por ejemplo, entre 1974 y 2002, el Onchocerciasis Control Program (OCP) detuvo la transmisión en 11 países de África Occidental (Benin, Burkina Faso, Costa de Marfil, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Malí, Níger, Senegal, Sierra Leona y Togo), y evitó unos 600.000 casos de ceguera. Se ha estimado que además, 18 millones de niños nacidos en la zona del OCP están ahora libres del riesgo de ceguera de los ríos y que aproximadamente 25 millones de hectáreas han quedado libres de la enfermedad.

Las estimaciones actuales indican que aproximadamente 17 millones de personas siguen infectadas en todo el mundo, con un 99 por ciento o más viviendo en el África subsahariana. Desde 1995, una iniciativa africana, el African Programme for Onchocerciasis Control (APOC), una asociación bajo el liderazgo del Banco Mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) (FAO) de las Naciones Unidas ha coordinado el tratamiento masivo anual con la ivermectina en 19 países y ha tenido un impacto muy efectivo en el control de esta enfermedad (véase la dedicación del libro).[6] Esta organización se ha basado en los éxitos anteriores de la OCP, y hay optimismo que la oncocercosis podría ser eliminada en las próximas décadas. La APOC tiene como

# *Onchocerca volvulus*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

objetivo extender su alcance a todos los 19 países endémicos de África Central y Oriental (Angola, Burundi, Camerún, República Centroafricana, Chad, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Gabón, Kenya, Liberia, Malawi, Mozambique, Nigeria, Ruanda, Sudán, Tanzania y Uganda).[5,6] De manera similar, el Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA) está trabajando para eliminar la ceguera de los ríos en América Central y en América del Sur. Actualmente, gracias en gran parte a los esfuerzos de la OEPA, la transmisión activa se limita a dos focos en Venezuela y Brasil.[7] La eliminación de esta enfermedad está tan cerca de ser lograda que la Organización Mundial de la Salud ha publicado recientemente pautas para cuándo detener los programas de tratamiento masivo y para verificar la eliminación del parásito de una región geográfica determinada.[8]

## Información histórica

En 1874, John O'Neill, un cirujano naval irlandés, descubrió microfilarias en biopsias cutáneas de individuos en Ghana.[9] El crédito para la primera descripción de *Onchocerca volvulus* se le da a Rudolf Leuckart quien relató su descubrimiento del parásito a Patrick Manson, quien, a su vez, publicó la descripción completa en 1893, dando a Leuckart completo crédito.[10] La oncocercosis en América Latina no se informó hasta 1917, cuando Rodolfo Robles encontró la enfermedad ocular asociada con la presencia de nódulos en la frente de un niño pequeño.[11] Diseccionó el nódulo y descubrió que contenía los gusanos adultos. Más tarde Robles describió la anatomía del gusano, la patología de la enfermedad y la epidemiología de la infección. Además, sospechaba que la mosca negra era el vector, lo que luego fue probado por Donald Blacklock en 1927.[12]

## Ciclo de vida

Las hembras adultas miden de 20 a 80 cm de largo y 0,3 cm de ancho, mientras que el macho mide de 3 a 5 cm de largo. Ambos sexos se entrelazan unos con otros, localizándose en nódulos fibrosos subcutáneos, oncocercomas (Fig. 23.1), que varían en tamaño dependiendo del número de gusanos adultos que contengan. Los gusanos machos son capaces de migrar entre nódulos para fertilizar a diferentes hembras, probablemente en respuesta a los quimioatractores liberados por lombrices hembras.[13] Algunos nódulos son tan pequeños que no pueden ser palpados.[14] Las microfilarias se producen dentro de los nódulos y dejan estos sitios para migrar a través de los tejidos subcutáneos (Figuras 23.2, 23.3). Sólo las moscas negras hembras (Fig. 38.5) adquieren las larvas mientras toman una ingesta de sangre ya que los machos no se alimentan de sangre. La mosca negra inyecta anticoagulantes preparando una ingesta de sangre donde ingiere sangre y microfilarias.[15] Los gusanos inmaduros penetran en el hemocele del insecto y en los haces de fibras musculares de vuelo en el tórax. Después de 6-8 días de desarrollo, durante el cual las larvas mutan dos veces, las larvas L3 ahora infecciosas

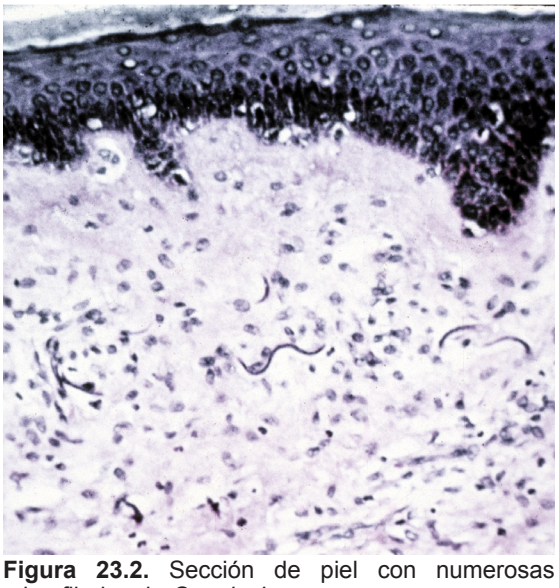


**Figura 23.2.** Sección de piel con numerosas microfilarias de *O. volvulus*.

**Figura 23.3.** Mayor magnificación de una microfilaria de *O. volvulus* en la piel. 310 μm x 7 μm.

dejan los músculos, entran en la cavidad de la trompa y se depositan sobre la piel cuando la mosca pica. Las larvas entran en la herida de la picadura después que la mosca retira sus partes bucales mordedoras. Los parásitos inmaduros invaden los tejidos subcutáneos con la ayuda de una proteasa y se instalan allí.[16] Después de completar su desarrollo, se aparean. Hay un período prepatente de 10-12 meses después de la infección inicial antes que las hembras comienzan a reproducir microfilarias. Los adultos producen cientos o miles de microfilarias durante su vida útil de 8-10 años (unos 700 microfilarias por día). El crecimiento y la muda de los gusanos en los tejidos subcutáneos induce la formación de los nódulos de brous y también induce una respuesta angiogénica, dando lugar a la producción de una red de vasos, cuya función es presumiblemente proporcionar nutrientes a los parásitos y llevarse los desechos metabólicos.[17,18] Una respuesta angiogénica similar es inducida por el complejo célula enfermera-parásito del *Trichinella spiralis*.[19]

## Patogenia Celular y Molecular

Las larvas de Onchocerca migran a través de los tejidos con la ayuda de macromoléculas que promueven la degradación de los tejidos, la angiogénesis y la proteolisis mediada por la plasmina.[16,18,20] El *O. volvulus* tiene impresionantes propiedades inmunomoduladoras, con la capacidad de sesgar las respuestas del huésped a un patrón de tipo Th2. Mediante este mecanismo, se suprime la inmunidad de tipo Th1 mediada por células huésped que conduce a respuestas deterioradas a las pruebas cutáneas PPD para tuberculosis, tétano y otras vacunas, y aumenta la susceptibilidad a infecciones intercurrentes con lepra lepromatosa.[21,23] Se cree que la degradación de la respuesta inmune del huésped es inducida por productos secretores excretores de *O. volvulus*, tales como glutationa transferasa 3 secretora de clase omega (OvGST).[24]

El grado de patogénesis varía directamente con la intensidad de la infección y el grado de respuesta del huésped a los gusanos adultos que mueren y a las microlarias y sus secreciones. Se cree que la liberación de antígenos derivados de la bacteria wolbachia endosimbiótica sobre la muerte de las larvas desempeña un papel esencial en el desencadenamiento de la destrucción causada por las células inmunes innatas del huésped.[25,26] Las microlariae muertas inducen reacciones amáticas que se vuelven más agudas cuando la infección persiste; este punto es importante cuando se trata de la terapia. Las lesiones, que afectan principalmente a la piel y a los ojos, se producen como consecuencia de la inmunidad mediada por células a los antígenos del parásito. La magnitud de la respuesta inmunopatológica influye significativamente en la gravedad de la oncodermatitis clínica.[27,28] Los mastocitos del huésped juegan un papel importante en este fenómeno.[28]

Las lesiones oculares mayores ocurren en la córnea al producir una queratitis.[29] En este caso, la queratitis es el resultado de una acumulación de opacidades puntiformes en la córnea, que se origina en el daño mediado por el sistema inmunológico resultante de la reacción a las microalgas en el ojo. Este es un proceso dependiente de Th2 con una fuerte dependencia de la IL-4 del huésped, así como el reclutamiento de neutrófilos en el estroma corneal.[29,30] Aunque la patología del estroma corneal parece originarse como respuesta tanto a la wolbachia como a los antígenos microfiliaras, las reacciones de la piel parecen

ser principalmente, si no excluyente, debido a los antígenos lares.[31] En la piel, esto produce prurito y angioedema.

La patogénesis de la oncocercosis depende del número de gusanos que infectan a un individuo, así como de ciertos factores del huésped. Los polimorfismos en el gen FcyRIIa que afectan las afinidades de unión de las subclases de inmunoglobulina se han correlacionado con los resultados clínicos.[27] Los estudios de asociación a nivel genómico han detectado variantes genéticas asociadas con la enfermedad.[32] La respuesta hiperreactiva que desencadena la manifestación cutánea conocida como *sowda* se ha relacionado con variantes del gen IL-13 que conduce a niveles elevados de IgE y respuestas inmunes excesivas.[33]

Los nódulos subcutáneos, el otro signo distintivo de la oncocercosis clínica, varían en tamaño desde el apenas discernible hasta uno de aproximadamente 5 cm de diámetro. Los nódulos se desarrollan durante un período de 18 meses dependiendo del número de gusanos adultos en cada uno. El número de nódulos también varía, desde ocasionelmente uno hasta varios cientos, ocupando grandes áreas de tejido subcutáneo. En este último caso, las moscas negras que pican tales individuos pueden en realidad expirar debido a la naturaleza aplastante de la infección en sus músculos de vuelo en el ala. Las áreas en las que convergen linfáticos periféricos (por ejemplo, occipucio, áreas suboccipitales, espacios intercostales, axila y crestas ilíacas) tienen la mayor predilección por los nódulos. Las regiones del cuerpo más afectadas varían de acuerdo a los lugares geográficos. En África, los nódulos predominan en la parte inferior del cuerpo, mientras que en América Central tienden a encontrarse más a menudo en las porciones superiores del cuerpo. Esta diferencia se relaciona con los hábitos de picado de los insectos vectoriales y con los estilos de vestimenta usados por los habitantes de cada área endémica.

El *O. volvulus,* como *Wuchereria bancrofti*, contiene simbiontes bacterianos del género Wolbachia. Se cree que los simbiontes de la wolbachia son esenciales para la fertilidad de los nemátodos y se transmiten transovariarmente a la siguiente generación de gusanos, en una forma de manera similar a las mitocondrias.[35] El Wolbachia también contiene productos de tipo endotoxina que son proinflamatorios. Esto ha llevado a la hipótesis que los simbiontes bacterianos contribuyen significativamente a la patología de la piel y del ojo de los pacientes infectados por *O. volvulus*.[34,35]

## Enfermedad Clínica

La oncocercosis clínica incluye dermatitis, lesiones oculares, oncocercomas y enfermedad sistémica.

### Oncodermatitis

Las principales manifestaciones cutáneas de la oncocercosis son papular (aguda y crónica), liquenificada (*sowda*), atrofia (colgante de la ingle) y despigmentación (piel de leopardo).[36,38] La infección leve (menos de cinco nódulos por individuo infectado) suele ser asintomática. En contraste, la infección de moderada a grave (diez o más nódulos, con muchos en la región de cabeza y cuello) produce síntomas correspondientemente más graves y más numerosos. En la oncodermatitis papular aguda hay pápulas, vesículas y pústulas pruriginosas principalmente en las nalgas y los hombros.[39] En la pápula crónica las pápulas son ligeramente más grandes y simétricamente distribuidas en estas mismas áreas pero también pueden involucrar la cintura y mostrar hiperpigmentación. Las manifestaciones cutáneas liquenificadas tienden a estar geográficamente limitadas a áreas como Sudán y Yemen y se denominan por el color oscuro de las placas de la palabra árabe pora oscuridad.[40,41] Ha habido descripciones raras de esto ocurriendo fuera de estos confines

geográficos incluyendo casos en el Nuevo Mundo.[42,43] La atrofia de la piel puede desarrollarse a partir de la pérdida de elasticidad de la piel y la piel puede asumir la apariencia de papel tisú en áreas alrededor de la cintura, las nalgas y las piernas superiores.[36,37] La ingle colgante puede asociarse con intenso prurito y el desarrollo de hernias.[44,45] La piel de leopardo es una manifestación con hipopigmentación dérmica que ha ganado cierta atención como medio de baja tecnología para diagnosticar rápidamente la endemicidad de la oncocercosis, pero tiende a desarrollarse sólo en individuos mayores.[4,46,47] Ocasionalmente, el prurito de la oncodermatitis es intenso e incapacitante. Se alega que los suicidios ocasionales son el resultado de las molestias extremas asociadas con ella.[2] Una manifestación reportada en niños centroamericanos que están infectados implica lesiones faciales de color rojizo, llamadas erisipelas de la costa.[48]

**Linfadenopatía**

La afectación ganglionar en África se encuentra generalmente en los ganglios inguinales y femorales, mientras que en los trópicos americanos se ubica en la cabeza y cuello.

**Lesiones oculares**

Las manifestaciones oculares de la oncocercosis incluyen queratitis (puntiforme y esclerosante), iritis, uveítis, atrofia óptica, neuritis óptica, cataratas y coriorretinitis, siendo la ceguera corneal la principal causa de ceguera.[49] Todas las partes del ojo están afectadas por infecciones crónicas a largo plazo. Inicialmente, puede haber conjuntivitis, con irritación, lagrimeo y fotofobia, una reacción análoga a la dermatitis en respuesta a microfilarias muertas. En general, las manifestaciones oculares parecen ser el resultado del daño causado por las células inmunitarias que son activadas por los antígenos de la microfilaria y la wolbachia endosimbiótica. La córnea inicialmente puede mostrar las lesiones puntiformes de la queratitis. El examen de la lámpara de hendidura revela microfilarias móviles o muertas en la conjuntiva. Una infección de larga data produce esclerosis y vascularización. La queratitis esclerosante de la córnea es la principal causa de ceguera debida a la oncocercosis y se desarrolla durante un período de 20 a 30 años.[49] La ceguera oncocercal alcanza su punto máximo entre los 30 y los 40 años de edad; cuando las personas son más necesarias para cuidar sus familias. Hay poca evidencia que sugiera que la queratitis esclerosante puede revertirse lo suficiente para restaurar la visión una vez que se ha desarrollado. La cámara anterior también está invadida, y las microfilarias se pueden ver con una lámpara de hendidura. Finalmente, puede haber iritis, iridociclitis y glaucoma secundario. La invasión del segmento posterior del ojo causa neuritis óptica y papilitis; La coroides y la retina también pueden estar involucrados, aunque no está claro si esto se debe a un efecto directo del parásito o una respuesta inmune debido al mimetismo molecular.

**Síndrome de Asentimiento**

En los últimos años ha surgido un nuevo trastorno neurológico conocido como síndrome de asentimiento entre los niños y adolescentes en edad escolar que viven en algunas zonas de oncocercosis endémica, especialmente en Uganda y países vecinos.[51] Aunque el síndrome de asentimiento no ha estado directamente relacionado con la oncocercosis, se ha observado una asociación epidemiológica. Los niños con síndrome de asentimiento exhiben periodos de convulsiones y falta de respuesta que comprenden múltiples asentimientos de cabeza y falta de capacidad de respuesta, así como discapacidades mentales a largo plazo. La etiología del síndrome de asentimiento está bajo investigación.

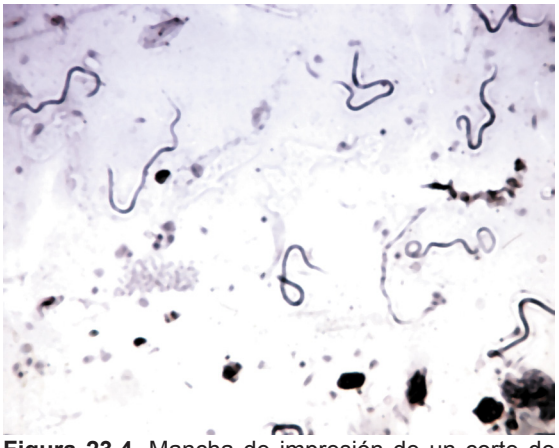


**Figura 23.4**. Mancha de impresión de un corte de piel de un paciente fuertemente infectado con *O. volvulus*. Las microfilarias se visualizaron con tinción de Giemsa.

## Diagnóstico

Debido a su distribución altamente focal, un itinerario de viaje es crítico para plantear una sospecha clínica de la oncocercosis. Un diagnóstico definitivo puede hacerse examinando una biopsia de piel. Esto implica la extracción sin sangre de una pieza de 2-5 mm2 de piel con un punzón corneoescleral, una pequeña aguja biselada o una hoja de afeitar desechable de un área donde se cree hay los más altos niveles de microfilaria. En África, el espécimen debe obtenerse de la parte inferior del cuerpo, y en América Central desde la parte superior. La piel debe ser limpiada con alcohol, elevada con una aguja, y cortada con un escalpelo. A continuación, una muestra preferiblemente exenta de sangre debe colocarse en solución salina fisiológica tibia y examinarse microscópicamente en busca de microfilarias móviles en los siguientes 10 minutos. Una muestra representativa de la piel puede ser pesada y el número de microfilarias por miligramo de tejido calculado como un índice de la intensidad de la infección. Además, la biopsia de piel se puede presionar contra un portaobjetos de microscopio seco y la impresión se tiñe con solución de Giemsa y se examina microscópicamente en búsqueda de microfilarias (Fig. 23.4). Cuando se realiza se recomienda que se tomen 6 cortes para aumentar la sensibilidad. Por desgracia, aunque la microscopía de corte cutáneo tiene una especificidad excelente que se aproxima al 100%, sólo es lo suficientemente sensible como para hacer el diagnóstico en menos de la mitad de los casos, incluso con múltiples recortes cutáneos.[53] Las secciones histológicas de un nódulo subcutáneo (Fig. 23.2, 23.3) pueden también revelan microfilarias. La sensibilidad de las biopsias de piel se mejoró por amplificación por PCR, pero este enfoque todavía requiere la recolección de muestras de tejidos cutáneos.[54,55] Se han desarrollado pruebas serológicas rápidas y altamente sensibles, pero no son de uso amplio y no pueden distinguir con fiabilidad entre la infección activa pasada y una actual en las zonas endémicas.[56] Tanto la orina como un ensayo de varilla medidora del antígeno lagrimal han sido desarrollados con altas sensibilidades, pero aún no están comercialmente disponibles. El Mazzotti Test es una prueba retadora provocada por una dosis de 50 mg de dietilcarbamazina (DEC). Dentro de las 3 horas posteriores al tratamiento, los pacientes con infección por *O. volvulus* desarrollarán prurito. En pacientes muy infectados, la reacción de Mazzotti puede ser grave y puede exacerbar la patología ocular en un paciente. Como alternativa, algunos médicos realizan un tipo de prueba de parche aplicando DEC a una pequeña región con el fin de provocar una reacción similar a la de Mazzotti.[57]

El ultrasonido se ha utilizado para visualizar gusanos adultos en nódulos, así como para monitorear su viabilidad después del inicio de la terapia.[58]

## Tratamiento

La ivermectina es la droga de elección para la oncocercosis. La ivermectina inhibe la liberación de microfilarias de la hembra y puede reducir los recuentos de microfilarias hasta un 90% en una semana.[59] Una dosis oral única de 150 mcg/kg administrada cada 6

meses puede retardar o revertir la progresión de las enfermedades oculares y cutáneas.[60] El fármaco está disponible a través del Mectizan® Donation Program establecido en 1988 por Merck & Co. Ivermectin no mata a los gusanos adultos encerrados en un nódulo. Por lo tanto, repetir la dosificación es necesario para suprimir la liberación de microfilarias durante toda la vida de 10-17 años de los gusanos adultos. En algunos pacientes se requiere una dosificación intervascular más frecuente para suprimir el prurito. La mayor toxicidad de la ivermectina no es generalmente a partir de la droga en sí, sino más bien de su capacidad para aumentar la carga de antígeno de los parásitos muertos y moribundos, lo que produce fiebre, angioedema y prurito. Estos síntomas generalmente ocurren dentro de las 24 horas del tratamiento. En los pacientes con infección por *Loa loa* concurrente, la ivermectina puede provocar reacciones graves, incluida la encefalopatía y, en consecuencia, es esencial evaluar a los pacientes en áreas endémicas de *Loa loa* para identificar la co-infección.[63] Este punto es especialmente crítico en áreas como África Occidental y Central, donde existe una superposición epidemiológica entre las dos helmintiasis. En América Latina, la extirpación quirúrgica de nódulos subcutáneos palpables ha conducido a la resolución exitosa de la infección en algunos casos.

El posible papel de los endosimbionas wolbachia en los procesos inflamatorios que causaron los cambios oculares y cutáneos en la infección por *O. volvulus*, así como su papel en la embriogénesis y la fertilidad del parásito, ha llevado a sugerir que los antibióticos podrían tener una actividad terapéutica para pacientes con oncocercosis.[64] Se demostró que la administración prolongada de doxiciclina (200 mg/día durante 4-6 semanas) interrumpía la embriogénesis de *O. volvulus*.[34]

## Prevención y Control

La distribución de *Onchocerca volvulus* sigue a la de los vectores dípteros. Las moscas negras se reproducen en aguas rápidas de corrientes montañosas en regiones de África y en Centro y Sur América, y tienen un rango de vuelo bastante grande. Así, la oncocercosis puede encontrarse a varios kilómetros del sitio de reproducción endémico más cercano. Debido a que gran parte del café del mundo se cultiva en laderas montañosas, la prevalencia de la oncocercosis entre los trabajadores en las plantaciones de café es alta. Con el aumento de la disponibilidad de ivermectina, la OCP se ha centrado cada vez más en el control de la utilización de este fármaco como agente de la quimioterapia de masas.[66]

En África, los esfuerzos para controlar la oncocercosis actualmente son llevados a cabo por APOC.[5] Crítico para el éxito de APOC es el Merck Mectizan Donation Program (MMDP), una de las primeras y más grandes asociaciones público-privadas dedicadas a una enfermedad desatendida. El MDP de Merck fue lanzado en 1987 cuando Roy Vagelos, entonces CEO de Merck hizo un anuncio histórico que su compañía donaría Mectizan® a cualquier persona que lo necesitara, mientras fuera necesario.[5,66] El MDP trabaja estrechamente con el Carter Center y la Task Force for Child Survival and Development, ambas organizaciones no gubernamentales con este fin, con sede en Atlanta,. Hasta la fecha, el MDP de Merck ha donado más de 300 millones de tratamientos por un valor superior a los US$450 millones.[5]

APOC trabaja con las organizaciones previamente involucradas en la OCP, así como con Merck, los gobiernos de 19 países en desarrollo, 27 países donantes, al menos 30 ONG y más de 80.000 comunidades rurales de África. Esto se logra coordinando con los ministerios y las ONG para entregar el Mectizan como parte de los sistemas nacionales de salud existentes de los países africanos

participantes. Para cumplir su misión, el APOC ha implementado un nuevo sistema de programas de tratamiento dirigido por la comunidad. Es probable que la visión de más de 500.000 personas se haya salvado hasta ahora. Además, se espera que los sistemas de salud basados en la comunidad creados por el APOC proporcionen un marco para intervenciones de salud adicionales en favor de los pobres, incluidas aquéllas que se dirigen a otras enfermedades mal atendidas como las helmintos transmitidas por el suelo, la esquistosomiasis y el tracoma.

El African Program for Onchocerciasis Control (APOC) y el Onchocerciasis Elimination Program for the Americas (OEPA) han tenido éxito en la coordinación de esfuerzos para reducir en gran medida la transmisión de este parásito en todo el mundo, con la colaboración del Carter Center el número de personas en riesgo de la oncocercosis continúa disminuyendo. El proyecto APOC ha llegado a su final y en la actualidad se esbozan planes para una nueva generación de programas de control posiblemente integrado con infecciones de helmintos intestinales, la esquistosomiasis, la filariasis linfática y el tracoma.

Como un enfoque complementario al control de la oncocercosis, se han realizado algunos esfuerzos para desarrollar vacunas recombinantes.[66,67] Este programa conocido como TOVA (The Onchocerciasis Vaccine for Africa) incluye el desarrollo de una vacuna que contiene dos antígenos Ov-103 y Ov-RAL-2, muestra resultados promisorios en animales de laboratorio.[68,71] El trabajo para crear una vacuna de onchocerca continúa con la esperanza que incluso si esta vacuna no es completamente protectora, impacte sustancialmente áreas endémicas al reducir las cargas microfilariales del huésped en niños y adolescentes.[70,72]

References


1. Otranto, D.; Dantas-Torres, F.; Cebeci, Z.; Yeniad, B.; Buyukbabani, N.; Boral, O. B.; Gustinelli, A.; Mounir, T.; Mutafchiev, Y.; Bain, O., Human ocular filariasis: further evidence on the zoonotic role of Onchocerca lupi. *Parasit Vectors* **2012,** *5*, 84.
2. Greene, B. M., Modern medicine versus an ancient scourge: progress toward control of onchocerciasis. *The Journal of infectious diseases* **1992,** *166* (1), 15-21.
3. Kapoor, U.; Sharma, V.; Chittoria, R. S., Onchocercoma in a United Nations Peacekeeper. *Med J Armed Forces India* **2015,** *71* (Suppl 1), S104-6.
4. Abanobi, O. C.; Edungbola, L. D.; Nwoke, B. E.; Mencias, B. S.; Nkwogu, F. U.; Njoku, A. J., Validity of leopard skin manifestation in community diagnosis of human onchocerciasis infection. *Appl Parasitol* **1994,** *35* (1), 8-11.
5. Levine, R.; Proven, S.; Case, H.; Washington, D. C., The What Works Working Group. *Millions in Global Onchocerciasis in SubSaharan Africa Center for Global Development pp* **2004,** *6* 57-64.
6. Coffeng, L. E.; Stolk, W. A.; Zoure, H. G.; Veerman, J. L.; Agblewonu, K. B.; Murdoch, M. E.; Noma, M.; Fobi, G.; Richardus, J. H.; Bundy, D. A.; Habbema, D.; de Vlas, S. J.; Amazigo, U. V., African Programme For Onchocerciasis Control 1995-2015: model-estimated health impact and cost. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (1), e2032.
7. Centers for Disease, C.; Prevention, Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas - 1993-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2013,** *62* (20), 405-8.
8. WHO, Guidelines for Stopping Mass Drug Administration and Verifying Elimination of Human Onchocerciasis: Criteria and Procedures. Geneva, 2016.
9. O'Neill, J., On the presence of a filaria in "crawcraw." *Lancet* **1875,** *1*, 265-266.
10. Manson, P.; Davidson, A. H., Filaria volvuloxus. 1893; Vol. 1016
11. Robles, R., Enfermidad nueva en Guatemala. *Juventud Med* **1917,** *17* 97-115.
12. Blacklock, D. B., The insect transmission of onchocerca volvulus (Leukart, 1893): The cause of worm nodules in man in Africa. *British medical journal* **1927,** *1* (3446), 129-33.
13. Schulz-Key, H.; Karam, M., Periodic reproduction of Onchocerca volvulus. *Parasitol Today* **1986,**

*2* (10), 284-6.
14. Duke, B. O., The population dynamics of Onchocerca volvulus in the human host. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)* **1993,** *44* (2), 61-8.
15. Burnham, G., Onchocerciasis. *Lancet* **1998,** *351* (9112), 1341-6.
16. Lackey, A.; James, E. R.; Sakanari, J. A.; McKerrow, J. H., Extracellular proteases of Onchocerca volvulus. *Exp Parasitol* **1993,** *68*, 176-185.
17. Tawe, W.; Pearlman, E.; Unnasch, T. R.; Lustigman, S., Angiogenic activity of Onchocerca volvulus recombinant proteins similar to vespid venom antigen 5. *Molecular and biochemical parasitology* **2000,** *109* (2), 91-9.
18. Higazi, T. B.; Pearlman, E.; Whikehart, D. R.; Unnasch, T. R., Angiogenic activity of an Onchocerca volvulus Ancylostoma secreted protein homologue. *Molecular and biochemical parasitology* **2003,** *129* (1), 61-8.
19. Capo, V.; Despommier, D. D.; Polvere, R. I.; J., Trichinella spiralis: vascular endothelial growth factor is up-regulated within the Nurse cell during early phase of its formation. **1998,** *84* 209-214.
20. Jolodar, A.; Fischer, P.; Bergmann, S.; Büttner, D. W.; Hammerschmidt, S.; Brattig, N. W., Molecular cloning of an alpha-enolase from the human filarial parasite Onchocerca volvulus that binds human plasminogen. *Biochimica et biophysica acta* **2003,** *1627* (2-3), 111-20.
21. Rougemont, A.; Boisson-Pontal, M. E.; Pontal, P. G.; Gridel, F.; Sangare, S., Tuberculin skin tests and B.C.G. vaccination in hyperendemic area of onchocerciasis. *Lancet (London, England)* **1977,** *1* (8006), 309.
22. Cooper, P. J.; Espinel, I.; Wieseman, M.; Paredes, W.; Espinel, M.; Guderian, R. H.; Nutman, T. B., Human onchocerciasis and tetanus vaccination: impact on the postvaccination antitetanus antibody response. *Infection and immunity* **1999,** *67* (11), 5951-7.
23. Prost, A.; Nebout, M.; Rougemont, A., Lepromatous leprosy and onchocerciasis. *British medical journal* **1979,** *1* (6163), 589-90.
24. Liebau, E.; Hoppner, J.; Muhlmeister, M.; Burmeister, C.; Luersen, K.; Perbandt, M.; Schmetz, C.; Buttner, D.; Brattig, N., The secretory omega-class glutathione transferase OvGST3 from the human pathogenic parasite Onchocerca volvulus. *FEBS J* **2008,** *275* (13), 3438-53.
25. Brattig, N. W., Pathogenesis and host responses in human onchocerciasis: impact of Onchocerca filariae and Wolbachia endobacteria. *Microbes Infect* **2004,** *6* (1), 113-28.
26. Hise, A. G.; Daehnel, K.; Gillette-Ferguson, I.; Cho, E.; McGarry, H. F.; Taylor, M. J.; Golenbock, D. T.; Fitzgerald, K. A.; Kazura, J. W.; Pearlman, E., Innate immune responses to endosymbiotic Wolbachia bacteria in Brugia malayi and Onchocerca volvulus are dependent on TLR2, TLR6, MyD88, and Mal, but not TLR4, TRIF, or TRAM. *J Immunol* **2007,** *178* (2), 1068-76.
27. Ali, M. M.; Baraka, O. Z.; AbdelRahman, S. I.; Sulaiman, S. M.; Williams, J. F.; Homeida, M. M.; Mackenzie, C. D., Immune responses directed against microfilariae correlate with severity of clinical onchodermatitis and treatment history. *The Journal of infectious diseases* **2003,** *187* (4), 714-7.
28. Cooper, P. J.; Schwartz, L. B.; Irani, A.-M.; Awadzi, K.; Guderian, R. H.; Nutman, T. B., Association of transient dermal mastocytosis and elevated plasma tryptase levels with development of adverse reactions after treatment of onchocerciasis with ivermectin. *The Journal of infectious diseases* **2002,** *186* (9), 1307-13.
29. Pearlman, E.; Lass, J. H.; Bardenstein, D. S.; Kopf, M.; Hazlett, F. E.; Diaconu, E.; Kazura, J. W., Interleukin 4 and T helper type 2 cells are required for development of experimental onchocercal keratitis (river blindness). *The Journal of experimental medicine* **1995,** *182* (4), 931-40.
30. Gentil, K.; Pearlman, E., Gamma interferon and interleukin-1 receptor 1 regulate neutrophil recruitment to the corneal stroma in a murine model of Onchocerca volvulus keratitis. *Infect Immun* **2009,** *77* (4), 1606-12.
31. Timmann, C.; Abraha, R. S.; Hamelmann, C.; Buttner, D. W.; Lepping, B.; Marfo, Y.; Brattig, N.; Horstmann, R. D., Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to Onchocerca volvulus. *Br J Dermatol* **2003,** *149* (4), 782-7.
32. Timmann, C.; van der Kamp, E.; Kleensang, A.; Konig, I. R.; Thye, T.; Buttner, D. W.;

Hamelmann, C.; Marfo, Y.; Vens, M.; Brattig, N.; Ziegler, A.; Horstmann, R. D., Human genetic resistance to Onchocerca volvulus: evidence for linkage to chromosome 2p from an autosome-wide scan. *J Infect Dis* **2008,** *198* (3), 427-33.
33. Hoerauf, A.; Kruse, S.; Brattig, N. W.; Heinzmann, A.; Mueller-Myhsok, B.; Deichmann, K. A., The variant Arg110Gln of human IL-13 is associated with an immunologically hyper-reactive form of onchocerciasis (sowda). *Microbes Infect* **2002,** *4* (1), 37-42.
34. Hoerauf, A.; Büttner, D. W.; Adjei, O.; Pearlman, E., Onchocerciasis. *BMJ (Clinical research ed.)* **2003,** *326* (7382), 207-10.
35. Keiser, P. B.; Reynolds, S. M.; Awadzi, K.; Ottesen, E. A.; Taylor, M. J.; Nutman, T. B., Bacterial endosymbionts of Onchocerca volvulus in the pathogenesis of posttreatment reactions. *The Journal of infectious diseases* **2002,** *185* (6), 805-11.
36. Bari, A. U., Clinical spectrum of onchodermatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* **2007,** *17* (8), 453-6.
37. Murdoch, M. E., Onchodermatitis. *Curr Opin Infect Dis* **2010,** *23* (2), 124-31.
38. Murdoch, M. E.; Hay, R. J.; Mackenzie, C. D.; Williams, J. F.; Ghalib, H. W.; Cousens, S.; Abiose, A.; Jones, B. R., A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Br J Dermatol* **1993,** *129* (3), 260-9.
39. Lazarov, A.; Amihai, B.; Sion-Vardy, N., Pruritus and chronic papular dermatitis in an Ethiopian man. Onchocerciasis (chronic papular onchodermatitis). *Arch Dermatol* **1997,** *133* (3),382-3,385-6.
40. Siddiqui, M. A.; al-Khawajah, M. M., The black disease of Arabia, Sowda-onchocerciasis. New findings. *Int J Dermatol* **1991,** *30* (2), 130-3.
41. Richard-Lenoble, D.; al Qubati, Y.; Toe, L.; Pisella, P. J.; Gaxotte, P.; al Kohlani, A., [Human onchocerciasis and "sowda" in the Republic of Yemen]. *Bull Acad Natl Med* **2001,** *185* (8), 1447-59; discussion 1459-61.
42. Somorin, A. O., Sowda onchocerciasis in Nigeria. *Cent Afr J Med* **1982,** *28* (10), 253-6.
43. Schwartz, D. A.; Brandling-Bennett, A. D.; Figueroa, H.; Connor, D. H.; Gibson, D. W., Sowda-type onchocerciasis in Guatemala. *Acta Trop* **1983,** *40* (4), 383-9.
44. Nelson, G. S., Hanging groin and hernia complications of onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1958,** *52* (3), 272-5.
45. Niamba, P.; Gaulier, A.; Taieb, A., Hanging groin and persistent pruritus in a patient from Burkina Faso. *Int J Dermatol* **2007,** *46* (5), 485-6.
46. Fuglsang, H., "Leopard skin" and onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1983,** *77* (6), 881.
47. Edungbola, L. D.; Alabi, T. O.; Oni, G. A.; Asaolu, S. O.; Ogunbanjo, B. O.; Parakoyi, B. D., 'Leopard skin' as a rapid diagnostic index for estimating the endemicity of African onchocerciasis. *Int J Epidemiol* **1987,** *16* (4), 590-4.
48. Goldman, L.; Figueroa Ortiz, L., Types of dermatitis in American onchocerciasis. *Arch Derm Syphilol* **1946,** *53*, 79-93.
49. Babalola, O. E., Ocular onchocerciasis: current management and future prospects. *Clin Ophthalmol* **2011,** *5*, 1479-91.
50. Thylefors, B., Ocular onchocerciasis. *Bull World Health Organ* **1978,** *56* (1), 63-73.
51. Colebunders, R.; Hendy, A.; Mokili, J. L.; Wamala, J. F.; Kaducu, J.; Kur, L.; Tepage, F.; Mandro, M.; Mucinya, G.; Mambandu, G.; Komba, M. Y.; Lumaliza, J. L.; van Oijen, M.; Laudisoit, A., Nodding syndrome and epilepsy in onchocerciasis endemic regions: comparing preliminary observations from South Sudan and the Democratic Republic of the Congo with data from Uganda. *BMC Res Notes* **2016,** *9* (1), 182.
52. Idro, R.; Opar, B.; Wamala, J.; Abbo, C.; Onzivua, S.; Mwaka, D. A.; Kakooza-Mwesige, A.; Mbonye, A.; Aceng, J. R., Is nodding syndrome an Onchocerca volvulus-induced neuroinflammatory disorder? Uganda's story of research in understanding the disease. *Int J Infect Dis* **2016,** *45*, 112-7.
53. Boatin, B. A.; Toe, L.; Alley, E. S.; Nagelkerke, N. J.; Borsboom, G.; Habbema, J. D., Detection of Onchocerca volvulus infection in low prevalence areas: a comparison of three diagnostic methods. *Parasitology* **2002,** *125* (Pt 6), 545-52.
54. Boatin, B. A.; Toé, L.; Alley, E. S.; Nagelkerke, N. J. D.; Borsboom, G.; Habbema, J. D. F., Detection of Onchocerca volvulus infection in low prevalence areas: a comparison of three

diagnostic methods. *Parasitology* **2002,** *125* (Pt 6), 545-52.
55. Bradley, J. E.; Unnasch, T. R., Molecular approaches to the diagnosis of onchocerciasis. *Advances in parasitology* **1996,** *37*, 57-106.
56. Udall, D. N., Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* **2007,** *44* (1), 53-60.
57. Kilian, H. D., The use of a topical Mazzotti test in the diagnosis of onchocerciasis. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)* **1988,** *39* (3), 235-8.
58. Mand, S.; Marfo-Debrekyei, Y.; Debrah, A.; Buettner, M.; Batsa, L.; Pfarr, K.; Adjei, O.; Hoerauf, A., Frequent detection of worm movements in onchocercal nodules by ultrasonography. *Filaria J* **2005,** *4* (1), 1.
59. Greene, B. M.; Taylor, H. R.; Cupp, E. W.; Murphy, R. P.; White, A. T.; Aziz, M. A.; Schulz-Key, H.; D'Anna, S. A.; Newland, H. S.; Goldschmidt, L. P., Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *The New England journal of medicine* **1985,** *313* (3), 133-8.
60. Burnham, G., Ivermectin treatment of onchocercal skin lesions: observations from a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1995,** *52* (3), 270-6.
61. Taylor, H. R.; Pacqué, M.; Muñoz, B.; Greene, B. M., Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science (New York, N.Y.)* **1990,** *250* (4977), 116-8.
62. Cupp, E. W.; Ochoa, J. O.; Collins, R. C.; Cupp, M. S.; Gonzales-Peralta, C.; Castro, J.; Zea-Flores, G., The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of Onchocerca volvulus in Guatemala. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *47* (2), 170-80.
63. Chippaux, J. P.; Ernould, J. C.; Gardon, J.; Gardon-Wendel, N.; Chandre, F.; Barberi, N., Ivermectin treatment of loiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1992,** *86* (3), 289.
64. Hoerauf, A.; Mand, S.; Volkmann, L.; Büttner, M.; Marfo-Debrekyei, Y.; Taylor, M.; Adjei, O.; Büttner, D. W., Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: Kinetics of Wolbachia endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female Onchocerca worms. *Microbes and infection / Institut Pasteur* **2003,** *5* (4), 261-73.
65. Omura, S.; Crump, A., The life and times of ivermectin - a success story. *Nature reviews. Microbiology* **2004,** *2* (12), 984-9.
66. Peters, D. H.; Phillips, T., Mectizan Donation Program: evaluation of a public-private partnership. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **2004,** *9* (4), A4-15.
67. Lustigman, S.; James, E. R.; Tawe, W.; Abraham, D., Towards a recombinant antigen vaccine against Onchocerca volvulus. *Trends in parasitology* **2002,** *18* (3), 135-41.
68. Nutman, T. B., Future directions for vaccine-related onchocerciasis research. *Trends in parasitology* **2002,** *18* (6), 237-9.
69. MacDonald, A. J.; Tawe, W.; Leon, O.; Cao, L.; Liu, J.; Oksov, Y.; Abraham, D.; Lustigman, S., Ov-ASP-1, the Onchocerca volvulus homologue of the activation associated secreted protein family is immunostimulatory and can induce protective anti-larval immunity. *Parasite immunology* **2004,** *26* (1), 53-62.
70. Hotez, P. J.; Bottazzi, M. E.; Zhan, B.; Makepeace, B. L.; Klei, T. R.; Abraham, D.; Taylor, D. W.; Lustigman, S., The Onchocerciasis Vaccine for Africa--TOVA--Initiative. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (1), e0003422.
71. Arumugam, S.; Wei, J.; Liu, Z.; Abraham, D.; Bell, A.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P. J.; Zhan, B.; Lustigman, S.; Klei, T. R., Vaccination of Gerbils with Bm-103 and Bm-RAL-2 Concurrently or as a Fusion Protein Confers Consistent and Improved Protection against Brugia malayi Infection. *PLoS Negl Trop Dis* **2016,** *10* (4), e0004586.
72. Makepeace, B. L.; Babayan, S. A.; Lustigman, S.; Taylor, D. W., The case for vaccine development in the strategy to eradicate river blindness (onchocerciasis) from Africa. *Expert Rev Vaccines* **2015,** *14* (9), 1163-5.

## 24. *Loa loa*
(Cobbold 1864)

### Introducción

El *Loa loa* es una infección por nemátodo filarial adquirida en África Central y Occidental, donde infecta a millones de individuos en las áreas endémicas de este patógeno.[1] En algunas regiones hiperendémicas, la prevalencia puede llegar al 40%.[1,2] La loiasis es una enfermedad infecciosa emergente en áreas donde el establecimiento de plantaciones de caucho ha alterado la ecología de la selva tropical.[3] Cada vez más, la infección por *L. loa* se observa en los viajeros que vuelven y pasan largos períodos en África rural. Esto incluye una diversidad de personas con exposiciones ocupacionales únicas, como antropólogos e individuos involucrados en el ecoturismo.[4] La preocupación abrumadora por los pacientes con loasis es la reacción severa y adversa en un pequeño porcentaje de individuos que son receptores de la administración masiva de fármacos para la oncocercosis. El gusano adulto vive en tejidos subcutáneos. Sus principales vectores son las moscas dipterianas del género *Chrysops* (la mosca de ciervo).

**Figura 24.1.** Microfilarias de *Loa loa*. 240 μm.

### Información histórica

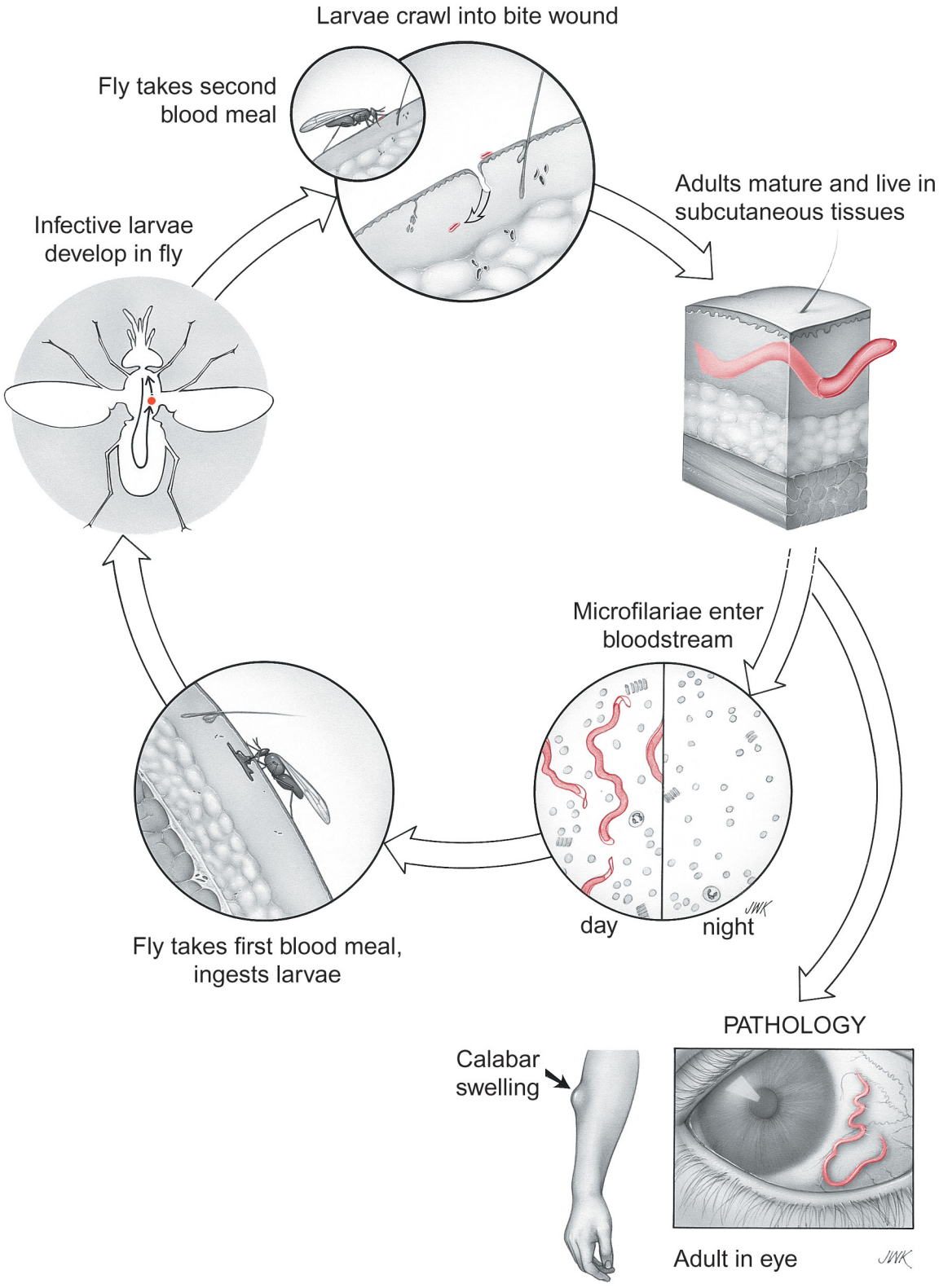
En 1770, un cirujano francés, M. Mongin, describió un gusano que traspasó el ojo de una mujer en Santo Domingo, en el Caribe, y de su fracasado intento de quitarlo.[5] En 1778, Francois Guyot, cirujano de una nave francesa, extirpó con éxito un gusano de uno de los esclavos en tránsito de África Occidental a América,[6] En 1890, Stephen McKenzie, un oftalmólogo, encontró microfilarias y las envió a Patrick Manson sugiriendo que podrían ser larvas de *Loa loa*.[7] En 1895, Douglas Argyll-Robertson publicó la primera descripción completa del gusano y la presentación clínica de la infección.[8]

La mujer de quien había extirpado dos gusanos adultos (uno de cada sexo) había vivido en Old Calabar (una ciudad portuaria en el área africana de la actual Nigeria). En 1910, Patrick Manson, junto con su colega George Low, sugirió que las hinchazones estaban directamente relacionados con las infecciones debidas a *Loa loa*.[9,10] Estas lesiones inflamatorias se conocen todavía como hinchazones de Calabar. En 1913, Robert Leiper, describió dos especies de dípteros, *Chrysops dimidiata* y *C. silacae*, como los vectores del *L. loa*.[11]

### Ciclo de vida

Las hembras adultas miden 0,5 mm de ancho y 60 mm de largo; los machos son de 0,4 mm por 32 mm.[12] Los gusanos adultos depositan microfilarias (Fig. 24.1), mientras que vagan por los tejidos subcutáneos. Hay un intervalo de 6-12 meses entre la picadura inicial por una mosca infectada y la aparición de microfilarias en la sangre. Las microfilarias (80 μm de largo por 7 μm de diámetro) penetran en los capilares y entran al torrente sanguíneo, donde circulan hasta que se beben en una ingesta de sangre por una *Chrysops spp*. Estas moscas son comúnmente llamadas moscas de ciervo, moscas de caballo, moscas

# *Loa loa*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

amarillas, fuertes, moscas de mango o manglar[12,14]. Las microfilarias de *L. loa* exhiben periodicidad diurna que coincide con los hábitos alimenticios de los *chrysops*.[15] Las larvas penetran en el estómago de la mosca y se ubican en el cuerpo graso. De ocho a diez días más tarde, las larvas infectantes L3 migran a la cavidad de las partes bucales picadoras, y son liberadas en la herida de la picadura cuando la mosca toma otra ingesta de sangre. Las larvas, ahora en los tejidos subcutáneos del huésped, se desarrollan lentamente en adultos dentro de 1-4 años. Los gusanos maduros se aparean y las hembras comienzan a depositar microfilarias. Los gusanos adultos pueden vivir en los tejidos hasta 17 años.[16]

## Patogenia Celular y Molecular

En la mayoría de los casos, ni los gusanos adultos en los tejidos subcutáneos ni las microfilarias en el torrente sanguíneo causan algún cambio patológico directo. En los individuos nativos y que viven en áreas endémicas hay evidencia de tolerancia inmune con altos niveles de microfilarias circulantes, niveles bajos de IgG filarial específica y pocos o ninguno de los síntomas clínicos.[17] En los residentes temporales puede haber eosinofilia periférica, altos niveles de filarias específicas, activación y desgranulación de eosinófilos y edema subcutáneo localizado[17,18]. Las hinchazones de Calabar suelen estar restringidas a los visitantes de las zonas endémicas y no suelen verse en residentes que viven durante muchos años en estas mismas regiones.[19,20] Los visitantes a las áreas endémicas con respuestas inmunes exuberantes desarrollan hinchazones como una reacción inflamatoria local en respuesta a gusanos adultos migratorios y/o microfilarias liberadas. Se supone que es el resultado de una sólida producción de IgE e IL-5 en respuesta a las secreciones de los adultos o de las microfilarias que se liberan dentro del parásito adulto hembra durante su desarrollo. Se sospecha que un tercer grupo de individuos infectados que no tienen ni microfilarias circulantes ni hinchazones de Calabar, aunque todavía viven en áreas hiperendémicas, han desarrollado una inmunidad protectora esterilizante temprano en sus vidas.[23,24] A diferencia de otros nemátodos filares, actualmente no hay evidencia de que el *L. loa* contenga simbiontes wolbachia, basados en investigaciones extensas que emplean microscopía óptica, microscopía electrónica y PCR.[25,26]

## Enfermedad Clínica

Las manifestaciones clínicas de loaisis incluyen hinchazones de Calabar, síntomas oculares, encefalitis, cardiomiopatía, enfermedad renal, artritis y linfadenitis. Las hinchazones de Calabar miden 10-20 cm no eritematosas, hinchazones angioedematosos que duran unos días. Ocurren más típicamente en las extremidades y la cara, particularmente en la región periorbital. El angioedema suele estar precedido por dolor y picazón. Las recidivas son comunes. El paso ocasional de un gusano adulto a través del espacio subconjuntival del ojo es quizás el aspecto más inquietante de *L. loa* para la mayoría de los individuos infectados. Pacientes con complicaciones más graves, incluyendo cardiomiopatía, nefropatía y derrames pleurales, han sido reportados.[20] Las reacciones más graves y potencialmente mortales se producen después que los pacientes son expuestos a medicamentos antihelmínticos. Algunas complicaciones ocurren sólo después de la administración de dietilcarbamazina. Estas secuelas pueden resultar de la deposición del complejo inmune. La encefalitis también ha sido descrita en pacientes con niveles muy altos de microfilarias, incluyendo microfilarias en el líquido cefalorraquídeo.[23] La mayoría de estos individuos han recibido dietilcarbamazina o ivermectina mientras sufren niveles elevados de microfilarias en la sangre, y el síndrome probablemente ocurre como

parte de una reacción inmune del huésped.[27] Mientras que en los pacientes con niveles bajos de microfilarias en la sangre, síntomas neurológicos se han observado con el inicio del tratamiento.[28] Una afección cardíaca rara conocida como fibrosis endomiocárdica puede resultar de la infiltración eosinofílica del miocardio en respuesta a *L. Loa*.[29]

Las personas que viven en regiones endémicas son a menudo asintomáticas, a pesar de los altos niveles de microfilarias circulantes, mientras que los visitantes y los expatriados sufren de una variedad de respuestas alérgicas, como episodios frecuentes de angioedema, hinchazón de Calabar, hipereosinofilia e hiper gammaglobulinemia. Este trastorno se denomina a veces "síndrome hiperreactivo" de loiasis, lo que refleja respuestas humorales elevadas y respuestas inmunes mediadas por células al parásito..[20]

## Diagnóstico

Los pacientes que regresan de África Occidental o Central con angioedema localizado o un gusano debajo de la conjuntiva son sospechosos de tener loaiasis. Las hinchazones de Calabar deben diferenciarse clínicamente de otras causas de angioedema, incluida la deficiencia de inhibidor C130. El diagnóstico definitivo consiste en identificar las microfilarias microscópicamente en un frotis de sangre manchado con Giemsa o la solución de Wright. Entre las características distintivas de *L. loa* microfilarias (Fig. C.50, C.51) están su periodicidad diurna, la presencia de una vaina y tres o más núcleos terminales.[24] Con la periodicidad diurna es importante tomar muestras de sangre, para esta prueba, durante el medio día y emplear una técnica de concentración como la prueba de Knott (usando formalina) o filtración de nucleótidos.[31] Como los visitantes de las áreas endémicas a menudo tienen bajos niveles de microfilarias circulantes, la serología puede ser útil en esta población.[32,33] Los anticuerpos anti-loa de la subclase de inmunoglobulina IgG4 pueden ser un marcador confiable de infección.[30] Esto incluye anticuerpos IgG4 contra el antígeno recombinante loa L1-SXP-1.34 También hay una PCR que se ha desarrollado para detectar microfilarias en la sangre.[33,35] Se desarrolló la PCR en tiempo real y luego se adaptó para la amplificación isotérmica (LAMP) como una prueba de punto de atención.[36,37]

Dado que los niveles de microfilarias circulantes son críticos en las decisiones relativas al tratamiento, un grupo ha vuelto a utilizar un contador automático de células portátiles como prueba del punto de atención para evaluar los niveles microfilariales.[38] Alternativamente, se han desarrollado nuevas pruebas de biomarcadores de sangre y orina para el *Loa loa*.[39,40]

## Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de la infección por *Loa loa* se basa en los niveles de microfilarias circulantes. Si los niveles son superiores a 2.500 microfilarias/ml, entonces se debe intentar reducir estos niveles. Esto puede lograrse mediante una aféresis o varias semanas de tratamiento con albendazol.[24,41,42] Una vez los niveles de microfilarias estén por debajo de 2,500 microfilarias/ml de durante 21 días, se puede administrar dietilcarbamazina (DEC). La droga destruye todas las etapas del parásito infectante. La dosis completa del fármaco no se inicia típicamente el primer día de tratamiento. Por el contrario, se administra de forma gradual, comenzando con una dosis de prueba el día 1 y luego aumentando la dosis hasta la dosis completa al día cuatro. Esto se hace para reducir la probabilidad de complicaciones asociadas con el tratamiento, incluyendo la encefalopatía, que ocurren como consecuencia de la destrucción masiva de microfilarias.[28] Estas complicaciones iatrogénicas de la loiasis son raras cuando la concentración microfilarial en sangre es inferior a 2.500 mf/ml al inicio de la terapia.[24] Los anti-

histamínicos o los corticosteroides pueden ser necesarios para disminuir las reacciones alérgicas durante el tratamiento. En hasta el 50% de los pacientes, el tratamiento con DEC puede necesitar ser repetido varias veces para lograr una cura.[43] Los gusanos adultos en el ojo pueden ser extirpados quirúrgicamente. Puesto que tienden a no causar ninguna patología, no es una parte requerida de la terapia curativa. Alternativas a DEC incluyen albendazol que puede reducir eficazmente el número de microfilarias circulantes actuando directamente en gusanos adultos. La ivermectina no es un agente preferido para el tratamiento de loaisis y puede asociarse con una morbilidad significativa si se administra a pacientes con altos niveles de microfilarias circulantes. La quimioprofilaxis semanal con DEC administrada en una dosis de 300 mg es eficaz en la prevención de la loasis entre los visitantes a largo plazo, pero actualmente no se recomienda para los visitantes de corta duración a las zonas endémicas.[43]

## Prevención y control

En las regiones hiperendémicas de África Central, el 95% de la población tiene anticuerpos contra el antígeno *L. loa* a la edad de dos años.[41] En las montañas Chailu de la República Democrática del Congo, el 19% de las poblaciones nativas son microfilarémicas y más del 50% de los adultos han reportado migraciones subconjuntivales de un gusano adulto. La quimioterapia masiva o dirigida con dietilcarbamazina puede reducir la transmisión en estas áreas.[44,45] La fumigación de árboles de mango, particularmente el DDT, sigue siendo un método eficaz para controlar poblaciones del vector, ya que la resistencia a este insecticida en *chrysops* aún no se ha desarrollado.

El uso generalizado de la administración masiva de fármacos en el África subsahariana con el fin de controlar la filariasis linfática y la oncocercosis ha suscitado preocupación por co-infecciones por *L. loa*. Las complicaciones potenciales del tratamiento no controlado de la loasis por DEC y el riesgo de encefalopatía son las principales razones por las que este agente no se utiliza de forma rutinaria. Incluso la combinación alternativa de ivermectina y albendazol plantea algún riesgo. La encefalopatía de Loa se asocia con el tratamiento con ivermectina de individuos con microfilaremia de loa> 30.000 mf/ml de sangre, con la mayoría de los casos de encefalopatía inducida por ivermectina en Camerún.[45] Para reducir los riesgos asociados con la ivermectina en esta región, el albendazol ha sido evaluado como una posible medida de primera línea para reducir gradualmente las cargas de microfilarias.[46,47] El reciente desarrollo de pruebas de sangre y orina para detectar el antígeno loa puede representar un avance futuro en la detección de pacientes con loasis para la administración masiva de fármacos para combatir la filariasis linfática o la oncocercosis.[39]

References

1. Zoure, H. G.; Wanji, S.; Noma, M.; Amazigo, U. V.; Diggle, P. J.; Tekle, A. H.; Remme, J. H., The geographic distribution of Loa loa in Africa: results of large-scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA). *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (6), e1210.
2. Noireau, F.; Carme, B.; Apembet, J. D.; Gouteux, J. P., Loa loa and Mansonella perstans filariasis in the Chaillu mountains, Congo: parasitological prevalence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1989,** *83* (4), 529-34.
3. Rodhain, F., [Hypotheses on the dynamic ecology of Loa infections]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique et de ses filiales* **1980,** *73* (2), 182-91.
4. Thompson, C.; Cy, A.; Boggild, A. K., Chronic symptomatic and microfilaremic loiasis in a returned traveller. *CMAJ* **2015,** *187* (6), 437.

5. Mongin, Sur un ver trouve´ sous la conjunctive a` Maribarou, isle Saint-Dominique. *J. Med. Chir. Pharm* **1770,** *32*, 338-339.
6. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
7. Manson, P., The Filaria sanguinis hominis major and minor, two new species of haematozoa. *Lancet* **1891,** *i*, 4-8.
8. Argyll-Robertson, D.; Soc, U. K., Case of Filaria loa in which the parasite was removed from under the conjunctiva. *Trans Ophthalmol* **1895,** *15*, 137-167.
9. Low, G. C., Discussion of Manson, P. On the nature and origin of Calabar swellings. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* **1910,** *3*, 251-253.
10. Manson, P., On the nature and origin of Calabar swellings. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* **1910,** *3*, 244-251.
11. Leiper, R. T., Report of the Helminthologist for the Half Year Ending 30 April, . Report of the Advisory Commission on Tropical Diseases Research Fund. **1913**, 1913-1914.
12. Padgett, J. J.; Jacobsen, K. H., Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2008,** *102* (10), 983-9.
13. Horvath, G.; Majer, J.; Horvath, L.; Szivak, I.; Kriska, G., Ventral polarization vision in tabanids: horseflies and deerflies (Diptera: Tabanidae) are attracted to horizontally polarized light. *Naturwissenschaften* **2008,** *95* (11), 1093-100.
14. Baldacchino, F.; Desquesnes, M.; Mihok, S.; Foil, L. D.; Duvallet, G.; Jittapalapong, S., Tabanids: neglected subjects of research, but important vectors of disease agents! *Infect Genet Evol* **2014,** *28*, 596-615.
15. Duke, B. O. L.; J., Studies of the biting habits of Chrysops. *Trop Med Parasitol* **1955,** *49*.
16. Eveland, L. K.; Yermakov, V.; Kenney, M., Loa loa infection without microfilaraemia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1975,** *69* (3), 354-5.
17. Herrick, J. A.; Metenou, S.; Makiya, M. A.; Taylar-Williams, C. A.; Law, M. A.; Klion, A. D.; Nutman, T. B., Eosinophil-associated processes underlie differences in clinical presentation of loiasis between temporary residents and those indigenous to Loa-endemic areas. *Clin Infect Dis* **2015,** *60* (1), 55-63.
18. Olness, K.; Franciosi, R. A.; Johnson, M. M.; Freedman, D. O., Loiasis in an expatriate American child: diagnostic and treatment difficulties. *Pediatrics* **1987,** *80* (6), 943-6.
19. Nutman, T. B.; Miller, K. D.; Mulligan, M.; Ottesen, E. A., Loa loa infection in temporary residents of endemic regions: recognition of a hyperresponsive syndrome with characteristic clinical manifestations. *The Journal of infectious diseases* **1986,** *154* (1), 10-8.
20. Nutman, T. B.; Reese, W.; Poindexter, R. W.; Ottesen, E. A., Immunologic correlates of the hyperresponsive syndrome of loiasis. *The Journal of infectious diseases* **1988,** *157* (3), 544-50.
21. Kilon, A. D.; Massougbodji, A.; J., Loiasis in endemic and non-endemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *Dis* **1991,** *163*, 1318-1325.
22. Limaye, A. P.; Abrams, J. S.; Silver, J. E.; Ottesen, E. A.; Nutman, T. B., Regulation of parasite-induced eosinophilia: selectively increased interleukin 5 production in helminth-infected patients. *The Journal of experimental medicine* **1990,** *172* (1), 399-402.
23. Kilon, A. D.; Einstein, E. M., Pulmonary involvement in loiasis. *Am Rev Respir Dis* **1992,** *145*, 961-963.
24. Kilon, A. D.; Nutman, T. B.; Guerrant, R. L.; Walker, D. H.; Weller, P. F., Loiasis and Mansonella infections In: Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens, and Practice. *Vol 2 eds Churchill Livingstone Pubs New York pp* **1999**, 861-872.
25. Grobusch, M. P.; Kombila, M.; Autenrieth, I.; Mehlhorn, H.; Kremsner, P. G., No evidence of Wolbachia endosymbiosis with Loa loa and Mansonella perstans. *Parasitology research* **2003,** *90* (5), 405-8.
26. Brouqui, P.; Fournier, P. E.; Raoult, D., Doxycycline and eradication of microfilaremia in patients with loiasis. *Emerg Infect Dis* **2001,** *7* (3 Suppl), 604-5.
27. Gardon, J.; Gardon-Wendel, N.; Demanga, N.; Kamgno, J.; Chippaux, J. P.; Boussinesq, M., Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet* **1997,** *350* (9070), 18-22.

28. Carme, B.; Boulesteix, J.; Boutes, H.; Puruehnce, M. F., Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1991,** *44* (6), 684-90.
29. Andy, J. J.; Bishara, F. F.; Soyinka, O. O.; Odesanmi, W. O., Loasis as a possible trigger of African endomyocardial fibrosis: a case report from Nigeria. *Acta tropica* **1981,** *38* (2), 179-86.
30. Akue, J. P.; Egwang, T. G.; Devaney, E., High levels of parasite-specific IgG4 in the absence of microfilaremia in Loa loa infection. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)* **1994,** *45* (3), 246-8.
31. Mak, J. W., Recent advances in the laboratory diagnosis of filariasis. *Malays J Pathol* **1989,** *11*, 1-5.
32. Toure, F. S.; Egwang, T. G.; Millet, P.; Bain, O.; Georges, A. J.; Wahl, G., IgG4 serology of loiasis in three villages in an endemic area of south-eastern Gabon. *Trop Med Int Health* **1998,** *3* (4), 313-7.
33. Toure, F. S.; Mavoungou, E.; Deloron, P.; Egwang, T. G., [Comparative analysis of 2 diagnostic methods of human loiasis: IgG4 serology and nested PCR]. *Bull Soc Pathol Exot* **1999,** *92* (3), 167-70.
34. Klion, A. D.; Vijaykumar, A.; Oei, T.; Martin, B.; Nutman, T. B., Serum immunoglobulin G4 antibodies to the recombinant antigen, Ll-SXP-1, are highly specific for Loa loa infection. *The Journal of infectious diseases* **2003,** *187* (1), 128-33.
35. Nutman, T. B.; Zimmerman, P. A.; Kubofcik, J.; Kostyu, D. D., A universally applicable diagnostic approach to filarial and other infections. *Parasitology today (Personal ed.)* **1994,** *10* (6), 239-43.
36. Drame, P. M.; Fink, D. L.; Kamgno, J.; Herrick, J. A.; Nutman, T. B., Loop-mediated isothermal amplification for rapid and semiquantitative detection of Loa loa infection. *J Clin Microbiol* **2014,** *52* (6), 2071-7.
37. Fernandez-Soto, P.; Mvoulouga, P. O.; Akue, J. P.; Aban, J. L.; Santiago, B. V.; Sanchez, M. C.; Muro, A., Development of a highly sensitive loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for the detection of Loa loa. *PLoS One* **2014,** *9* (4), e94664.
38. Bennuru, S.; Pion, S. D.; Kamgno, J.; Wanji, S.; Nutman, T. B., Repurposed automated handheld counter as a point-of-care tool to identify individuals 'at risk' of serious post-ivermectin encephalopathy. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (9), e3180.
39. Geary, T. G., A Step Toward Eradication of Human Filariases in Areas Where Loa Is Endemic. *MBio* **2016,** *7* (2).
40. Drame, P. M.; Meng, Z.; Bennuru, S.; Herrick, J. A.; Veenstra, T. D.; Nutman, T. B., Identification and Validation of Loa loa Microfilaria-Specific Biomarkers: a Rational Design Approach Using Proteomics and Novel Immunoassays. *MBio* **2016,** *7* (1), e02132-15.
41. Ottesen, E. A., Filarial infections. *Infectious disease clinics of North America* **1993,** *7* (3), 619-33.
42. Kilon, A. D.; Massougbodji, A.; J., Albendazole in human loiasis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Dis 202* **1993,** *168*.
43. Kilon, A. D.; Ottesen, E. A.; Nutman, T. B.; J., Effectiveness of diethylcarbamazine in treating loiasis acquired by expatriate visitors to endemic regions: long-term follow-up. *Dis 602* **1994,** *169*.
44. Nutman, T. B.; Miller, K. D.; Mulligan, M.; Reinhardt, G. N.; Currie, B. J.; Steel, C.; Ottesen, E. A., Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis. Results of a double-blind study. *The New England journal of medicine* **1988,** *319* (12), 752-6.
45. Molyneux, D. H.; Bradley, M.; Hoerauf, A.; Kyelem, D.; Taylor, M. J., Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends in parasitology* **2003,** *19* (11), 516-22.
46. Tabi, T.-E.; Befidi-Mengue, R.; Nutman, T. B.; Horton, J.; Folefack, A.; Pensia, E.; Fualem, R.; Fogako, J.; Gwanmesia, P.; Quakyi, I.; Leke, R., Human loiasis in a Cameroonian village: a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial of a three-day albendazole regimen. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2004,** *71* (2), 211-5.
47. Tsague-Dongmo, L.; Kamgno, J.; Pion, S. D. S.; Moyou-Somo, R.; Boussinesq, M., Effects of a 3-day regimen of albendazole (800 mg daily) on Loa loa microfilaraemia. *Annals of tropical medicine and parasitology* **2002,** *96* (7), 707-15.

**Karl Georg Friedrich Rudolf Leuckart, Ph.D. (1822-1898)**

Leukart es mejor conocido por su investigación sobre los ciclos de vida de *Fasciola hepatica, Trichinella spiralis*, y las tenias que infectan a los humanos (Taenia saginata y Taenia solium). Fue fundamental en el establecimiento de la inspección de carne para *Trichinella spiralis* y *Taenia solium* en cerdos sacrificados y *Taenia saginata* en ganado sacrificado.

## 25. *Dracunculus medinensis* (Linnaeus 1758)

### Introducción

*Dracunculus medinensis*, a veces denominado "la serpiente ardiente", solía presentarse en África Central, Yemen, India, Pakistán y, en menor medida, en América Latina. En 1986, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución por medio de la cual se pedía la erradicación de la dracunculosis como parte de su iniciativa para controlar las infecciones de origen hídrico.[1] En ese momento, se estima que había 3,5 millones de casos en 20 países. Sin embargo, a través de una extraordinaria campaña mundial de erradicación encabezada por una coalición que incluyó la World Health Organization (WHO), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), y el Carter Center en Atlanta, Georgia, La infección por el gusano de Guinea ha caído drásticamente. Estos esfuerzos han tenido tanto éxito que en 2014 el número total de casos notificados había disminuido de más de 3 millones a sólo 126.[2,4]

La mayoría de los casos restantes se producen en la región sur del Sudán, donde el conflicto civil y la guerra han limitado el acceso a las intervenciones de salud pública. Incluso en el Sudán, el ex presidente Jimmy Carter pudo negociar un alto el fuego de varios meses para permitir que los esfuerzos de erradicación continuaran.[5,6] Como resultado, hay cierto optimismo de que el último caso de infección por el gusano de Guinea podría erradicarse en la próxima década, unos treinta años después de que el mundo fuera declarado libre de viruela.

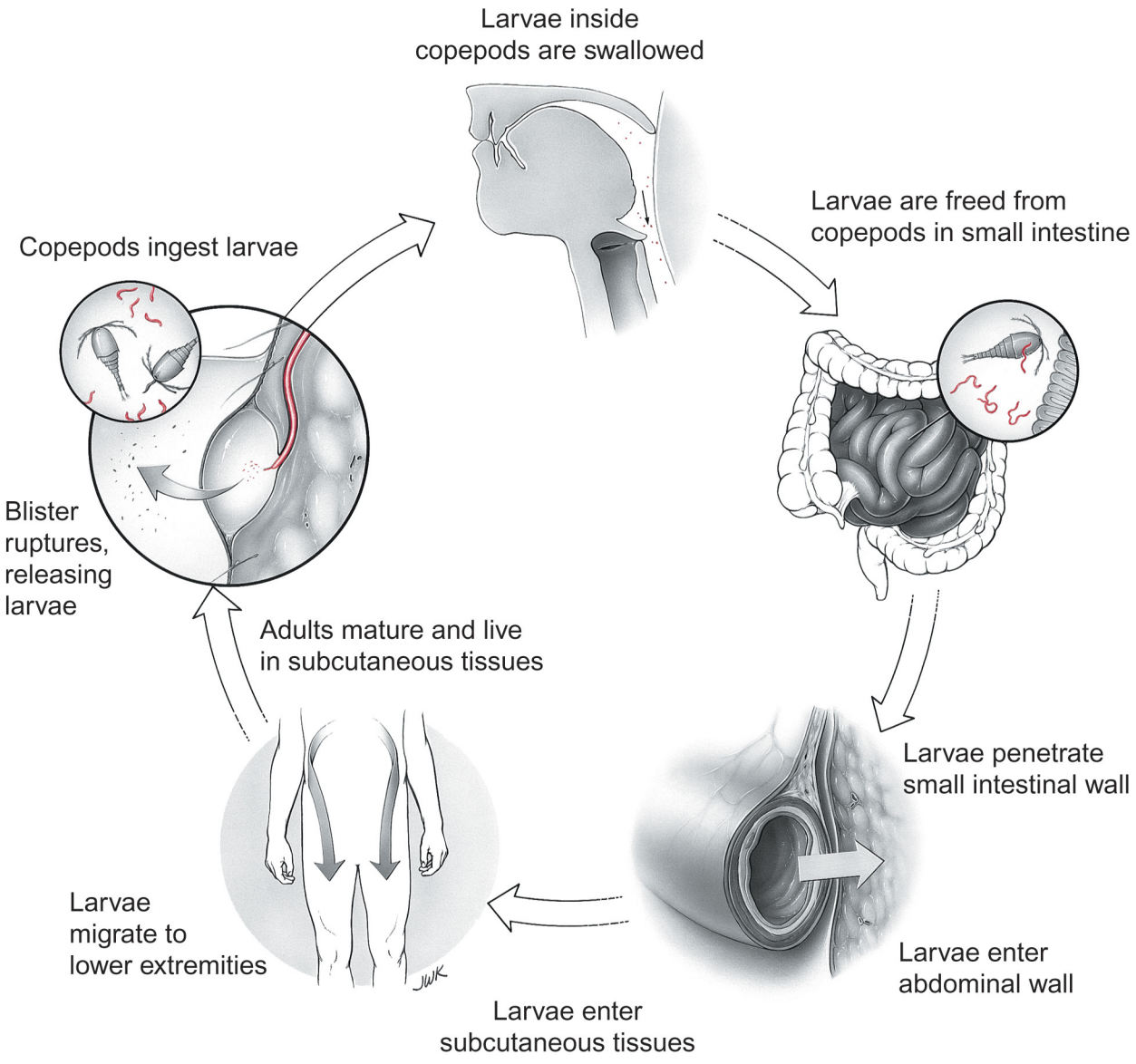
**Figura 25.1**. *Dracunculus medinensis*. La ampolla circular grande, de la cual el gusano está emergiendo, sanará dejando una cicatriz desfigurante.

La infección con *D. medinensis* desfigura la piel y los tejidos subcutáneos con cicatrices antiestéticas, y puede dar lugar a graves infecciones bacterianas secundarias. Al igual que otras enfermedades desatendidas, el gusano de Guinea ha promovido la pobreza en los países en desarrollo. Los seres humanos son el reservorio principal y, en la mayoría de las áreas, el único para *D. medinensis*. Ha habido una confusión significativa con respecto a la existencia de otros reservorios animales debido a la presencia de diferentes dracunculidios en gatos, perros, monos, caballos, ganado, mapaches, zorros y otros animales.[7] Existe alguna evidencia de que el *D. medinensis* puede infectar a los perros. La presencia de gusanos de Guinea en perros en Chad puede estar sosteniendo la transmisión en ese país.[7,9]

### Información histórica

Las primeras descripciones de la infección por *Dracunculus medinensis* se pueden encontrar en papiros que datan de 1500 AC[10]. Se han encontrado gusanos de *Dracunculus medinensis* en momias egipcias.[11] Una de las características más reconocibles de Dracunculus medinensis es el tratamiento para esta infección, que implica la eliminación de la lombriz hembra adulta envolviéndola lentamente alrededor de un palo para extraerla. El gusano de Guinea es considerado por muchos como la serpiente representada en la vara de Asclepio (Caduceo), que se ha convertido en un símbolo de los muchos involucrados en las artes curativas.[12] La dracunculosis se describe en la Biblia como las serpientes ardientes que afligieron a los israelitas. En 1819, Carl Rudolphi describió gusanos adultos de *D. medinensis* que contenían larvas. En 1838,

# *Dracunculus medinensis*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

D. Forbes, un oficial británico que servía en la India, describió a *D. medinensis* en el agua. En 1849, George Busk publicó sobre el gusano de Guinea y sugirió que los seres humanos se infectan a través de la piel cuando son expuestos al agua que contiene el contagio. En 1863, Henry Bastian proporcionó la primera descripción formal de la anatomía de *D. medinensis*. Siete años después, Aleksej Fedchenko informó de un esbozo parcial de su ciclo de vida, en el que reconoció a un crustáceo, el cíclope, como el huésped intermedio.[16] Los cíclopes, comúnmente llamados pulgas de agua, son los géneros más comunes de copépodos de agua dulce. En 1913, el bacteriólogo indio Dyneshvar Turkhud reunió todos los pasos cruciales en el ciclo de vida y cumplió con los requisitos de los postulados de Koch para esta infección cuando infectó a voluntarios humanos haciéndoles injertar los cíclopes infectados. Se estableció que la infección se produce por la ingestión de agua contaminada con copépodos infectados y no por contacto directo entre la piel y el agua contaminada.[17]

## Ciclo de vida

El parásito adulto femenino es largo y delgado, midiendo más de 100 cm por 1,5 mm. El macho más pequeño típicamente mide 40 mm por 0,4 mm. Algunos miembros de la especie son de color rojo, pero la razón de esto no se conoce.[18] Los gusanos adultos viven en los tejidos subcutáneos, generalmente en las extremidades inferiores. Los miembros de ambos sexos tienen colas agudamente curvadas que sirven para anclarse en los tejidos. Los seres humanos, por lo general en el agua potable, tragan copépodos infectados con L3 larva. Los copépodos son digeridos en el intestino delgado, liberando los gusanos inmaduros infecciosos. Las larvas L3 penetran en la pared del intestino delgado, y migran dentro de los tejidos conectivos hasta por un año, durante el cual mutan dos veces y se convierten en adultos. Aproximadamente un año después de la ingestión de un copépodo infectado, el gusano hembra fecundado termina su migración a los tejidos subcutáneos e induce la formación de una pápula que evoluciona hacia una vesícula llena de líquido o ampolla. Esta vesícula se forma de tal manera que rodea la vulva anterior del gusano. Las vesículas generalmente se desarrollan en la extremidad inferior, particularmente en el pie, pero también pueden desarrollarse en varios otros lugares.[19] Se produce una fuerte sensación de ardor en la localización de esta vesícula, lo que lleva al individuo afectado a sumergir la extremidad o el pie en el agua, en un intento de alivio del dolor.[12] Cuando la vesícula entra en contacto con el agua dulce, se rompe, induciendo al gusano a sufrir el prolapso de su útero. Las larvas Motil L1 son liberadas en la cavidad vulvar y luego en el agua.[20] Las larvas son ingeridas por copépodos de muchos géneros, incluyendo ciclops, mesocyclops y thermocyclops. Las larvas penetran rápidamente en el hemocele del crustáceo y se desarrollan dentro de 2-3 semanas en larvas infecciosas L3. El ciclo de vida se completa cuando un huésped humano ingiere estos crustáceos infectados. En otros países con enfermedades endémicas, particularmente en Chad, los perros pueden servir como un importante reservorio.[8,9]

## Patogenia Celular y Molecular

Durante una infección primaria, no hay respuestas aparentes del huésped a la presencia del gusano durante su proceso de maduración. Si los gusanos no terminan su migración y mueren, pueden desintegrarse o calcificarse. Esto causa la enfermedad si el acontecimiento de la calcificación ocurre cerca de una articulación. Al final de una migración exitosa, el gusano segrega una toxina que induce la inflamación local, dando lugar a una pápula que evoluciona hacia una ampolla y, en última instancia, da lugar a la

formación de una úlcera. Justo antes de la formación de la ampolla, los individuos infectados pueden desarrollar síntomas sistémicos incluyendo fiebre, náuseas, vómitos y diarrea.[21] Las úlceras ocurren con más frecuencia en la parte inferior del cuerpo (piernas y pies), pero también pueden localizarse en las extremidades superiores y en el tronco. Los pacientes pueden sensibilizarse a las secreciones del gusano, con las consiguientes reacciones alérgicas de urticaria y prurito. También se han reportado reacciones anafilácticas. Si no se tratan, las úlceras a menudo se infectan secundariamente, dando lugar al tétano, gangrena e incluso la muerte. Históricamente, alrededor del 1% de los casos en todo el mundo fueron mortales debido en gran parte a la superinfección bacteriana y la muerte por septicemia.[22]

## Enfermedad Clínica

Las ampollas cutáneas múltiples y las úlceras son manifestaciones características de la infección con *Dracunculus medinensis*. Las reacciones alérgicas suelen ocurrir antes de la ruptura de la ampolla, o con los intentos de eliminar el gusano. La dracunculosis no suele ser una enfermedad mortal, pero causa una discapacidad sustancial (3-10 semanas) en casi la mitad de los individuos afectados. En Nigeria, la dracunculosis fue responsable del 25% del ausentismo en niños infectados.[23] Las infecciones bacterianas secundarias son comunes, con la celulitis extendiéndose a lo largo de la huella del gusano. En algunos casos, el anquilosado de las articulaciones, la artritis o las contracturas puede desarrollarse y conducir a una discapacidad permanente.[23] En Nigeria, se estimó que la infección por gusanos de Guinea en adultos provocó un promedio de 100 días de trabajo perdido por año.[24]

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo consiste en localizar la cabeza del gusano adulto en la lesión de la piel y/o identificar las larvas que se liberan en el agua dulce. Las radiografías pueden revelar calcificaciones correspondientes a los gusanos adultos en los tejidos subcutáneos. Existe una prueba ELISA fiable para *D. medinensis*, pero su disponibilidad es limitada.[25]

## Tratamiento

La terapia consagrada consiste en enrollar el gusano sobre un palo delgado hasta que se extrae totalmente (Fig. 24.1). Esto debe hacerse lentamente para asegurar que el gusano no se rompa.

La extirpación quirúrgica de los gusanos ha sido eficaz, pero puede exagerar las reacciones alérgicas. No se recomienda el tratamiento con mebendazol ni el uso de otro tratamiento antihelmíntico de la dracunculias.[26] El cuidado de las heridas y el manejo del dolor son componentes importantes del cuidado de los pacientes con dracunculosis.

## Prevención y control

La erradicación exitosa de la dracunculosis ha sido posible porque; 1. No hay estado portador humano (más allá de un período de incubación de 1 año), 2. Hay pocos, si es que hay, reservorios animales significativos, 3 La transmisión es estacional, 4. Los casos son fácilmente detectados observando individuos con gusanos salientes, Los métodos para controlar la transmisión son relativamente simples.[27,28] Recientemente, sin embargo, se ha observado que el perro puede servir como reservorio animal para el gusano de Guinea en Chad, una complicación que podría frustrar los esfuerzos globales de erradicación.[8,9]

Los principales enfoques para la prevención y erradicación del gusano de Guinea incluyen: 1. Filtrar el agua potable a través de una tela finamente tejida para remover mecánicamente los copépodos o beber agua a través de las pajuelas del filtro, 2. Tratar el agua contaminada con un larvicida conocido como temefos (ABATE®), 3. La educación sanitaria para prevenir que personas infectadas entren en las fuentes de agua potable cuando los gusanos de Guinea están emergiendo, 4. Suministro de agua potable de los pozos. Los éxitos de este enfoque han dado como resultado reconocimientos internacionales y reflejan en gran medida los esfuerzos extraordinarios de control de enfermedades por parte de la OMS y los CDC, junto con los esfuerzos de promoción personalmente defendido por el ex presidente Jimmy Carter, el doctor Donald Hopkins, el Dr. Ernesto Ruiz-Tiben y el personal del Carter Center. La erradicación del gusano de Guinea puede ser el logro más impresionante jamás alcanzado por un ex Presidente de los Estados Unidos.

References


1. Despommier, D. D., People, parasites, and plowshares : learning from our body's most terrifying invaders. Columbia University Press: 2014; p xxi, 213 pages.
2. Mmwr, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward eradication of drancunculiasis, . Mortal Wkly Rep : 871-2. **2004,** *53* (37), 2002-2003.
3. Hopkins, D. R.; Ruiz-Tiben, E.; Eberhard, M. L.; Roy, S. L., Progress Toward Global Eradication of Dracunculiasis, January 2014-June 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2015,** *64* (41), 1161-5.
4. Al-Awadi, A. R.; Al-Kuhlani, A.; Breman, J. G.; Doumbo, O.; Eberhard, M. L.; Guiguemde, R. T.; Magnussen, P.; Molyneux, D. H.; Nadim, A., Guinea worm (Dracunculiasis) eradication: update on progress and endgame challenges. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2014,** *108* (5), 249-51.
5. Implementation of health initiatives during a cease fire-Sudan, . MMWR. **1995,** *44*, 433-436.
6. Imported dracunculiasis-United States, and . MMWR 209. **1998,** *47*.
7. Bimi, L.; Freeman, A. R.; Eberhard, M. L.; Ruiz-Tiben, E.; Pieniazek, N. J., Differentiating Dracunculus medinensis from D. insignis, by the sequence analysis of the 18S rRNA gene. *Ann Trop Med Parasitol* **2005,** *99* (5), 511-7.
8. Callaway, E., Dogs thwart effort to eradicate Guinea worm. *Nature* **2016,** *529* (7584), 10-1.
9. Eberhard, M. L.; Ruiz-Tiben, E.; Hopkins, D. R.; Farrell, C.; Toe, F.; Weiss, A.; Withers, P. C., Jr.; Jenks, M. H.; Thiele, E. A.; Cotton, J. A.; Hance, Z.; Holroyd, N.; Cama, V. A.; Tahir, M. A.; Mounda, T., The peculiar epidemiology of dracunculiasis in Chad. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (1), 61-70.
10. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
11. Nunn, J. F.; Tapp, E., Tropical diseases in ancient Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2000,** *94* (2), 147-53.
12. Awofeso, N., Towards global Guinea worm eradication in 2015: the experience of South Sudan. *Int J Infect Dis* **2013,** *17* (8), e577-82.
13. Kuchenmeister, F., Animal and vegetable parasites. *The Sydenham Society, London, United Kingdom.* **1857**.
14. Busk, G., Observations on the Structure and Nature of the Filaria medinensis, or Guinea Worm. *Trans. Microsc. Soc.* **1864,** *2*, 65-80.
15. Bastian, H. C., On the structure and the nature of Dracunculus, or Guinea worm. *Trans Linn Soc* **1863,** *24*, 101-134.
16. Fedehenko, A. P., Concerning the structure and reproduction of the guinea worm (Filaria medinensis, L). Izv Imper Obscuh Liubit Estes *Anthrop Ethnog* **1870,** *8*, 71-81.
17. Turkhud, D. A.; Major, W., Report of the Bombay Bacteriological Laboratory for the Year. *Report presented by Glen Liston Government Central Press Bombay pp* **1914**, 14-16.
18. Eberhard, M. L.; Rab, M. A.; Dilshad, M. N., Red Dracunculus medinensis. *Am J Trop Med Hyg* **1989,** *41* (4), 479-81.

19. Karam, M.; Tayeh, A., Dracunculiasis eradication. *Bull Soc Pathol Exot* **2006,** *99* (5), 377-85.
20. Ruiz-Tiben, E.; Hopkins, D. R.; Ruebush, T. K.; Kaiser, R. L., Progress toward the eradication of dracunculiasis (Guinea worm disease). *Emerg Infect Dis* **1995,** *1* (2), 58-60.
21. Greenaway, C., Dracunculiasis (guinea worm disease). *CMAJ* **2004,** *170* (4), 495-500.
22. Cairncross, S.; Muller, R.; Zagaria, N., Dracunculiasis (Guinea worm disease) and the eradication initiative. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (2), 223-46.
23. Llegbodu, V. A.; Oladele, K. O.; Wise, R. A.; J., Impact of guinea worm disease on children in Nigeria. *Am Med Hyg* **1986,** *35*, 962-964.
24. Kale, O. O., The clinico-epidemiological profile of guinea worm in the Ibadan district of Nigeria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1977,** *26* (2), 208-14.
25. Klicks, M. M.; Rao, C. K.; J., Development of a rapid ELISA for early sero-diagnosis of dracunculosis. *Dis* **1984,** *16*, 287-294.
26. Chippaux, J. P., Mebendazole treatment of dracunculiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1991,** *85* (2), 280.
27. Hopkins, D. R.; Ruiz-Tiben, E., Strategies for dracunculiasis eradication. *Bulletin of the World Health Organization* **1991,** *69* (5), 533-40.
28. Hopkins, D. R.; Foege, W. H., Guinea worm disease (letter to the editor). *Science* **1981**, 212-495.

## 26. Infecciones por nemátodos de importancia médica menor

Varias infecciones de nemátodos de baja a moderada prevalencia presentan graves consecuencias clínicas dondequiera que ocurren, y merecen mención. La Tabla 26.1 enumera su distribución geográfica, los principales efectos patológicos, los modos de infección, los métodos de diagnóstico y las terapias. Una breve descripción de los precedidos por un asterisco se da en el texto a continuación.

### *Mansonella ozzardi*
(Manson 1897)

El *Mansonella ozzardi* es una infección filarial encontrada en las islas del Caribe, especialmente en Haití, Centro y Suramérica. En algunas regiones altamente endémicas, hasta el 70% de la población puede albergar microfilarias circulantes.[1,5] Los vectores incluyen mosquitos picadores y moscas negras del género *Simulium*.[6] Los gusanos adultos se localizan en el tejido adiposo visceral, la cavidad peritoneal o torácica, e incluso en los tejidos linfáticos. Las microfilarias son no periódicas y poseen una cola afilada característica. Pueden encontrarse circulando en el torrente sanguíneo. Esta infección puede producir síntomas de tipo alérgico, como la urticaria y la linfadenopatía, aunque generalmente resulta en eosinofilia asintomática. La infección ha sido considerada como una posible causa de la artritis crónica. El diagnóstico depende de encontrar las microfilarias en un frotis de sangre manchada, o en una biopsia de piel. La ivermectina es el tratamiento de elección para la infección por *M. ozzardi* y se ha demostrado que reduce significativamente el número de microfilarias circulantes y los síntomas.[7,10] Ni la dietilcarbamazina ni los bencimidazoles son eficaces contra el *M. ozzardi*.[8,11]

### *Mansonella perstans*
(Manson 1891)

El *Mansonella perstans* es un parásito filarial encontrado en África, en el noreste de América del Sur y en partes del Caribe. Se transmite de persona a persona por mosquitos picadores. En África, los gorilas y los chimpancés pueden ser depósitos significativos. Altas tasas de prevalencia de infección se reportaron recientemente en zonas rurales de Senegal.[12] Los adultos viven libres en cavidades serosas como las cavidades pleural, pericárdica o peritoneal, donde producen microfilarias que circulan en la sangre. La infección por *M. perstans* suele ser asintomática, pero se sabe que en África causa nódulos indoloros en la conjuntiva con hinchazón de los párpados, donde se le conoce como gusano ocular ugandés o gusano ocular de Kampala.[13] El organismo también puede dar como resultado síntomas que son similares a la infección de *Loa loa*, como angioedema e hinchazones de Calabar. Las microfilarias de *M. perstans* se pueden observar en la sangre periférica, y pueden detectarse mediante el examen de un frotis de sangre manchado o mediante la prueba de Knott. La mayoría de las terapias antihelmínticas estándar han sido ineficaces para el *M. perstans*.[14,16] El descubrimiento que este parásito filarial alberga wolbachia endosymbionts sugirió que la doxiciclina podría ser una opción de tratamiento efectiva.[17,19] El uso subsiguiente de doxiciclina ha demostrado ser una terapia altamente efectiva. Las co-infecciones con *M. perstans* no parecen alterar significativamente los patrones de reacción post-tratamiento a dosis únicas de ivermectina/albendazol en pacientes con filariasis linfática.[21]

### *Mansonella streptocerca*
(Macfie y Corson 1922)

El *Mansonella streptocerca* es un parásito filarial con una distribución restringida a las selvas tropicales en África Central. Los gusa-

nos adultos se localizan en los tejidos subcutáneos, al igual que las microfilarias.[22,23] Los mosquitos picadores son sus vectores. La principal manifestación clínica de esta infección es una dermatitis prurítica con máculas hipopigmentadas que pueden parecerse a la oncocercosis. A menudo existe una linfadenopatía axilar o inguinal asociada. El diagnóstico se realiza mediante la identificación microscópica de microfilarias en biopsias de piel o frotis de impresión realizadas a partir de ellas. Se ha desarrollado una prueba de reacción en cadena de polimerasa anidada que puede ayudar a la detección de las microfilarias en muestras de biopsia de piel.[24] Las microfilarias deben diferenciarse de las de *Onchocerca volvulus*, usualmente intentando identificar la cola característica en forma de gancho, algunas veces denominado como "pastorcito mentiroso".[25] La dietilcarbamazina es el fármaco de elección, pero puede exacerbar el prurito; en cuyo caso, pueden ser necesarios agentes antiinflamatorios y antihistamínicos. Aunque la ivermectina también puede ser eficaz, especialmente contra las microfilarias, pero no contra los gusanos adultos, hay algunas preocupaciones acerca de los efectos secundarios.[26,27]

**Figura 26.1** Adultos de *Capillaria philippinensis*. La hembra es de 3 mm x 45 µm, y el macho es de 2,5 mm x 30 µm.

### *Dirofilaria immitis*
(Leidy 1856)

y otros ***Dirofilaria spp.***

El *Dirofilaria immitis*, el gusano del corazón del perro, es un parásito accidental de los seres humanos, por lo general infectando los pulmones donde produce nódulos solitarios. La lesión pulmonar es probablemente el resultado de un gusano muerto que es lavado en la arteria pulmonar desde el ventrículo derecho, seguido de una embolización pulmonar.[28] Estos nódulos son frecuentemente diagnosticados en radiografías de tórax como una "lesión de monedas" que imita el carcinoma pulmonar. El diagnóstico de la dirofilariasis pulmonar suele hacerse después de encontrar un gusano calcificado en un granuloma en la lesión extirpada. Este parásito se transmite por la picadura de un mosquito infectado y no se transmite directamente de persona a persona o de perro a persona.[29] Existe la preocupación que el cambio climático esté impulsando un aumento en la incidencia del *Dirofilaria spp*. tanto en animales como en seres humanos.[29] Se han identificado varios casos en los Estados Unidos, particularmente en Texas, Florida y Luisiana, pero este patógeno se ha extendido hasta muy al norte, incluso Alaska.[28,30] La seroprevalencia en seres humanos u otros animales se puede estimar mediante pruebas de inmunodiagnóstico utilizando productos excretores secretores o antígenos somáticos del gusano adulto.[31] El *Dirofilaria tenuis*, un parásito de mapaches y especies relacionadas de *Dirofilaria*, causan infecciones zoonóticas subcutáneas en humanos que resultan en nódulos aislados.[32] El diagnóstico típicamente

**Tabla 26.1.** Infecciones por nemátodos de menor importancia

| Parásito | Distribution geográfica | Consecuencias patólogicas | Modo de infeción | Diagnóstico |
|---|---|---|---|---|
| **Capillaria hepatica* | Mundial | Lesiones Necróticas en hígado | Via oral | Biopsia |
| **Capillaria philippinensis* | Filipinas | Síndrome de malabsorción, diarrea | Via oral | Examen de heces para larvas y huevos |
| *Dioctophyma renale* | Norte, Suramérica, China | Destrucción completa de los riñones | Via oral | Urine examination for eggs |
| **Mansonella perstans* | Centro y Suramérica, y Africa | Ninguna | Picadura de midge infectado | Prueba de sangre o Knott para Microfilarias |
| **Mansonella streptocerca* | Africa | Dermatitis prurítica | Picadura de midge infectado | Manchas de impresión de biopsias de piel para microfiliarias |
| **Mansonella ozzardi* | Centro y Suramérica, y Caribe | Artritis crónica | Picadura de midge infectado | Prueba de sangre o Knott para Microfilarias |
| **Oesophagostomum bifurcum* | Africa oriental | Nódulos intestinales | Via oral | Exámen de heces para huevos |
| *Syngamus laryngeus* | Suramérica, Caribe y Filipinas | Asma, hemoptisis | Desconocida | Exámen de heces y esputo para huevos |
| **Ternidens diminutus* | Africa | Anemia por falta de hierro | Desconocida | Exámen de heces para huevos |
| *Trichostrongylus* spp. | Mundial | Anemia | Via oral | Exámen de heces para huevos |

*Discutida en el texto.

se establece cuando el parásito se observa en una sección histopatológica del tejido. Algunos pacientes tienen eosinofilia.

## *Capillaria hepatica*
(Bancroft 1893)

El *Capillaria hepatica* es un parásito de roedores, en particular de la rata, que en raras ocasiones puede infectar a seres humanos.[33] Se han reportado casos en Asia, Norte y Suramérica, Europa Oriental y Occidental.[33,34] Los gusanos adultos viven y ponen huevos en el parénquima hepático dentro de un sincitio. Estos huevos no son liberados en el medio ambiente hasta tanto el animal infectado muere o es comido por un depredador. Una vez liberados en el medio ambiente, los huevos se embrionan y se convierten en infecciosos para otro huésped. Los huevos infecciosos son ingeridos, y eclosionan en el intestino delgado. Finalmente, las larvas maduran a adultos y llegan al hígado. Después del apareamiento, comienzan a poner huevos, completando el ciclo de vida. El hígado sirve como fuente de alimento para los adultos. Si hay suficientes parásitos, el huésped puede sufrir insuficiencia hepática y morir. Rara vez este patógeno puede transmitirse a los seres humanos si accidentalmente ingieren huevos embrionados en agua contaminada o animales poco infectados. El diagnóstico requiere biopsia hepática y la visualización de adultos o huevos en las muestras, aunque ahora se dispone de pruebas serológicas.[35] Muchas veces la enfermedad pasa inadvertida y sólo es descubierta en la autopsia o por casualidad a través de una biopsia hepática. Ocasionalmente, los pacientes pueden ser asintomáticos y sacan los huevos de *C. hepatica* a través de sus heces, pero se cree que es el paso a través del tracto intestinal de los huevos ingeridos, ya que la infección verdadera no da lugar a liberación de huevos en las heces. (Fig. C.55) Numerosos regímenes de tratamiento, incluyendo el disofenol

(2-6-diyodo-4-nitrofenol), el albendazol y la prednisona se han utilizado con éxito en el tratamiento de esta infección.[37,39]

### *Capillaria philippinensis*

(Chitwood, Valásquez y Salazar 1968)

El género *Capillaria* tiene cuatro miembros capaces de infectar a los seres humanos; *C. philippinensis, C. hepatica, C. plica* y *C. aerophila*.[40] Sólo el *C. philippinensis* es un importante problema regional de salud pública. La infección con *C. philippinensis* ocurre principalmente en partes de Tailandia y Filipinas, donde la infección puede conducir a la muerte.[41] Un número de muertes se asoció con un brote de gastroenteritis crónica en el centro de Luzón. También se han reportado casos en Japón, Taiwán y Corea, y la infección ha surgido recientemente en Egipto.[42]

Los gusanos adultos se asemejan a los deL *Trichinella spiralis* tanto en tamaño (Fig. 26.1) como en biología general. Al igual que la triquina y el tricocéfalo, los adultos tienen un extremo anterior aminorado con un esófago rodeado por una hilera de células secretoras llamadas esquilocitos.[40] Los gusanos se ubican en el compartimento intracelular del epitelio columnar del intestino delgado y depositan allí larvas vivas infecciosas dentro del mismo huésped. En este sentido, su biología imita al ciclo autoinfeccioso del *Strongyloides stercoralis*. En contraste, no hay evidencia que los pacientes que albergan al *C. philippinensis* son inmunosuprimidos. A medida que la infección progresa, el paciente primero comienza a expulsar huevos embrionados y luego no embrionados en las heces.

El *Capillaria philippinensis* muy probablemente es un parásito de las aves acuáticas que se alimentan de peces y crustáceos, los cuales son huéspedes intermedios de este nemátodo. Los seres humanos se infectan por comer pescado o camarones infectados crudos o poco cocinados. En Filipinas, se piensa que la ingestión de la "jumping salad", consistente en verduras y en una variedad de animales acuáticos vivos incluyendo el camarón, es una fuente común de esta infección. La infección por *C. philippinensis* también ha surgido en Egipto. La enfermedad clínica consiste en una diarrea desenfrenada asociada con malestar, anorexia y vómitos. Los pacientes desarrollan frecuentemente una enteropatía y una malabsorción proteínica de grasas y carbohidratos, que a su vez, conduce a un síndrome de emaciación. Los pacientes , por más de varios meses sin tratamiento, desarrollan un profundo desequilibrio electrolítico.[40] La muerte resulta en caquexia, insuficiencia cardíaca e infecciones bacterianas secundarias. La tasa de mortalidad se aproxima al 10% en algunas zonas endémicas. En autopsias pueden ser identificados numerosos gusanos de *C. philippinensis* en todas sus etapas presentes en el lumen y en la mucosa intestinal. Hasta 200.000 gusanos se han recuperado en 1 litro de líquido intestinal, como consecuencia de la autoinfección.[40]

El diagnóstico depende del hallazgo de huevos o larvas en las heces o de la detección del parásito en la biopsia del intestino delgado.[43] Por lo general, están presentes en pacientes con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso.[40] Los huevos guardan cierto parecido con los de *Trichuris trichiura* Fig. C.58).

El mebendazol o el albendazol son tratamientos eficaces para el *Capillaria philippinensis*.[40] El albendazol es preferible, ya que el fármaco parece actuar tanto en las larvas como en los adultos, y no se reportan recaídas.[41,42] Todos los pacientes infectados deben ser tratados debido al riesgo de autoinfección,.

Durante una epidemia en Luzón central, las lagunas fueron contaminadas con sábanas untadas con heces de pacientes infectados.[40] Esta situación ayudó a propagar el ciclo de vida en peces y otros huéspedes intermedios. Se recomienda evitar el consumo de pescado y crustáceos crudos o semicocidos para prevenir la infección. Los hábitos alimenticios

culturales son, sin embargo, extremadamente difíciles de cambiar.

### *Oesophagostomum bifurcum*
(Creplin 1849)

El *Oesophagostomum bifurcum* es un nemátodo que infecta principalmente primates no humanos en África y Asia. En el norte de Togo y en el noreste de Ghana, el *O. bifurcum* infecta hasta el 30% de estas poblaciones humanas, con un estimado de 250.000 casos.[44,47] También se han descrito casos esporádicos en otras partes de África, Asia y Sudamérica.[46] En estas regiones, los adultos de 30-40 años de edad tienen la mayor prevalencia. Estos nemátodos son a menudo llamados gusanos nodulares porque causan la formación de nódulos en la pared del intestino. Los gusanos adultos producen alrededor de 5.000 huevos por día, que pasan con heces y maduran en larvas infecciosas L3 en el suelo.[48] Los huevos se asemejan morfológicamente a los de los anquilostomas. Los seres humanos se infectan cuando ingieren larvas infecciosas, que luego penetran en la pared del intestino delgado donde se desarrollan en adultos. Algunos pacientes desarrollan una enfermedad multi-nodular, mientras que en otros se produce una sola masa nodular.[45] Los nódulos en los pacientes varones son más grandes que en las mujeres.[45] La enfermedad nodular de la infección esofagostómica suele presentarse como una masa abdominal que puede ser dolorosa, semejante a un abdomen quirúrgico. A menudo la masa es asintomática. Como resultado, la infección se diagnostica con frecuencia en la biopsia, aunque la ecografía también es de gran valor.[49] El examen fecal es el método diagnóstico de elección en pacientes individuales, mientras que la PCR se ha desarrollado y se utiliza en estudios de prevalencia.[50] El pamoato de pirantel es el fármaco recomendado para el tratamiento de infecciones debidas a *O. bifurcum*, y el albendazol también es eficaz.[51] A veces es necesaria la extracción quirúrgica de los nódulos.

### *Ternidens diminutus*

El *Ternidens diminutus* es una infección por nemátodos en humanos que se asemeja al *O. bifurcum*. Los huevos de Ternidens se parecen a los huevos del anquilostoma, por lo que al *T. diminuutus* se le conoce a veces como "el falso anquilostoma".[52] El cual se principalmente un parásito de primates no humanos, pero se ha demostrado que causa infecciones humanas en Zambia, Zimbabwe, Tanzania y Asia.[53,54] El *T. diminutus* puede resultar en ulceraciones colónicas y lesiones nodulares, pero generalmente hay pocos síntomas. Tanto el pamoato de pirantel como el tiabendazol se han utilizado para tratar a los pacientes, otros bencimidazoles también pueden ser efectivos.[52,55,56]

References


1. Marinkelelle, C. J.; German, E., Mansonelliasis in the Comiasria del Vaupes of Colombia. *Trop Geogr Med 101* **1970,** *22*
2. Raccurt, C. P.; Brasseur, P.; Ciceron, M.; Boncy, J., Epidemiologic survey of Mansonella ozzardi in Corail, Haiti. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (6), 1167-9.
3. Veggiani Aybar, C. A.; Dantur Juri, M. J.; Zaidenberg, M. O., Mansonella ozzardi in Neotropical region of Argentina: Prevalence through time (1986-2010). *Acta Trop* **2016,** *153*, 1-6.
4. Medeiros, J. F.; Py-Daniel, V.; Barbosa, U. C.; Izzo, T. J., Mansonella ozzardi in Brazil: prevalence of infection in riverine communities in the Purus region, in the state of Amazonas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2009,** *104* (1), 74-80.
5. Raccurt, C. P.; Brasseur, P.; Boncy, J., Mansonelliasis, a neglected parasitic disease in Haiti. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2014,** *109* (6), 709-11.
6. Nathan, M. B.; Tikasingh, E. S.; Munroe, P., Filariasis in Amerindians of western Guyana with

observations on transmission of Mansonella ozzardi by a Simulium species of the amazonicum group. *Tropenmedizin und Parasitologie* **1982,** *33* (4), 219-22.
7. Krolewiecki, A. J.; Cajal, S. P.; Villalpando, C.; Gil, J. F., Ivermectin-related adverse clinical events in patients treated for Mansonella ozzardi infections. *Rev Argent Microbiol* **2011,** *43* (1), 48-50.
8. Basano Sde, A.; Fontes, G.; Medeiros, J. F.; Aranha Camargo, J. S.; Souza Vera, L. J.; Parente Araujo, M. P.; Pires Parente, M. S.; Mattos Ferreira Rde, G.; Barreto Crispim, P.; Aranha Camargo, L. M., Sustained clearance of Mansonella ozzardi infection after treatment with ivermectin in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (6), 1170-5.
9. Nutman, T. B.; Nash, T. E.; Ottesen, E. A., Ivermectin in the successful treatment of a patient with Mansonella ozzardi infection. *J Infect Dis* **1987,** *156* (4), 662-5.
10. Nutman, T. B.; Nash, T. E.; Ottesen, E. A.; J., Ivermectin in the successful treatment of a patient with Mansonella ozzardi infection. *Dis 662* **1997,** *156*.
11. Bartholomew, C. F.; Nathan, M. B.; Tikasingh, E. S., The failure of diethylcarbamazine in the treatment of Mansonella ozzardi infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1978,** *72* (4), 423-4.
12. Bassene, H.; Sambou, M.; Fenollar, F.; Clarke, S.; Djiba, S.; Mourembou, G.; L, Y. A.; Raoult, D.; Mediannikov, O., High Prevalence of Mansonella perstans Filariasis in Rural Senegal. *Am J Trop Med Hyg* **2015,** *93* (3), 601-6.
13. Baird, J. K.; Neafie, R. C.; Connor, D. H., Nodules in the conjunctiva, bung-eye, and bulge-eye in Africa caused by Mansonella perstans. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1988,** *38* (3), 553-7.
14. Wahlgren, M.; Frolov, I., Treatment of Dipetalonema perstans infections with mebendazole. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1983,** *77* (3), 422-3.
15. Gardon, J.; Kamgno, J.; Gardon-Wendel, N.; Demanga, N.; Duke, B. O. L.; Boussinesq, M., Efficacy of repeated doses of ivermectin against Mansonella perstans. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **2002,** *96* (3), 325-6.
16. Van den Enden, E.; Van Gompel, A.; Vervoort, T.; Van der Stuyft, P.; Van den Ende, J., Mansonella perstans filariasis: failure of albendazole treatment. *Annales de la Societe belge de medecine tropicale* **1992,** *72* (3), 215-8.
17. Gehringer, C.; Kreidenweiss, A.; Flamen, A.; Antony, J. S.; Grobusch, M. P.; Belard, S., Molecular evidence of Wolbachia endosymbiosis in Mansonella perstans in Gabon, Central Africa. *J Infect Dis* **2014,** *210* (10), 1633-8.
18. Keiser, P. B.; Coulibaly, Y.; Kubofcik, J.; Diallo, A. A.; Klion, A. D.; Traore, S. F.; Nutman, T. B., Molecular identification of Wolbachia from the filarial nematode Mansonella perstans. *Mol Biochem Parasitol* **2008,** *160* (2), 123-8.
19. Grobusch, M. P.; Kombila, M.; Autenrieth, I.; Mehlhorn, H.; Kremsner, P. G., No evidence of Wolbachia endosymbiosis with Loa loa and Mansonella perstans. *Parasitol Res* **2003,** *90* (5), 405-8.
20. Coulibaly, Y. I.; Dembele, B.; Diallo, A. A.; Lipner, E. M.; Doumbia, S. S.; Coulibaly, S. Y.; Konate, S.; Diallo, D. A.; Yalcouye, D.; Kubofcik, J.; Doumbo, O. K.; Traore, A. K.; Keita, A. D.; Fay, M. P.; Traore, S. F.; Nutman, T. B.; Klion, A. D., A randomized trial of doxycycline for Mansonella perstans infection. *N Engl J Med* **2009,** *361* (15), 1448-58.
21. Keiser, P. B.; Coulibaly, Y. I.; Keita, F.; Traore, D.; Diallo, A.; Diallo, D. A.; Semnani, R. T.; Doumbo, O. K.; Traore, S. F.; Klion, A. D.; Nutman, T. B., Clinical characteristics of post-treatment reactions to ivermectin/albendazole for Wuchereria bancrofti in a region co-endemic for Mansonella perstans. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2003,** *69* (3), 331-5.
22. Okelo, G. B.; Kyobe, J.; Gatiri, G., Mansonella streptocerca in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1988,** *82* (3), 464.
23. Fischer, P.; Bamuhiiga, J.; Buttner, D. W., Occurrence and diagnosis of Mansonella streptocerca in Uganda. *Acta Trop* **1997,** *63* (1), 43-55.
24. Fischer, P.; Buttner, D. W.; Bamuhiiga, J.; Williams, S. A., Detection of the filarial parasite Mansonella streptocerca in skin biopsies by a nested polymerase chain reaction-based assay. *Am J Trop Med Hyg* **1998,** *58* (6), 816-20.

25. Orihel, T. C.; J., The tail of the Mansonella streptocerca microfilaria. *Am Med Hyg 1278* **1978,** *33*.
26. Fischer, P.; Tukesiga, E.; Büttner, D. W., Long-term suppression of Mansonella streptocerca microfilariae after treatment with ivermectin. *The Journal of infectious diseases* **1999,** *180* (4), 1403-5.
27. Fischer, P.; Bamuhiiga, J.; Buttner, D. W., Treatment of human Mansonella streptocerca infection with ivermectin. *Trop Med Int Health* **1997,** *2* (2), 191-9.
28. Asimacopoulos, P. J.; Katras, A.; Christie, B., Pulmonary dirofilariasis. The largest single-hospital experience. *Chest* **1992,** *102* (3), 851-5.
29. Simon, F.; Morchon, R.; Gonzalez-Miguel, J.; Marcos-Atxutegi, C.; Siles-Lucas, M., What is new about animal and human dirofilariosis? *Trends Parasitol* **2009,** *25* (9), 404-9.
30. Diaz, J. H.; Risher, W. H., Risk factors for human heartworm infections (dirofilariasis) in the South. *J La State Med Soc* **2015,** *167* (2), 79-86.
31. Akao, N.; Kondo, K.; Fujita, K., Immunoblot analysis of Dirofilaria immitis recognized by infected humans. *Annals of tropical medicine and parasitology* **1991,** *85* (4), 455-60.
32. Orihel, T. C.; Helentjaris, D.; Alger, J., Subcutaneous dirofilariasis: single inoculum, multiple worms. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1997,** *56* (4), 452-5.
33. Li, C. D.; Yang, H. L.; Wang, Y., Capillaria hepatica in China. *World J Gastroenterol* **2010,** *16* (6), 698-702.
34. Wang, Z.; Lin, X.; Wang, Y.; Cui, J., The emerging but neglected hepatic capillariasis in China. *Asian Pac J Trop Biomed* **2013,** *3* (2), 146-7.
35. Juncker-Voss, M.; Prosl, H.; Lussy, H.; Enzenberg, U.; Auer, H.; Nowotny, N., Serological detection of Capillaria hepatica by indirect immunofluorescence assay. *J Clin Microbiol* **2000,** *38* (1), 431-3.
36. Sharma, R.; Dey, A. K.; Mittal, K.; Kumar, P.; Hira, P., Capillaria hepatica infection: a rare differential for peripheral eosinophilia and an imaging dilemma for abdominal lymphadenopathy. *Ann Parasitol* **2015,** *61* (1), 61-4.
37. McQuown, A. L.; J., Capillaria hepatica: reported genuine and spurious cases. *Am Med Hyg* **1950,** *30*, 761-767.
38. Nabi, F.; Palaha, H. K.; Sekhsaria, D.; Chiatale, A., Capillaria hepatica infestation. *Indian Pediatr* **2007,** *44* (10), 781-2.
39. Pereira, V. G.; Mattosinho Franca, L. C., Successful treatment of Capillaria hepatica infection in an acutely ill adult. *Am J Trop Med Hyg* **1983,** *32* (6), 1272-4.
40. Cross, J. H., Intestinal capillariasis. *Clinical microbiology reviews* **1992,** *5* (2), 120-9.
41. el-Karaksy, H.; el-Shabrawi, M.; Mohsen, N.; Kotb, M.; el-Koofy, N.; el-Deeb, N., Capillaria philippinensis: a cause of fatal diarrhea in one of two infected Egyptian sisters. *Journal of tropical pediatrics* **2004,** *50* (1), 57-60.
42. Bair, M.-J.; Hwang, K.-P.; Wang, T.-E.; Liou, T.-C.; Lin, S.-C.; Kao, C.-R.; Wang, T.-Y.; Pang, K.-K., Clinical features of human intestinal capillariasis in Taiwan. *World journal of gastroenterology : WJG* **2004,** *10* (16), 2391-3.
43. Limsrivilai, J.; Pongprasobchai, S.; Apisarnthanarak, P.; Manatsathit, S., Intestinal capillariasis in the 21st century: clinical presentations and role of endoscopy and imaging. *BMC Gastroenterol* **2014,** *14*, 207.
44. Polderman, A. M.; Krepel, H. P.; Baeta, S.; Blotkamp, J.; Gigase, P., Oesophagostomiasis, a common infection of man in northern Togo and Ghana. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1991,** *44* (3), 336-44.
45. Storey, P. A.; Steenhard, N. R.; Van Lieshout, L.; Anemana, S.; Magnussen, P.; Polderman, A. M., Natural progression of Oesophagostomum bifurcum pathology and infection in a rural community of northern Ghana. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **2001,** *95* (3), 295-9.
46. Bogers, J. J.; Storey, P. A.; Faile, G.; Hewitt, E.; Yelifari, L.; Polderman, A.; Van Marck, E. A., Human oesophagostomiasis: a histomorphometric study of 13 new cases in northern Ghana. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* **2001,** *439* (1), 21-6.
47. Ziem, J. B.; Olsen, A.; Magnussen, P.; Horton, J.; Agongo, E.; Geskus, R. B.; Polderman, A. M.,

Distribution and clustering of Oesophagostomum bifurcum and hookworm infections in northern Ghana. *Parasitology* **2006,** *132* (Pt 4), 525-34.

48. Kepel, H. P.; Polderman, A. M.; J., Egg production of Oesophagostomum bifurcum, a locally common parasite of humans in Togo. *Am Med Hyg* **1992,** *46*, 469-472.
49. Storey, P. A.; Spannbrucker, N.; Agongo, E. A.; van Lieshout, L.; Zeim, J. P.; Magnussen, P.; Polderman, A. M.; Doehring, E., Intraobserver and interobserver variation of ultrasound diagnosis of Oesophagostomum bifurcum colon lesions. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2002,** *67* (6), 680-3.
50. Verweij, J. J.; Pit, D. S.; van Lieshout, L.; Baeta, S. M.; Dery, G. D.; Gasser, R. B.; Polderman, A. M., Determining the prevalence of Oesophagostomum bifurcum and Necator americanus infections using specific PCR amplification of DNA from faecal samples. *Trop Med Int Health* **2001,** *6* (9), 726-31.
51. Ziem, J. B.; Kettenis, I. M. J.; Bayita, A.; Brienen, E. A. T.; Dittoh, S.; Horton, J.; Olsen, A.; Magnussen, P.; Polderman, A. M., The short-term impact of albendazole treatment on Oesophagostomum bifurcum and hookworm infections in northern Ghana. *Annals of tropical medicine and parasitology* **2004,** *98* (4), 385-90.
52. Bradley, M., Rate of expulsion of Necator americanus and the false hookworm Ternidens deminutus Railliet and Henry 1909 (Nematoda) from humans following albendazole treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1990,** *84* (5), 720.
53. Kilala, C. P., Ternidens deminutus infecting man in Southern Tanzania. *East Afr Med J* **1971,** *48* (11), 636-45.
54. Hemsrichart, V., Ternidens deminutus infection: first pathological report of a human case in Asia. *J Med Assoc Thai* **2005,** *88* (8), 1140-3.
55. Goldsmid, J. M.; Saunders, C. R., Preliminary trial using pyrantal pamoate for the treatment of human infections with Teernidens deminutus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1972,** *66* (2), 375-6.
56. Goldsmid, J. M., Thiabendazole in the treatment of human infections with Ternidens deminutus (Nematoda). *S Afr Med J* **1972,** *46* (30), 1046-7.

## 27. Infecciones aberrantes por nemátodos

Muchos nemátodos son zoonóticos y sólo ocasionalmente infectan a los seres humanos. Estos nemátodos "aberrantes" son incapaces de madurar en parásitos adultos en el cuerpo humano. La larva migrans cutánea (CLM) y la larva migrans visceral (VLM) son dos enfermedades causadas por este tipo de parásito. Los nemátodos que causan CLM y VLM y las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se enumeran en las Tablas 27.1 y 27.2. Aunque el número de especies de nemátodos que resultan en infecciones aberrantes es grande, este capítulo enfatiza sólo los más importantes, como se define por la gravedad de las enfermedades que inducen.

### Larva Migrans cutánea (LMC)

La LMC (Tabla 27.1) tiene una distribución mundial. Esta es causada por las larvas de los anquilostomas del perro y del gato *Ancylostoma braziliense* y *Uncinaria stenocephala* completando su ciclo de vida en animales anfitriones, similar a la manera como se comportan los anquilostomas humanos. La transmisión zoonótica del anquilostoma del perro *Ancylostoma caninum* también ocurre en los seres humanos, pero la enfermedad de este parásito causa generalmente la enteritis eosinofílica más bien que LMC (véase las anquilostomas). Otros nemátodos menos comunes también pueden ser responsables del LMC, incluyendo un *Strongyloides procyonis* transmitido por el mapache que resulta en "picor de cazador de patos". Las larvas L3 (Fig. 27.1) de *A. brasiliense* sobreviven en suelos arenosos y húmedos durante varios días. Estas larvas son especialmente comunes en las playas del sudeste asiático, del Caribe y de Puerto Rico, donde se permite a los perros y gatos pasear por las playas y defecar libremente. En los EE. UU., LMC ocurre ocasionalmente a lo largo de las costas del Golfo y del Atlántico en la Florida y en las playas de las Carolinas. En el huésped humano, la infección comienza cuando las larvas L3 penetran en la piel sana, pero no reciben las señales ambientales apropiadas. En lugar de ir más lejos en su ciclo de vida, migran lateralmente en las capas más profundas de la epidermis (Fig. 27.2), y puede sobrevivir allí durante unos 10 días.[1,2]

Una reacción inflamatoria intensa, asociada con picazón en las áreas afectadas, se desarrolla unos días después que las larvas entran en la dermis. Las secreciones de las larvas, consistentes en enzimas hidrolíticas, provocan esta reacción inflamatoria. Las lesiones serpiginosas conocidas como "erupción repentina" aparecen después de un período de incubación de una semana. Las infecciones bacterianas secundarias causadas por rascarse son comunes. En una revisión de los pacientes con LMC observados en una clínica para viajeros, 39 por ciento de las lesiones aparecieron en los pies, 18 por ciento en las nalgas, 16 por ciento en el abdomen y el resto en las piernas, brazos y cara. En otra revisión de pacientes con LMC observada en una clínica para viajeros en Munich, el 73% de las lesiones se encontraron en las extremidades inferiores, con las nalgas y la región anogenital (13%) y el tronco y las extremidades superiores (7% cada uno) afectadas con menos frecuencia.[4] Algunos pacientes con LMC presentan eosinofilia o IgE elevada, pero los hallazgos de laboratorio generalmente juegan

**Figura 27.1**. Larva en tercera etapa de *Ancylostoma braziliense*. Foto E. Gravé

**Figura 27.2**. "Erupción escalofriante" en el pie de un paciente que pisó una larva infecciosa de *A. braziense*. Cortesía de G. Zalar.

poco o ningún papel en el establecimiento de un diagnóstico de LMC.[4] El tratamiento de elección para LMC es la terapia antihelmíntica oral. Una dosis única de ivermectina (200 µg/kg una vez, algunas veces repetida) se considera más eficaz que una dosis única de albendazol, pero los tratamientos repetidos de albendazol (400 mg diarios durante 5-7 días) son comparables. Algunos investigadores recomiendan un tratamiento de 3 días con albendazol (400 mg al día). El tratamiento tópico con tiabendazol tópico en una concentración del 10% al 15% 3 veces al día durante 5-7 días.[5] La crioterapia con nitrógeno líquido puede causar ampollas y ulceración de la piel y por esta razón muchos expertos recomiendan que no se apliquen.[6]

## Larva Migrans Visceral (LMV)

### Toxocara canis
(Johnston 1916)

### Toxocara cati
(Brumpt 1927)

Además de la *Enterobius vermicularis* (lombriz intestinal), la toxocariasis puede ser la infección por helmintos más común en los Estados Unidos. La seroprevalencia en muchas áreas de los Estados Unidos y México a menudo excede el 20 por ciento, especialmente en algunas poblaciones afroamericanas que viven en la pobreza.[7,8] La verdadera dimensión de la enfermedad que resulta de este gran número de infecciones está mal caracterizada.[7] La larva migratoria visceral (LMV) y la larva migratoria ocular (OLM) son típicamente causadas por el *Toxocara canis* y el *T. cati*. La migración aberrante de larvas a través de las vísceras (Tabla 27.2) resulta en una condición mucho más grave que la larva migrans cutánea. La infección humana con *Toxocara spp*. fue descrita por primera vez por Helenor Wilder en 1950, quien descubrió una larva dentro de un granuloma retiniano de un niño[9] En 1952, Paul Beaver y sus colegas informaron sobre una serie de niños que tenían una alta eosinofilia circulante y sufrieron una enfermedad multisistémica grave causada por *T Canis* y larvas *de T. cati*.[10] Tanto el *T. canis* como el *T. cati* tienen un ciclo de vida en sus respectivos huéspedes similar al del áscaris en humanos. Los adultos de Toxocara son más pequeños que los de áscaris, aunque son similares a ellos con respecto a los requerimientos nutricionales y el comportamiento fisiológico.[11] Desde el descubrimiento de LMV y OLM, algunos investigadores han encontrado que un porcentaje significativo de niños puede sufrir una supuesta forma "encubierta" de la enfermedad en la que los pacientes no tienen el síndrome completo de LMV, pero sí mani-

**Tabla 27.1.** Larva migrans cutánea: manifestaciones clínicas

| Organismo | Ubicación predominante en el cuerpo | Principales consecuencias patológicas | Diagnóstico |
|---|---|---|---|
| *Ancylostoma braziliense* | Piel | Urticaria, Lesiones Serpiginosas | Biopsia |
| *Uncinaria stenocephala* | Piel | Urticaria, Lesiones Serpiginosas | Biopsia |
| *Strongyloides procyonis* | "Prurito del cazador de patos" | Urticaria | Biopsia |
| *Dirofilaria conjunctivae* | Conjunctiva Palpebral, | Formación de Abscesos en tejidos subcutáneos | Biopsia |
| *Dirofilaria repens* | Tejidos Subcutáneos | Fibrosis, formación indolora de nódulos | Biopsia |
| *Anatrichosoma cutaneum* | Tejidos Subcutáneos | Lesiones Serpiginosas | Biopsia |
| *Rhabditis niellyi* | Piel | Pápulas, urticaria | Biopsia |
| *Lagochilascaris minor* | Tejidos subcutáneos alrededor de cabeza y cuello | Formación de abscesos | |
| *Gnathostoma spinigerum* | Tejidos Subcutáneos | Formación abcesos | Biopsia, ELISA |
| *Thelazia callipaeda* | Saco conjuntival, corneal conjuntiva | Parálisis de los músculos inferiores del párpado, --Ectropión, cicatrices fibróticas | Examen Oftalmoscópico de la conjuntiva |

ELISA: ensayo inmunoenzimático.

**Tabla 27.2.** Larva migrans visceral: manifestaciones clínicas

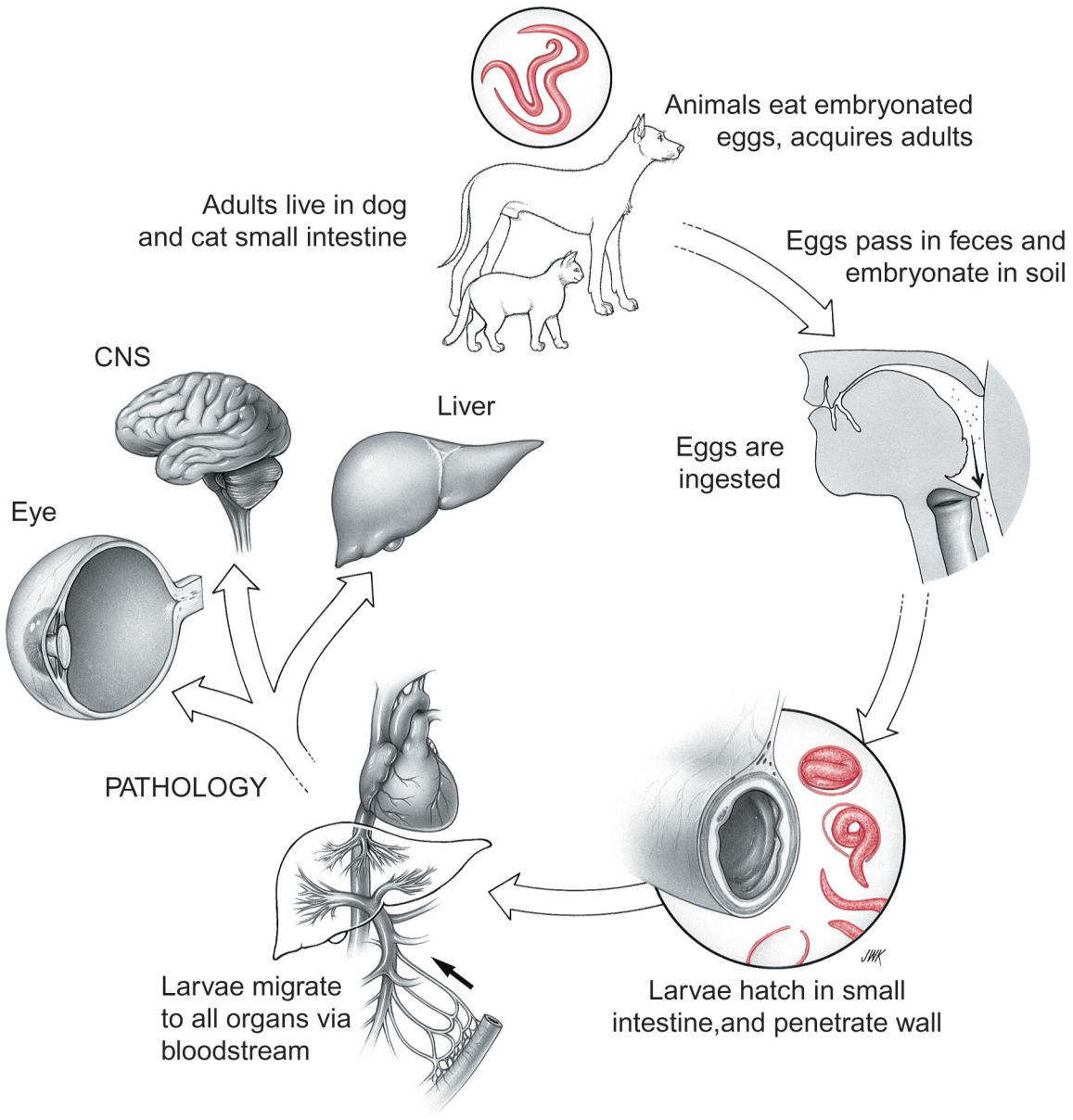
| Organismo | Ubicación predominante en el cuerpo | Principales consecuencias patológicas | Diagnostico |
|---|---|---|---|
| *Toxocara cati* | Vísceras, ojos | Ceguera | ELISA o RIA |
| *Toxocara canis* | Vísceras, ojos | Ceguera | ELISA o RIA |
| *Baylisascaris procyonis* | Meninges | Meningoencefalitis | Examen CSF |
| *Angiostrongylus cantonensis* | Meninges | Meningoencefalitis | Examen CSF |
| *Angiostrongylus costaricensis* | Arteriolas mesentéricas | Peritonitis | Biopsia |
| *Anisakis* spp. | Pared estomacal | Granuloma | Biopsia |
| *Phocanema* spp. | Pared estomacal | Granuloma | Biopsia |
| *Terranova* spp. | Pared estomacal | Granuloma | Biopsia |
| *Oesophagostonum* | Paredes de los intestinos grueso y delgado | Granuloma | Biopsia |
| *Stephanostomum* var. *thomasi* | Pared intestinal | | |
| *Gnathostoma spinigerum* | Músculos estriados, tejidos subcutáneos, cerebro, pared del intestino delgado | Abscess, meningoencefalitis | Biopsia, ELISA |
| *Dirofilaria immitis* | Pulmones, corazón | Granuloma en pulmón | Biopsia |

ELISA: ensayo de inmunoabsorción enzimática; RIA: radioinmunoensayo; LCR: líquido cefalorraquídeo

festaciones más sutiles incluyendo disfunción pulmonar, o deficiencias cognitivas que conducen a retrasos en el desarrollo.[12,14]

En los seres humanos, la infección comienza con la ingestión de huevos de toxocara embrionados (Fig. 27.4). Esto ocurre comúnmente cuando los niños están jugando en cajas de arena o en patios de juegos contaminados con huevos de toxocara. Esta situación es especialmente común en los barrios pobres donde abundan los perros y gatos callejeros. La patología se produce cuando las larvas eclosionan en el intestino delgado, penetran en los vasos sanguíneos mesentéricos y emigran por todo el cuerpo, invadiendo todos los órganos. Existe controversia en cuanto a si se trata de larvas L2 o L3. El grado de daño del huésped varía según los tejidos invadidos; el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central (SNC - Fig. 27.5), incluidos los ojos,

# *Toxocara canis and Toxocara cati*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

son los sistemas de órganos más gravemente afectados. En última instancia, después de semanas o meses de la migración, las larvas mueren, seguido de un tipo de respuestas de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Estas respuestas inflamatorias se manifiestan como granulomas eosinofílicos. Las respuestas inmediatas de hipersensibilidad a las larvas muertas y moribundas en las vísceras, incluyendo los pulmones, el hígado y el cerebro, resultan en LMV. En el ojo, las larvas que causan OLM pueden afectar a la retina, donde las vías larvarias y los granulomas se confunden a veces con retinoblastoma (Fig. 27.6). Como resultado de esta similitud, se ha llevado a cabo enucleación innecesaria en algunos casos. En muchos casos, el granuloma propiamente dicho es responsable de la pérdida de la vista.[15,16]

**Figura 27.3**. Adultos de *Toxocara canis*. La hembra es 9 cm, el macho es 6 cm.

**Figura 27.4**. Huevo embrionado de *Toxocara canis*.

La evidencia epidemiológica sugiere que la enfermedad ocular tiende a ocurrir en ausencia de afectación sistémica y viceversa, lo que ha llevado a la propuesta de reclasificar las dos manifestaciones de esta infección como larva migrans ocular y migrans larvares viscerales.[17] Puede haber cepas de *T Canis* con tropismos específicos. Alternativamente, la LMV puede reflejar las consecuencias de una respuesta inflamatoria del huésped a ondas repetidas de larvas migratorias a través de las vísceras, mientras que la larva migrans ocular ocurre en individuos que no han sido previamente sensibilizados.[11]

## LMV y toxocariasis encubierta

La larva migratoria visceral (LMV) es principalmente una enfermedad de niños pequeños (<5 años de edad).[18,19] Se presenta con fiebre, agrandamiento del hígado y bazo, síntomas respiratorios inferiores (broncoespasmo particular, semejante al asma), eosinofilia 70%, e hipergamaglobulinemia de las clases de inmunoglobulina M (IgM) y IgG. Se han descrito miocarditis, nefritis e implicación del SNC. La afectación del SNC puede conducir a convulsiones, síntomas neuropsiquiátricos o una encefalopatía. El *T. canis* también puede estar asociado con un meningoencefalitis eosinofílico.[20] Se ha observado una creciente apreciación que también pueden surgir manifestaciones clínicas más sutiles como resultado de las migra-

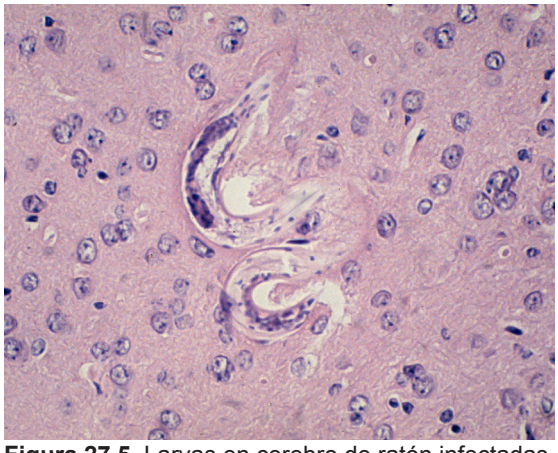


**Figura 27.5**. Larvas en cerebro de ratón infectadas experimentalmente con *T. canis*.

ciones larvales. La denominada "toxocariasis encubierta" varía en el espectro desde la infección asintomática hasta las larvas que emigran a órganos objetivo específicos.[21,23] Se cree que la toxocarisia encubierta se debe a una exposición crónica.[24] En los pulmones, las migraciones larvales pueden dar lugar al asma; el *T. canis* ha sido sugerido como un factor de riesgo ambiental para el asma entre habitantes de centros urbanos. [25,27] En el cerebro, *T. canis* ha sido señalado como una de las causas de los trastornos convulsivos "idiopáticos", y la infección es significativamente más prevalente en los niños con discapacidades mentales, incluidos los niños no internos.[13,14,28,29] La toxocariasis también se ha relacionado con trastornos intestinales funcionales, artritis y erupciones cutáneas.[22,25,30,31] Existe la preocupación que los casos de *Toxocara spp* . identificados mediante pruebas serológicas pueden estar asociados con consecuencias cognitivas de largo plazo. Se han demostrado reducciones mensurables en los puntajes en las pruebas cognitivas cuando se comparan niños con pruebas serológicas de la infección por Toxocara con quienes no la tienen.[13] Se necesitan estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos, pero se ha planteado que el impacto de esta enfermedad va mucho más allá de los casos traídos a la atención médica por los síntomas. El espectro clínico completo de la enfermedad de la toxocariasis encubierta todavía no se ha explorado.

## OLM

La larva migratoria ocular (OLM) sobreviene generalmente en niños mayores de 5-10 años de edad y suele presentarse como un deterioro unilateral de la visión que a veces se acompaña con estrabismo.[30] En climas templados, como el Reino Unido, se estima que la prevalencia de OLM puede llegar a ser de 9,7 casos por 100.000 personas.[32] La consecuencia más grave de la infección es la invasión de la retina, que conduce a la formación de granulomas, que sucede normalmente en la periferia o en el polo posterior. Estos granulomas afectan la retina y crean una distorsión, heteropía o desprendimiento de la mácula.[33] El grado de deterioro de la agudeza visual depende del área específica involucrada y la ceguera es común. La larva migratoria ocular también puede causar endoptalite difusa o papilitis; el glaucoma secundario puede producirse. En algunos casos, estas lesiones se han visualizado en el examen oftálmico y, debido a sus similitudes visuales con el retinoblastoma, existe el riesgo de una enucleación innecesaria del ojo infectado.[34,37]

### Diagnóstico

Cualquier paciente joven con un estado

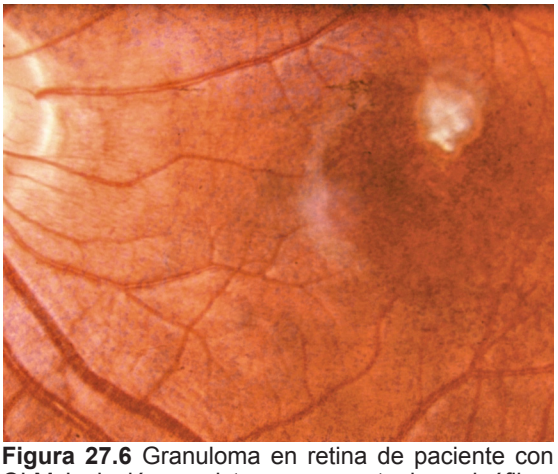


**Figura 27.6** Granuloma en retina de paciente con OLM. La lesión consiste en gran parte de eosinófilos.

febril inexplicable y eosinofilia debe sospecharse de padecer LMV. La hepatoesplenomegalia y la evidencia de enfermedad multisistémica y antecedentes de pica hacen que el diagnóstico de LMV sea más probable. Del mismo modo, se debe sospechar OLM en cualquier niño con pérdida de visión unilateral y estrabismo. Las pruebas diagnósticas para VLM son principalmente inmunológicas.[38] La prueba de precipitina está sujeta a reacciones cruzadas con antígenos comunes de las larvas y la sustancia A del grupo sanguíneo. La prueba recomendada para detectar toxocariasis detecta IgG contra antígenos excretores secretores derivados de larvas de toxocara L2. Un toxocara ELISA está disponible a través del Center for Disease Control and Prevention (CDC), y se estima que es sensible al 78% y 92% específico cuando se utiliza el corte apropiado.[39,40] También se están desarrollando nuevos diagnósticos incluyendo el uso de antígenos recombinantes en lugar de los productos naturales del parásito.[41,42] Los exámenes de heces de individuos infectados no son útiles, ya que estos nemátodos aberrantes no completan su ciclo de vida en humanos, por lo que no se producen huevos.

Otros indicadores incluyen la hipergamaglobulinemia y un título elevado de isohemoaglutinación. Un conjunto de diagnósticos clínicos descritos anteriormente, además de una historia de pica, eosinofilia y serología positiva apuntan fuertemente al diagnóstico. La biopsia del hígado puede revelar un granuloma que rodea a una larva, pero un diagnóstico acertado que utiliza este acercamiento es fortuito en el mejor de los casos, y no recomendado. La larva migratoria ocular se diagnostica principalmente sobre la base de criterios clínicos durante un examen oftalmológico. Las pruebas de inmunodiagnóstico utilizadas para LMV no son tan confiables para OLM. En un estudio, sólo el 45% de los pacientes con OLM con diagnóstico clínico tenían títulos lo suficientemente altos como para ser clasificados como positivos.[43]

## Tratamiento

Aunque hay una orientación limitada y confiable basada en la evidencia con respecto al tratamiento, *Toxocara canis* y *Toxocara cati* pueden ser tratados con albendazol 400mg oral 2x/día durante un total de 5 días (dosis para adultos y pediátrica).[31] El otro fármaco comúnmente usado, mebendazol, pobremente absorbido fuera del tracto gastrointestinal, aunque se ha informado de algún éxito en pacientes que ingieren 1 g o más de este agente durante un tratamiento de 21 días.[44] El tratamiento sintomático, incluida la administración de corticosteroides, ha sido útil para suprimir las manifestaciones intensas de la infección. El OLM es tratado por cirugía (vitrectomía), quimioterapia antihelmíntica y/o corticosteroides.[45,48] En el caso de la afectación ocular con inflamación ocular activa, el papel de la terapia antihelmíntica no está claro, debido a la falta de conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinámica intraoftálmica, y el impacto de la terapia en los resultados.

El grupo toxocara de parásitos es común en mascotas jóvenes. Por ejemplo, los cachorros jóvenes suelen albergar estos gusanos, ya

**Figura 27.7**. Larvas de *B. procyonis* en el cerebro de un niño que murió de VLM.

que la infección puede ser adquirida congénitamente. Tener una camada de cachorros en el hogar ha sido identificado como un factor de riesgo significativo.[45] Mientras los *Toxocara spp*. son capaces de causar la muerte en cachorros, la muerte es rara en la infección humana. Los niños con pica están en riesgo de ingerir huevos embrionados del suelo. Los pacientes adultos que han sido internados por retraso mental también están en riesgo.[46] El tratamiento de los perros y el control de sus heces son las principales medidas de control para esta enfermedad. La Toxocariasis es una enfermedad poco estudiada y poco reportada. A través de encuestas serológicas dispersas, hay una evidencia creciente que es una de las enfermedades helmínticas más comunes en los climas templados de América del Norte y Europa, incluyendo los centros urbanas de las grandes ciudades, así como en Brasil y otros lugares.[7,49.53]

**Baylisascaris procyonis**
(Sprent, 1968)

El *Baylisascaris procyonis*, el áscaris del mapache, causa la larva migrans visceral y la larva migrans neural en seres humanos cuando accidentalmente ingieren los huevos embrionados que se producen en entornos silvestres, así como en los alrededores peridomésticos, en los cuales a las viviendas suburbanas ienen acceso mapaches, en sitios como áticos y tuberías de aguas lluvias.[38,40,43] Aunque es raro, las consecuencias patológicas de la infección con la larva de *B. procyonis* son generalmente más severas que las causadas por *T. canis*. La larva migratoria neural puede resultar en neurodevastación, incluso con quimioterapia antihelmíntica y esteroides.[54] Las grandes larvas en desarrollo (hasta 2 mm) causan considerable daño mecánico.[54] Las larvas que migran a través del tejido cerebral pueden resultar en meningitis eosinofílica asociada con alta mortalidad (Fig. 27,7). La larva migratoria neural está asociada con una enfermedad ocular caracterizada por retinitis y múltiples infiltrados coroideos.[55]

Dado que los anticuerpos contra los antígenos de *B. procyonis* no reaccionan de forma cruzada con *T. canis*, los productos excretores y secretores de *B. procyonis* han sido examinados como posible reactivo inmunodiagnóstico específico de la especie.[56] Aunque se ha desarrollado una prueba serológica para *Baylisascaris procyonis* que tiene alta sensibilidad y especificidad, la mayoría de los casos humanos han sido diagnosticados en la autopsia. Hay pocos casos diagnosticados hasta la fecha, por lo que hay poca experiencia general con la terapia antihelmíntica para la baylisascariasis, pero se han reportado buenos resultados con altas dosis de albendazol, 25-50 mg/kg/día, en dosis divididas iniciadas rápidamente y continuadas durante 10-20 días con esteroides concomitantes.[57,59]

**Angiostrongylus cantonensis**
(Chen 1935)

**Angiostrongylus costaricensis**
(Morera y Cespedes 1971)

La infección por *angiostrongylus cantonensis* ocurre en el sudeste asiático, las islas filipinas, Taiwán y las islas del Pacífico Norte y Sur. La infección humana se describió por primera vez en Taiwán cuando las larvas del parásito se aislaron del LCR de un niño. Los roedores infectados, pero no los casos humanos, también han sido reportados en el este de África. Una muestra de ratas de muelle en Nueva Orleans reveló una alta tasa de infección, aunque nada se habían detectado varios años antes de ese estudio.[51] La adquisición de infección humana depende de la localidad y los hábitos nutricionales de la población específica. Un caso en Hawai resultó de la ingestión de una babosa cruda con un propósito de medicinal tradicional. En Tahití, las epidemias han resultado por del consumo de langostinos de agua dulce crudos (es decir,

crustáceos similares a camarones), y en otros lugares, otros invertebrados (por ejemplo, planarios) consumidos directamente o acompaádos con vegetales.

Las ratas son el huésped definitivo de *Angiostrongylus spp*. El Angiostrongylus infecta una serie de especies de ratas silvestres, incluyendo la rata de muelle común, *Rattus norvegicus*. Estos gusanos viven y ponen huevos en las arterias pulmonares de las ratas. Los huevos liberados se mueven a través de los capilares en el pulmón, y luego penetran en los espacios alveolares. A partir de los espacios alveolares, las larvas emigran hacia arriba del árbol respiratorio y son tragadas, para luego salir de la rata en las heces.[60] Las larvas de *Angiostrongylus cantonensis* incuban en el suelo antes de ser consumidas por una variedad de moluscos y crustáceos.[61,64] Los humanos se infectan cuando consumen inadvertidamente las fases larvarias de *Angiostrongylus cantonensis* presentes en caracoles crudos, babosas o verduras crudas contaminadas con secreciones de estos invertebrados. Las larvas de *Angiostrongylus costaricensis* se limitan generalmente a infectar solamente a un huésped invertebrado, la babosa. En la mayoría de los casos, la babosa específica es *Vaginulus plebius*. La infección humana resulta cuando accidentalmente se ingieren estas babosas, o alimentos contaminados con sus secreciones.

La mayoría de los casos de infección humana con *Angiostrongylus spp*. resulta en la falla del gusano para completar su ciclo de vida. Una vez en un huésped humano, las larvas migran a menudo al cerebro y rara vez a los pulmones, como se ha observado en lactantes y niños pequeños. Estos nemátodos mueren rodeados por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos.[65] El patrón de presentación clínica varía con cada especie de Angiostrongylus. Las larvas de *Angiostrongylus cantonensis* L3 suelen migrar a los capilares meníngeos, donde las larvas agonizantes desencadenan una inflamación eosinofílica que resulta en meningoencefalitis eosinofílica. Parte de la patología puede involucrar trombosis vascular y aneurismas. *Angiostrongylus cantonensis* es la causa más frecuente de meningitis eosinofílica fuera del mundo desarrollado y debe considerarse en el diagnóstico de viajeros que regresan de zonas endémicas.[65]

Los individuos infectados con *Angiostrongylus costaricensis* presentan fiebre, cefalea bitemporal o frontal y meningitis. En la mayoría de los casos se reportan vómitos, así como parestesias migratorias dolorosas.[66] Las parestesias dolorosas a menudo persisten durante semanas o meses junto con dolores de cabeza. Aunque una meningitis eosinofílica es característica en el examen del líquido cefalorraquídeo, las lesiones focales no suelen estar presentes en la TC o la RM. Esto puede ser útil para distinguir la enfermedad de otras etiologías, como *Gnathostoma spinigerum* y neurocisticercosis.[67] El curso natural de la enfermedad sin tratamiento es la resolución de los síntomas en 1-2 semanas. La duración y la gravedad de la enfermedad pueden ser peores en los niños.

El diagnóstico de *Angiostrongylus spp*. se basa en la presentación clínica, ya que las pruebas serológicas no están ampliamente disponibles. La confirmación de los casos sospechosos se ha logrado mediante pruebas serológicas posteriores al tratamiento, de acuerdo con los laboratorios de investigación.[66]

Con la naturaleza autolimitada de esta enfermedad, el tratamiento a menudo se centra en los síntomas más que en la terapia antihelmítica. Aunque los modelos animales han apoyado el uso de ensayos de terapia antihelmíntica, no se ha demostrado la eficacia en la infección humana, y existen informes de que la terapia antihelmíntica puede conducir a enfermedades más graves.[68,70] Las punciones lumbares seriadas y los analgésicos son los métodos habituales de terapia.

La educación generalizada sobre la correcta cocción de alimentos y lavado de vegetales, así como el control de moluscos y pla-

narios en huertos, puede reducir la incidencia de infecciones.[50]

## Gnathostoma spinigerum
(Owen 1838)

El *Gnathostoma spinigerum* es un parásito de nemátodos en varios mamíferos, incluyendo gatos, perros y mangostas. Los huéspedes intermedios incluyen; 1. Copépodos del género *Cyclops*, y 2. Serpientes, ranas, peces y aves. La gnathostomiasis en humanos es frecuente en México, Tailandia y Asia. En México, las infecciones son comúnmente adquiridas en Acapulco y sus alrededores.[54,59,71]

Los adultos de sexo femenino tienen una longitud de 25 a 54 mm, mientras que los machos miden entre 11 y 25 mm. Los adultos viven enrollados en la pared del intestino delgado en sus anfitriones definitivos. Los huevos pasan en las heces y eclosionan en el agua, liberando las larvas que son ingeridas por los macroinvertebrados crustáceos. Los peces, las serpientes y las aves comen crustáceos infectados y la etapa infecciosa para los seres humanos se desarrolla en su interior. Cuando los seres humanos comen estos vertebrados infectados las larvas invaden el tejido intestinal delgado. Los gusanos abandonan el SI y emigran hacia los tejidos profundos.[72,74]

Aunque la enfermedad es probablemente asintomática en la mayoría de los casos; las manifestaciones cutáneas pueden incluir larva migrans cutánea, paniculitis e hinchazones subcutáneas. La invasión del SNC puede ocurrir con eosinofilia periférica así como meningitis eosinofílica, con dolor radicular y parestesias debidas a migración larval. El *Gnathostoma spinigerum* también es capaz de invadir el ojo y resulta en una forma intraocular de esta enfermedad.[75]

Anteriormente, el diagnóstico de gnathostomiasis se limitaba a un itinerario de viajes, presentación clínica y eosinofilia apropiadas, pero ahora hay pruebas de diagnóstico disponibles. ELISA y Western Blot que ayudan en el diagnóstico, pero estos sólo están disponibles en laboratorios fuera de los Estados Unidos, y el diagnóstico definitivo con aislamiento del parásito a menudo no es posible.[76]

Aunque esta enfermedad puede ser autolimitada, la terapia a menudo implica un tratamiento oral de 21 días de albendazol a una dosis de 400 mg una vez al día.[77] La Ivermectina ha demostrado ser eficaz en varios ensayos y puede servir como un agente alternativo. No está claro en cuanto el papel de la terapia antihelmíntica en la enfermedad ocular y neurológica donde pueden empeorar los síntomas. En algunos casos, se emplea la extirpación quirúrgica.[54] Los corticosteroides se han utilizado en el tratamiento de pacientes con manifestaciones del SNC. Se han reportado recaídas con ambas terapias.[66]

## Anisakiasis y Enfermedades Relacionadas

La anisakiasis en seres humanos es causada por una serie de especies de nemátodos pertenecientes a los géneros *Anisakis, Phocanema, Terranova* y *Contracoecum.* Infectan mamíferos marinos, particularmente delfines, ballenas, lobos marinos y focas.[78] En estos huéspedes, los adultos viven en el lumen del tracto intestinal. Las larvas de Anasakid L1 infectan una serie de especies de crustáceos. Las larvas L2, L3 y L4 infectan una amplia variedad de peces que se alimentas en el fondo.[79]

Los gusanos adultos de áscaris de mamíferos marinos se incrustan en la mucosa gástrica y pasan huevos sin embriones hacia el medio ambiente en las heces. Los huevos embrionados y las larvas maduran dentro de los huevos hasta que las larvas de natación libre son liberadas. Los crustáceos, su primer huésped intermedio, ingieren estas larvas. Allí maduran en el estadio infeccioso para los peces, así como el calamar, su segundo huésped intermedio. Después de ser ingeri-

das, en lugar de permanecer en el intestino de pez o calamar, las larvas migran a la cavidad peritoneal, donde crecen hasta 3 cm de longitud. Tras la muerte del huésped vertebrado de sangre fría, las larvas migran a sus músculos donde pueden ser ingeridas por depredadores marinos de sangre caliente, y se convierten en gusanos adultos. Después del apareamiento y luego incrustados en la mucosa, los gusanos adultos hembra comienzan a poner huevos. En este punto, el ciclo de vida está completo.[80]

Los peces de agua salada crudos o poco cocidos, a menudo en forma de sushi o sashimi, se han convertido en un estilo popular de cocina en todo el mundo.[55,56] Cuando un pedazo de pescado crudo infectado se come, los parásitos en el tejido muscular son liberados por las enzimas en el estómago, o más raramente, en el intestino delgado. La invasión de tejidos es facilitada por la liberación de enzimas hidrolíticas parasitarias.[81,82] Los individuos infectados suelen presentar dolor abdominal que puede ser grave y puede confundirse con los síntomas de una úlcera gástrica aguda.[83] El tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de los síntomas suele ser una cuestión de minutos a horas. Pueden formar parte de los síntomas náuseas, vómitos, distensión abdominal, fiebre leve y diarrea con sangre y mucosas en las heces.[84] Si las larvas son capaces de penetrar en la mucosa, el angioedema, la urticaria y los síntomas alérgicos pueden dominar la presentación clínica.

Todas las especies de gusanos anasakid mueren en pocos días en los seres humanos. Los parásitos muertos provocan una infiltración granulomatosa eosinofílica. Inicialmente, la infección puede ser asintomática, pero poco tiempo después puede aparecer un vago dolor abdominal superior. Los síntomas pueden simular la úlcera gástrica.

El diagnóstico y tratamiento definitivo se realiza mediante la extirpación del parásito. A veces los gusanos se expulsan a través de la tos o vómitos, pero en otras ocasiones la extirpación endoscópica o la cirugía para las manifestaciones extraintestinales es necesaria. En algunos países se dispone de pruebas serológicas que utilizan un ELISA de captura de antígenos y se han notificado sensibilidades cercanas al 100%.[86] Se han desarrollado pruebas de PCR, pero no están disponibles comercialmente.[87, 88]

La cocción a fondo o la congelación de los mariscos antes de la ingestión puede prevenir la infección por los nemátodos anisakid. La mayoría de los restaurantes de sushi en los Estados Unidos y en otros lugares ahora inspeccionan cuidadosamente las piezas de pescado crudo antes de servirlas, y la FDA bajo el código de alimentos 101 requiere la congelación antes de servir pescado crudo. La congelación instantánea en nitrógeno líquido se ha convertido en una forma popular de procesar pescado destinado a restaurantes de sushi. Después de un pico en la década de 1980, la incidencia de anisakiasis en Europa y Norteamérica debido al consumo de pescado crudo se ha reducido a unos pocos casos esporádicos anualmente.[89]

References


1. Sulica, V. I.; Kao, G. F.; Berberian, B.; J., Histopathologic findings of cutaneous larva migrans. *Pathol 346* **1988,** *15*.
2. Bowman, D. D.; Montgomery, S. P.; Zajac, A. M.; Eberhard, M. L.; Kazacos, K. R., Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans. *Trends in parasitology* **2010,** *26* (4), 162-7.
3. Blackwell, V.; Vega-Lopez, F., Cutaneous larva migrans: clinical features and management of 44 cases presenting in the returning traveller. *The British journal of dermatology* **2001,** *145* (3), 434-7.
4. Caumes, E., It's time to distinguish the sign 'creeping eruption' from the syndrome 'cutaneous larva migrans'. *Dermatology* **2006,** *213* (3), 179-81.

5. Albanese, G.; Venturi, C., Albendazole: a new drug for human parasitoses. *Dermatologic clinics* **2003,** *21* (2), 283-90.
6. Albanese, G.; Venturi, C.; Galbiati, G., Treatment of larva migrans cutanea (creeping eruption): a comparison between albendazole and traditional therapy. *International journal of dermatology* **2001,** *40* (1), 67-71.
7. Lee, R. M.; Moore, L. B.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P. J., Toxocariasis in North America: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (8), e3116.
8. Won, K. Y.; Kruszon-Moran, D.; Schantz, P. M.; Jones, J. L., National seroprevalence and risk factors for Zoonotic Toxocara spp. infection. *Am J Trop Med Hyg* **2008,** *79* (4), 552-7.
9. Wilder, H. C., Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* **1950,** *55* 99-104.
10. Beaver, P. C.; Snyde, C. H., Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. *Pediatrics* **1952,** *9* 7-19.
11. Despommier, D., Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clinical microbiology reviews* **2003,** *16* (2), 265-72.
12. Walsh, M. G.; Haseeb, M. A., Toxocariasis and lung function: relevance of a neglected infection in an urban landscape. *Acta Parasitol* **2014,** *59* (1), 126-31.
13. Walsh, M. G.; Haseeb, M. A., Reduced cognitive function in children with toxocariasis in a nationally representative sample of the United States. *Int J Parasitol* **2012,** *42* (13-14), 1159-63.
14. Hotez, P. J., Neglected infections of poverty in the United States and their effects on the brain. *JAMA Psychiatry* **2014,** *71* (10), 1099-100.
15. Despommier, D., Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* **2003,** *16* (2), 265-72.
16. Ahn, S. J.; Ryoo, N. K.; Woo, S. J., Ocular toxocariasis: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention. *Asia Pac Allergy* **2014,** *4* (3), 134-41.
17. Glickman, L. I.; Schantz, P. M., Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev* **1982,** *10*, 143-148.
18. Kazacos, K. R., Visceral and ocular larva migrans. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* **1991,** *6* (3), 227-35.
19. Worley, G.; Green, J. A.; Frothingham, T. E.; Sturner, R. A.; Walls, K. W.; Pakalnis, V. A.; Ellis, G. S., Toxocara canis infection: clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. *The Journal of infectious diseases* **1984,** *149* (4), 591-7.
20. Xinou, E.; Lefkopoulos, A.; Gelagoti, M.; Drevelegas, A.; Diakou, A.; Milonas, I.; Dimitriadis, A. S., CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease. *AJNR. American journal of neuroradiology* **2003,** *24* (4), 714-8.
21. Taylor, M. R.; Keane, C. T.; O'Connor, P.; Mulvihill, E.; Holland, C., The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet (London, England)* **1988,** *1* (8587), 692-5.
22. Sharghi, N.; Schantz, P.; Hotez, P. J., Toxocariasis: An occult cause of childhood asthma, seizures, and neuropsychological deficit? . *Sem Pediatr Infect Dis* **2000,** *11* 257-60.
23. Nathwani, D.; Laing, R. B.; Currie, P. F., Covert toxocariasis--a cause of recurrent abdominal pain in childhood. *The British journal of clinical practice* **1992,** *46* (4), 271.
24. Minvielle, M. C.; Niedfeld, G.; Ciarmela, M. L.; De Falco, A.; Ghiani, H.; Basualdo, J. A., [Asthma and covert toxocariasis]. *Medicina* **1999,** *59* (3), 243-8.
25. Buijs, J.; Borsboom, G.; van Gemund, J. J.; Hazebroek, A.; van Dongen, P. A.; van Knapen, F.; Neijens, H. J., Toxocara seroprevalence in 5-year-old elementary schoolchildren: relation with allergic asthma. *American journal of epidemiology* **1994,** *140* (9), 839-47.
26. Tariq, S. M.; Matthews, S.; Stevens, M.; Ridout, S.; Hakim, E. A.; Hide, D. W., Epidemiology of allergic disorders in early childhood. *Pediatric pulmonology. Supplement* **1997,** *16*, 69.
27. Sharghi, N.; Schantz, P. M.; Caramico, L.; Ballas, K.; Teague, B. A.; Hotez, P. J., Environmental exposure to Toxocara as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2001,** *32* (7), E111-6.
28. Critchley, E. M.; Vakil, S. D.; Hutchinson, D. N.; Taylor, P., Toxoplasma, Toxocara, and epilepsy.

*Epilepsia* **1982,** *23* (3), 315-21.
29. Kaplan, M.; Kalkan, A.; Hosoglu, S.; Kuk, S.; Ozden, M.; Demirdag, K.; Ozdarendeli, A., The frequency of Toxocara infection in mental retarded children. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2004,** *99* (2), 121-5.
30. Konate, A.; Duhamel, O.; Basset, D.; Ayral, J.; Poirette, A.; Granier, P.; Ramdani, M.; Gislon, J., [Toxocariasis and functional intestinal disorders. Presentation of 4 cases]. *Gastroenterologie clinique et biologique* **1996,** *20* (10), 909-11.
31. Dinning, W. J.; Gillespie, S. H.; Cooling, R. J.; Maizels, R. M., Toxocariasis: a practical approach to management of ocular disease. *Eye (London, England)* **1988,** *2 ( Pt 5)*, 580-2.
32. Good, B.; Holland, C. V.; Taylor, M. R. H.; Larragy, J.; Moriarty, P.; O'Regan, M., Ocular toxocariasis in schoolchildren. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2004,** *39* (2), 173-8.
33. Small, K. W.; McCuen, B. W.; de Juan, E.; Machemer, R., Surgical management of retinal traction caused by toxocariasis. *American journal of ophthalmology* **1989,** *108* (1), 10-4.
34. Ota, K. V.; Dimaras, H.; Heon, E.; Gallie, B. L.; Chan, H. S., Radiologic surveillance for retinoblastoma metastases unexpectedly showed disseminated toxocariasis in liver, lung, and spinal cord. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* **2010,** *45* (2), 185-6.
35. Ota, K. V.; Dimaras, H.; Heon, E.; Babyn, P. S.; Yau, Y. C.; Read, S.; Budning, A.; Gallie, B. L.; Chan, H. S., Toxocariasis mimicking liver, lung, and spinal cord metastases from retinoblastoma. *The Pediatric infectious disease journal* **2009,** *28* (3), 252-4.
36. Lopez-Velez, R.; Suarez de Figueroa, M.; Gimeno, L.; Garcia-Camacho, A.; Fenoy, S.; Guillen, J. L.; Castellote, L., [Ocular toxocariasis or retinoblastoma?]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* **1995,** *13* (4), 242-5.
37. Van Nerom, P. R.; Gaudy, F.; Verstappen, A.; Carlier, Y., [Differential diagnosis between retinoblastoma and ocular toxocariasis]. *Journal francais d'ophtalmologie* **1987,** *10* (4), 279-82.
38. Schantz, P. M., Toxocara larva migrans now. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1989,** *41* (3 Suppl), 21-34.
39. Rubinsky-Elefant, G.; Hirata, C. E.; Yamamoto, J. H.; Ferreira, M. U., Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Annals of tropical medicine and parasitology* **2010,** *104* (1), 3-23.
40. Fong, M. Y.; Lau, Y. L., Recombinant expression of the larval excretory-secretory antigen TES-120 of Toxocara canis in the methylotrophic yeast Pichia pastoris. *Parasitol Res* **2003,** *92*, 173-6.
41. Anderson, J. P.; Rascoe, L. N.; Levert, K.; Chastain, H. M.; Reed, M. S.; Rivera, H. N.; McAuliffe, I.; Zhan, B.; Wiegand, R. E.; Hotez, P. J.; Wilkins, P. P.; Pohl, J.; Handali, S., Development of a Luminex Bead Based Assay for Diagnosis of Toxocariasis Using Recombinant Antigens Tc-CTL-1 and Tc-TES-26. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (10), e0004168.
42. Zhan, B.; Ajmera, R.; Geiger, S. M.; Goncalves, M. T.; Liu, Z.; Wei, J.; Wilkins, P. P.; Fujiwara, R.; Gazzinelli-Guimaraes, P. H.; Bottazzi, M. E.; Hotez, P., Identification of immunodominant antigens for the laboratory diagnosis of toxocariasis. *Trop Med Int Health* **2015,** *20* (12), 1787-96.
43. Schantz, P. M.; Meyer, D.; Glickman, L. T., Clinical, serologic, and epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1979,** *28* (1), 24-8.
44. Hotez, P. J.; Burg, F. D.; Wald, E. R.; Ingelfinger, J. R.; Polin, P. A., Toxocara canis. 1995.
45. Marmor, M.; Glickman, L.; Shofer, F.; Faich, L. A.; Rosenberg, C.; Cornblatt, B.; Friedman, S., Toxocara canis infection of children: epidemiologic and neuropsychologic findings. *American journal of public health* **1987,** *77* (5), 554-9.
46. Hummer, D.; Symon, K.; J., Seroepidemiologic study of toxocariasis and strongyloidiasis in institutionalized mentally retarded adults. *Am Med Hyg* **1992,** *46*, 278-281.
47. Sturchler, D.; Schubarth, P., Thiabendazole v albendazole in treatment of toxocariasis a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol* **1989,** *83* 473-478.
48. Sturchler, D.; Schubarth, P.; Gualzata, M.; Gottstein, B.; Oettli, A., Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Annals of tropical medicine and parasitology* **1989,** *83* (5), 473-8.

49. Gauthier, J. L.; Gupta, A.; Hotez, P.; Richardson, D. J.; Krause, P. J., Stealth parasites: the under appreciated burden of parasitic zoonoses in North America. 2001; p 1-21.
50. Hotez, P. J., Reducing the global burden of human parasitic diseases. *Comp Parasitol* **2002,** *69*, 140-45.
51. Anaruma Filho, F.; Chieffi, P. P., Human toxocariasis: incidence among residents in the outskirts of Campinas, State of Sao Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. **2003,** *45*, 293-4.
52. Fialho, P. M.; Correa, C. R., A Systematic Review of Toxocariasis: A Neglected but High-Prevalence Disease in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* **2016**.
53. Borecka, A.; Klapec, T., Epidemiology of human toxocariasis in Poland - A review of cases 1978-2009. *Ann Agric Environ Med* **2015,** *22* (1), 28-31.
54. Kazacos, K. R.; Boyce, W. M.; J., Baylisascaris larva migrans. *VeMed Assoc* **1990,** *195*, 894-903.
55. Mets, M. B.; Noble, A. G.; Basti, S.; Gavin, P.; Davis, A. T.; Shulman, S. T.; Kazacos, K. R., Eye findings of diffuse unilateral subacute neuroretinitis and multiple choroidal infiltrates associated with neural larva migrans due to Bbaylisascaris procyonis. *American journal of ophthalmology* **2003,** *135* (6), 888-90.
56. Boyce, W. M.; Asai, D. J.; Wilder, J. K.; Kazacos, K. R., Physicochemical characterization and monoclonal and polyclonal antibody recognition of Baylisascaris procyonis larval excretory-secretory antigens. *The Journal of parasitology* **1989,** *75* (4), 540-8.
57. Peters, J. M.; Madhavan, V. L.; Kazacos, K. R.; Husson, R. N.; Dangoudoubiyam, S.; Soul, J. S., Good outcome with early empiric treatment of neural larva migrans due to Baylisascaris procyonis. *Pediatrics* **2012,** *129* (3), e806-11.
58. Pai, P. J.; Blackburn, B. G.; Kazacos, K. R.; Warrier, R. P.; Begue, R. E., Full recovery from Baylisascaris procyonis eosinophilic meningitis. *Emerging infectious diseases* **2007,** *13* (6), 928-30.
59. Gavin, P. J.; Kazacos, K. R.; Tan, T. Q.; Brinkman, W. B.; Byrd, S. E.; Davis, A. T.; Mets, M. B.; Shulman, S. T., Neural larva migrans caused by the raccoon roundworm Baylisascaris procyonis. *The Pediatric infectious disease journal* **2002,** *21* (10), 971-5.
60. Mackerras, M. J.; Sandars, D. F., Lifehistory of the rat lung-worm and its migration through the brain of its host. *Nature* **1954,** *173* (4411), 956-7.
61. Qvarnstrom, Y.; Sullivan, J. J.; Bishop, H. S.; Hollingsworth, R.; da Silva, A. J., PCR-based detection of Angiostrongylus cantonensis in tissue and mucus secretions from molluscan hosts. *Applied and environmental microbiology* **2007,** *73* (5), 1415-9.
62. Richards, C. S.; Merritt, J. W., Studies on Angiostrongylus cantonensis in molluscan intermediate hosts. *The Journal of parasitology* **1967,** *53* (2), 382-8.
63. Wallace, G. D.; Rosen, L., Studies on eosinophilic meningitis. V. Molluscan hosts of Angiostrongylus cantonensis on Pacific Islands. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1969,** *18* (2), 206-16.
64. Drozdz, J.; Doby, J. M.; Mandahl-Barth, G., [Study of the morphology and larval development of Angiostrongylus (Parastrongylus) dujardini Drozdz and Doby 1970, Nematoda: Metastrongyloiidea. Infestation of the molluscan intermediary hosts]. *Annales de parasitologie humaine et comparee* **1971,** *46* (3), 265-76.
65. Slom, T. J.; Cortese, M. M.; Gerber, S. I.; Jones, R. C.; Holtz, T. H.; Lopez, A. S.; Zambrano, C. H.; Sufit, R. L.; Sakolvaree, Y.; Chaicumpa, W.; Herwaldt, B. L.; Johnson, S., An outbreak of eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantonensis in travelers returning from the Caribbean. *The New England journal of medicine* **2002,** *346* (9), 668-75.
66. Ramirez-Avila, L.; Slome, S.; Schuster, F. L.; Gavali, S.; Schantz, P. M.; Sejvar, J.; Glaser, C. A., Eosinophilic meningitis due to Angiostrongylus and Gnathostoma species. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2009,** *48* (3), 322-7.
67. Lo Re, V., 3rd; Gluckman, S. J., Eosinophilic meningitis. *The American journal of medicine* **2003,** *114* (3), 217-23.
68. Hidelaratchi, M. D.; Riffsy, M. T.; Wijesekera, J. C., A case of eosinophilic meningitis following monitor lizard meat consumption, exacerbated by anthelminthics. *The Ceylon medical journal* **2005,** *50* (2), 84-6.

69. Sawanyawisuth, K.; Limpawattana, P.; Busaracome, P.; Ninpaitoon, B.; Chotmongkol, V.; Intapan, P. M.; Tanawirattananit, S., A 1-week course of corticosteroids in the treatment of eosinophilic meningitis. *The American journal of medicine* **2004,** *117* (10), 802-3.
70. Chotmongkol, V.; Wongjitrat, C.; Sawadpanit, K.; Sawanyawisuth, K., Treatment of eosinophilic meningitis with a combination of albendazole and corticosteroid. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **2004,** *35* (1), 172-4.
71. Moore, D. A.; McCroddan, J.; Dekumyoy, P.; Chiodini, P. L., Gnathostomiasis: an emerging imported disease. *Emerging infectious diseases* **2003,** *9* (6), 647-50.
72. Maleewong, W.; Intapan, P. M.; Khempila, J.; Wongwajana, S.; Wongkham, C.; Morakote, N., Gnathostoma spinigerum: growth and development of third-stage larvae in vitro. *The Journal of parasitology* **1995,** *81* (5), 800-3.
73. Janwan, P.; Intapan, P. M.; Sanpool, O.; Sadaow, L.; Thanchomnang, T.; Maleewong, W., Growth and development of Gnathostoma spinigerum (Nematoda: Gnathostomatidae) larvae in Mesocyclops aspericornis (Cyclopoida: Cyclopidae). *Parasites & vectors* **2011,** *4*, 93.
74. Maleewong, W.; Intapan, P. M.; Ieamviteevanich, K.; Wongkham, C.; Morakote, N., Growth and development of Gnathostoma spinigerum early third-stage larvae in vitro. *Journal of helminthology* **1997,** *71* (1), 69-71.
75. Funata, M.; Custis, P.; de la Cruz, Z.; de Juan, E.; Green, W. R., Intraocular gnathostomiasis. *Retina* **1993,** *13* (3), 240-4.
76. Intapan, P. M.; Khotsri, P.; Kanpittaya, J.; Chotmongkol, V.; Sawanyawisuth, K.; Maleewong, W., Immunoblot diagnostic test for neurognathostomiasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2010,** *83* (4), 927-9.
77. Lv, S.; Zhang, Y.; Chen, S. R.; Wang, L. B.; Fang, W.; Chen, F.; Jiang, J. Y.; Li, Y. L.; Du, Z. W.; Zhou, X. N., Human angiostrongyliasis outbreak in Dali, China. *PLoS neglected tropical diseases* **2009,** *3* (9), e520.
78. Sorvillo, F.; Ash, L. R.; Berlin, O. G. W.; Morse, S. A., Baylisascaris procyonis: an emerging helminthic zoonosis. *Emerging infectious diseases* **2002,** *8* (4), 355-9.
79. Hochberg, N. S.; Hamer, D. H., Anisakidosis: Perils of the deep. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2010,** *51* (7), 806-12.
80. Abollo, E.; Gestal, C.; Pascual, S., Anisakis infestation in marine fish and cephalopods from Galician waters: an updated perspective. *Parasitology research* **2001,** *87* (6), 492-9.
81. Lo Re, V.; Gluckman, S. J., Eosinophilic meningitis. *The American journal of medicine* **2003,** *114* (3), 217-23.
82. Takei, H.; Powell, S. Z., Intestinal anisakidosis (anisakiosis). *Annals of diagnostic pathology* **2007,** *11* (5), 350-2.
83. Morera, P., Life history and redescription of Angiostrongylus costaricensis Morera and Céspedes, 1971. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1973,** *22* (5), 613-21.
84. Nawa, Y.; Hatz, C.; Blum, J., Sushi delights and parasites: the risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. *Clin Infect Dis* **2005,** *41* (9), 1297-303.
85. Lopez-Serrano, M. C.; Gomez, A. A.; Daschner, A.; Moreno-Ancillo, A.; de Parga, J. M.; Caballero, M. T.; Barranco, P.; Cabanas, R., Gastroallergic anisakiasis: findings in 22 patients. *Journal of gastroenterology and hepatology* **2000,** *15* (5), 503-6.
86. Lorenzo, S.; Iglesias, R.; Leiro, J.; Ubeira, F. M.; Ansotegui, I.; Garcia, M.; Fernandez de Corres, L., Usefulness of currently available methods for the diagnosis of Anisakis simplex allergy. *Allergy* **2000,** *55* (7), 627-33.
87. Chen, Q.; Yu, H. Q.; Lun, Z. R.; Chen, X. G.; Song, H. Q.; Lin, R. Q.; Zhu, X. Q., Specific PCR assays for the identification of common anisakid nematodes with zoonotic potential. *Parasitology research* **2008,** *104* (1), 79-84.
88. Kim, D. Y.; Stewart, T. B.; Bauer, R. W.; Mitchell, M., Parastrongylus (=Angiostrongylus) cantonensis now endemic in Louisiana wildlife. *The Journal of parasitology* **2002,** *88* (5), 1024-6.
89. Audicana, M. T.; Kennedy, M. W., Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clinical microbiology reviews* **2008,** *21* (2), 360-79, table of contents.

**Arthur Looss, Ph.D. (1861-1923)**

Looss completó la descripción del ciclo de vida del *Ancylostoma duodenale* cuando derramó accidentalmente una muestra de larvas de anquilostomas en su mano mientras trataba de administrarlos a conejillos de Indias. Experimentó picazón en el sitio del derrame más tarde ese día, y al mes Looss descubrió huevos de *A. duodenale* en sus propias heces, demostrando que la larva L3 es la etapa infecciosa para los seres humanos, y que penetra la piel sana para iniciar la infección. Este hallazgo fundamental fue la base para el control de la infección por anquilostomas en todo el mundo a nivel comunitario o de salud pública. Un claro ejemplo de "*la suerte favorece la mente preparada*" (cita de Louis Pasteur).

## VI. Los Céstodes

El phylum Platyhelminthes incluye la clase Cestoidea (tenias), todos los cuales son parásitos en las vías digestivas de varios huéspedes vertebrados. Las tenias son lombrices planas y segmentadas, compuestas de una cabeza (escólex), y una serie de segmentos, conocidos como proglótides. En conjunto, todos los proglótides se conocen como la strobila. El escólex es el punto de unión entre el huésped y el parásito. Puede estar equipado con ventosas, ganchos o ranuras, que ayudan en el proceso de fijación. El escólex contiene nervios que terminan en los ganglios, mientras que los segmentos contienen sólo nervios. La región del cuello del escólex es metabólicamente activa, y es el sitio, en la mayoría de las tenias, donde se forman nuevos proglótides.

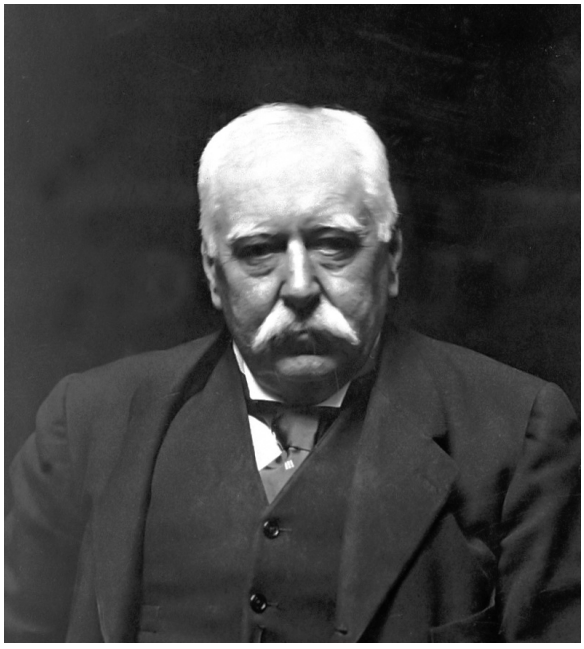
La tenia no tiene un tracto intestinal funcional. Más bien, los segmentos están encerrados en un tegumento especializado, cuya estructura y función están directamente relacionadas con la adquisición de nutrientes. Los microvellos de espacio uniforme cubren toda la superficie del tegumento, debajo de los cuales se encuentran mitocondrias, vesículas (quizás involucradas en el reemplazo del tegumento) y estructuras relacionadas. La tenia obtiene algunos de sus nutrientes transportándolos activamente a través del tegumento. Cada proglótido es capaz de absorber una amplia variedad de sustratos de bajo peso molecular, pero sus necesidades metabólicas precisas aún no han sido totalmente definidas.

Los altos niveles de ATPasa en el tegumento están relacionados con el transporte activo, pero también pueden ayudar al gusano a resistir la digestión del huésped mamífero. Los inhibidores de la tenia ATPasa, como la niclosamida, provocan la desintegración de las tenias adultas por digestión en presencia de secreciones pancreáticas.

Cada proglótido tiene dos capas de músculo - longitudinal y transversal - que permite al segmento moverse. Dos ramas laterales de los nervios inervan al gusano, con comisuras perpendiculares que se ramifican en el parénquima de cada segmento. Los segmentos son anatómicamente independientes, pero todos están conectados por un sistema nervioso común que emana de los ganglios centrales situados en el escólex. La osmoregulación y excreción de los desechos se realiza a través de un par lateral de túbulos excretores.

Los proglótidos maduros poseen órganos sexuales tanto masculinos como femeninos, pero el apareamiento automático dentro de un segmento es inusual. Típicamente, los espermatozoides se transfieren entre proglótides maduros que se encuentran uno al lado del otro. Los proglótidos grávidos se desarrollan después del apareamiento, y contienen cientos a miles de huevos embrionados. Los proglótides gravídos se separan entonces del organismo parental y salen por el ano. En algunas especies, los proglótides salen intactos, mientras que en otros, los segmentos se desintegran antes de abandonar el huésped. Los huevos son generalmente pasados embrionados, y contienen una larva de hexacanto conocida como una oncosfera. Los huevos pueden permanecer viables en el ambiente externo durante semanas o meses después de ser depositados en el suelo. La eclosión ocurre típicamente dentro del intestino delgado del huésped intermedio. La oncosfera penetra luego en el tracto intestinal y se aloja dentro de los tejidos, desarrollándose en el metacestode. Esta etapa es ingerida por el huésped definitivo y se transforma en adulto en el lumen del intestino delgado.

Las tenias adultas no causan patología significativa en el intestino humano. A diferencia de los nemátodos adultos o tremátodos, los céstodos adultos no afectan negativamente el desarrollo infantil. Sin embargo, cuando los seres humanos sirven como huéspedes intermedios, los céstodos se convierten en causas importantes de morbilidad global. Por ejemplo, la neurocisticercosis causada por las etapas larvarias de la tenia del cerdo, *Taenia solium*, es una causa principal de enfermedad neurológica; en muchos países es la principal causa de epilepsia.



**Patrick Manson, MD (1844-1922)**

Manson fue comisionado a la isla de Formosa (hoy Taiwán) como oficial médico. Durante ese tiempo, cuidó de una serie de pacientes chinos y se familiarizó con una amplia variedad de enfermedades infecciosas tropicales, incluyendo la filariasis linfática. Mostró que los mosquitos culicinos eran los vectores de esta infección por nemátodos y especuló que la malaria humana se propagaba de la misma manera. Ésta fue la base del trabajo de Ross en la India, culminando en su descubrimiento que la malaria de las aves era transmitida por el mismo tipo de mosquitos. Manson también describió dos nuevas especies de helmintos que causan infección humana que hoy lleva su nombre; *Schistosoma mansoni* (Tremátodo), y la infección juvenil, *Spirometra mansonoides* (Céstodo). Manson pasó a ser identificado como el fundador de la medicina tropical moderna.

## 28. *Taenia saginata*
(Goeze 1782)

### Introducción

La *Taenia saginata* pertenece a la orden Cyclophyllidea, y es uno de los parásitos más grandes que infectan a seres humanos, alcanzando a menudo longitudes que se acercan 8-10 m. Como todos las demás tenias adultas, vive en el lumen de la mitad superior del intestino delgado. No hay huéspedes reservorio para *T. saginata*. Esta tenia ocurre dondequiera que existe ganadería, y donde las excretas humanas no se eliminan correctamente.[1,2] Se refiere comúnmente como la tenia de la carne de vaca, aunque la etapa sexual adulta del parásito vive exclusivamente en seres humanos y debe quizás ser más apropiada llamada la "tenia humana". Los focos endémicos incluyen vastas regiones de pastizales subsaharianos en África, particularmente en Etiopía, debido a la práctica dietética común de ingerir carne de res cruda (*kitfo*), grandes porciones del norte de México, Argentina y, en menor medida, de Europa central. Es poco frecuente en los Estados Unidos, donde la mayoría de los casos clínicos se importan.

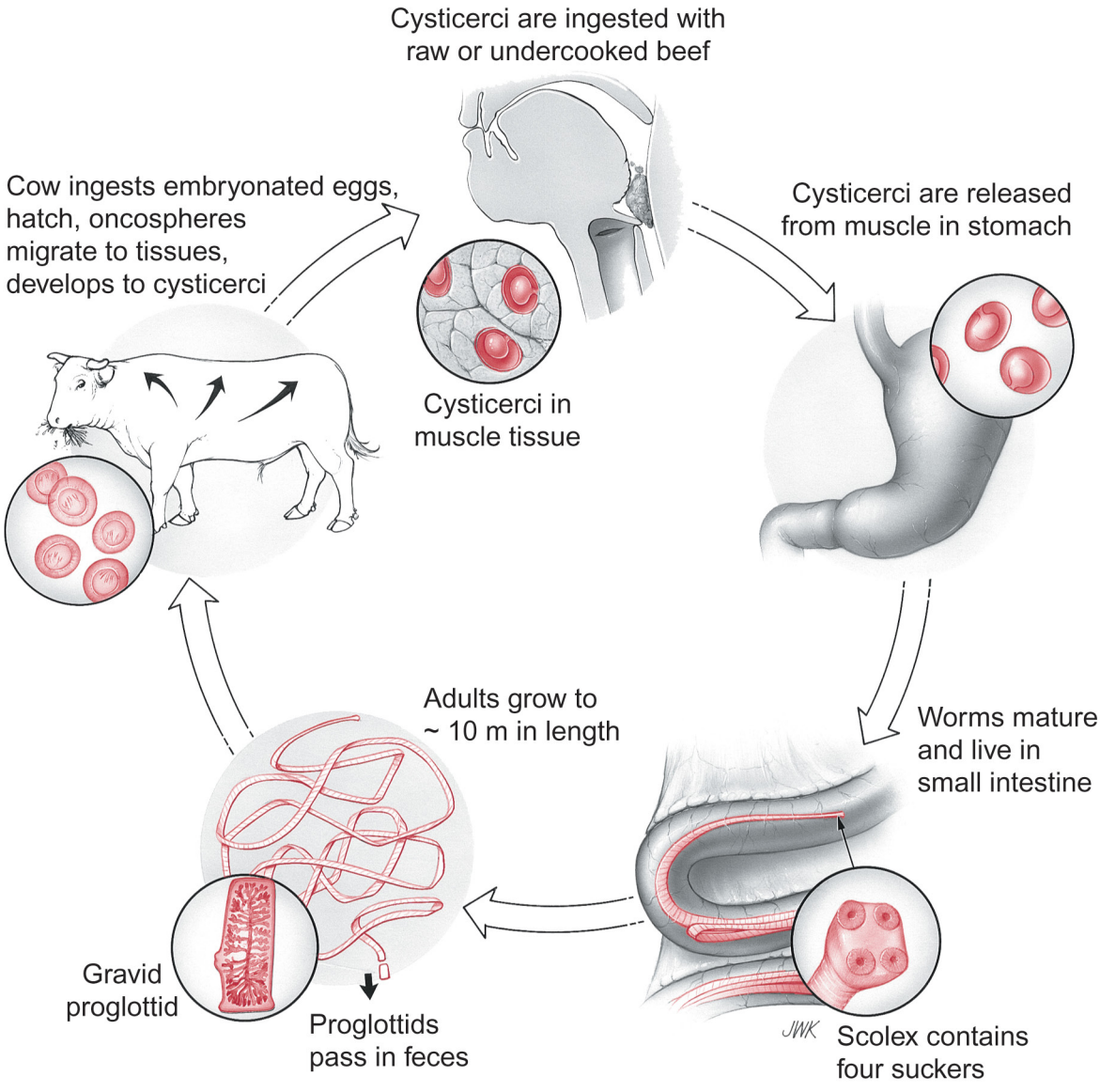
**Figura 28.1.** Un raro filete de res.

Una tercera especie, *Taenia asiatica*, infecta a personas en Taiwán, Corea, China, Vietnam e Indonesia.[3,5] Inicialmente, los investigadores consideraron que este organismo debería considerarse una especie separada (*T. asiatica*) de *T. saginata*, El huésped es porcino no bovino.[5,6] Con la introducción de herramientas moleculares se hizo evidente que la *T. asiatica* es una tercera especie del género *Taenia* que infecta a los seres humanos.[7,8] El espectro clínico completo de la enfermedad causada por la *T. asiatica* no está todavía totalmente investigado.

### Información histórica

En 1683, Edward Tyson describió varias especies de tenias, que se recuperaron de perros.[9] Tyson es reconocido como la primera persona en identificar la cabeza o el escólex de estas tenias.[10] En 1656, Félix Plater, médico suizo, escribió sobre las distinciones entre la *Taenia spp*. y la *Diphyllobothrium latum* (entonces llamada *Lumbricus latus*).[11] Se atribuye a Nicolás Andry de Boisregard el primer informe de *T. saginata* en 1700, pero no reconoció que cada proglótido era una unidad separada y no distinguía este gusano de otras tenias similares. Johann Goeze fue el primero en describir el gusano correctamente, en 1782, en un tratado más extenso sobre helmintología, y sugirió que los gusanos adultos *T. saginata* y *T. solium* eran dos especies diferentes.[13] En 1784, Goeze indicó que los huéspedes intermedios en el ciclo de vida de las tenias eran necesarios cuando observó que las escabelas de tenias en humanos se parecían a los quistes presentes en los músculos de los cerdos.[14] Carl Von Siebold, en 1850, especuló que los "gusanos de la vejiga" (es decir,

# *Taenia saginata*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

los cisticercos) podían convertirse en tenias adultas, o que tal vez sólo eran adultos degenerados.[15] En 1861, Friedrich Kuchenmeister alimentó con carne de cerdos que contenían cysticerci de la tenia a los presos condenados, y luego recuperó los gusanos adultos de los intestinos de estos individuos después de su ejecución.[16] En 1863, Friedrich Leuckart informó sobre experimentos que demostraron que los proglótides de *T. saginata*, cuando se alimentaban a terneros jóvenes, se desarrollaron en cisticercos (metacéstodos) en los músculos de los animales.[17] En 1870, John Oliver, demostró que después de la ingesta humana de carne contaminada con sarampión, los seres humanos desarrollaron infecciones de *T. saginata* adultas y sugirió además que la cocción cuidadosa de la carne infectada evitaría la infección con la tenia adulta.[18]

## Ciclo de vida

La infección comienza cuando el cisticerco se ingiere en la carne cruda o poco cocinada (Fig. 28.1). El quiste entra en el intestino delgado y la pared del quiste se digiere, liberando el gusano dentro. El parásito saca entonces su escólex y se adhiere a la pared intestinal con la ayuda de cuatro discos de succión (Fig. 28.2). Una tenia madura adulta (Fig. 28.3) tarda aproximadamente tres meses en crecer hasta alcanzar su longitud total. Los proglótides en desarrollo (segmentos) se extienden hacia abajo del intestino delgado, llegando a veces al íleon. Todas las tenias adultas se alimentan transportando activamente nutrientes (por ejemplo, azúcares, aminoácidos, ácidos nucléicos) a través de su superficie tegumentaria, puesto que no tienen tracto digestivo. Los segmentos maduran a medida que avanzan hacia el extremo terminal del gusano. Los proglótidos terminales, gravados con centenares de huevos infecciosos embrionados, pueden separarse de la colonia, e incluso pueden emigrar activamente por el ano, donde pueden ser depositados en el suelo. A veces, las cintas enteras de gusanos (20-30 segmentos) "escapan" de una persona infectada.

**Figura 28.2**. Escólex de *T. saginata*. Observe cuatro retoños.

**Figura 28.3.** *T. saginata* adulta. Observe la posición del escólex (flecha). Cortesía de U. Martin.

Una vaca debe ingerir un segmento grávido, generalmente junto con la hierba o el heno, para que el ciclo de vida continúe. Los huevos que se encuentran dentro del lumen de las ramas uterinas del proglótido son liberados del tejido de la tenia por las enzimas digestivas de la vaca, estimulando los huevos a eclosionar en el intestino delgado (Figura 28.5). La oncosfera (hexacanto o larva de

seis hongos) penetra en la pared intestinal, muy probablemente ayudada por sus ganchos y peptidasas que secreta.[19] La larva entra en el torrente sanguíneo y es pasivamente transportada a través del cuerpo. Las oncosferas pueden alojarse en cualquiera de una variedad de tejidos, dependiendo de dónde la circulación los lleve. Sobre todo, infectan el tejido muscular estriado esquelético donde enquistan, y desarrollan al cisticerco (metacestode). Esta etapa puede vivir varios años antes de calcificar.

El ganado puede experimentar enfermedad debido a las lesiones de llenado de espacio creadas por cisticercos, especialmente si los quistes se desarrollan en áreas sensibles (es decir, tejidos neurológicos).[20] Normalmente no muestran signos de infección, ya que el ganado se sacrifica rutinariamente enlos primeros años de vida, y los cisticercos vivos tienden a no causar problemas, ni siquiera en los tejidos neurológicos (Capítulo 32).

Es importante señalar que el ganado no puede infectarse con parásitos adultos si accidentalmente ingieren cisticercos. Del mismo modo, los seres humanos no pueden albergar el metacestode, ya que los huevos de *Taenia saginata* sólo eclosión en el estómago de las vacas. No hay riesgo de enfermedad invasiva en humanos por este parásito. Esta situación contrasta con el importante problema de salud de la cisticercosis debido a la tenia de cerdo, *Taenia solium*, en humanos.

La mayoría de las personas infectadas albergan un solo parásito adulto, pero ha habido casos en que se recuperaron numerosos gusanos de una sola persona infectada. En estos casos, los gusanos tienden a ser más cortos debido a la aglomeración.[21]

## Patogenia Celular y Molecular

La *Taenia saginata* ocupa una gran parte del lumen del intestino delgado, pero es flexible y relativamente frágil. La obstrucción intestinal no ocurre. Los gusanos adultos son inmunogénicos y producen anticuerpos específicos durante el período de infección, pero las respuestas inflamatorias intestinales locales son mínimas.[22]

En el ganado vacuno, la inmunidad a la reinfección se desarrolla localmente en el intestino delgado, y se dirige a las nuevas oncosferas. La vacunación de las vacas con antígenos de óvulos recombinantes puede evitar la infección provocada.[22] Se cree que los anticuerpos IgA secretores juegan un papel importante en esta respuesta protectora, porque el calostro de las madres inmunes protege a los terneros de la invasión por oncosferas en infecciones experimentales con tenias estrechamente relacionadas.[23]

## Enfermedad Clínica

La mayoría de las infecciones no inducen síntomas, pero algunas personas pueden

**Figura 28.4.** Proglótide grávido de *Taenia saginata*.

experimentar plenitud epigástrica. En raras ocasiones se producen náuseas y vómitos posprandiales, y se han notificado casos individuales de perforación yeyunal y diverticulitis de Meckel.[24,25] La infección suele detectarse por primera vez al detectar proglótides en las heces. Con frecuencia, los proglótides emigran de la persona infectada durante la noche, y pueden ser descubiertos en ropa de cama o ropa a la mañana siguiente. Una característica algo desconcertante es que estos proglótides se mueven de una manera muy similar a los pulgones.

## Diagnóstico

Un medio de diagnóstico definitivo es mediante la inspección de proglótides. Los proglótides gravídicos se pueden fijar en una solución de formaldehído al 10%, y el útero se inyecta con tinta de la India, con la ayuda de una aguja de calibre 26 (Fig. 28.4). El proglótide de la *T. saginata* tiene 12 o más ramas a cada lado del útero.[26] En muchos laboratorios modernos estas ramas uterinas se visualizan ahora usando técnicas de tinción con hematoxilina-eosina.[26] Los huevos de *T. saginata* se encuentran ocasionalmente en heces, ya que la mayoría de los proglótides usualmente pasan intactos fuera del anfitrión. Si se observa un huevo en el examen de las heces, la especie no puede determinarse mediante microscopía visual basada en la morfología, ya que todos los miembros de la familia *taeniidae* producen óvulos visualmente idénticos. Después de la tinción ácido-rápida, ocasionalmente las especies se pueden distinguir, pues los huevos completamente maduros de *T. saginata* tienen una cáscara ácida-rápida.[27,28]

**Figura 28.5**. Huevos de *Taenia spp*. No pueden diferenciarse de los huevos de otros miembros de la familia taeniid.

Los gusanos adultos permanecen en el intestino. Solamente el segmento de proglótide pasa en las heces. En las raras ocasiones en que pasa el escólex, como después de la terapia antiparasitaria, puede ser clasificado. El escólex de la *T. saginata* tiene cuatro ventosas laterales pero sin ganchos. El escólex de *T. solium* también tiene cuatro ventosas, pero además tiene una doble hilera de ganchos.[26] El examen de huevos o proglótidos en las heces es insensible, ya que el paso de segmentos y huevos ocurre sólo intermitentemente. Los técnicos de diagnóstico parasitología deben ser precavidos, porque los huevos de *T. solium* son infecciosos para los seres humanos. Una prueba adicional de importancia diagnóstica es la prueba de la cinta adhesiva (véase: diagnóstico para *Enterobius vermicularis*). Cuando los proglótides emigran fuera del ano, sueltan los huevos que permanecen en el perineo.

Los huevos de *T. saginata* también pueden ser diferenciados de los huevos de *T. solium* y *T. asiatica* por PCR.[29,33] Estas técnicas moleculares han avanzado ahora y la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y las pruebas PCR multiplex se han hecho disponibles.[34,35] Se ha desarrollado una prueba ELISA que detecta antígenos solubles de *T. saginata* en muestras de heces (coproantígenos) de seres humanos infectados.[36]

## Tratamiento

El praziquantel (5-10 mg/kg) es eficaz para el tratamiento de la infección por *T. saginata* ya menudo permite la recuperación del escólex intacto, confirmando la cura del paciente.[37] La niclosamida también es eficaz en

una sola dosis.[38,39] La niclosamida inhibe la ATPasa del parásito, evitando así que interfiera con las enzimas digestivas del huésped. La consecuencia del tratamiento es la disolución del gusano adulto. Una búsqueda del escólex es inútil. También se ha informado que la quinacrina es eficaz en pacientes con infección por *T. saginata* resistente a la niclosamida, pero no se considera una terapia estándar.

## Prevención y control

La prevención de la infección de tenia en la comunidad es a través de la eliminación adecuada de las heces humanas, pero ha resultado difícil en algunas partes del mundo, ya que las heces humanas no tratadas se utilizan ampliamente como fertilizante. La infección se evita completamente cocinando bien la carne, o bien congelándola completamente antes de cocinarla. Esto tampoco es fácil, ya que las personas de todo el mundo disfrutan comiendo carne poco cocida o incluso cruda. Los programas de inspección de carne son efectivos en la identificación de carne contaminada, pero la inspección no se lleva a cabo en muchas áreas endémicas. Se ha desarrollado una vacuna contra la oncosfera de *T. saginata* para su uso en ganado vacuno y puede resultar útil en algunas situaciones endémicas en las que las vacunas son asequibles.[22,41] Los programas de control, especialmente en los casos en que el buen desarrollo de una prueba ELISA que detecte anticuerpos en el ganado, específica para la etapa de cisticerco, permitirá una evaluación eficiente de los programas de control, especialmente cuando las prácticas de salud pública incluyen un control sobre la carne.

References


1. Ito, A.; Wandra, T.; Li, T.; Dekumyoy, P.; Nkouawa, A.; Okamoto, M.; Budke, C. M., The present situation of human taeniases and cysticercosis in Asia. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* **2014,** *9* (3), 173-85.
2. Silva, C. V.; Costa-Cruz, J. M., A glance at Taenia saginata infection, diagnosis, vaccine, biological control and treatment. *Infect Disord Drug Targets* **2010,** *10* (5), 313-21.
3. Fan, P. C.; J., Annual economic loss caused by Taenia saginata asiatica Taeniasis in three endemic areas of east Asia. *Southeast Asian Med Public Health 28 Suppl* **1997,** *1* 217-21.
4. McManus, D. P.; J., Molecular genetic variation in Echinococcus and Taenia: an update. *Southeast Asian Med Public Health 28 Suppl* **1997,** *1* 110-6.
5. Ito, A.; Nakao, M.; Wandra, T., Human Taeniasis and cysticercosis in Asia. *Lancet (London, England)* **2003,** *362* (9399), 1918-20.
6. Flisser, A.; Viniegra, A.-E.; Aguilar-Vega, L.; Garza-Rodriguez, A.; Maravilla, P.; Avila, G., Portrait of human tapeworms. *The Journal of parasitology* **2004,** *90* (4), 914-6.
7. Galan-Puchades, M. T.; Fuentes, M. V., Lights and shadows of the Taenia asiatica life cycle and pathogenicity. *Trop Parasitol* **2013,** *3* (2), 114-9.
8. Eom, K. S., What is Asian Taenia? *Parasitol Int* **2006,** *55 Suppl*, S137-41.
9. Tyson, E., Lumbricus latus, or a discourse read before the Royal Society, of the joynted worm, wherein great many mistakes of former writers concerning it, are remarked; its natural history from more exact information is attempted; and the whole urged, as a difficulty against doctrine of univocal generation. *Philos Trans* **1683,** *13*, 113-144.
10. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
11. Plater, F., Praxeos Medicae Opus. *Basel* **1656**.
12. Andry, N., De la Generation des Vers dans le Corps de l'Homme Paris. *1700*.
13. Goeze, J. A. E.; Blankenburg, P. A., Versuch ciner Naturgeschichte der Eingeweiderwumer Thierischer Korper. *Pape* **1782**.
14. Goeze, J. A. E., Neueste Entdeckung. Dass die Finnen im Schweinefleische keine Drusenkrankheit sondern wahre Blasenwurmer sind. Halle. **1784**.
15. Siebold, C. T. E.; Z., Von Uber den Generationswechsel der Cestoden nebst einer Revision der Gattung

Tetrarhynchus. *Zool* **1850,** *2* 198-253.
16. Kuchenmeister, F., The Cysticercus cellulosus transformed within the organism of man into Taenia solium. *Lancet* **1861,** *i*, 39.
17. Leuckart, R., Die menschlichen Parasiten und die von ihnen her ruhenden Krankheiten. *Em Handund Lehrbuch fur Naturforscher und Arzte C E Wintersche Verlagshandlung Leipzig* **1863**.
18. Oliver, J. H., The importance of feeding the cattle and the thorough cooking of the meat, as the best preservatives against tapeworms. *Seventh Annual Report of the Sanitary Commissioner with the Government of India Calcutta pp* **1871**, 82-83.
19. White, A. C.; Baig, S.; Robinson, P.; J., Taenia saginata oncosphere excretory/secretory peptidases. **1997,** *82* 7-10.
20. Oryan, A.; Gaur, S. N.; Moghaddar, N.; Delavar, H., Clinico-pathological studies in cattle experimentally infected with Taenia saginata eggs. *Journal of the South African Veterinary Association* **1998,** *69* (4), 156-62.
21. Despommier, D., People, Parasites, and Plowshares. 2014.
22. Lightowlers, M. W.; Rolfe, R.; Gauci, C. G., Taenia saginata: vaccination against cysticercosis in cattle with recombinant oncosphere antigens. *Experimental parasitology* **1996,** *84* (3), 330-8.
23. Gemmell, M. A.; Blundell-Hasell, S. K.; Macnamara, F. N., Immunological responses of the mammalian host against tapeworm infections. IX. The transfer via colostrum of immunity to Taenia hydatigena. *Experimental parasitology* **1969,** *26* (1), 52-7.
24. Jongwutiwes, S.; Putaporntip, C.; Chantachum, N.; Sampatanukul, P., Jejunal perforation caused by morphologically abnormal Taenia saginata saginata infection. *The Journal of infection* **2004,** *49* (4), 324-8.
25. Chirdan, L. B.; Yusufu, L. M.; Ameh, E. A.; Shehu, S. M., Meckel's diverticulitis due to Taenia saginata: case report. *East African medical journal* **2001,** *78* (2), 107-8.
26. Mayta, H.; Talley, A.; Gilman, R. H.; Jimenez, J.; Verastegui, M.; Ruiz, M.; Garcia, H. H.; Gonzalez, A. E., Differentiating Taenia solium and Taenia saginata infections by simple hematoxylin-eosin staining and PCR-restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* **2000,** *38* (1), 133-7.
27. Ide, L., To differentiate Taenia eggs. *J Clin Microbiol* **2012,** *50* (8), 2836; author reply 2837.
28. Jimenez, J. A.; Rodriguez, S.; Moyano, L. M.; Castillo, Y.; Garcia, H. H.; Cysticercosis Working Group in, P., Differentiating Taenia eggs found in human stools: does Ziehl-Neelsen staining help? *Trop Med Int Health* **2010,** *15* (9), 1077-81.
29. Gonzalez, L. M.; Montero, E.; R., Differential diagnosis of Taenia saginata and Taenia solium infections: from DNA probes to polymerase chain reaction. *Trans Trop Med Hyg 96 Suppl* **2002,** *1* S243-50.
30. Gonzalez, L. M.; Montero, E.; J., Differential diagnosis of Taenia saginata and Taenia solium infection by PCR. *Microbiol* **2000,** *38*, 737-44.
31. Rodriguez-Hidalgo, R.; Geysen, D.; Benítez-Ortiz, W.; Geerts, S.; Brandt, J., Comparison of conventional techniques to differentiate between Taenia solium and Taenia saginata and an improved polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay using a mitochondrial 12S rDNA fragment. *The Journal of parasitology* **2002,** *88* (5), 1007-11.
32. Nunes, C. M.; Lima, L. G. F.; Manoel, C. S.; Pereira, R. N.; Nakano, M. M.; Garcia, J. F., Taenia saginata: polymerase chain reaction for taeniasis diagnosis in human fecal samples. *Experimental parasitology* **2003,** *104* (1-2), 67-9.
33. Gonzalez, L. M.; Montero, E., Differential diagnosis of Taenia saginata and Taenia saginata asiatica Taeniasis through PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2004,** *49*, 183-8.
34. Sako, Y.; Nkouawa, A.; Yanagida, T.; Ito, A., Loop-mediated isothermal amplification method for a differential identification of human Taenia tapeworms. *Methods Mol Biol* **2013,** *1039*, 109-20.
35. Nkouawa, A.; Sako, Y.; Li, T.; Chen, X.; Nakao, M.; Yanagida, T.; Okamoto, M.; Giraudoux, P.; Raoul, F.; Nakaya, K.; Xiao, N.; Qiu, J.; Qiu, D.; Craig, P. S.; Ito, A., A loop-mediated isothermal amplification method for a differential identification of Taenia tapeworms from human: application to a field survey. *Parasitol Int* **2012,** *61* (4), 723-5.
36. Deplazes, P.; Eckert, J.; Pawlowski, Z. S.; Machowska, L.; Gottstein, B., An enzyme-linked immunosorbent assay for diagnostic detection of Taenia saginata copro-antigens in humans. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1991,** *85* (3), 391-6.
37. Pawlowski, Z. S., Efficacy of low doses of praziquantel in taeniasis. *Acta Trop Basel* **1991,** *48*, 83-88.
38. Keeling, J. E. D., The chemotherapy of cestode infections. *Adv Chemother* **1978,** *3*, 109-152.

39. Vermund, S. H.; MacLeod, S.; Goldstein, R. G., Taeniasis unresponsive to a single dose of niclosamide: case report of persistent infection with Taenia saginata and a review of therapy. *Reviews of infectious diseases* **1986,** *8* (3), 423-6.
40. Koul, P. A.; Wahid, A.; Bhat, M. H.; Wani, J. I.; Sofi, B. A., Mepacrine therapy in niclosamide resistant taeniasis. *The Journal of the Association of Physicians of India* **2000,** *48* (4), 402-3.
41. Lightowlers, M. W.; Colebrook, A. L.; Gauci, C. G.; Gauci, S. M.; Kyngdon, C. T.; Monkhouse, J. L.; Vallejo Rodriquez, C.; Read, A. J.; Rolfe, R. A.; Sato, C., Vaccination against cestode parasites: anti-helminth vaccines that work and why. *Veterinary parasitology* **2003,** *115* (2), 83-123.
42. Onyango-Abuje, J. A.; Hughes, G.; Opicha, M.; Nginyi, K. M.; Rugutt, M. K.; Wright, S. H.; Harrison, L. J., Diagnosis of Taenia saginata cysticercosis in Kenyan cattle by antibody and antigen ELISA. *Veterinary parasitology* **1996,** *61* (3-4), 221-30.

**James Paget, MD (1814-1899)**

Paget observó la primera infección por gusano parásito en seres humanos identificada por microscopía. Lo hizo mientras asistía a la escuela de medicina en el St. Bartholomews Hospital de Londres. El parásito fue *Trichinella spiralis* y fue visto en una muestra de tejido muscular obtenido de la autopsia de un albañil de 51 años que había muerto de tuberculosis. Paget se convirtió en un famoso patólogo. Entre sus logros más destacados, describió los rasgos patológicos de la enfermedad ósea que lleva su nombre.

## 29. *Taenia solium*
(Linnaeus 1758)

### Introducción

La *Taenia solium* pertenece a la orden Cyclophyllidea, y su ocurrencia se asocia con la crianza de cerdos. Es comúnmente conocida como la tenia del cerdo, aunque este gusano sólo alcanza la madurez sexual como adulto en los seres humanos.[1,2] Para transmitir *T. solium*, las heces humanas, contaminadas con los segmentos maduros del gusano, deben ser un contaminante regular del entorno de los cerdos, y coincidir con el hábito de comer productos de carne de cerdo crudos o poco cocidos. Estas condiciones existen en muchas partes del mundo.

La *T. solium* es una tenia grande, que a menudo alcanza longitudes de más de 6 m. Vive en el lumen, unida a la pared del intestino delgado. No hay huéspedes reservorio para este parásito.[3] A diferencia del huevo de la *T. saginata*, el óvulo de la *T. solium* puede infectar al huésped humano, dando como resultado una condición llamada cisticercosis.

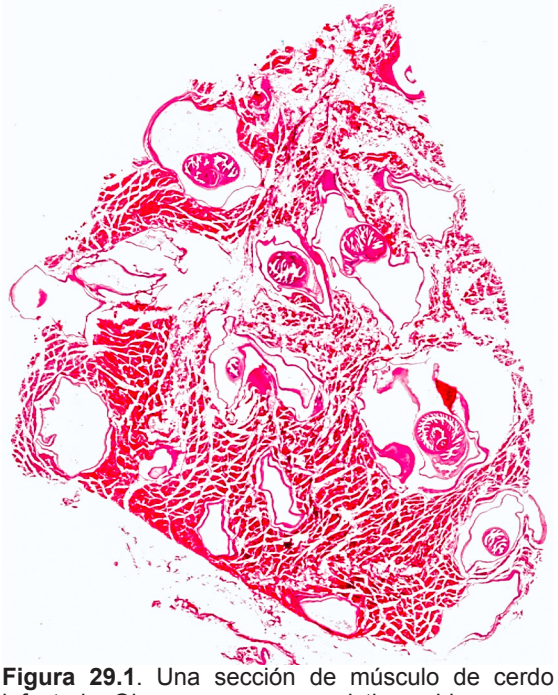


**Figura 29.1**. Una sección de músculo de cerdo infectado. Observe numerosos cisticercoides.

Esta infección en los jóvenes puede ser grave, incluso fatal, particularmente si la larva de la tenia invade el SNC.[4,5] La neurocisticercosis se encuentra entre las causas más comunes de epilepsia adquirida en todo el mundo.[6]

La *T. solium* es endémica en la mayor parte de América del Sur (en particular en la región andina y en Brasil), América Central, México, China, el subcontinente indio y el Sudeste Asiático, el África subsahariana (particularmente Burundi, Tanzania, República Democrática del Congo y Sudáfrica) y Europa del Este.[7,8] Es un asunto mundial debido al gran número de casos importados vistos incluso fuera de las áreas endémicas.[4,5,9] En algunas de estas regiones endémicas, hasta el 6 por ciento de la población puede albergar tenias adultas de *T. solium*.[6] La mayor prevalencia de infección por *T. solium* en los Estados Unidos ocurre entre las poblaciones hispanas en el sur de California, Nuevo México y Texas. Esto es debido al gran número de inmigrantes de algunas áreas endémicas mencionadas anteriormente.[6,10,11] Entre los trabajadores migrantes adultos en California, por ejemplo, la sero-prevalencia de *T. solium* es de aproximadamente 1-2%.[12,13] En regiones endémicas la *T. solium* se presenta más comúnmente en niños y adolescentes.[6] Además de las infecciones importadas, se cree que la transmisión autóctona de la infección por *T. solium* también sucede en los Estados Unidos.[14] Una estimación sugiere que decenas de miles de casos ocurren en Estados Unidos, por lo que es necesario mejorar la vigilancia y la detección de enfermedades para obtener una estimación más precisa.[15]

En el año 2003, la Quincuagésima Sexta Asamblea Mundial de la Salud destacó la amenaza a la salud pública causada por la *T. solium* y exhortó a sus estados miembros a aumentar las medidas para controlar esta infección.[10] En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Agriculture Organization (FAO) y el UK Department for International Development (DFID,

por sus siglas en inglés) incluyeron la *Taenia solium* entre las 17 enfermedades zoonóticas desatendidas que consideraban que podían ser objeto de un control efectivo.[16,17]

## Información histórica

La historia de las diferentes tenias está inicialmente entrelazada, ya que no fue hasta muchos años después de su descubrimiento inicial que se determinó que estos parásitos similares eran fundamentalmente diferentes en términos de su morfología y especificidad del huésped.[18] En 1683, Edward Tyson describió varias tenias, recuperadas de los perros.[19] Tyson es reconocido como la primera persona en identificar la cabeza o el escólex de estas tenias.[18] En 1656, Félix Plater, médico suizo, escribió sobre las distinciones entre *Taenia spp.* y *Diphyllobothrium latum* (entonces llamada *Lumbricus latus*).[20] En 1782, Johann Goeze describió la tenia adulta, pero fue Aristóteles quien escribió acerca de la etapa de cisticerco del gusano en los músculos de los cerdos.[21] No hay evidencia que Goeze comprendiera la relación entre la infección larvaria en el cerdo y la infección adulta en humanos. En 1861, Friedrich Kuchenmeister, alimentó a prisioneros condenados a muerte con carne de cerdo con cisticercos de tenia y luego recuperó los gusanos adultos de los intestinos de estos individuos mediante autopsia, 120 horas después de su ejecución.[23,24]

## Ciclo de vida

La fase del ciclo de vida que ocurre en los seres humanos depende de si un humano ingiere huevos de *T. solium* o cisticercos encapsulados en carne poco cocinada. La infección intestinal en el huésped humano comienza después de la ingestión de cerdo crudo o poco cocido que alberga la etapa cisticercosa encapsulada (es decir, juvenil) del gusano (figuras 29.1, 29.2). La cápsula se digiere

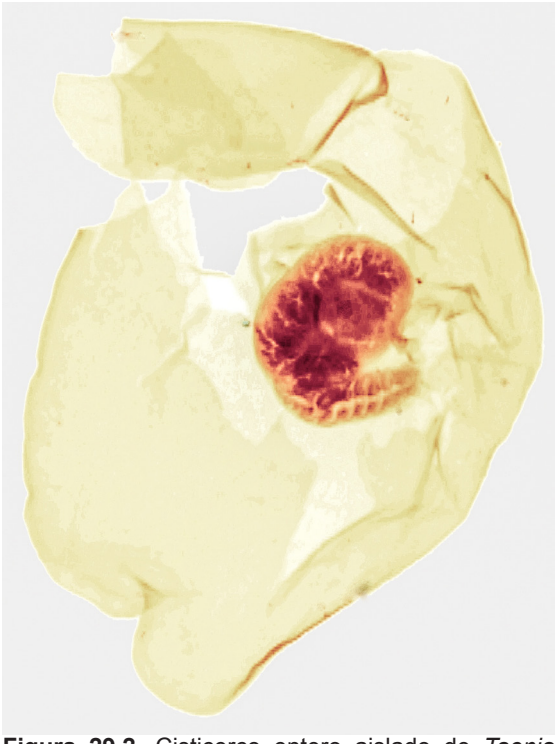
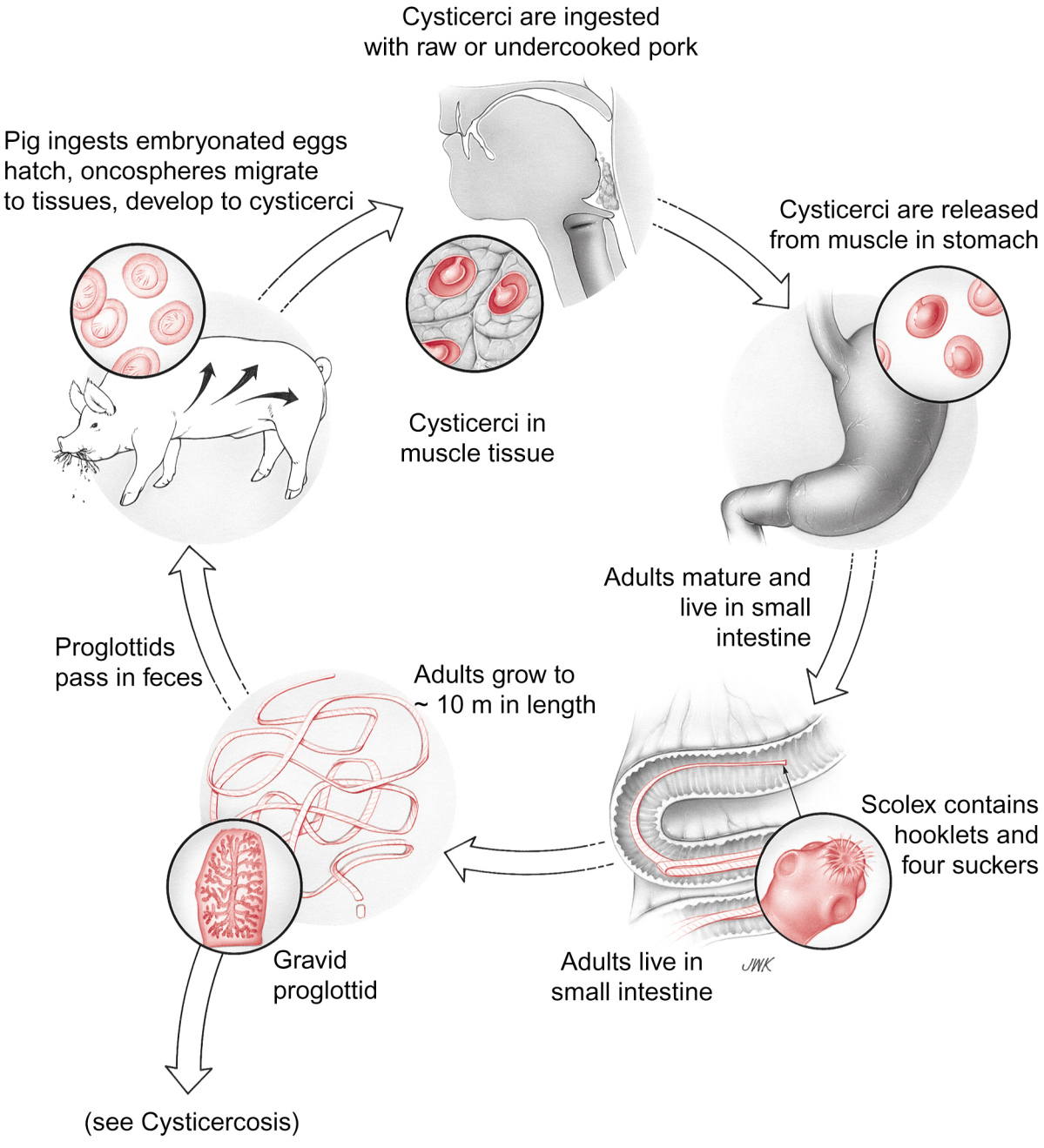


**Figura 29.2.** Cisticerco entero aislado de *Taenia solium*, de 2-5 milímetros en diámetro.

en el estómago liberando el parásito juvenil. Al entrar en el intestino delgado, el gusano emerge su escólex y se adhiere a la pared intestinal con la ayuda de sus cuatro ventosas y la corona de ganchitos. En una infección experimental de hámster con oncosferas de *T. solium*, se estudió el sitio de unión en el tracto intestinal.[25] Las ganchitos penetraron en la pared intestinal, mientras que las cuatro ventosas se unieron a las células de las vellosidades circundantes. Se observó daño en la célula huésped al alrededor de cada disco de succión.

La fase intestinal del ciclo de vida de la *T. solium* es muy similar a la de la *T. saginata*. El parásito juvenil se desarrolla en adulto (Figura 29.3) en el intestino delgado a lo largo de un período de tres meses, después de lo cual los proglótidos grávidos (cargados de huevo) comienzan a ser evacuados por el huésped Las escápulas adultas de *Taenia solium* se parecen mucho al gusano adulto de *T. saginata*, excepto que el escólex de *T. solium* posee dos filas de ganchitos, además

# *Taenia solium*



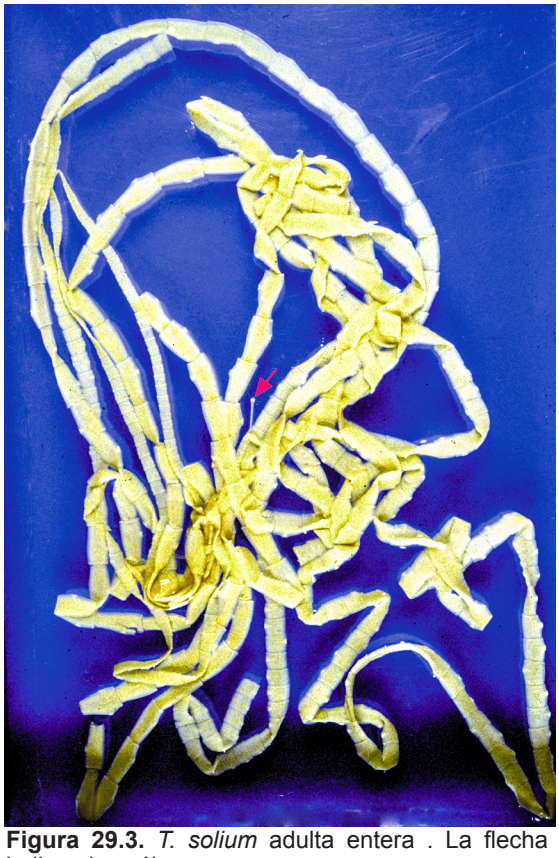


**Figura 29.3.** *T. solium* adulta entera . La flecha indica el escólex.

de cuatro ventosas (Fig. 29.4). Por lo general, los adultos *T. solium* no viven en el tracto gastrointestinal humano por más de 5 años.[6] Los humanos son el único huésped definitivo, y la *T. solium* adulta no se desarrollará en el cerdo si accidentalmente éste ingiere restos de cerdo contaminados con cisticercos.

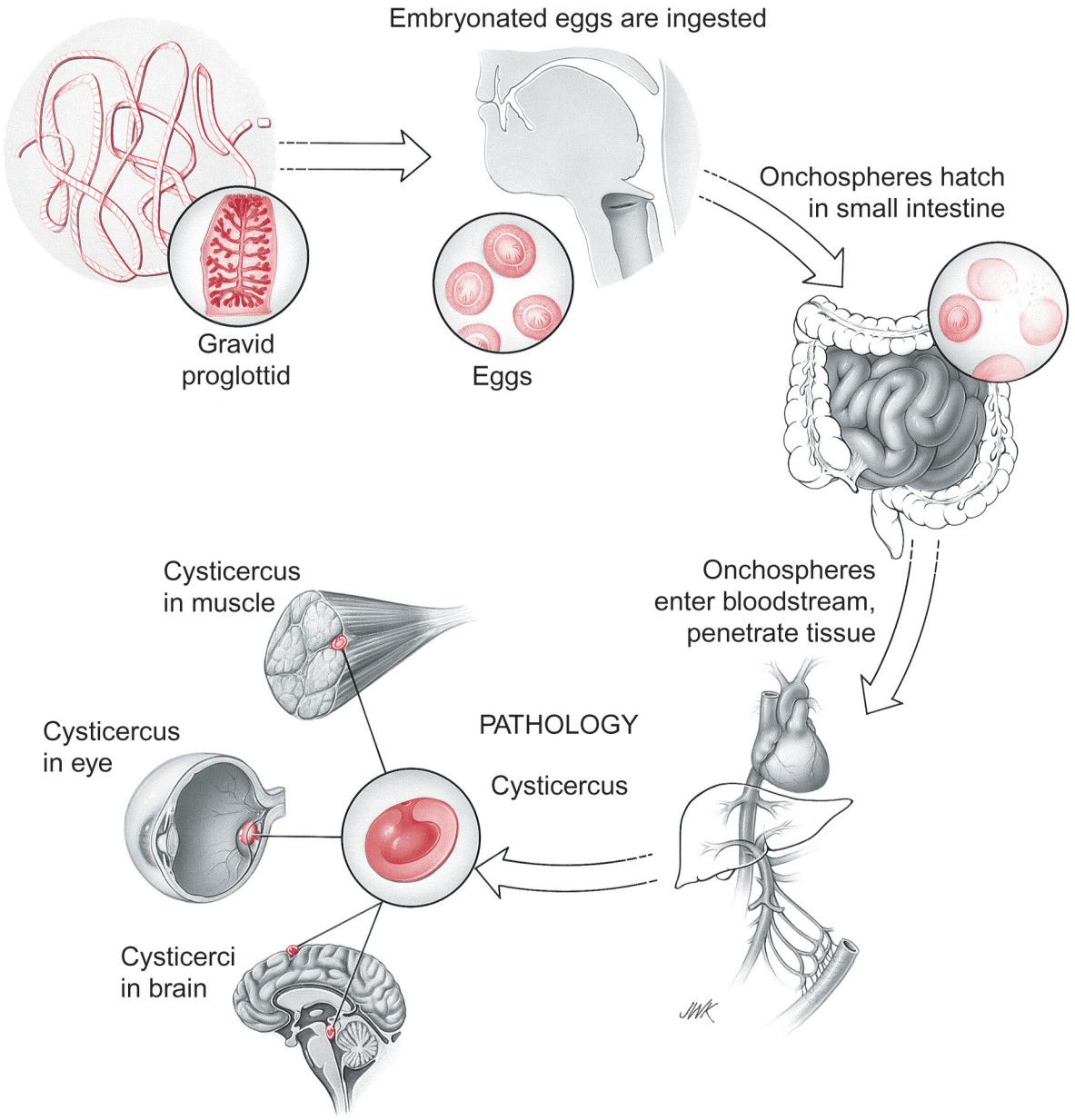
A diferencia de la infección por *Taenia saginata*, la fase tisular del ciclo de vida puede ocurrir en humanos, así como en cerdos después de la ingestión de huevos embrionados de *Taenia solium* (Figuras 29.5, 29.6). Cuando el huevo es ingerido, la larva (oncosfera) en el interior sobrevive al ácido gástrico del estómago y entra en el intestino delgado. El huevo eclosiona y la larva penetra en la pared intestinal y entra en el torrente sanguíneo. Eventualmente, la oncosfera penetra en uno de muchos tejidos (por ejemplo, músculos estriados, corazón, cerebro, ojo) y enquista allí. La oncosfera se convierte rápidamente en un cisticerco, crece, se desarrolla y crea una lesión ocupante de espacio en 2-3 meses, midiendo típicamente unos 10 mm.[3] El cisticerco alcanza el crecimiento máximo alrededor de tres semanas después de entrar en un determinado tejido, luego deja de crecer. En algunos casos, se piensa que los seres humanos se auto-infectan con los huevos contaminados de su propia tenia. No se conoce la frecuencia de la autoinfección por *T. solium*, aunque se ha observado que hasta el 15 por ciento de los pacientes con cisticercosis también alberga una tenia adulta de *T. solium* .[6]

## Patogenia Celular y Molecular

El parásito adulto que vive en el lumen intestinal no suele causar una respuesta inflamatoria significativa en el huésped, pero provoca la formación de anticuerpos humorales.[26] Los cerdos infectados que albergan

**Figura 29.4.** Escólex de *Taenia solium*. Observe cuatro ventosas y ganchos. Foto E. Gravé

# *Cysticercosis*
## *(Taenia solium)*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

**Figura 29.5.** Huevo de *Taenia spp*. La especie de tenia no puede determinarse con base en su morfología. Los huevos miden 30-40 µm de diámetro.

la etapa juvenil tienen menos probabilidades de volver a infectarse cuando ingieren más huevos, muy probablemente porque están protegidos por respuestas inmunes dirigidas contra la oncosfera.[27] Existe una situación similar entre el cisticerco de la *T. saginata* y el ganado. Los ADNc que codifican dos moléculas transportadoras de glucosa de *Taenia solium* han sido reportados en bacterias y sus proteínas de fusión identificadas y caracterizadas.[28] La TGTP1 se encuentra en la superficie tegumentaria del gusano adulto y la TGTP2 en la superficie de la larva. Ambas moléculas tienen el potencial de ser utilizadas como objetivo de vacunas dirigidas a evitar que cada etapa acceda a la glucosa huésped. Se han estudiado vacunas con antígenos larvarios recombinantes TSOL18, TSOL45-1A y TSOL16 de la oncosfera *Taenia solium* producidas en *E. coli* con eficacia demostrada en la prevención de la infección en cerdos, tanto en condiciones experimentales controladas como en ensayos de campo.[29,30]

En la fase tisular, gran parte de las consecuencias patológicas son las de una lesión ocupante de espacio y la inflamación resultante de la muerte de los parásitos.[31] Las oncosferas que se alojan en el SNC (Fig. 29.8) o en el cerebro (Fig. 29.9) se desarrollan con poca respuesta inmune hasta que los parásitos comienzan a morir, provocando una respuesta inmune intensa acompañada de edemas y, en muchos casos, de convulsiones.[32]

Las oncosferas, distintas a las del SNC, son presumiblemente más susceptibles al ataque inmune, pero su rápido desarrollo en el estadio del cisticerco puede explicar la alta tasa de supervivencia, al menos durante una infección primaria. El desarrollo de cisticercos es coincidente con la modulación de las respuestas inmunes del huésped, favoreciendo la expresión de mecanismos de evasión inmune del parásito que interfieren con las respuestas inmunes protectoras de Th2type.[32] Las sustancias inmunomoduladoras han sido identificadas y parcialmente caracterizadas; como por ejemplo, la *Taeniastatina*, un inhibidor de proteasa y paramiosina, que inhiben diferentes aspectos de la cascada del complemento.[33,35]

En última instancia, los cisticercos mueren después de varios años y se calcifican. Los parásitos moribundos liberan su retención supresora de respuestas inmunitarias protectoras del huésped, y los antígenos son liberados. Cuando las reacciones celulares están presentes, es en parte debido al resultado de la señalización de interleucina de células T. Los anticuerpos IgM específicos y las células NK + también están presentes en estos infiltrados.[36] Sigue una reacción inflamatoria local aguda, que consiste en linfocitos, célu-

**Figura 29.6.** Porqueriza comercial. Este medio ambiente está frecuentemente contaminado con heces humanas en muchas regiones del mundo donde se crían cerdos. Cortesía P. M. Schantz.

**Figura 29.7.** Cisticercos de *Taenia solium*.

las plasmáticas y eosinófilos, que pueden ser clínicamente significativos en la neurocisticercosis.[32] Esta respuesta inflamatoria del huésped alrededor de los cisticercos degenerados, cuando ocurre en el cerebro, puede ser responsable de provocar convulsiones e hipertensión intracraneal. Los estudios de neuroimagen (CT con contraste o MRI) revelan la inflamación que rodea la lesión, dando lugar a la aparición de lesiones que aumentan el anillo cerebral. Además, los cisticercos que ocurren en sitios anatómicamente sensibles en el sistema nervioso central pueden causar efecto de masa o bloquear la circulación de líquido cefalorraquídeo produciendo hidrocefalia.[6]

Se puede inducir una fuerte inmunidad protectora a la invasión de tejidos por oncosferas en una variedad de animales, y estos hallazgos ofrecen la esperanza de desarrollar una vacuna para su uso en cerdos y posiblemente en humanos.[37]

## Enfermedad clínica

La *T. solium* adulta causa pocos síntomas, aparte de la plenitud epigástrica, en ciertos individuos. Los pacientes suelen ser asintomáticos y no se dan cuenta de su infección hasta que descubren los proglótidos en las heces, en la piel perianal, en la ropa o en las sábanas. Algunos pacientes presentan dolor abdominal, distensión, diarrea y náuseas, pero no existen estudios controlados que demuestren su relación con la presencia de *T. solium* en el intestino. Estos síntomas pueden deberse a otras causas.[6] Se informó que dos pacientes con infección por *T. solium* desarrollaron ascitis, diarrea crónica y malabsorción, que se curaron después de la terapia antihelmíntica, pero la conexión con la infección por *T. solium* aún no es clara.[38]

La enfermedad invasiva tiene dos presentaciones clínicas principales; cisticercosis extraneural (subcutánea e intramuscular) y neurocisticercosis.[6] Estas dos condiciones no son mutuamente excluyentes, ya que la mayoría de los pacientes con neurocisticercosis también tienen evidencia de enfermedad en otras partes del cuerpo.[6]

La cisticercosis extraneural suele ser asintomática, pero los pacientes pueden notar nódulos subcutáneos indoloros en los brazos o en el tórax, o pequeñas hinchazones discretas de determinados músculos (Fig. 29.10), en los que se han alojado cisticercos.[39] Después de varios meses los nódulos se hinchan y se ablandan, presumiblemente debido a la respuesta inflamatoria del huésped a los cisti-

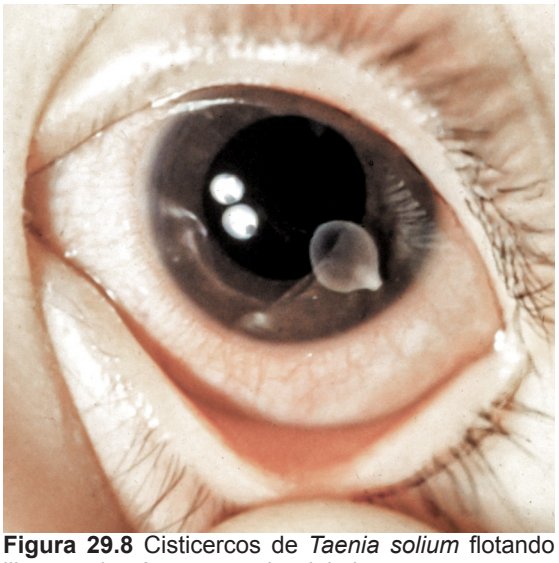


**Figura 29.8** Cisticercos de *Taenia solium* flotando libres en la cámara anterior del ojo.

**Figura 29.9.** Cisticercos de *T. solium* en el cerebro.

cercos. Posteriormente, los nódulos desaparecen. Puede haber variación geográfica en esta presentación clínica debido a que la cisticercosis subcutánea es común en Asia y África, pero rara en América Latina.[6] En última instancia, estas lesiones calcificarán después de la muerte del parásito. Las calcificaciones pueden persistir por años. Algunos pacientes con cisticercosis extraneural también pueden albergar cisticercos cardíacos, que también suelen ser asintomáticos.[6]

La neurocisticercosis (cisticercosis en el sistema nervioso central) es la manifestación más grave después de la ingestión de huevos de *T. solium*. Los signos y síntomas varían mucho con el número y la distribución de los quistes.[39] A menudo se presenta como lesión ocupante del espacio y, en muchos aspectos, imita un tumor.[31] Convulsiones, hidrocefalia, epilepsia y anomalías neurológicas focales pueden ser los síntomas presentados.[40] Se ha estimado que las crisis ocurren en el 50-80 por ciento de los pacientes con quistes parenquimatosos cerebrales, que ocurren como consecuencia de la inflamación en el huésped alrededor de parásitos muertos y degenerados.[6,41] En las regiones endémicas, los adolescentes y adultos jóvenes presentan las tasas más altas de convulsiones por *T. solium*.[6] Estos pacientes, especialmente las mujeres, también pueden desarrollar una encefalitis acompañante.[6] Los niños que emigran a los Estados Unidos desde áreas endémicas pueden presentar una masa solitaria o múltiples lesiones y convulsiones.[42] Por lo general, en aquéllos que sufren convulsiones, el cisticercos comienza a degenerarse y en algunos casos inicia un proceso de calcificación (Fig. 29.13).[43]

Las personas que aún residen en áreas endémicas suelen sufrir una enfermedad más compleja y tienen una mayor probabilidad de presentar quistes múltiples, incluyendo quistes localizados en el espacio subaracnoideo o en los ventrículos.[6] Estos pacientes presentan una presión intracraneal elevada, aracnoiditis, meningitis, encefalitis o hidro-

**Figura 29.10.** Radiografía de pierna con numerosos cisticercos de *Taenia solium*.

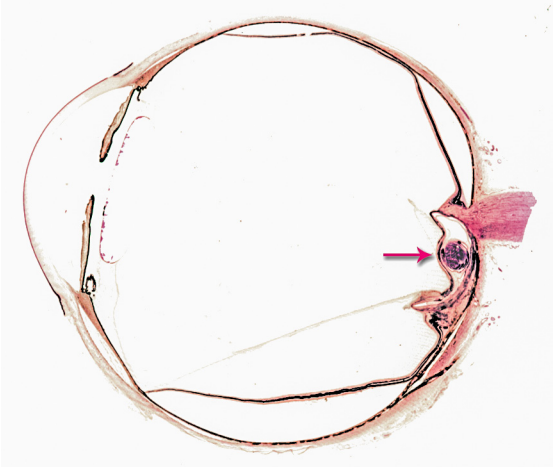


**Figura 29.11.** Sección transversal del ojo completo con cisticercos de *T. solium* (flecha) en la retina a nivel del nervio óptico.

cefalia.[44] También son más propensos a sufrir un accidente cerebrovascular.

Parece haber diferencias geográficas en la presentación de la neurocisticercosis clínica. En Asia, los pacientes presentan más comúnmente una única lesión cerebral, mientras que en América Latina es común encontrar múltiples quistes sin evidencia de inflamación.[6]

La cisticercosis oftálmica se produce en aproximadamente en el 1 al 3 por ciento de todas las infecciones y, más típicamente, se manifiesta como quistes intraoculares que flotan libremente en el humor vítreo o en el espacio subretiniano. Los pacientes se quejan de ver sombras. Subsecuentes desarrollos en uveítis, retinitis o atrofia coroidea pueden conducir a la pérdida visual.[6]

## Diagnóstico

El diagnóstico de la fase adulta puede realizarse con la identificación de los huevos de taenia mediante microscopía, o el análisis de los proglótidos grávidos o mediante la recuperación e identificación del escólex en heces. En general, la sensibilidad de la microscopía de las heces es pobre, e incluso entonces, los huevos de *T. solium* son morfológicamente indistinguibles de los huevos de T. saginata. Una prueba de punto blot de ADN puede diferenciar la *T. solium* de la *T. saginata*.[45] Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos así como pruebas de antígeno fecal están disponibles para el diagnóstico y diferenciación de huevos de *T. solium* de *T. saginata*.[46,48] El raspado perianal con cinta adhesiva se ha utilizado para atrapar huevos para mejorar la sensibilidad de la microscopía, pero esta técnica no es tan efectiva para la infección por *T. solium* como para la de *T. saginata*.

Los segmentos de proglótidos grávidos deben fijarse en una solución de formaldehído al 10%, y se inyectan con tinta de la India para llenar el útero. Los proglótidos de *T. solium* tienen menos de 12 ramas uterinas por lado (Fig. 29.14), en comparación con los de la *T. saginata*, que tienen 12 o más (Fig. 28.4). Estos segmentos de proglótidos también se pueden preparar y visualizar usando coloración con hematoxilina y eosina estándar. Se debe tener extrema precaución al manipular proglótides no fijados de *T. solium*, ya que los

**Figura 29.12.** Invasores extraterrestres: visión ampliada del cisticerco de la figura 29.11.

**Figura 29.13.** Radiografía del cerebro con lesión calcificada por infección con el metacéstode de *T. solium*.

huevos embrionados son infecciosos.

Debido a las distintas características morfológicas del escólex del *T. solium* comparado con el de la *T. saginata*, el patrón por excelencia del diagnóstico de taeniasis ha sido tradicionalmente la recuperación y visualización de esta porción del parásito. Las purgas de sales de polietilenglicol para mejorar la limpieza del intestino mejoran significativamente la probabilidad de recuperación del escólex, pero no se usa a menudo.[49]

ELISA realizado en extractos fecales para la detección de antígenos es sensible (95 por ciento) y específico (99 por ciento).[50] Los pacientes con tenias adultas también producen anticuerpos detectables por ensayos de inmunotransferencia.[51] El análisis serológico es particularmente útil para estudios epidemiológicos.

El diagnóstico de la cisticercosis suele basarse en pruebas de imagen y se han establecido criterios.[6,44,52] La neuroimagen por TC o RM es de importancia crítica para diagnosticar la neurocisticercosis. Idealmente, ambas modalidades se emplean, combinando la ventaja de una mayor sensibilidad de la RM con la detección de CT de calcio. Debido que a menudo no es práctica la biopsia de diagnóstico para cisticercosis, consultar a un neurorradiólogo es extremadamente útil. En la TC, los quistes aparecen como imágenes hipodensas que contienen un pequeño nódulo hiperdenso que representa el escólex del parásito. A veces, el calcio también se puede observar. La inflamación que rodea a los parásitos muertos o moribundos proporcionará lesiones que aumentan el anillo cerebral en presencia de medios de contraste. En la historia natural de la neurocisticercosis, los quistes muertos y agonizantes calcifican. La RM es más costosa pero se está volviendo más accesible en los países en desarrollo, ya que a menudo proporciona una imagen más clara del cisticerco y tiene una mayor sensibilidad para las lesiones múltiples.[6]

Las pruebas serológicas proporcionan datos confirmatorios importantes para paci-

**Figura 29.14** Proglótido grávido de *Taenia solium*. El útero contiene menos de 12 ramas laterales en cada lado.

entes con lesiones sospechosas según imágenes de TC o RM. Los ensayos serológicos han mejorado, con una sensibilidad del 98 por ciento y una especificidad que se acerca al 100 por ciento.[6,53,55] Para los pacientes con lesión solitaria, la sensibilidad es mucho menor, presumiblemente debido a la pequeña cantidad de antígeno parasitario disponible en el sistema inmune del huésped. En un entorno de atención aguda, el ELISA requiere una interpretación considerable porque los títulos de anticuerpos pueden permanecer altos mucho tiempo después de la muerte de los parásitos.

## Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento para cualquier infección de taenia, es importante buscar la presencia de neurocisticercosis. El praziquantel es la droga de elección para adultos de *T. solium*, pero su uso debe ser acompasado con la posibilidad que este tratamiento también destruya cisticercos ocultos en el cerebro y se desencadenen manifestaciones del sistema nervioso central.[6] Si la neurocisticercosis ha sido descartada o tratada, entonces se puede administrar el tratamiento para los gusanos intestinales. El praziquantel es usualmente disponible en los países en desarrollo, particularmente debido a su uso para el control global de la esquistosomiasis, y su probado éxito en México en la reducción de la prevalencia donde la taeniasis que es endémica.[10] No se deben usar purgantes, porque esto aumenta el riesgo de regurgitación de huevos en la estómago, iniciando la infección que conduce a la cisticercosis.[56,57] Niclosamida es una alternativa para la *T. solium* adulta cuando el praziquantel no está disponible (2 g oral en una sola dosis).[6,58]

El tratamiento de la neurocisticercosis se basa en el número de lesiones, el estado de estas lesiones y su localización. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Las lesiones pueden ser viables (etapa vesicular), degeneradas (fase coloidal), colapsadas (estadio granular nodular) o no viables (calcificadas).[59] Las lesiones pueden ser intraparenquimatosas o extraparenquimatosas (vesiculares). Las convulsiones ocurren con mayor frecuencia en la neurocisticercosis cuando la respuesta inflamatoria del huésped se activa debido a que los parásitos comienzan a morir. En esta situación, el inicio de la terapia puede desencadenar un edema con la resultante actividad de convulsiones.[6] Cada vez más, las complejidades del manejo médico y quirúrgico de la neurocisticercosis requieren un enfoque de equipo y la adición de agentes antiinflamatorios como los corticosteroides. Típicamente, esto podría incluir un especialista en enfermedades infecciosas, un neurólogo, un neurorradiólogo, un oftalmólogo y un neurocirujano.[60]

El albendazol es el fármaco de elección para la neurocisticercosis con mejor eficacia que el praziquantel y menos interacciones con drogas con esteroides y medicamentos para convulsiones.[61,62] A menudo el albendazol se combina con praziquantel debido a la evidencia que demuestra un efecto mejorado con la terapia de combinación, pero en este contexto los efectos colaterales con los corticosteroides y los medicamentos de las convulsiones necesitan ser manejadas.[63] La respuesta inflamatoria en el cerebro es en gran parte responsable de las convulsiones, la encefalitis y la presión intracraneal elevada. Los resultados de dos ensayos doble ciego controlados con placebo en pacientes con una lesión de aumento solitario y un tercer ensayo doble ciego controlado con placebo que comparó la evolución de las lesiones parenquimatosas cerebrales en la TC después de tres meses de tratamiento fue resumido por García.[6] Sólo uno de estos ensayos mostró beneficios con albendazol basados en términos de resolución de imágenes y convulsiones. La recomendación actual es que las decisiones terapéuticas sobre el uso de albendazol (15 mg/kg diarios durante 10-14 días) con o

sin praziquantel (50 mg/kg durante 10 días) deben adaptarse a cada paciente individualmente, en función del número, ubicación, y la viabilidad de los cisticercos.[6,63] Todos los pacientes seleccionados para el tratamiento con fármacos antihelmínticos deben someterse a un examen oftalmológico previo para descartar quistes intraoculares y ser advertidos sobre el riesgo de convulsiones inducidas por el tratamiento.

Las pautas sobre el uso de la quimioterapia antihelmíntica han sido publicadas.[64] Dado que los pacientes con lesiones que aumentan el anillo cerebral mejoran en las tomografías computarizadas a menudo mejoran espontáneamente sin ninguna terapia, pueden ser supervisados y no recibir albendazol o esteroides.[65,66] En el caso de múltiples cisticercos viables, la mayoría de los clínicos sugieren tratamiento con albendazol y prednisona, con monitoreo para control de aumento de la presión intracraneal y de las convulsiones.[4,6]

Debido a que el albendazol y el praziquantel matan a los cisticercos y exacerban la inflamación y el edema del cerebro, los pacientes tratados por neurocisticercosis también requieren esteroides, generalmente dexametasona, para reducir la hinchazón. La dexametasona afecta los niveles sanguíneos de praziquantel y albendazol, por lo que puede ser necesario ajustar las dosis de ambos fármacos.[67] El tratamiento médico adicional con anticonvulsivos es también un componente crítico del tratamiento a largo plazo de las convulsiones inducidas por *T. solium*.

El manejo neuroquirúrgico con la colocación de bypasses ventriculares se requiere a menudo para neurocysticercosis complicada involucrando obstrucción cerebrospinal e hidrocefalia. El tratamiento quirúrgico también puede ser necesario para las lesiones espinales y para las lesiones oculares.

## Prevención y control

La *Taenia solium* es un problema de salud pública importante, incluso fuera de las áreas endémicas, debido a la asociación de la cisticercosis con las infecciones adultas.[68] Por ejemplo, un brote de cisticercosis fue reportado en una comunidad judía ortodoxa en la ciudad de Nueva York como resultado de la ingestión de huevos de *T. solium* que pasaron los empleados domésticos inmigrantes recientes de América Latina.[69] Se ha sugerido que los inmigrantes recientes de países en los cuales la infección de *T. solium* es endémica deben ser examinados por la infección de tenia antes de emplearse como trabajadores domésticos o manipuladores de alimentos.[69]

En muchas regiones empobrecidas en los países en desarrollo, los cerdos son más asequibles que las vacas, pues los cerdos se comportan como omnívoros. Es por eso que los propietarios les permiten vagar libremente y comer basura y heces humanas.[6] La infección en los cerdos es prevenible protegiendo su alimento de la contaminación con heces humanas. La infección individual se evita cocinando bien el cerdo o congelándolo a -10 °C durante un mínimo de 5 días. El cisticerco puede sobrevivir en la carne refrigerada a 4 °C hasta por 30 días.[70]

En 2003, la Asamblea Mundial de la Salud identificó varias medidas para controlar la infección por *T. solium*, incluyendo: 1. la identificación y el tratamiento de las personas que portan la tenia adulta, 2. el tratamiento universal o seleccionado con praziquantel para reducir la prevalencia en las zonas donde la infección por *T. solium* es endémica, 3. las medidas sanitarias veterinarias, como la inspección y el control obligatorio de la carne, 4 La mejora de la cría de cerdos y el tratamiento de los animales infectados con la terapia de dosis única, y 5. la gestión de los casos, la notificación y la vigilancia de las personas con cisticercosis. Las intervenciones basadas en la comunidad, que comprenden el saneamiento y la gestión de los cerdos, son altamente eficaces en el control

de enfermedades.[71] Se han propuesto estrategias de anillos de control para la detección de la infección por *T. solium*.[72] Los programas antihelmínticos de quimioterapia deben vincularse con otros programas de salud mediante un enfoque integrado más amplio.[10] En 2012, la OMS añadió la *T. solium* a su lista de enfermedades zoonóticas desatendidas que consideraba podían ser objeto de un control eficaz.[16,17]

La inoculación de cerdos con antígenos recombinantes clonados a partir de ARNm de la oncosfera parásita parece ser una vacuna eficaz y podría utilizarse para reducir la incidencia de la tenia adulta en algunos países, como México, donde los programas de salud pública pueden integrarse con la prevención en el campo.[37,73,75] En un estudio experimental, el tratamiento de todos los cerdos eliminó el 100% de los cisticercos viables.[76] Ahora también es posible realizar pruebas serológicas en el matadero.[77] Cualquiera de estos tres enfoques, o su combinación, podría reducir significativamente la transmisión de *T. Solium* a los seres humanos, si se aplican rigurosamente a las porquerizas comerciales de cerdos en las zonas endémicas.

Algunos osos negros en California han adquirido cisticercosis, muy probablemente como resultado de alimentarse en vertederos de basura cerca de sitios de camping.[78] La caza de osos es un deporte popular en los Estados Unidos y la distribución de carne a sus vecinos es una práctica común entre los cazadores. Las organizaciones de cazadores deben pronunciar advertencias, aconsejando a los cazadores que cualquier carne obtenida de carnívoros u omnívoros debe cocinarse bien antes de comer.

References


1. Bush, A. O.; Lafferty, K. D.; Lotz, J. M.; Shostak, A. W., Parasitology meets ecology on its own terms: Margolis et al. revisited. *J Parasitol* **1997,** *83* (4), 575-83.
2. Pojmanska, T., [A review of ecologic terms used in current parasitology]. *Wiad Parazytol* **1993,** *39* (3), 285-97.
3. Pawlowski, Z.; Allan, J.; Sarti, E., Control of Taenia solium taeniasis/cysticercosis: from research towards implementation. *Int J Parasitol* **2005,** *35* (11-12), 1221-32.
4. Coyle, C. M., Neurocysticercosis: an update. *Curr Infect Dis Rep* **2014,** *16* (11), 437.
5. Coyle, C. M.; Mahanty, S.; Zunt, J. R.; Wallin, M. T.; Cantey, P. T.; White, A. C., Jr.; O'Neal, S. E.; Serpa, J. A.; Southern, P. M.; Wilkins, P.; McCarthy, A. E.; Higgs, E. S.; Nash, T. E., Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (5), e1500.
6. Garcia, H. H.; Gonzalez, A. E.; Evans, C. A. W.; Gilman, R. H., The Cysticercosis Working Group in Peru. *Lancet* **2003,** *361*, 547-56.
7. Nsengiyumva, G.; Druet-Cabanac, M.; Ramanankandrasana, B.; Bouteille, B.; Nsizabira, L.; Preux, P. M., Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia* **2003,** *44* (7), 950-5.
8. Mwidunda, S. A.; Carabin, H.; Matuja, W. B.; Winkler, A. S.; Ngowi, H. A., A school based cluster randomised health education intervention trial for improving knowledge and attitudes related to Taenia solium cysticercosis and taeniasis in Mbulu district, northern Tanzania. *PLoS One* **2015,** *10* (2), e0118541.
9. Zammarchi, L.; Strohmeyer, M.; Bartalesi, F.; Bruno, E.; Munoz, J.; Buonfrate, D.; Nicoletti, A.; Garcia, H. H.; Pozio, E.; Bartoloni, A.; Group, C. P. S., Epidemiology and management of cysticercosis and Taenia solium taeniasis in Europe, systematic review 1990-2011. *PLoS One* **2013,** *8* (7), e69537.
10. Fifty Sixth World Health Organization, Control of neurocysticercosis, Report by the Health Assembly. http://www.who.int 2003.
11. Despommier, D. D., Tapeworm infection--the long and the short of it. *N Engl J Med* **1992,** *327* (10), 727-8.
12. Richards, F. O.; Schantz, P. M.; Ruiz-Tiben, E.; Sorvillo, F. J., Cysticercosis in Los Angeles County. *JAMA* **1985,** *254* (24), 3444-8.
13. DeGiorgio, C.; Pietsch-Escueta, S.; Tsang, V.; Corral-Leyva, G.; Ng, L.; Medina, M. T.; Astudillo, S.; Padilla, N.; Leyva, P.; Martinez, L.; Noh, J.; Levine, M.; del Villasenor, R.; Sorvillo, F., Sero-prevalence

of Taenia solium cysticercosis and Taenia solium taeniasis in California, USA. *Acta neurologica Scandinavica* **2005,** *111* (2), 84-8.
14. Cantey, P. T.; Coyle, C. M.; Sorvillo, F. J.; Wilkins, P. P.; Starr, M. C.; Nash, T. E., Neglected parasitic infections in the United States: cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (5), 805-9.
15. Hotez, P. J., Neglected infections of poverty in the United States of America. *PLoS Negl Trop Dis* **2008,** *2* (6), e256.
16. Fleury, A.; Trejo, A.; Cisneros, H.; Garcia-Navarrete, R.; Villalobos, N.; Hernandez, M.; Villeda Hernandez, J.; Hernandez, B.; Rosas, G.; Bobes, R. J.; de Aluja, A. S.; Sciutto, E.; Fragoso, G., Taenia solium: Development of an Experimental Model of Porcine Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (8), e0003980.
17. WHO, Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases A roadmap for implementation. *Geneva, 2012. Available from: whqlibdocwhoint/hq/2012/WHO_HTM_NTD_20121_engpdf* **2012**.
18. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
19. Tyson, E., Lumbricus latus, or a discourse read before the Royal Society, of the joynted worm, wherein great many mistakes of former writers concerning it, are remarked; its natural history from more exact information is attempted; and the whole urged, as a difficulty against doctrine of univocal generation. *Philos Trans* **1683,** *13*, 113-144.
20. Plater, F., Praxeos Medicae Opus. *Basel* **1656**.
21. Goeze, J. A. E.; Blankenburg, P. A., Versuch ciner Naturgeschichte der Eingeweiderwumer Thierischer Korper. *Pape* **1782**.
22. Hartmann, P. J., Miscellanea curiosa sive ephemeridium medicophysicarum Germanicarum Academiae Imperialis Leopoldineae naturae curiosorum decuriae II. *Observatio 34 Literis Joonnis Ernesti Adelbuneri Nurnberg pp 1688*, 58-59.
23. Kuchenmeister, F., The Cysticercus cellulosus transformed within the organism of man into Taenia solium. *Lancet* **1861,** *i*, 39.
24. Kuchenmeister, F., Experimenteller nachweis, dass Cysticercus cellulosae innerhalb des menschlichen darmkanales sichlil in Taenia solium umwandelt. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **1855,** *5*, 1-4.
25. Merchant, M. T.; Aguilar, L.; Avila, G.; Robert, L.; Flisser, A.; Willms, K., Taenia solium: description of the intestinal implantation sites in experimental hamster infections. *J Parasitol* **1998,** *84* (4), 681-5.
26. Camacho, S. D.; Ruiz, A. C.; Uribe Beltran M; K., W., Serology as an indicator of Taenia solium tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Trans Trop Med Hyg* **1990,** *84*, 563-566.
27. de Aluja, A. S.; Villalobos, A. N.; Plancarte, A.; Rodarte, L. F.; Hernandez, M.; Sciutto, E., Experimental Taenia solium cysticercosis in pigs: characteristics of the infection and antibody response. *Vet Parasitol* **1996,** *61* (1-2), 49-59.
28. Rodriguez-Contreras, D.; Skelly, P. J., Molecular and functional characterization and tissue localization of 2 glucose transporter homologues (TGTP1 and TGTP2) from the tapeworm Taenia solium. *Parasitology* **1998,** *117*, 579-88.
29. Sciutto, E.; Fragoso, G.; Hernandez, M.; Rosas, G.; Martinez, J. J.; Fleury, A.; Cervantes, J.; Aluja, A.; Larralde, C., Development of the S3Pvac vaccine against porcine Taenia solium cysticercosis: a historical review. *J Parasitol* **2013,** *99* (4), 686-92.
30. Gauci, C.; Jayashi, C.; Lightowlers, M. W., Vaccine development against the Taenia solium parasite: the role of recombinant protein expression in Escherichia coli. *Bioengineered* **2013,** *4* (5), 343-7.
31. Silver, S. A.; Erozan, Y. S.; Hruban, R. H., Cerebral cysticercosis mimicking malignant glioma: a case report. *Acta cytologica* **1996,** *40* (2), 351-7.
32. White, A. C., Jr.; Robinson, P.; Kuhn, R., Taenia solium cysticercosis: host-parasite interactions and the immune response. *Chem Immunol* **1997,** *66*, 209-30.
33. Leid, R. W.; Suquet, C. M.; Tanigoshi, L., Parasite defense mechanisms for evasion of host attack; a review. *Vet Parasitol* **1987,** *25* (2), 147-62.
34. Laclette, J. P.; Landa, A.; Arcos, L.; Willms, K.; Davis, A. E.; Shoemaker, C. B., Paramyosin is the Schistosoma mansoni (Trematoda) homologue of antigen B from Taenia solium (Cestoda). *Molecular and biochemical parasitology* **1991,** *44* (2), 287-95.
35. Laclette, J. P.; Shoemaker, C. B.; Richter, D.; Arcos, L.; Pante, N.; Cohen, C.; Bing, D.; Nicholson-Weller, A., Paramyosin inhibits complement C1. *J Immunol* **1992,** *148* (1), 124-8.
36. Restrepo, B. I.; Llaguno, P.; Sandoval, M. A.; Enciso, J. A.; Teale, J. M., Analysis of immune lesions in neurocysticercosis patients: central nervous system response to helminth appears Th1-like instead of Th2.

*Journal of neuroimmunology* **1998,** *89* (1-2), 64-72.
37. Lightowlers, M. W., Eradication of Taenia solium cysticercosis: a role for vaccination of pigs. *International journal for parasitology* **1999,** *29* (6), 811-7.
38. Song, E. K.; Kim, I. H.; Lee, S. O., Unusual manifestations of Taenia solium infestation. *Journal of gastroenterology* **2004,** *39* (3), 288-91.
39. Del Giudice, P.; Bernard, E.; Perrin, C.; Marty, P.; Le Fichoux, Y.; Ortonne, J. P.; Michiels, J. F.; Dellamonica, P., Subcutaneous cysticercosis. *Annales de dermatologie et de venereologie* **1996,** *123* (8), 474-7.
40. Salgado, P.; Rojas, R.; Sotelo, J., Cysticercosis. Clinical classification based on imaging studies. *Archives of internal medicine* **1997,** *157* (17), 1991-7.
41. Fleury, A.; Cardenas, G.; Adalid-Peralta, L.; Fragoso, G.; Sciutto, E., Immunopathology in Taenia solium neurocysticercosis. *Parasite Immunol* **2016,** *38* (3), 147-57.
42. Mitchell, W. G.; Crawford, T. O., Intraparenchymal cerebral cysticercosis in children: diagnosis and treatment. *Pediatrics* **1988,** *82* (1), 76-82.
43. Nash, T. E.; Patronas, N. J., Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. *Neurology* **1999,** *53* (4), 777-81.
44. Dorny, P.; Brandt, J.; Zoli, A.; Geerts, S., Immunodiagnostic tools for human and porcine cysticercosis. *Acta tropica* **2003,** *87* (1), 79-86.
45. Chapman, A.; Vallejo, V.; Mossie, K. G.; Ortiz, D.; Agabian, N.; Flisser, A., Isolation and characterization of species-specific DNA probes from Taenia solium and Taenia saginata and their use in an egg detection assay. *Journal of clinical microbiology* **1995,** *33* (5), 1283-8.
46. Praet, N.; Verweij, J. J.; Mwape, K. E.; Phiri, I. K.; Muma, J. B.; Zulu, G.; van Lieshout, L.; Rodriguez-Hidalgo, R.; Benitez-Ortiz, W.; Dorny, P.; Gabriel, S., Bayesian modelling to estimate the test characteristics of coprology, coproantigen ELISA and a novel real-time PCR for the diagnosis of taeniasis. *Trop Med Int Health* **2013,** *18* (5), 608-14.
47. Yamasaki, H.; Allan, J. C.; Sato, M. O.; Nakao, M.; Sako, Y.; Nakaya, K.; Qiu, D.; Mamuti, W.; Craig, P. S.; Ito, A., DNA differential diagnosis of taeniasis and cysticercosis by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* **2004,** *42* (2), 548-53.
48. Yamasaki, H.; Allan, J. C.; Sato, M. O.; Nakao, M.; Sako, Y.; Nakaya, K.; Qiu, D.; Mamuti, W.; Craig, P. S.; Ito, A., DNA differential diagnosis of taeniasis and cysticercosis by multiplex PCR. *Journal of clinical microbiology* **2004,** *42* (2), 548-53.
49. Jeri, C.; Gilman, R. H.; Lescano, A. G.; Mayta, H.; Ramirez, M. E.; Gonzalez, A. E.; Nazerali, R.; Garcia, H. H., Species identification after treatment for human taeniasis. *Lancet* **2004,** *363* (9413), 949-50.
50. Allan, J. C.; Avila, G.; Garcia Noval, J.; Flisser, A.; Craig, P. S., Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology* **1990,** *101*, 473-7.
51. Wilkins, P. P.; Allan, J. C.; Verastegui, M.; Acosta, M.; Eason, A. G.; Garcia, H. H.; Gonzalez, A. E.; Gilman, R. H.; Tsang, V. C., Development of a serologic assay to detect Taenia solium taeniasis. *Am J Trop Med Hyg* **1999,** *60* (2), 199-204.
52. Leite, C. C.; Jinkins, J. R.; Escobar, B. E.; Magalhães, A. C.; Gomes, G. C.; Dib, G.; Vargas, S. A.; Zee, C.; Watanabe, A. T., MR imaging of intramedullary and intradural-extramedullary spinal cysticercosis. *AJR Am J Roentgenol* **1997,** *169* (6), 1713-7.
53. Tsang, V. C.; Brand, J. A.; Boyer, A. E., An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (Taenia solium). *J Infect Dis* **1989,** *159* (1), 50-9.
54. Proano-Narvaez, J. V.; Meza-Lucas, A.; J., Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. *Microbiol* **2002,** *40* 2115-18.
55. Gekeler, F.; Eichenlaub, S.; Mendoza, E. G.; Sotelo, J.; Hoelscher, M.; Löscher, T., Sensitivity and specificity of ELISA and immunoblot for diagnosing neurocysticercosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002,** *21* (3), 227-9.
56. The Medical Letter. **2000**.
57. Richards, F.; Schantz, P. M., Treatment of Taenia solium infections. *Lancet* **1985,** *1* (8440), 1264-5.
58. Keeling, J. E. D., The chemotherapy of cestode infections. *Adv Chemother* **1978,** *3*, 109-152.
59. Del Brutto, O. H., Neurocysticercosis. *Continuum (Minneap Minn)* **2012,** *18* (6 Infectious Disease), 1392-416.
60. Wilson, M.; Bryan, R. T.; Fried, J. A.; Ware, D. A.; Schantz, P. M.; Pilcher, J. B.; Tsang, V. C.,

Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis* **1991,** *164* (5), 1007-9.

61. Sotelo, J.; Del Brutto, O. H.; Roman, G. C., Cysticercosis. *Current clinical topics in infectious diseases* **1996,** *16*, 240-59.
62. Bittencourt, P. R.; Gracia, C. M.; Martins, R.; Fernandes, A. G.; Diekmann, H. W.; Jung, W., Phenytoin and carbamazepine decreased oral bioavailability of praziquantel. *Neurology* **1992,** *42* (3 Pt 1), 492-6.
63. Garcia, H. H.; Lescano, A. G.; Gonzales, I.; Bustos, J. A.; Pretell, E. J.; Horton, J.; Saavedra, H.; Gonzalez, A. E.; Gilman, R. H.; Cysticercosis Working Group in, P., Cysticidal Efficacy of Combined Treatment With Praziquantel and Albendazole for Parenchymal Brain Cysticercosis. *Clin Infect Dis* **2016,** *62* (11), 1375-9.
64. Garcia, H. H.; Evans, C. A. W.; Nash, T. E., Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15*, 747-56.
65. Carpio, A.; Escobar, A.; Hauser, W. A., Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* **1998,** *39* (10), 1025-40.
66. Sotelo, J.; del Brutto, O. H.; Penagos, P.; Escobedo, F.; Torres, B.; Rodriguez-Carbajal, J.; Rubio-Donnadieu, F., Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of neurology* **1990,** *237* (2), 69-72.
67. Sotelo, J.; Jung, H., Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clinical pharmacokinetics* **1998,** *34* (6), 503-15.
68. Lara-Aguilera, R.; Mendoza-Cruz, J. F.; Martinez-Toledo, J. L.; Macias-Sanchez, R.; Willms, K.; Altamirano-Rojas, L.; Santamaria-Llano, A., Taenia solium taeniasis and neurocysticercosis in a Mexican rural family. *Am J Trop Med Hyg* **1992,** *46* (1), 85-8.
69. Schantz, P. M.; Moore, A. C.; Muñoz, J. L.; Hartman, B. J.; Schaefer, J. A.; Aron, A. M.; Persaud, D.; Sarti, E.; Wilson, M.; Flisser, A., Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *N Engl J Med* **1992,** *327* (10), 692-5.
70. Fan, P. C.; Ma, Y. X.; Kuo, C. H.; Chung, W. C., Survival of Taenia solium cysticerci in carcasses of pigs kept at 4 C. *J Parasitol* **1998,** *84* (1), 174-5.
71. Carabin, H.; Traore, A. A., taeniasis and cysticercosis control and elimination through community-based interventions. *Curr Trop Med Rep* **2014,** *1* (4), 181-193.
72. O'Neal, S. E.; Moyano, L. M.; Ayvar, V.; Rodriguez, S.; Gavidia, C.; Wilkins, P. P.; Gilman, R. H.; Garcia, H. H.; Gonzalez, A. E.; Cysticercosis Working Group in, P., Ring-screening to control endemic transmission of Taenia solium. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (9), e3125.
73. Manoutcharian, K.; Rosas, G.; Hernandez, M.; Fragoso, G.; Aluja, A.; Villalobos, N.; Rodarte, L. F.; Sciutto, E., Cysticercosis: identification and cloning of protective recombinant antigens. *J Parasitol* **1996,** *82* (2), 250-4.
74. Lightowlers, M. W.; Gauci, C. G., Vaccines against cysticercosis and hydatidosis. *Vet Parasitol* **2001,** *101* (3-4), 337-52.
75. Molinari, J. L.; Rodríguez, D.; Tato, P.; Soto, R.; Arechavaleta, F.; Solano, S., Field trial for reducing porcine Taenia solium cysticercosis in Mexico by systematic vaccination of pigs. *Vet Parasitol* **1997,** *69* (1-2), 55-63.
76. Gonzales, A. E.; Garcia, H. H.; Gilman, R. H.; Gavidia, C. M.; Tsang, V. C.; Bernal, T.; Falcon, N.; Romero, M.; Lopez-Urbina, M. T., Effective, single-dose treatment or porcine cysticercosis with oxfendazole. *Am J Trop Med Hyg* **1996,** *54* (4), 391-4.
77. D'Souza, P. E.; Hafeez, M., Detection of Taenia solium cysticercosis in pigs by ELISA with an excretory-secretory antigen. *Vet Res Commun* **1999,** *23* (5), 293-8.
78. Theis, J. H.; Cleary, M.; Syvanen, M.; Gilson, A.; Swift, P.; Banks, J.; Johnson, E., DNA-confirmed Taenia solium cysticercosis in black bears (Ursus americanus) from California. *Am J Trop Med Hyg* **1996,** *55* (4), 456-8.

## 30. *Diphyllobothrium latum* (Linnaeus 1758)

### Introducción

El *Diphyllobothrium latum* pertenece al orden Pseudophyllidea y suele alcanzar una longitud de 2-15 metros, aunque han alcanzado hasta 25 metros, lo que lo convierte en el parásito más largo que infecta a los seres humanos.[1] Se estima que hasta 20 millones de personas pueden estar infectadas en todo el mundo por la tenia de los peces; principalmente por *Diphyllobothrium latum*, pero también por *Diphyllobothrium pacificum, D. nihonkaiense, D. cordatum, D. ursi, D. dendriticum, D. lanceolatum, D. dalliae* y *D. yonagoensis*.[23] La tenia de los peces puede crecer a un ritmo de 22 cm por día, liberando 1´000.000 de huevos diarios y viviendo hasta 25 años.[4,6] Se adquiere al comer pescado crudo o poco cocinado y por eso es comúnmente referido como la tenia de los peces o la tenia ancha. Al igual que todas las otras tenias adultas, viven en el lumen del intestino delgado y por lo general causan poco daño a su anfitrión. Tiene una afinidad única por la absorción de vitamina B12, y como resultado la infección puede tener consecuencias patológicas para algunos individuos infectados.

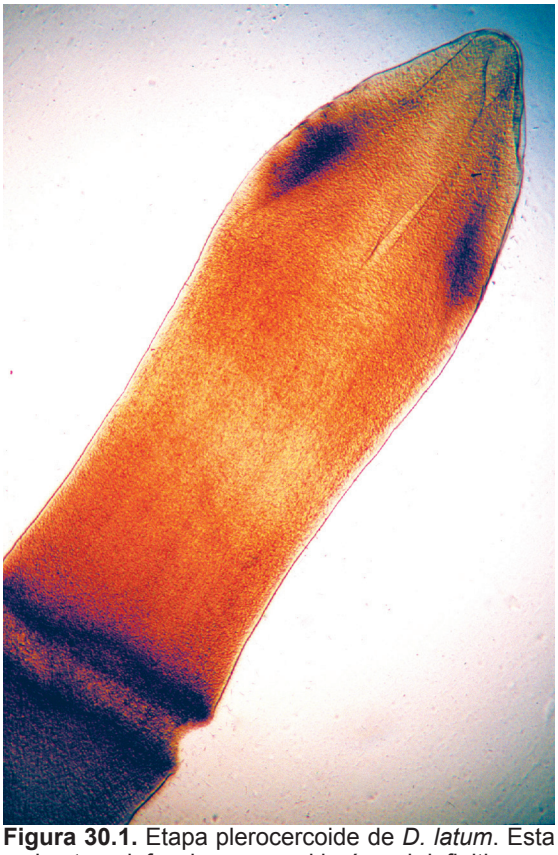


**Figura 30.1.** Etapa plerocercoide de *D. latum*. Esta es la etapa infecciosa para el huésped definitivo.

**Figura 30.2.** Escólex y proglótides maduros de *D. latum*. Cortesía de H. Zaiman.

Todas las especies de este grupo de tenias tienen similares ciclos de vida complejos. En

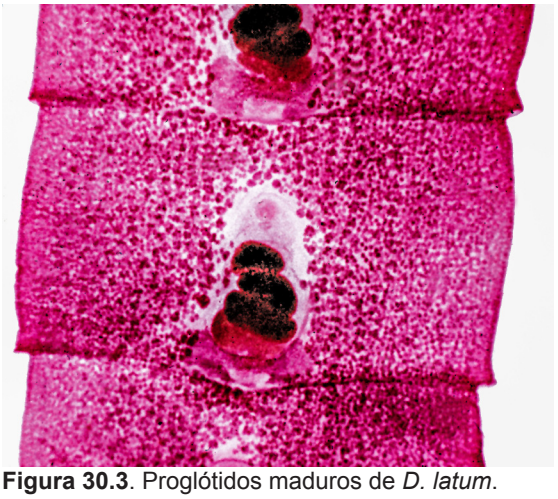
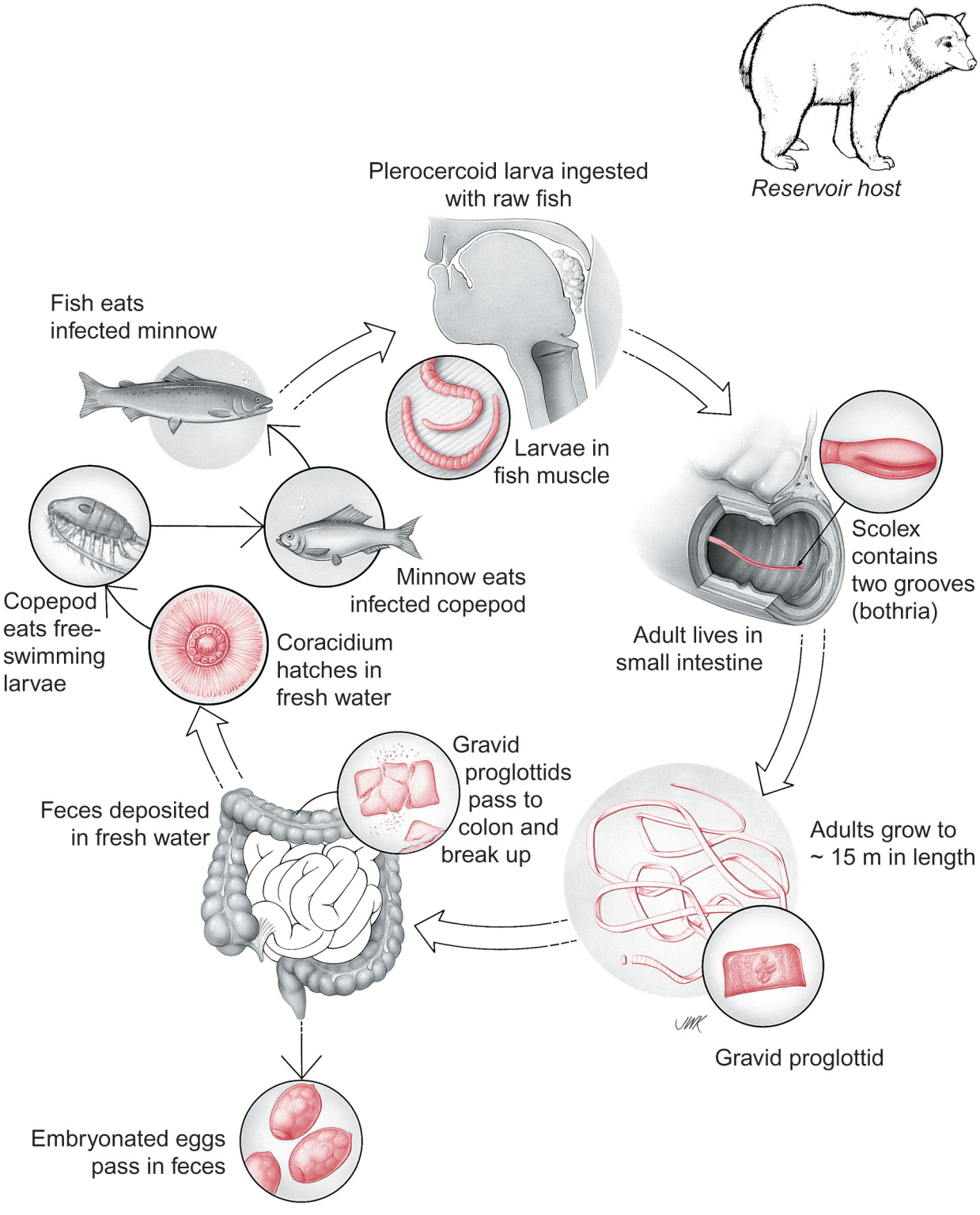


**Figura 30.3**. Proglótidos maduros de *D. latum*.

# *Diphyllobothrium latum*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

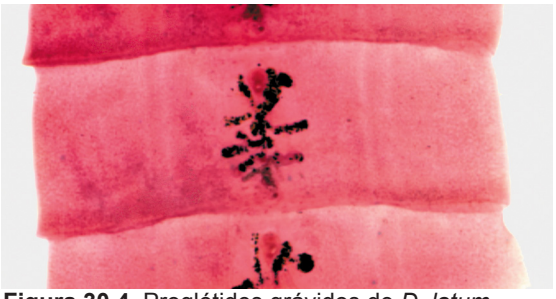


**Figura 30.4.** Proglótides grávidos de *D. latum*.

**Figura 30.5.** Huevo sin embrión de *D. latum*. 65 x 45 μm.

**Figura 30.6**. Huevo de incubación de *D. latum*. Observe el opérculo.

la mayoría de los casos utilizan invertebrados (por ejemplo, copépodos) y peces de agua dulce como huéspedes intermedios. La mayoría de los carnívoros son susceptibles a la infección con *D. latum*, incluyendo el perro, el oso, el gato, el zorro, el martín pescador, el visón, y otros mamíferos salvajes. Algunos de estos huéspedes son depósitos importantes para la infección humana.

La *D. latum*, la tenia mayor de los humanos, será el referente en este capítulo para todos las demás. Aún es común en toda Escandinavia, aunque la prevalencia en esa región ha disminuido en los últimos años debido en gran parte al saneamiento ampliamente mejorado.[7,8] La infección probablemente fue introducida en Norteamérica (especialmente en la región de los Grandes Lagos y en el Lago Winnipeg, Manitoba) por inmigrantes del norte de Europa.[9] Hoy en día, se informan de nuevas infecciones en Rusia, Brasil y Japón[9], aunque también se han reportado infecciones en Asia, Europa y América Latina. En general, se cree que el número de nuevos casos de infección por *D. latum* está disminuyendo en América del Norte, aunque recientemente se ha reportado infección humana por *D. nihonkaiense* en el estado de Washington en Estados Unidos.[10,11] Una subespecie relacionada, la *D. Latum var. Parvum* infecta a los seres humanos en Corea y China.[12] En las regiones circumpolares, la infección por *D. dendriticum* (una variante más benigna) es común tanto en personas como en animales.[13] Se ha reportado una especie relacionada, *Adenocephalus pacificum* (sinónima *Diphyllobothrium pacificum*) de la costa pacífica de América del Sur - Perú, Chile y Ecuador - y puede ser una especie importante en la región (posiblemente vinculada al consumo de ceviche).[14]

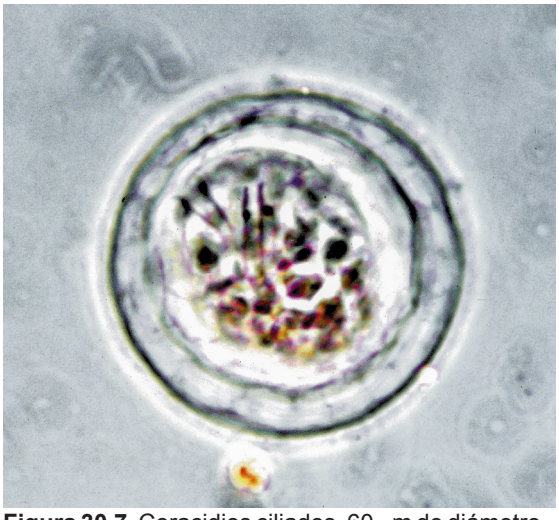


**Figura 30.7.** Coracidios ciliados. 60 μm de diámetro.

## Información histórica

Las descripciones de lo que parece haber sido una infección debida a la tenia ancha o tenia de los peces se remontan a miles de años, con evidencia de infección humana en el Perú entre 10.000 y 4.000 AC según la evidencia arqueológica.[15] En 1609, el médico suizo Félix Plater observó e informó que la *Diphyllobothrium latum* infectó a los humanos.[16] En 1751, Carl Linnaeus clasificó la *Diphyllobothrium latum*.[17] En 1917, Constantine Janicki y Felix Rosen, en una serie de elegantes observaciones y experimentos epidemiológicos, describieron e ilustraron su complejo ciclo de vida, incluyendo los copépodos, los peces, y finalmente los seres humanos.[18]

## Ciclo de vida

La infección comienza cuando se consume el pescado crudo o poco cocido, infectado con el metacerótido plerocercoide del parásito (Fig. 30.1). En el hemisferio norte, el lucio y los pércidos son la fuente más común de infección en muchas regiones del mundo.[9] Después de la ingestión, el parásito se libera en el estómago de la carne del pez. Las larvas de plerocercoides, ahora libres de músculo del pescado, pasan al intestino delgado y se fijan a la pared intestinal aplicando sus dos bothria (surcos) en la superficie epitelial. Crecen y

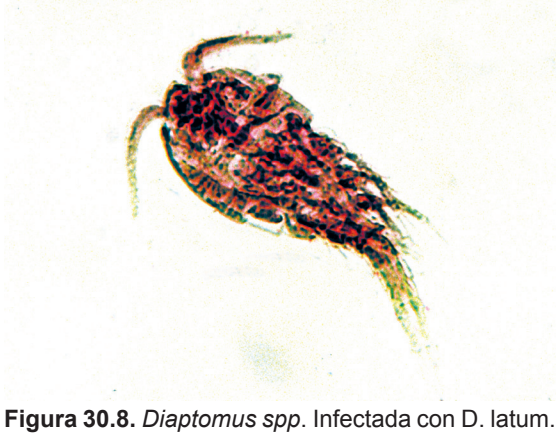


**Figura 30.8.** *Diaptomus spp*. Infectada con D. latum.

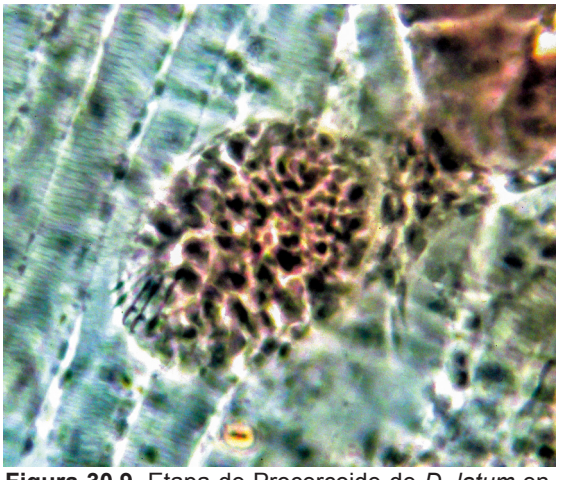


**Figura 30.9**. Etapa de Procercoide de *D. latum* en tejidos de *Diaptomus spp*. Observe los ganchitos. (Contraste de fase)

se convierten en gusanos adultos (Fig. 30.2), mudándose en estrobilas completamente formadas dentro de los tres meses. En la infección humana, los huevos comienzan a pasar a las heces 15-45 días después de la ingestión del pescado infectado.[6] Por lo general, sólo una tenia de *D. latum* infecta a un individuo determinado, pero los pacientes pueden albergar múltiples infecciones. La tenia del pez adulta suele tener una esperanza de vida de 4,5 años pero puede llegar hasta los 25.[9]

Los proglótidos (segmentos) son más anchos que largos (Figuras 30.3, 30.4) y contienen ambos conjuntos de órganos sexuales. Los proglótidos fertilizan los huevos de segmentos cercanos. A medida que los proglótidos fertilizados se convierten en grávidos, los huevos (Fig. 30.5) salen del poro uterino localizado centralmente, entrando en el lumen del intestino delgado. Los segmentos grávidos también pueden romperse de la estrobila y desintegrarse en el intestino delgado. Los huevos fecundados y sin embriones son evacuados por huésped con sus heces y deben de depositarse en agua dulce si el ciclo de vida va a continuar.

Los huevos miden 70 μm y se convierten en embriones en un período de 9-12 días antes de la eclosión (Fig. 30.6). El coracidium móvil (Fig. 30.7) (oncosfera ciliada) emerge del huevo e inmediatamente comienza a

nadar. La coracidia de vida libre puede vivir de 3 a 4 días antes de agotar sus reservas de alimentos. La coracidia motil atrae la atención de crustáceos depredadores de zooplancton (por ejemplo, *Cyclops spp.* y *Diaptomus spp.*) (Figura 30.8) y son ingeridos. En lugar de ser digerido por el huésped intermedio de crustáceos, el coracidium entra en la cavidad corporal y se convierte en un metacéstodo inmaduro, denominado procercoide (Fig. 30.9).

Cuando los crustáceos infectados son consumidos por pequeños peces de agua dulce, particularmente varias especies de peces pequeños, el procercoide es liberado del crustáceo y penetra en la pared del intestino delgado de los peces, eventualmente alojándose en los músculos o distintas vísceras, como el hígado y gónadas. Luego se desarrolla y crece en un metacéstode plerocercoide, la etapa infecciosa para los seres humanos. Al morir este segundo huésped intermedio, los plerocercoides en las vísceras se activan para emigrar a los músculos.

Cuando los pequeños peces infectados son comidos por grandes especies de peces depredadores, tales como miembros de las familias de percas, lucios y salmónidos, los plerocercoides pueden ser transferidos a los músculos del cuerpo de estos peces más grandes. Los carnívoros, incluyendo los seres humanos, a menudo consumen estos peces más grandes y una infección intestinal resultante de la tenia puede entonces desarrollarse.

## Patogenia Celular y Molecular

Las tenias pseudofilideas absorben grandes cantidades de vitamina B12 y sus análogas. Emplean un receptor tegumentario de cianocobalamina que tiene una alta afinidad por varios análogos de este compuesto, incluyendo la cobalamina, y median la disociación del complejo del factor intrínseco de la vitamina B12.[19] La cobalamina se convierte en adenosil-cobalamina, una coenzima para metil-malonil-CoA Mutasa. El metabolismo anaeróbico de la energía depende de la producción de propionato y estas dos enzimas son parte integrante de esa vía metabólica.[20] Estas tenias tienen la capacidad de absorber B12 a una tasa de absorción de 100:1 con respecto a la del huésped infectado.[6] Casi la mitad de todos los pacientes infectados con *D. latum* tienen niveles de B12 disminuidos, pero sólo una minoría desarrolla anemia clínicamente aparente. Parece que los factores del huésped, el número de gusanos infectantes y la tenia específica implicada determinan el riesgo de desarrollar deficiencia de B12 y anemia hipocrómica macrocítica.[3]

## Enfermedad Clínica

En la mayoría de los individuos, la infección con la tenia de los peces no produce síntomas evidentes. Las infecciones con múltiples gusanos pueden causar síntomas inespecíficos como diarrea acuosa, fatiga y raramente obstrucción mecánica del intestino delgado.[21,23] El agotamiento de la vitamina B12 es un proceso lento que tarda de muchos meses a años.[24] El cuadro completo de la anemia megaloblástica debida a la deficiencia de B12 es indistinguible de la que se debe a otras causas. Mientras que hasta el 40% de los individuos infectados tendrán deficiencia de B12, menos del 2% de los individuos infectados desarrollan anemia megaloblástica.[25] La razón de la rareza relativa de la anemia megaloblástica entre la mayoría de los infectados con *D. latum* no está bien entendida. Puede haber factores genéticos del huésped que predisponen a ciertos individuos infectados a sufrir los efectos de esta deficiencia. Un estudio indicó que los pacientes con anemia megaloblástica por infección con *D. latum* tenían menos factor intrínseco que aquéllos que estaban libres de anemia, pero que también albergaban el gusano. Esta observación no ha sido confirmada por otros estudios.[25] La eosinofilia ha sido reportada en un número de

casos.[23,26]

## Diagnóstico

A veces, los segmentos de gusano en las heces alertan a los pacientes que tienen una tenia pero la mayoría de los proglótidos se rompen en el tracto intestinal antes de salir del huésped. El diagnóstico se realiza típicamente mediante la identificación microscópica de huevos no embrionados en las heces. (Fig. 30.5, C.58.) Existen pruebas moleculares disponibles para el diagnóstico que también permiten la determinación de especies, pero la mayoría del diagnóstico se realiza mediante microscopía visual.[l6] Para su tratamiento el fármaco de elección es el praziquantel (5-10 mg/kg una vez).[27] La niclosamida es una terapia alternativa que parece ser efectiva.[6]

## Prevención y control

En entornos silvestres, numerosos huéspedes del reservorio son potencialmente importantes para mantener el ciclo de vida. Interferencias con esta fase de su ecología sería muy difícil, si no imposible. De forma individual, la mejor manera de evitar la infección con *D. latum* es evitar comer pescado de agua dulce a menos que esté bien cocido o previamente congelado. El sushi se hace predominantemente a partir de especies de peces de agua salada que no adquieren *D. latum* o especies relacionadas de tenia. Se ha informado de algunos casos al comer sushi preparado con salmón de la costa del Pacífico, pues pasan una parte de su vida en agua dulce.[28] El hábito culinario de muchas madres judías o abuelas de enseñar a sus hijas a preparar pescado gefilte probando la mezcla cruda llevó a mujeres a adquirir esta infección en los Estados Unidos y fue popularizada en una descripción antropológica médica por Desowitz.[29] Hoy en día, la eliminación adecuada de las heces humanas en la región de los Grandes Lagos de los Estados Unidos ha reducido considerablemente la prevalencia de *D. latum*. En los países escandinavos, gravlax y una amplia variedad de otros platos de pescado crudo marinados, siguen siendo fuentes de infección para esta tenia.

References


1. von Bonsdorff, B., Diphyllobothriasis in man. *Academic Press, New York, NY.* **1977**.
2. Chai, J. Y.; Darwin Murrell, K.; Lymbery, A. J., Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues. *Int J Parasitol* **2005,** *35* (11-12), 1233-54.
3. Jimenez, J. A.; Rodriguez, S.; Gamboa, R.; Rodriguez, L.; Garcia, H. H.; Cysticercosis Working Group in, P., Diphyllobothrium pacificum infection is seldom associated with megaloblastic anemia. *Am J Trop Med Hyg* **2012,** *87* (5), 897-901.
4. Kuhlow, F., [Studies on the development of Diphyllobothrium latum]. *Z Tropenmed Parasitol* **1955,** *6* (2), 213-25.
5. Dogiel, V. A., Allgemeine Parasitologie. *Parasitol. Schriftenr.* **1963,** *16*, 1-523.
6. Scholz, T.; Garcia, H. H.; Kuchta, R.; Wicht, B., Update on the human broad tapeworm (genus diphyllobothrium), including clinical relevance. *Clin Microbiol Rev* **2009,** *22* (1), 146-60, Table of Contents.
7. Kyronseppa, H., The occurrence of human intestinal parasites in Finland. *Scand Dis* **1993,** *25* (5), 671-3.
8. Dick, T. A.; Nelson, P. A.; Choudhury, A., Diphyllobothriasis: update on human cases, foci, patterns and sources of human infections and future considerations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2001,** *32 Suppl 2*, 59-76.
9. Dick, T. A.; Nelson, P. A.; Choudhury, A., Diphyllobothriasis: update on human cases, foci, patterns and sources of human infections and future considerations. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **2001,** *32 Suppl 2*, 59-76.

10. Torres, P.; Franjola, R.; Weitz, J. C.; Peña, G.; Morales, E., [New records of human diphyllobothriasis in Chile (1981-1992), with a case of multiple Diphyllobothrium latum infection]. *Boletin chileno de parasitologia* **1993,** *48* (3-4), 39-43.
11. Fang, F. C.; Billman, Z. P.; Wallis, C. K.; Abbott, A. N.; Olson, J. C.; Dhanireddy, S.; Murphy, S. C., Human Diphyllobothrium nihonkaiense infection in Washington State. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (4), 1355-7.
12. Lee, S. H.; Chai, J. Y.; Seo, M.; Kook, J.; Huh, S.; Ryang, Y. S.; Ahn, Y. K., Two rare cases of Diphyllobothrium latum parvum type infection in Korea. *The Korean journal of parasitology* **1994,** *32* (2), 117-20.
13. Curtis, M. A.; Bylund, G., Diphyllobothriasis: fish tapeworm disease in the circumpolar north. *Arctic medical research* **1991,** *50* (1), 18-24.
14. Kuchta, R.; Serrano-Martinez, M. E.; Scholz, T., Pacific Broad Tapeworm Adenocephalus pacificus as a Causative Agent of Globally Reemerging Diphyllobothriosis. *Emerg Infect Dis* **2015,** *21* (10), 1697-703.
15. Reinhard, K. J.; Barnum, S. V., Parasitology as an interpretative tool in archaeology. *Am. Antiq* **1991,** *57*, 231–245.
16. Plater, F., Praxeos seu de cognoscendis, praedicendis praecudensis curandiso affectibus homini incommodantibus tractatus tertius et ultimus. *De vitiis libris duobus agens quorum primum corpis secundus Exretorum vitia continet Typis Conradi Waldkirchii* **1609**.
17. Linnaeus, C., Taenia osculis lateralibus solitaris. *Amoenitates Academicae Holmiae Laurentium Salvium 2*, 80-81.
18. Janicki, C., Le cycle evolutif du Dibothriocephalus latus L. *Soc Neuchateloise Sci Natur Bull* **1917,** *42*, 19-53.
19. Friedman, P. A.; Weinstein, P. P.; Mueller, J. F.; Allen, R. H., Characterization of cobalamin receptor sites in brush-border plasma membranes of the tapeworm Spirometra mansonoides. *The Journal of biological chemistry* **1983,** *258* (7), 4261-5.
20. Smyth, J. D.; McManus, D. P., The Physiology and Biochemistry of Tapeworms. 1989.
21. Shimizu, T.; Kinoshita, K.; Tokuda, Y., Diphyllobothrium nihonkaiense infection linked to chilled salmon consumption. *BMJ Case Rep* **2012,** *2012*.
22. Lee, S. H.; Park, H.; Yu, S. T., Diphyllobothrium latum infection in a child with recurrent abdominal pain. *Korean J Pediatr* **2015,** *58* (11), 451-3.
23. Nawa, Y.; Hatz, C.; Blum, J., Sushi delights and parasites: the risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. *Clin Infect Dis* **2005,** *41* (9), 1297-303.
24. Goodman, K. I.; Salt, W. B., Vitamin B12 deficiency. Important new concepts in recognition. *Postgraduate medicine* **1990,** *88* (3), 147-50, 153.
25. Saarni, M.; Nyberg, W.; al, e., Symptoms in carriers of Diphyllobothrium latum and in uninfected controls. *Acta Med Scand* **1963,** *173* 147-154.
26. Arizono, N.; Yamada, M.; Nakamura-Uchiyama, F.; Ohnishi, K., Diphyllobothriasis associated with eating raw pacific salmon. *Emerg Infect Dis* **2009,** *15* (6), 866-70.
27. Groll, E., Praziquantel for cestode infections in man. *Acta Trop* **1980,** *37* (3), 293-6.
28. Hutchinson, J. W.; Bass, J. W.; Demers, D. M.; Myers, G. B., Diphyllobothriasis after eating raw salmon. *Hawaii medical journal* **1997,** *56* (7), 176-7.
29. Desowitz, R. S., New Guinea Tapeworms and Jewish Grandmothers: of Parasites and People. *W W Norton Co Pubs* **1981**.

**Francesco Redi, MD, Ph.D. (1626-1697)**

Redi era un pensador global, un original "cazador de mitos", y un auténtico hombre renacentista de la ciencia. Llevó a cabo investigaciones sobre los orígenes de la vida y estableció el control experimental como medio de comparar una situación inalterada con otra manipulada. Describió más de 180 parásitos diferentes, que incluyeron varios ectoparásitos de artrópodos. Correctamente determinó que muchos parásitos crecen de los huevos, haciendo contribuciones significativas a la teoría del germen de la enfermedad. Además de todas sus contribuciones científicas, Redi era un consumado poeta. Su estatua de tamaño natural se alza con orgullo mirando a todos los que visitan el mundialmente famoso Museo de los *Uffizi* en Florencia, Italia.

# 31. Las tenias de menor importancia médica

## *Hymenolepis nana* (Siebold 1852)

### Introducción

*Hymenolepis nana*, en el orden Ciclofilideos, tiene una distribución mundial, e infecta principalmente a niños, con prevalencia hasta del 25% en niños en ciertas áreas.[1,3] En Asia y en otros lugares, la infección por *H. nana* es una infección común entre los niños que viven en los barrios pobres y en instituciones.[4,5] Como su nombre de especie implica, se trata de una tenia pequeña, de 34-45 mm de longitud. El adulto se compone de 150-200 proglótides, y vive en el lumen del intestino delgado, débilmente unido a las células epiteliales de las vellosidades. Su escólex tiene cuatro ventosas y una sola fila de ganchos. Los roedores son huéspedes importantes del reservorio para esta tenia. Al igual que la *Strongyloides stercoralis,* la *Hymenolepis nana* es capaz de completar todo su ciclo de vida dentro del huésped humano. La autoinfección resulta en una alta carga de gusanos, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.[6,7] En 2015, se describió la transformación maligna y la metástasis de células de *Hymenolepsis nana* en un individuo infectado con VIH-1.[8]

**Figura 31.1**. El cisticerceroide de *Hymenolepis nana*. 350 μm x 200 μm.

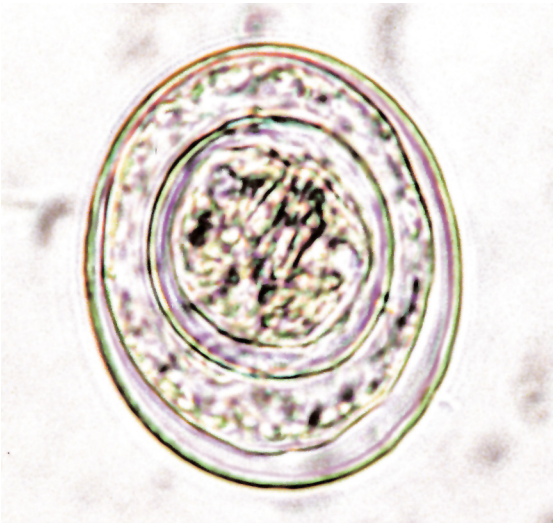


**Figura 31.2.** Huevo de *Hymenolepis nana*. 35 μm x 40 μm.

Una segunda especie relacionada, la *Hymenolepis microstoma*, ha sido descrita en pacientes infectados por *H. nana* en comunidades remotas en Australia Occidental.[9]

### Información histórica

En 1852, Theodore Bilharz identificó a *Hymenolepis nana* cuando la descubrió en la autopsia de un niño de seis años que murió de meningitis y cuyo intestino delgado albergaba numerosos parásitos adultos.[10] En 1887, Giovanni Grassi demostró que *H. nana* podía tener un ciclo de transmisión directa en ratas sin un huésped intermedio.[11] En 1911, Charles Nicholl y Edward A. Minchin demostraron que la *H. nana* también puede tener un ciclo de transmisión indirecto que involucra a pulgas o escarabajos como huéspedes intermedios.[12] En 1921, Y. Saeki determinó que la *H. nana* podría tener un ciclo de transmisión directo en los seres humanos.

### Ciclo de vida

La infección puede comenzar en una de

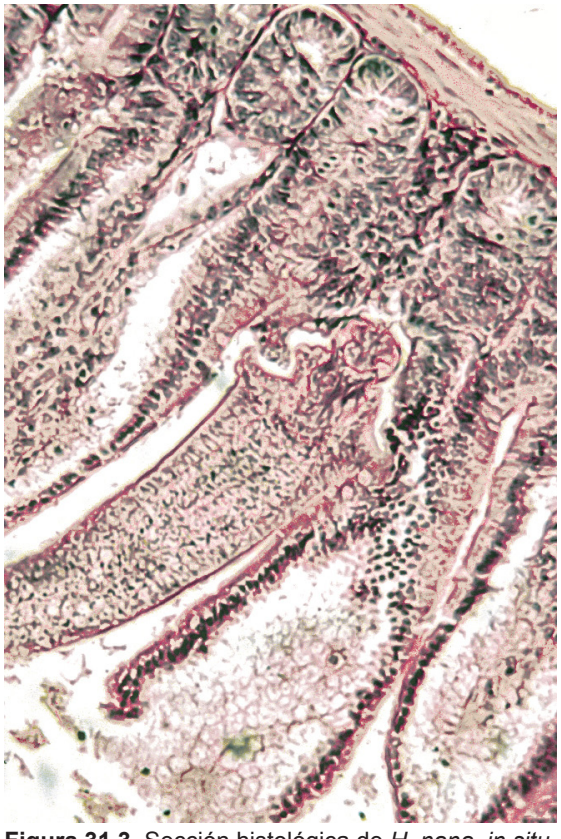


**Figura 31.3**. Sección histológica de *H. nana*, *in situ*.

dos maneras; ingiriendo el metacéstode cisticercóide (Fig. 31.1) junto con un insecto infectado, o ingiriendo huevos embrionados. Las etapas infecciosas de la *H. nana* a veces están presentes en las larvas de tenebrio (es decir, los gusanos de comida que a menudo se encuentran contaminando cereales y granos) o en heces de rata. Si los huevos son ingeridos (Fig. 31.2), las oncosferas eclosionan en el intestino delgado y penetran en la lámina propia de una vellosidad. Allí, cada larva se convierte en el cisticercóide (estadio juvenil). Esta etapa regresa al lumen intestinal, y se adhiere a la superficie del tejido velloso (Fig. 31.3), donde se transforma rápidamente en un parásito adulto inmaduro con cuatro ventosas y una sola hilera de ganchitos (Fig. 31.4). La *H. nana* crece hasta su madurez completa en de un lapso de tres a cuatro semanas. Si se ingiere el cisticercóide, se adhiere a la pared del intestino delgado y se convierte y madura en un gusano adulto, generalmente dentro de un período de dos semanas. Aunque la vida útil de un gusano adulto es de sólo 4-6 semanas, la autoinfección interna puede permitir que una infección dure años.[13]

El apareamiento entre proglótides cercanos (Fig. 31.5) produce cientos de óvulos fertilizados. Los segmentos grávidos se separan de la estrobila y se desintegran en el intestino delgado, liberando los huevos fertilizados y embrionados. La infección autoinfectiva, con huevos liberados que se incuban directamente en el intestino, es una posibilidad, pero rara vez ocurre, ya que en la mayoría de los casos se desarrolla la inmunidad a la reinfección.[14] Los huevos depositados en las heces pueden ser ingeridos por las larvas de escarabajos. En el huésped invertebrado, las oncosferas eclosionan y penetran en el intestino y entran en el hemocele donde se desarrollan en metacéstodes cisticercóides.

**Figura 31.4.** Escólex de *Hymenolepis nana*. Tiene cuatro ventosas, así como ganchitos.

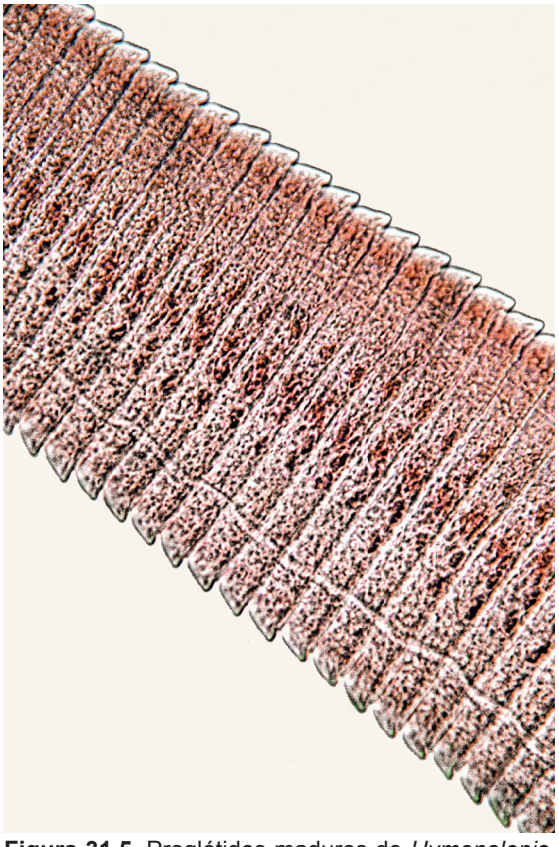


**Figura 31.5**. Proglótidos maduros de *Hymenolepis nana*. 400 μm de ancho.

## Patogenia Celular y Molecular

La infección suele ser auto-limitada en los pacientes adultos, pero no en los niños muy pequeños, probablemente reflejando la edad específica del desarrollo de la inmunidad protectora, y muy probablemente como consecuencia en los niños que ingieren insectos infectados. La etapa cisticercoide es relativamente no inmunogénica, lo que permite la autoinfección. Por el contrario, la infección iniciada por la ingestión de la fase del huevo desencadena una respuesta inmune protectora rápida y vigorosa.[15,16] Una respuesta inmune humoral protectora baja, pero detectable, se produce como resultado de la exposición a todo el ciclo de vida y es transferible a un huésped no expuesto previamente.[1,17] En las infecciones experimentales de ratones, el cisticercóide atrae a los eosinófilos mediante la secreción de factores en el área local de infección, especialmente durante la reinfección, y estas células huésped pueden desempeñar un papel en la prevención del establecimiento de nuevas infecciones con *Hymenolepis nana*.[18,19] Además, independientemente de los antecedentes inmunológicos de la cepa de ratón, el INF-γ es siempre una característica dominante de su respuesta a la infección, y la expulsión de los gusanos puede ser debido directamente a la regulación positiva de este péptido. Los anticuerpos de la clase IgE también pueden desempeñar un papel en la protección.[20,21]. Parece que la inmunidad a este parásito es multifactorial, involucrando tanto las respuestas Th1 como Th2.[17]

## Enfermedad Clínica

La mayoría de las infecciones no son clínicamente evidentes. Las infecciones agudas se acompañan de diarrea.[5] No está claro si la *Hymenolepis nana* causa síntomas como dolor abdominal, dolor de cabeza y picazón alrededor del ano, o si estas quejas se deben a co-infección con otros patógenos.

## Diagnóstico

La identificación microscópica de huevos embrionados (Fig. 32.2) en las heces es el diagnóstico definitivo. Cuando se pasan fragmentos enteros de estrobila, pueden ser identificados directamente, o los huevos pueden ser detectados a partir de proglótidos grávidos y luego identificados.

## Tratamiento

El praziquantel es el fármaco de elección porque afecta tanto al cisticercóide en el tejido velloso como al adulto.[22,25] Se requiere una dosis más alta (25 mg/kg una vez) para otras tenias. En cambio, la niclosamida mata al adulto, pero no es eficaz contra el metacéstode.[26] Si la niclosamida es el único fármaco disponible, se requiere un tratamiento durante

varios días o un nuevo examen de las heces del paciente después de la terapia, ya que puede ser necesario un tratamiento adicional. La nitazoxanida ha sido investigada como un antiparasitario de amplio espectro para niños con múltiples protozoos intestinales y helmintos, incluyendo *H. nana* y puede ser una terapia alternativa.[27,29]

### Prevención y control

Prevenir la contaminación de alimentos y agua con heces humanas, pulgas infectadas y escarabajos es el mejor método para controlar la infección por *H. nana*. En el tratamiento de las personas, especialmente los niños pequeños, a veces es difícil lograr una cura, debido a la autoinfección. Los reservorios de roedores contaminan el ambiente y, en muchas situaciones, el control de sus poblaciones ha reducido la incidencia de la infección, pero frecuentemente las poblaciones de roedores no pueden reducirse. La reinfección en áreas endémicas es la norma.

## *Hymenolepis diminuta*
(Rudolphi 1819)

### Introducción

La *Hymenolepis dimunuta* se encuentra en todo el mundo y tiene muchos huéspedes reservorio, incluyendo perros, gatos y muchas especies de roedores. Al igual que con *H. nana*, es principalmente una infección de niños.[12]

**Figura 31.6.** Huevo de *H. diminuta*. 75 μm de diámetro.

### Información histórica

En 1819, Karl Rudolphi describió la morfología de *Hymenolepis diminuta*.[30] En 1858, David Weinland describió la infección en humanos.[31]

### Ciclo vital

La infección comienza cuando el cisticercóide se ingiere con el insecto infectado. El gusano inmaduro se adhiere a la pared intestinal con la ayuda de cuatro ventosas de su escólex. El gusano adulto madura en 18 días, y crece hasta 50 cm de longitud. La estrobila contiene aproximadamente 1.000 proglótides en cualquier momento.

Los proglótides gruesos se separan de la estrobila y se desintegran en el intestino delgado. Los huevos (Fig. 31.6) pasan con las heces, y deben ser ingeridos por un huésped intermediario apropiado, ya sea la larva de las pulgas o tenebrios de la harina (*Tenebrio spp*.), Para continuar el ciclo de vida. En contraste con los huevos de *H. nana*, los óvulos de *H. diminuta* no son infecciosos para los seres humanos. Cuando los huevos fueron experimentalmente dados como alimentos a larvas *Tenebrio molitor*, algunos huevos pasaron a través de su tracto intestinal, y se incorporaron dentro de los bollos fecales. Allí permanecieron infecciosos durante 48 horas, permitiendo que la infección se propague entre las larvas restantes de insectos.[32]

El huevo eclosiona dentro del lumen del intestino del insecto, y la oncosfera penetra en el hemocele y se convierte en el cysticercoide, la etapa infecciosa para los seres humanos. El ciclo de vida se completa cuando un ser humano come un insecto infectado. Otros vertebrados (por ejemplo, ratas, ratones y perros)

también sirven como huéspedes definitivos. La transmisión del tenebrio a tenebrio puede ser aún más significativa que los ciclos que implican a los intermedios de los vertebrados, y puede servir para liberar a este parásito de la dependencia de la presencia de un huésped adicional para completar su ciclo de vida.

### Patogenia Celular y Molecular

La *Hymenolepis diminuta* es una tenia bien estudiada y sigue sirviendo de modelo para todas las tenias adultas que infectan a los mamíferos de sangre caliente.[33,34] A pesar de la riqueza de conocimientos acumulados de este céstode, poco se sabe de su fisiopatología en los seres humanos debido a la rareza con que los infecta.[35,36]

### Enfermedad Clínica

La *H. diminuta* parece no inducir daño tisular. Normalmente no hay síntomas clínicos atribuibles a esta infección, aunque las infecciones con más de diez gusanos se han asociado con dolor abdominal, anorexia e irritabilidad.[37,39] En la infección experimental en ratas, la *H. diminuta* tiene efectos sutiles sobre el tiempo de tránsito intestinal y el potencial mioeléctrico, pero aún no se ha demostrado si este es el caso en la infección humana.[40]

### Diagnóstico

La identificación de los huevos (Fig. 31.6, C.61) en las heces es el método definitivo de diagnóstico. Ocasionalmente, segmentos enteros de gusanos adultos, que pueden ser identificados directamente, también se pasan en las heces. Es posible extraer huevos de dichos segmentos grávidos e identificarlos.

### Tratamiento

Una dosis única de Praziquantel es la droga de elección. La niclosamida administrada durante varios días es un fármaco alternativo eficaz.[35] La adaptación de *H. diminuta* al hámster dorado ha creado un modelo de infección de laboratorio para la prueba *in vivo* de nuevos fármacos anti-céstode.[41]

### Prevención y control

Tanto la *H. diminuta,* como la *H. nana*, debe ser controlado tanto en el individuo infectado como en el huésped reservorio, pero este último es un objetivo poco realista en la mayoría de las situaciones rurales y suburbanas, particularmente en los países menos desarrollados. Los esfuerzos de la comunidad están dirigidos a reducir la contaminación de los alimentos, especialmente granos integrales y harina procesada, por insectos que podrían albergar la etapa intermedia del gusano.

## ***Dipylidium caninum***
(Linnaeus 1758)

### Introducción

La *Dipylidium caninum* vive en el lumen del intestino delgado de perros, gatos, zorros, hienas, y ocasionalmente en seres humanos. El nombre del género es de origen griego, y

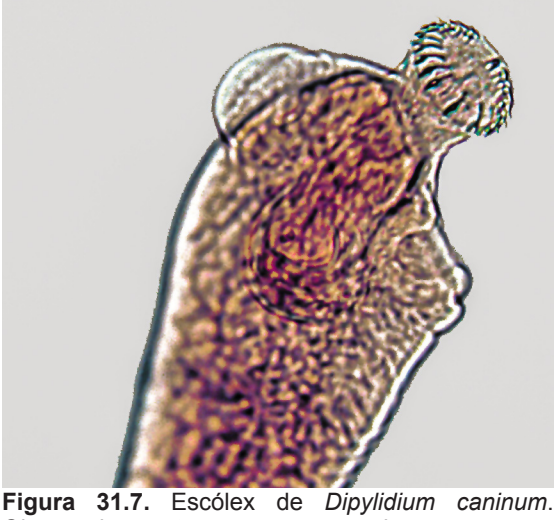


**Figura 31.7.** Escólex de *Dipylidium caninum*. Observe las cuatro ventosas y ganchos.

**Figura 31.8.** Proglótido grávido de doble poro de *Dipylidium caninum*. 200 μm de ancho.

significa "doble poro" o "doble apertura".

## Ciclo de vida

La infección se adquiere al ingerir una pulga adulta infectada, generalmente *Ctenocephalides canis* o *C. felis* (Fig. 38.23). El cysticercoide se libera de la pulga por las enzimas digestivas del anfitrión. El escólex se fija a la superficie vellosa del intestino delgado, y en 25 días, el gusano adulto comienza a pasar proglótides grávidos (Fig. 31.8). Estos segmentos se desintegran y liberan huevos (Fig. 31.9), que pasan en las heces al ambiente externo. Las larvas de pulgas ingieren huevos. Al igual que con *H. diminuta*, la onosfera penetra en el hemocele del insecto inmaduro y se desarrolla en el cisticercóide. Esta etapa es infecciosa para los seres humanos. Los niños pueden ser infectados al entrar en contacto cercano con perros o gatos, y sin querer tragarse una pulga adulta infectada.

## Enfermedad Clínica

*D. caninum* no suele causar ninguna enfermedad clínica reconocida, pero algunos casos reportados han sugerido que una serie de síntomas, como dolor abdominal leve, diarrea, prurito anal, falta de crecimiento e irritabilidad, pueden estar asociados con la infección. La mayoría de las infecciones por *D. caninum* ocurren en niños menores de 8 años.[46]

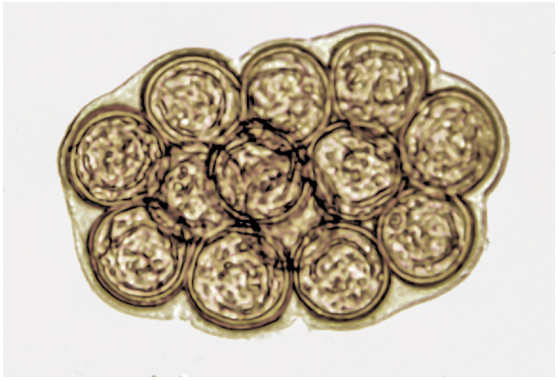


**Figura 31.9.** Cúmulo de huevos de *Dipylidium caninum*.

## Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la identificación microscópica de los grupos de huevos característicos (Fig. 31.9) en las heces del paciente. Si los proglótides están disponibles, también son fácilmente identificables.

## Tratamiento

Praziquantel o niclosamida son los fármacos de elección.[47,48]

## Prevención y control

La erradicación de las pulgas en las mascotas y el tratamiento de los animales infectados con niclosamida reducen en gran medida las posibilidades de infección humana.

References

1. Gomez-Priego, A.; Godinez-Hana, A. L.; Gutierrez-Quiroz, M.; R., Detection of serum antibodies in human Hymenolepis infection by enzyme immunoassay. *Trans Trop Med Hyg* **1991,** *85*, 645-647.

2. Crompton, D. W., How much human helminthiasis is there in the world? *J Parasitol* **1999,** *85* (3), 397-403.
3. Thompson, R. C., Neglected zoonotic helminths: Hymenolepis nana, Echinococcus canadensis and Ancylostoma ceylanicum. *Clin Microbiol Infect* **2015,** *21* (5), 426-32.
4. Mirdha, B. R.; Samantray, J. C., Hymenolepis nana: a common cause of paediatric diarrhoea in urban slum dwellers in India. *Journal of tropical pediatrics* **2002,** *48* (6), 331-4.
5. Sirivichayakul, C.; Radomyos, P.; Praevanit, R.; Pojjaroen-Anant, C.; Wisetsing, P., Hymenolepis nana infection in Thai children. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* **2000,** *83* (9), 1035-8.
6. Heyneman, D., Studies on helminth immunity. III. Experimental verification of autoinfection from cysticercoids of Hymenolepis nana in the white mouse. *J Infect Dis* **1961,** *109*, 10-8.
7. Ito, A., Hymenolepis nana: immunogenicity of a lumen phase of the direct cycle and failure of autoinfection in BALB/c mice. *Exp Parasitol* **1982,** *54* (1), 113-20.
8. Muehlenbachs, A.; Bhatnagar, J.; Agudelo, C. A.; Hidron, A.; Eberhard, M. L.; Mathison, B. A.; Frace, M. A.; Ito, A.; Metcalfe, M. G.; Rollin, D. C.; Visvesvara, G. S.; Pham, C. D.; Jones, T. L.; Greer, P. W.; Velez Hoyos, A.; Olson, P. D.; Diazgranados, L. R.; Zaki, S. R., Malignant Transformation of Hymenolepis nana in a Human Host. *N Engl J Med* **2015,** *373* (19), 1845-52.
9. Macnish, M. G.; Ryan, U. M.; Behnke, J. M.; Thompson, R. C. A., Detection of the rodent tapeworm Rodentolepis (=Hymenolepis) microstoma in humans. A new zoonosis? *International journal for parasitology* **2003,** *33* (10), 1079-85.
10. Bilharz, T.; von Siebold, C. T., Ein Beitrag zur Helminhographia humana, aus brieflichen Mitteilungen des Dr. Bilharz in Cairo, nenst Bermerkungen von Prof. C. Th. von Siebold in Breslau. *Z. Wiss. Zool.* **1852,** *4*, 53-76.
11. Grassi, B., Entwicklungscyclus der Taenia nanna. Dritte Praliminarnote. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde* **1887,** *2*, 305-312.
12. Riley, W. A.; Shannin, W. R., The Rat Tapeworm, Hymenolepos diminuta. In Man. *The Journal of Parasitology* **1922,** *8* (3), 109-117.
13. Fan, P. C., Infectivity and development of the human strain of Hymenolepis nana in ICR mice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2005,** *36* (1), 97-102.
14. Andreassen, J.; Collier, L.; Balows, A.; Sussman, M.; Cox, F. E. G.; Kreier, J. P.; Wakelin, D., Intestinal Tapeworms. 1998; p 520-537.
15. Menan, E. I.; Nebavi, N. G.; Adjetey, T. A.; Assavo, N. N.; Kiki-Barro, P. C.; Kone, M., [Profile of intestinal helminthiases in school aged children in the city of Abidjan]. *Bull Soc Pathol Exot* **1997,** *90* (1), 51-4.
16. Ito, A.; Onitake, K.; Sasaki, J.; Takami, T., Hymenolepis nana: immunity against oncosphere challenge in mice previously given viable or non-viable oncospheres of H. nana, H. diminuta, H. microstoma and Taenia taeniaeformis. *Int J Parasitol* **1991,** *21* (2), 241-5.
17. Palmas, C.; Wakelin, D.; Gabriele, F., Transfer of immunity against Hymenolepis nana in mice with lymphoid cells or serum from infected donors. *Parasitology* **1984,** *89 ( Pt 2)*, 287-93.
18. Niwa, A.; Miyazato, T., Reactive oxygen intermediates from eosinophils in mice infected with Hymenolepis nana. *Parasite immunology* **1996,** *18* (6), 285-95.
19. Conchedda, M.; Bortoletti, G.; Gabriele, F.; Wakelin, D.; Palmas, C., Immune response to the cestode Hymenolepis nana: cytokine production during infection with eggs or cysts. *International journal for parasitology* **1997,** *27* (3), 321-7.
20. Asano, K.; Muramatsu, K., Importance of interferon-gamma in protective immunity against Hymenolepis nana cysticercoids derived from challenge infection with eggs in BALB/c mice. *International journal for parasitology* **1997,** *27* (11), 1437-43.
21. Watanabe, N.; Nawa, Y.; Okamoto, K.; Kobayashi, A., Expulsion of Hymenolepis nana from mice with congenital deficiencies of IgE production or of mast cell development. *Parasite immunology* **1994,** *16* (3), 137-44.
22. Bouree, P., [Efficacy of a single dose of praziquantel as treatment for Taenia saginata and Hymenolepis nana]. *Pathol Biol (Paris)* **1988,** *36* (5 Pt 2), 759-61.
23. Bouree, P., Successful treatment of Taenia saginata and Hymenolepis nana by single oral dose of

praziquantel. *J Egypt Soc Parasitol* **1991,** *21* (2), 303-7.
24. Pedro Rde, J.; Deberaldini, E. R.; de Souza Dias, L. C.; Goto, M. M., [Treatment of school children with Hymenolepis nana with praziquantel]. *AMB Rev Assoc Med Bras* **1982,** *28* (9-10), 216-7.
25. Schenone, H., Praziquantel in the treatment of Hymenolepis nana infections in children. *Am J Trop Med Hyg* **1980,** *29* (2), 320-1.
26. Maggi, P.; Brandonisio, O.; Carito, V.; Bellacosa, C.; Epifani, G.; Pastore, G., Hymenolepis nana parasites in adopted children. *Clin Infect Dis* **2005,** *41* (4), 571-2.
27. Diaz, E.; Mondragon, J.; Ramirez, E.; Bernal, R., Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2003,** *68* (4), 384-5.
28. Rossignol, J. F.; Maisonneuve, H., Nitazoxanide in the treatment of Taenia saginata and Hymenolepis nana infections. *Am J Trop Med Hyg* **1984,** *33* (3), 511-2.
29. Chero, J. C.; Saito, M.; Bustos, J. A.; Blanco, E. M.; Gonzalvez, G.; Garcia, H. H.; Cysticercosis Working Group in, P., Hymenolepis nana infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2007,** *101* (2), 203-5.
30. Rudolphi, C. A., Entozoorum Synopsis cui Accedunt Mantissa Duplex et Indeces Locuplet. *Issimi Berolini* **1819**.
31. Weinland, D. F., Human Cestodes. An Essay on the Tapeworms of Man. 1858.
32. Pappas, P. W.; Barley, A. J., Beetle-to-beetle transmission and dispersal of Hymenolepis diminuta (Cestoda) eggs via the feces of Tenebrio molitor. *The Journal of parasitology* **1999,** *85* (2), 384-5.
33. Arai, H. P., Biology of the Tapeworm Hymenolepis diminuta. 1980.
34. Andreassen, J.; Bennet-Jenkins, E. M.; Bryant, C., Immunology and biochemistry of Hymenolepis diminuta. *Advances in parasitology* **1999,** *42*, 223-75.
35. Kalaivani, R.; Nandhini, L.; Seetha, K. S., Hymenolepis diminuta infection in a school-going child: A rare case report. *Australas Med J* **2014,** *7* (9), 379-81.
36. Kilincel, O.; Ozturk, C. E.; Gun, E.; Oksuz, S.; Uzun, H.; Sahin, I.; Kilic, N., [A rare case of Hymenolepis diminuta infection in a small child]. *Mikrobiyol Bul* **2015,** *49* (1), 135-8.
37. Wiwanitkit, V., Overview of hymenolepis diminuta infection among Thai patients. *MedGenMed : Medscape general medicine* **2004,** *6* (2), 7.
38. Hamrick, H. J.; Bowdre, J. H.; Church, S. M., Rat tapeworm (Hymenolepis diminuta) infection in a child. *The Pediatric infectious disease journal* **1990,** *9* (3), 216-9.
39. Tena, D.; Pérez Simón, M.; Gimeno, C.; Pérez Pomata, M. T.; Illescas, S.; Amondarain, I.; González, A.; Domínguez, J.; Bisquert, J., Human infection with Hymenolepis diminuta: case report from Spain. *Journal of clinical microbiology* **1998,** *36* (8), 2375-6.
40. Dwinell, M. B.; Bass, P.; Schaefer, D. M.; Oaks, J. A., Tapeworm infection decreases intestinal transit and enteric aerobic bacterial populations. *The American journal of physiology* **1997,** *273* (2 Pt 1), G480-5.
41. Ostlind, D. A.; Mickle, W. G.; Smith, S. K.; Cifelli, S.; Ewanciw, D. V., The Hymenolepis diminuta-golden hamster (Mesocricetus auratus) model for the evaluation of gastrointestinal anticestode activity. *The Journal of parasitology* **2004,** *90* (4), 898-9.
42. Hamrick, H. J.; Drake, W. R.; Jones, H. M.; Askew, A. P.; Weatherly, N. F., Two cases of dipylidiasis (dog tapeworm infection) in children: update on an old problem. *Pediatrics* **1983,** *72* (1), 114-7.
43. Manyam, K. S.; Stump, K.; Picut, C., Observations in a case of Dipylidium caninum infection. *Vet Med Small Anim Clin* **1980,** *75* (1), 66.
44. Narasimham, M. V.; Panda, P.; Mohanty, I.; Sahu, S.; Padhi, S.; Dash, M., Dipylidium caninum infection in a child: a rare case report. *Indian J Med Microbiol* **2013,** *31* (1), 82-4.
45. Szwaja, B.; Romanski, L.; Zabczyk, M., A case of Dipylidium caninum infection in a child from the southeastern Poland. *Wiad Parazytol* **2011,** *57* (3), 175-8.
46. Molina, C. P.; Ogburn, J.; Adegboyega, P., Infection by Dipylidium caninum in an infant. *Archives of pathology & laboratory medicine* **2003,** *127* (3), e157-9.
47. Jones, W. E., Niclosamide as a treatment for Hymenolepis diminuta and Dipylidium caninum

infection in man. *Am J Trop Med Hyg* **1979,** *28* (2), 300-2.
48. Schenone, H.; Thompson, L.; Quero, M. S., [Infection by Dipylidium caninum in a young girl treated with praziquantel]. *Bol Chil Parasitol* **1987,** *42* (3-4), 74-5.

**Ronald Ross, MD (1857-1932)**

Ross, trabajando en la India como miembro del Servicio Médico Británico, siguió el consejo de Patrick Manson y decidió experimentar con la malaria. Finalmente, Ross logró establecer la conexión entre los mosquitos y la transmisión de la malaria, utilizando como huésped a los pájaros y los mosquitos culicinos como vector artrópodo en sus experimentos. Cuando Ross trató de demostrar que lo mismo también era cierto para la transmisión de la malaria humana fracasó, ya que sólo los mosquitos anofelinos son vectores para todas las malarias humanas. Grassi y sus colegas en Italia, alrededor de la misma época en que Ross publicó sus hallazgos originales, llevó a cabo el fecundo trabajo sobre la transmisión de la malaria humana. Eventualmente, Ross fue galardonado con el Premio Nobel en 1902 por su descubrimiento. Sin embargo, la controversia rodea ese acontecimiento, debido a que Grassi afirmó (acertadamente) que su trabajo era mucho más significativo que el de Ross, y por lo tanto él, no Ross, debería haber recibido el premio. Se ha sugerido que Grassi no recibió crédito completo debido a un conflicto que Grassi tuvo con Robert Koch cuando Koch trabajó en el laboratorio de Grassi. Koch sirvió en el Comité del Premio Nobel cuando ocurrió la selección del premio de 1902 y optó por ignorar las conclusiones de Grassi y honrar a Ross en su lugar. Ross fue dotado en matemáticas y desarrolló modelos epidemiológicos para describir las formas en que las epidemias de malaria se comportan. Sus modelos todavía están en uso hoy en día.

# 32. Infecciones juveniles de la tenia de los seres humanos

***Echinococcus granulosus***
(Batsch 1786)

***Echinococcus multilocularis***
(Leuckart 1863)

## Introducción

La *Echinococcus granulosus* vive como un parásito adulto en el intestino delgado de su anfitrión definitivo - perros domésticos y otros cánidos. Es uno de los céstodos más pequeños, de 5 mm de longitud. La estrobila consiste en un escólex y tres segmentos (Fig. 32.1). Las ovejas y otros herbívoros sirven como huéspedes intermedios, adquiriendo la infección al comer huevos embrionados que contaminan las dehesas. Los seres humanos son también susceptibles a la etapa juvenil del parásito, que puede convertirse en un gran quiste lleno de líquido, a menudo más de 40 cm de diámetro. La condición se conoce como enfermedad hidatídica. Aunque tanto la *Echinococcus granulosus* como la *Echinococcus multilocularis* causan infección en humanos, el 95% de los casos de enfermedad humana se deben a la *Echinococcus granulosus*.[1] Se estima una pérdida anual de US$194´000,000 o 285,000 años de vida ajustada a la discapacidad causada por la equinococosis en todo el mundo.[2]

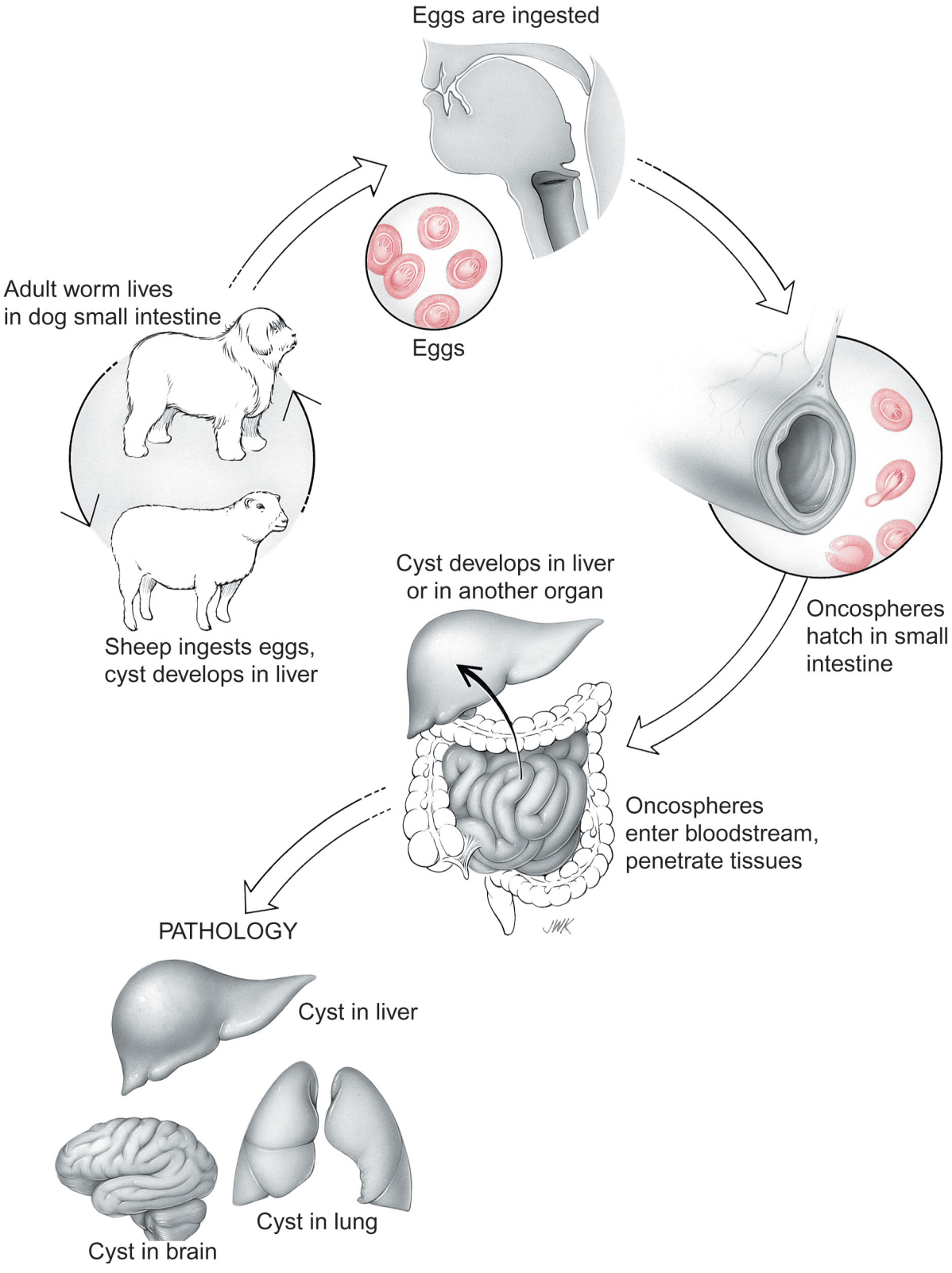
La distribución de *E. granulosus* coincide con la cría de ovejas. Eurasia, especialmente la Federación Rusa, Asia Central, China (incluido el Tíbet), los países mediterráneos (especialmente Turquía, Líbano y Siria), África del Norte y Oriental (especialmente, Egipto, Sudán y Kenia) y Australia.[3,5] Mongolia es también una importante fuente de enfermedad hidatídica.[6] La infección ha sido totalmente erradicada de Islandia, Irlanda y Groenlandia, pero no de otras comunidades insulares, como Chipre y Nueva Zelanda.[2,7]

**Figura 32.1.** *Echinococcus granulosus* adulto. Observe las ventosas y los ganchos en el escólex. El gusano tiene un largo de 5,5 mm

Existen pequeñas áreas endémicas de infección en los Estados Unidos, principalmente en California, Utah, Nuevo México, Alaska y Arizona, donde se ha documentado la transmisión local a los seres humanos.[8,10] También se han descrito varios casos al sur del valle del río Mississippi.[11]

Los pueblos indígenas del Ártico canadiense, especialmente los Inuits, están infectados con una variante del norte, la *E. granulosus var. Canadensis*, adquirida en un ciclo silvestre con alces, caribúes, lobos y perros de trineo.[3,12,13] Dos casos reportados de Alaska fueron inusualmente severos.[13] En Laponia (es decir, países escandinavos del norte), el

# *Echinococcus granulosus*




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

pastoreo de renos como así como la introducción artificial de renos se asocia con esta infección.[14]

## Información histórica

Las descripciones de los quistes masivos observados en animales sacrificados pueden encontrarse en múltiples textos antiguos de Babilonia, Grecia y Roma.[15] En 1766, Pierre Pallas describió el quiste hidatídico de *Echinococcus granulosus*, en el cual bosquejó los quistes que extrajo de las vísceras de los ratones y los comparó con los recuperados de infecciones humanas, recobrados por otras personas.[16] En 1782, Johann Goeze, en su clásica monografía, describió a los jóvenes (es decir, protoscolices).[17] En 1853, Carl Von Siebold describió los gusanos adultos en el perro y demostró que los quistes de equinococos de las ovejas daban lugar a la tenias adultas cuando se alimentaban a los perros.[18] En 1863, Bernhard Naunyn alimentó perros con el contenido de quistes hidatídicos de una infección humana y recuperó las tenias adultas.[19] Estos experimentos proporcionaron el eslabón esencial entre los ciclos de infección animal y humana.

## Ciclo vital

Los adultos de *Echinococcus granulosus* viven en el intestino delgado canino. La infección múltiple es la regla, con cientos de miles de gusanos adultos que ocupan la mayor parte de la mitad superior del intestino delgado. El segmento grávido (uno por tenia adulta) se desprende y se desintegra en el intestino grueso, liberando cientos de huevos infectantes (figuras 28.5, 29.5), que luego se evacuan con las heces. Las ovejas, así como otros animales domésticos (por ejemplo, ganado, cerdos y caballos), y los seres humanos adquieren la etapa juvenil mediante la ingestión de huevos embrionados. Cada especie huésped intermedia (oveja, ganado vacuno, cerdo o caballo) parece haber desarrollado una cepa de parásito independiente genéticamente definible.[20] La oncosfera se incuba en el torrente sanguíneo y, en la gran mayoría de los casos, llegando al hígado a través de la circulación portal (Fig. 32.2).[21,23] Otros órganos también pueden ser invadidos, incluyendo cerebro, pulmón, corazón, huesos, ojos y riñones.[24,30] Una vez en el tejido, la larva sintetiza una membrana hialina y se envuelve en ella. Esta membrana se convierte en una estructura laminar externa acelular y en una capa germinal celular interna (Fig. 32.3, 32.11). La superficie interna de la capa germinal da lugar a protoscolices (figura 32.5) (es decir, la etapa infecciosa para el huésped definitivo) y más material de la membrana externa.

El quiste hidatídico requiere de varios meses a años para desarrollarse, madurar y llenarse de líquido (Fig. 32.6). El fluido está bajo presión, y la pared, aunque sustancial, puede romperse si está gravemente traumatizada. El quiste completo puede contener millones de protoscolices. El diámetro del quiste externo maduro varía de 2 a 20 cm, ya veces es incluso más grande. La porción fluida del quiste contiene proteínas del huésped y del parásito. Un huésped canino debe ingerir el quiste hidatídico y su contenido (es decir, los protoscólices) para completar el ciclo de vida. Esto ocurre comúnmente cuando las ovejas infectadas son sacrificadas (Fig. 32.11), y los órganos que contienen quistes hidatídicos son descartados o sirven de alimentado para los perros.

El protoescólex, liberado del quiste hidatídico, se une a la pared del intestino delgado con ayuda de sus cuatro ventosas y una hilera de ganchitos (Fig. 32.6). Los nuevos proglótidos grávidos se producen en aproximadamente 2 meses. Los perros no parecen enfermarse por los efectos de incluso infecciones intestinales agudas, las cuales pueden exceder un millón de gusanos adultos.

## Patogenia Celular y Molecular

Existe una reacción mínima del huésped frente a un quiste hidatídico vivo, pero se sabe poco sobre la naturaleza de las respuestas inmunes dirigidas al parásito y los antígenos que segrega en el líquido quístico. La evidencia sugiere que la producción de sustancias inmunosupresoras por el parásito suprime las respuestas del huésped durante la vida del quiste.[31,34] Los estudios indican un papel potencial para la IL-21 en la equinococosis.[35] Los quistes pueden permanecer vivos durante meses o años. En contraste con los quistes, los huevos y las oncosferas de *E. granulosus* son inmunogénicos, y provocan inmunidad protectora. Esta característica podría proporcionar un mecanismo por el cual los huéspedes intermedios, incluidos los humanos, controlan el número de oncosferas que finalmente se convierten en quistes hidatídicos.[3]

## Enfermedad Clínica

Se piensa que la exposición primaria y la infección inicial son siempre asintomáticas, con síntomas que sólo coinciden con el desarrollo de quistes. La enfermedad hidatídica se desarrolla como resultado del rápido crecimiento del quiste (o quistes) y la posterior expansión de la pared del quiste. El hígado es el sitio más común del desarrollo del quiste hidatídico (Fig. 32.9), seguido de los pulmones. Más de 90 por ciento de los quistes se desarrollan en estos dos órganos. Se ha reportado que los quistes infectan casi todos los órganos viscerales, incluyendo la médula ósea o el cerebro, este último generalmente con resultados fatales. Si un quiste se rompe, todo el contenido (fluido y protoscolices) se derrama en los tejidos circundantes o la cavidad corporal (por ejemplo, peritoneo, cavidad pleural). Cuando ocurre tal evento, se puede producir una reacción anafiláctica inmediata.[36,37] Además, el contenido de quistes puede sembrar el área e invadir nuevos tejidos para producir quistes hidatídicos de segunda generación (Fig. 32.10). Incluso unas cuantas células de la membrana germinal pueden restablecer un quiste hidatídico completo, ya que cada célula de la membrana germinal tiene una capacidad de célula madre para

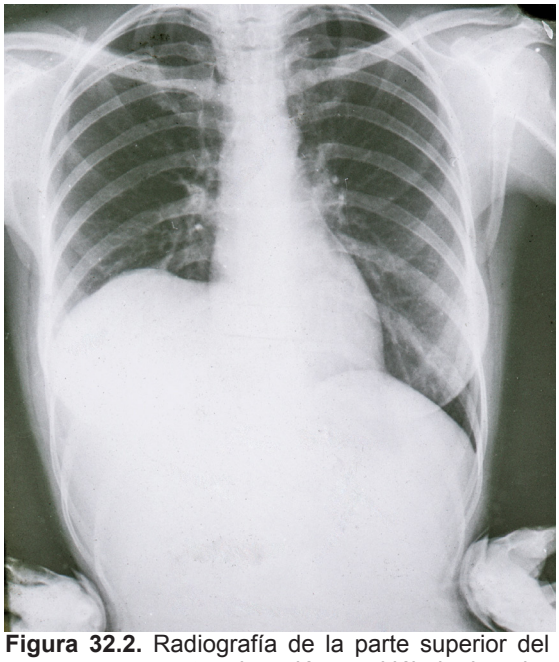


**Figura 32.2.** Radiografía de la parte superior del cuerpo que muestra elevación en el lóbulo derecho del hígado debido a un quiste hidatídico grande.

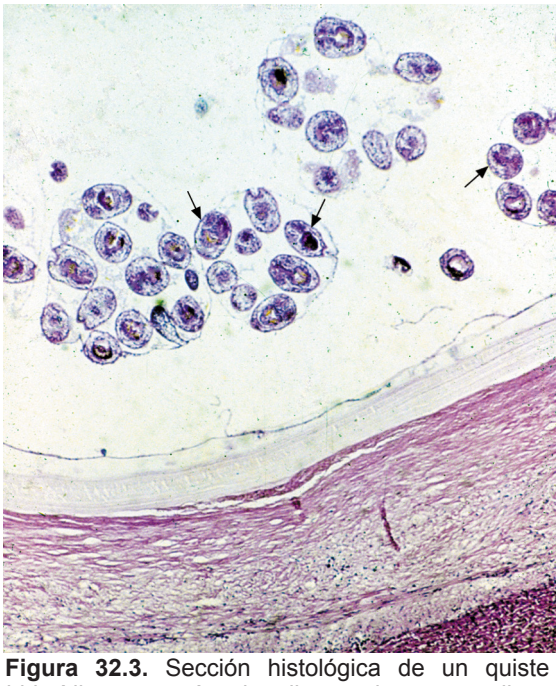


**Figura 32.3.** Sección histológica de un quiste hidatídico con cápsulas llenas de protoscolices (flechas) de *Echinococcus granulosus*. Cada protoescólex mide aprox. 13-14 µm de longitud.

**Figura 32.4.** Cápsula de cría con protoscolices de *Echinococcus granulosus*.

reproducir un quiste hidatídico completo. Evitar el contacto con los contenidos de quistes hidatídicos y esterilizar la capa germinal es esencial, ya que la tasa de mortalidad del 2-4% habitualmente observada en los casos de equinococo quístico puede aumentar si los pacientes son mal tratados.

Aproximadamente el 60 por ciento de los quistes hidatídicos son asintomáticos. Los síntomas, cuando están presentes, son los de una lesión de ocupación espacial grande. Si el hígado está involucrado, se agranda (Fig. 32.3). El quiste se presenta como una masa intrahepática palpable, suave, no sensible al dolor. La masa no comprometida del hígado permanece normal. La participación del pulmón suele identificarse por casualidad en una radiografía, o por la presencia de esputo sanguinolento, en el que se pueden encontrar protoscolices o ganchitos (Fig. 32.7). Los pacientes pueden describir el esputo producido como de sabor salado si se debe a fugas de un quiste hidatídico en los pulmones.[38] La expansión y rotura de los quistes hidatídicos hepáticos en el árbol biliar puede dar lugar a colangitis secundaria, obstrucción biliar y rotura intraperitoneal.[39] Los quistes pulmonares puede romperse en el árbol bronquial y causar el desarrollo de una fístula bronquial. La ruptura de un quiste, donde quiera que esté alojado, puede ocurrir incluso después de un golpe relativamente menor aún con un objeto romo, y a menudo conduce a una reacción alérgica. Puede ser leve y limitada a urticaria, o puede llegar hasta un choque anafiláctico, que requiere intervención inmediata. La mayoría de los pacientes con la variante norte de la equinococosis tienen quistes pulmonares asintomáticos que generalmente se detectan en radiografías de tórax efectuadas por otras razones (por ejemplo, detección de tuberculosis).

## Diagnóstico

Un historial clínico preciso es esencial para el diagnóstico de la enfermedad hidática. Poseer perros, vivir en una granja de ovejas -incluso durante la infancia y especialmente en las zonas endémicas- y/o los itinerarios de viajes a las zonas endémicas son factores importantes en el diagnóstico de esta enfermedad.

En la última década, los algoritmos diagnósticos para la enfermedad de la hidatídica se han modificado con base en el aumento de la experiencia con las modalidades de imagen radiológica, incluyendo la ecografía, la TC

**Figura 32.5.** Protoescólex de *E. granulosus*.

**Figura 32.6.** Placa de Petri llena de quistes hijos de *Echinococcus granulosus*.

**Figura 32.7.** Ganchitos de un protoescólex. Cada gancho mide aprox. 2 mm de longitud.

y la RM. Actualmente, el ultrasonido es la modalidad recomendada con una sensibilidad al 90% reportada para la hidatidosis hepática, pero esto sigue siendo controvertido ya que algunas investigaciones sugieren que la TC podría ser superior.[40] A pesar de esta recomendación, en muchos países ricos en recursos la TC y la RM son ampliamente utilizadas.[1] Los principales criterios radiológicos han sido normalizados y la gestión se guía ahora por un consenso de expertos generado bajo la égida del World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis (IWGE-OMS).[41]

La imagen por resonancia magnética frecuentemente revela una mezcla de hiperdensidades e hipodensidades, con calcificaciones dispersas (Fig. 32.8).[42] Los septos internos y los quistes hijos son a menudo demostrables, y tal evidencia sugiere fuertemente el diagnóstico. El serodiagnóstico también es útil tanto para el diagnóstico primario como para los pacientes durante y después de su manejo médico o quirúrgico.[43] El ELISA, para la detección de anticuerpos equinococos, es la prueba de elección y emplea antígeno fluido hidatídico. Además, se están realizando esfuerzos para refinar el ELISA usando antígenos específicos, entre ellos dos conocidos como antígeno 5 y antígeno de lipoproteína B.[44] De los pacientes con equinococosis quística hepática, 30-40% tienen serologías negativas, posiblemente debido a la capacidad de los antígenos del *E. granulosus* para inhibir la actividad y la proliferación de las células B.[45] Los pacientes con quistes

**Figura 32.8.** Radiografía de un quiste hidatídico calcificado de *Echinococcus granulosus*.

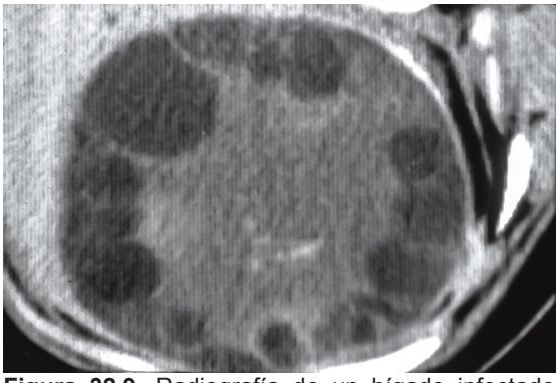


**Figura 32.9.** Radiografía de un hígado infectado con múltiples quistes hidatídicos de *Echinococcus granulosus*.

intactos tienen una alta tasa falsa negativa; presumiblemente porque estos pacientes no experimentan suficiente desafío antigénico para inducir una respuesta de anticuerpos detectable. Se están realizando esfuerzos para desarrollar pruebas que detecten antígenos de echinococcus circulantes. La eosinofilia es un hallazgo infrecuente en pacientes con enfermedad hidátida.[46]

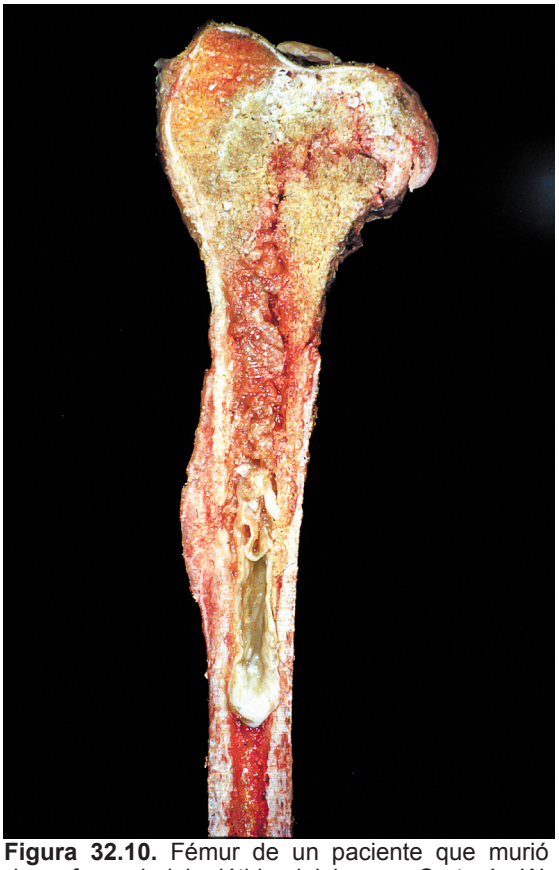


**Figura 32.10.** Fémur de un paciente que murió de enfermedad hydátida del hueso. Cortesía W. Johnson.

**Figura 32.11.** Navaja sacrificando una oveja. Los órganos que contienen quistes hidatídicos son ocasionalmente dados en alimentado a sus perros, completando así el ciclo de vida. Cortesía P.M.Schantz.

El diagnóstico definitivo de la equinococosis puede realizarse mediante la identificación microscópica de ganchitos (Fig. 32.7) en cualquier muestra, siendo el esputo el más común. Esto suele ser el caso en las infecciones a largo plazo, en las que todas las células dentro del quiste han muerto, y la única evidencia de la infección son los ganchitos y porciones de la membrana acelular, laminada externa de la pared del quiste. La biopsia de quistes está absolutamente contraindicada, debido a su naturaleza metastásica.

## Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad hidatídica depende del tamaño, localización y estado del quiste.[47] Los quistes hidatídicos experimentan un aumento de tamaño de 1-5 cm al año, con calcificación que ocurre 5-10 años después

**Figura 32.12.** Matadero peruano. Los órganos de ovejas que contienen quistes hidatídicos rutinariamente sirven de alimento a los numerosos perros que frecuentan estos insalubres establecimientos rurales no supervisados.

de la infección, pero este desarrollo varía dependiendo del huésped, así como de factores del parásito.[48,49] Los quistes hidatídicos se desarrollan, se agrandan, se llenan de protoscólices y quistes hijos experimentando una evolución definida a lo largo de los años con características predecibles.[47] A medida que el quiste hidatídico se desarrolla, pasa por una serie de etapas definidas que guían la elección de la terapia óptima desde la etapa de equinococosis quística (CE) etapa 1 a CE5.

El tratamiento de los pacientes con quistes hidatídicos a menudo requiere intervenciones tanto quirúrgicas como médicas.[41] La intervención quirúrgica es el método habitual para curar a los pacientes con quistes grandes y quistes complejos. Se debe tener cuidado para evitar la ruptura inadvertida de los quistes. El retiro exitoso depende de la localización del quiste. Históricamente, se han ideado una variedad de estrategias para prevenir o minimizar el derrame de los contenidos de quistes. Esto incluye el uso preoperatorio de fármacos antihelmínticos y el uso de compuestos protoscolicidas tales como etanol al 95%, solución salina hipertónica y cetrimida.

Introducido a mediados de los años ochenta, la técnica PAIR (Punción, Aspiración, Inyección, Re-aspiración) con guía ecográfica ha reemplazado la necesidad de laparotomía y cirugía en algunos pacientes.[50,51]. El riesgo de complicaciones del PAIR parece ser muy disminuido mediante el uso de quimioterapia antihelmíntica adyuvante iniciada un mes antes de realizar este procedimiento. Recientemente, la cirugía laparoscópica ha surgido como una alternativa viable para el tratamiento quirúrgico.[52] Para los quistes pulmonares, la terapia antihelmíntica suele iniciarse después de la eliminación del quiste, con la preocupación de que el tratamiento puede debilitar la pared del quiste provocando la ruptura del mismo.

Albendazol 400 mgx1-6 meses o, para los niños, 15 mg/kg/día (máx 800 mg)x1-6 meses se ha utilizado con éxito para tratar la enfermedad hidatídica, particularmente cuando la extirpación quirúrgica es imposible. La quimioterapia puede resultar en regresión de quistes o colapso, aunque generalmente se requieren tratamientos prolonga-

**Figura 32.13.** Quiste alveolar de *Echinococcus multilocularis* de un campañol (roedor) infectado. *Echinococcus multilocularis.*

dos.[46,50,51] Se ha estimado que el tratamiento puede dar lugar a la desaparición de hasta un 48 por ciento de los quistes y una reducción sustancial del tamaño de un 24 por ciento adicional.[51] El albendazol es preferible al mebendazol porque el primero se metaboliza en un derivado de sulfóxido que exhibe actividad antiparasitaria y está ampliamente distribuido en los tejidos. En muchas áreas del mundo se añade praziquantel y se da a los pacientes albendazol y praziquantel en respuesta a la evidencia de la actividad protoscolicida del praziquantel.[53.56] Las respuestas terapéuticas pueden monitorizarse radiográficamente y serológicamente. Se ha notificado toxicidad hepática reversible con terapia prolongada con albendazol.[57,58] Como se indica en la sección sobre tricuriasis, los antihelmínticos benzimidazol, incluido el albendazol, son teratogénicos y embriotóxicos en animales de laboratorio. Ambos fármacos se consideran agentes de la categoría C en los Estados Unidos. Antes del uso en el embarazo los riesgos contra los beneficios deben ser pesados.

## Prevención y control

Se puede prevenir la infección de perros domésticos con *E. granulosus*. El control se logra mejor evitando alimentar a los perros (Figs. 32.11, 32.12), con órganos infectados de ovejas sacrificadas u otros animales y el tratamiento periódico de perros profilácticamente con niclosamida, bromhidrato de arecolina o praziquantel.[51] Un programa de control con arecolina en perros ha resultado en la casi eliminación de la infección por *E. granulosus* en Nueva Zelanda y Tasmania. En Islandia, la matanza masiva de ovejas y perros infectados condujo a la erradicación total de la enfermedad. Los intentos de duplicar ese esfuerzo en Chipre no tuvieron tanto éxito[59] Una estricta reglamentación relativa a la importación de productos de origen animal que podrían transportar huevos de *E. granulosus* (por ejemplo, pieles de animales de diversos carnívoros, moscas para carnadas de pesca, etc.) es un requisito para que esta estrategia de control sea efectiva. Una vacuna peptídica recombinante, EG95, induce altos niveles de protección en ovejas, y puede resultar útil en situaciones donde el costo de producción y la facilidad de distribución no son factores importantes (es decir, el mundo desarrollado).[60] La vacunación canina, que actualmente se está probando, puede ser crítica en muchas áreas del mundo.[61, 62]

La *Echinococcus multilocularis* infecta a los cánidos silvestres, como el zorro, pero también puede infectar a los perros domésticos. Los huéspedes intermedios son normalmente roedores (por ejemplo, ratones de campo, ardillas de tierra).[63] La biología de la infección en seres humanos se parece a la situación encontrada en los huéspedes intermedios. La *E. multilocularis* resulta en quistes discretos (equinococosis alveolar) que se metastatizan desde una sola localización, excepto por el hecho que la *E. multilocularis* no produce protoscolices en la infección humana, sólo las membranas que crecen y bisecan cualquier órgano donde se encuentren, complicando el diagnóstico de esta enfermedad parasitaria inusual. En los roedores, se encuentran protoscólices en cada quiste hijo.

Esta infección prevalece entre los trampperos de piel y otros cuyas ocupaciones los ponen en estrecho contacto con zorros silvestres y poblaciones con contacto cercano con perros que se alimentan regularmente de roedores infectados.[64] Esto incluye áreas urbanas donde los huéspedes del reservorio podrían expandirse de zorros a perros y gatos domésticos. La equinococosis alveolar ha emergido hasta el punto de ser endémica en el hemisferio norte, incluyendo Europa occidental, donde se considera una enfermedad re-emergente debido, en parte, a la prohibición de la caza del zorro en varios países del Mercado Común.[65] También prevalece en la Federación Rusa, Asia Central, China (especialmente en las regiones occidentales y

centrales) y el norte de Japón (Hokkaido). En América del Norte, se han reportado infecciones humanas en Alaska y en la parte superior del Medio Oeste y las Grandes Llanuras del Norte a lo largo de la frontera canadiense.

La infección comienza cuando el huésped intermedio ingiere el óvulo. La oncosfera se incuba en el intestino delgado e invade el hígado por la vía hematógena. Se transforma y luego se convierte en un tipo de quiste alveolar, caracterizado por numerosos quistes hijo, en comparación con los quistes hidatídicos, que crecen como una sola unidad limitada a la membrana. Los zorros y los perros ingieren el hígado infectado que contiene numerosos protoscolices, que lleva a la infección con el gusano adulto, completando así el ciclo de vida.

En los humanos, el período de incubación de la infección larvaria con *E. multilocularis* es largo, con períodos de incubación de 5-15 años. La exposición inicial a menudo ocurre durante la infancia, pero la enfermedad se ha diagnosticado principalmente en adultos mayores.[66] La enfermedad alveolar puede ser una enfermedad muy agresiva que afecta específicamente al hígado como órgano objetivo primario. La membrana prolifera indefinidamente y causa la destrucción progresiva del parénquima hepático, que puede conducir a insuficiencia hepática. En algunos casos, esto puede conducir a la extensión directa a los pulmones y rara vez a la metástasis del SNC.[67] Aunque inicialmente asintomática a medida que avanza la enfermedad, los individuos infectados pueden desarrollar hepatomegalia, ictericia, masas palpables múltiples, dolor epigástrico y pérdida de peso. Si no se trata, la mortalidad de la enfermedad clínicamente aparente puede ser tan alta como 50-75%.[64]

El tipo de HLA puede desempeñar un papel en el riesgo de un individuo dado de desarrollar enfermedad adicional después de la quimioterapia. El rebrote del parásito fue significativamente más frecuente en los pacientes con haplotipo HLA-DQB1* 02 que en aquéllos con haplotipo HLA-DRB1* 1157.[68] La producción de IL-10 fue también mayor en los individuos infectados y puede estar relacionada con la falta de desarrollo de inmunidad protectora [69] Otros investigadores han observado un importante papel de la Interleucina-5 y una respuesta Th2 robusta a la infección por *E. multilocularis.*[70]

El diagnóstico se basa en hallazgos de imágenes radiológicas que muestran lesiones tumorales con áreas de calcificación.[71] La prueba serológica por ELISA es a la vez altamente sensible y específica y permite distinguir entre *E. multilocularis* y *E. granulosus.*[72,73] La biopsia dirigida de la lesión puede a menudo establecer el diagnóstico.[63]

La resección quirúrgica es el enfoque preferido para el tratamiento con la totalidad de la masa larvaria que se elimina como parte de una cuña hepática o resección del lóbulo pulmonar.[64] La quimioterapia ayudando a largo plazo con albendazol o mebendazol mejora la tasa de supervivencia de los 10 años.[74,75] Nitazoxanida tiene alguna actividad demostrada *in vitro* contra *E. multilocularis* y puede resultar ser una terapia alternativa útil.[76]

La prevención se refiere a la manipulación de pieles de animales, la posterior contaminación oral con huevos y la transmisión de perros o gatos infectados a seres humanos. Los cazadores y quienes participan en la cría de animales en la industria peletera deben ser entrenados en el cuidado al manejar la carne en canal y en el procesamiento de las pieles. El uso de cebos orales combinados con dosis terapéuticas de praziquantel para el control de las infecciones por *E. multilocularis* en zorros ha sido efectivo en ciertas áreas.[77] El tratamiento mensual de perros de alto riesgo con praziquantel puede ser un abordaje eficaz.

### *Mesocestoides* spp.
(Valliant 1863)

Los cestódes, del género Mesocestoides, infectan numerosas especies de mamíferos y aves. El ciclo de vida de las mesocestoides es complejo, involucrando a un artrópodo coprófago como el primer huésped intermedio, y las aves, las serpientes, los lagartos, los anfibios, los roedores, y otros mamíferos carnívoros como el segundo huésped intermedio. La etapa infecciosa, conocida como tetrathyridium, se desarrolla en el segundo huésped intermedio. Los Tetrathyridia son generalmente cerca de 1 cm de largo y contienen un escólex invaginado con cuatro ventosas. Los seres humanos adquieren el parásito comiendo la tetrathyridia, que puede convertirse en un gusano adulto en el intestino, o migrar a la cavidad peritoneal. En Estados Unidos se han descrito casos de infección mesocestoidea, pero no se conoce el modo de adquisición.[49] Un caso de infección mesocestoidea de un niño de 19 meses en Alejandría, Louisiana, ha llevado a sugerir que la infección es alimentaria, posiblemente en asociación con las costumbres culinarias de las comunidades acadiana y criolla de esa región. El tratamiento de la tenia adulta con praziquantel o niclosamida es efectivo.[50]

### *Spirometra* spp.

La *Spirometra mansonoides* y otras *Spirometra spp*. son las tenias pseudofilidianas que causan una serie estrechamente relacionada de infecciones metacestoides en los seres humanos (algunas son potencialmente mortales), denominadas colectivamente como sparganosis. Se han notificado casos de esparganosis en el sudeste asiático, Japón, China, especialmente en la isla de Hainan, África, Italia y los Estados Unidos.[51,52] Los huéspedes definitivos para las muchas especies de espirometra son gatos, pájaros, caninos y una serie de otros carnívoros.[51,53]

Los ciclos de vida de *Spirometra spp*. son complejos y similares a los de la *Diphyllobothrium latum* (véase el capítulo 30). Los anfitriones definitivos albergan la tenia adulta en su pequeño tracto intestinal. Cuando defecan en el agua dulce, los huevos sin embrionar eclosionan y la coracidia de natación libre liberada es ingerida por los copépodos. Los parásitos luego se desarrollan en la etapa procercoide la cual es infecciosa para los segundos huéspedes intermedios; anfibios, peces, reptiles y aves. Estos animales ingieren los copépodos infectados, liberando los procercoides que penetran en su tracto intestinal y se desarrollan hasta el estadio plerocercoide en el tejido muscular. Esta etapa es infecciosa para los anfitriones definitivos; especies de depredadores de sangre caliente que se alimentan de estos animales de sangre fría infectados.[54]

La infección humana resulta de la ingestión de carne cruda o poco cocida de cualquiera de los numerosos huéspedes intermedios, y de la aplicación de tal carne como cataplasmas. Esta práctica es muy común en algunas zonas del mundo, sobre todo en la isla de Hainan, donde más del 30% de las ranas albergan la etapa juvenil de la espirometra.[55,56] La piel de numerosos vertebrados de sangre fría contiene una variedad de péptidos estrechamente relacionados, denominados megaininas.[57] Estos péptidos anfipáticos están relacionados con la gramicidina y tienen potentes actividades antimicrobianas.[58] Emplear pieles de rana y de pescado para uso médico tiene una base quimioterapéutica. Como con cualquier otra terapia, el uso de la piel de vertebrados de sangre fría como cataplasma puede tener "efectos secundarios" no deseados. En este caso, el usuario puede desarrollar una infección parasitaria. El estadio plerocercoide puede emigrar fuera de la cataplasma y en los tejidos subcutáneos, estimulado por el aumento de la temperatura del huésped humano. Si la cataplasma se coloca sobre una herida abierta, o el ojo, el parásito inmaduro

puede entrar en el sitio. Los tejidos circundantes proliferan, llegando a ser edematosos y dolorosos (edema periorbitario unilateral), debido a que la larva secreta una versión de la hormona del crecimiento (GH) similar en actividad a aquélla de los mamíferos.[61] El pleurocercoide puede migrar más allá del párpado en el cerebro, donde continúa creciendo. Los síntomas neurológicos siguen.[62] Ocasionalmente, los pacientes mueren de complicaciones neurológicas de la infección con *Spirometra spp*.

El diagnóstico se basa en la identificación del gusano tras la extracción o la biopsia. Existe una prueba ELISA para la esparganosis con altos niveles de sensibilidad y especificidad que puede ser útil para hacer el diagnóstico.[63,64] En el caso de una afectación ocular temprana, la remoción de la larva del espacio entre el párpado y el globo ocular resulta en curación completa. Las larvas a menudo migran detrás del ojo, e incluso en el cerebro a través del nervio óptico, haciendo imposible la eliminación fácil del parásito.[65] En estos casos, la cirugía es necesaria. Las lesiones subcutáneas suelen ser removidas por cirugía, ya que el tratamiento con terapia antihelmíntica como el praziquantil se asocia con un éxito limitado. La prevención es difícil debido a la eficacia y popularidad del uso de la cataplasma para una variedad de problemas médicos, incluyendo fotofobia por varicela.[66]

### *Taenia* spp. (Distintos de *T. saginata* y *T.solium*)

La *Taenia spp*. (Por ejemplo, *T. multiceps, T. brauni, T. serialis*) es un grupo de tenias ciclofilidianas que, como adultos, infectan perros y otros cánidos. Los huéspedes intermedios incluyen ganado doméstico, caballos, cabras y algunos animales herbívoros salvajes de África. Los seres humanos se infectan con el metacéstode (etapa juvenil), conocido como coenurus, que se asemeja a los quistes encontrados en los huéspedes intermedios. Las infecciones humanas se han limitado en gran medida al continente africano, pero se han descrito algunos casos en Francia, Inglaterra, Norte y Suramérica.

La larva rutinariamente invade el sistema nervioso central (cerebro, ojos, médula espinal). Otras lesiones ocupantes de espacio se asemejan a esta infección, como las causadas por cisticercos y quistes hidatídicos.

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Actualmente no se dispone de pruebas serológicas.

El tratamiento implica cirugía si la lesión es accesible. Aunque se han utilizado el albendazol, el praziquantel y otras terapias antihelmínticas, no está claro cuán eficaces sean.[67] Las recomendaciones para la prevención son limitadas, ya que los huéspedes del reservorio incluyen un gran número de especies de animales silvestres.

References

1. Griffin, D. O.; Donaghy, H. J.; Edwards, B., Management of serology negative human hepatic hydatidosis (caused by Echinococcus granulosus) in a young woman from Bangladesh in a resource-rich setting: A case report. *IDCases* **2014,** *1* (2), 17-21.
2. Budke, C. M.; Deplazes, P.; Torgerson, P. R., Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerging infectious diseases* **2006,** *12* (2), 296-303.
3. Garcia, H. H.; Gonzalez, A. E.; Eveans, C. A. W.; Gilman, R. H., The Cysticercosis Working Group in Peru. *Lancet* **2003,** *361*, 547-56.
4. Moro, P. L.; Schantz, P. M., Echinococcosis: historical landmarks and progress in research and control. *Ann Trop Med Parasitol* **2006,** *100* (8), 703-14.
5. Abdybekova, A.; Sultanov, A.; Karatayev, B.; Zhumabayeva, A.; Shapiyeva, Z.; Yeshmuratov, T.; Toksanbayev, D.; Shalkeev, R.; Torgerson, P. R., Epidemiology of echinococcosis in Kazakhstan: an update. *J Helminthol* **2015,** *89* (6), 647-50.

6. Ito, A.; Budke, C. M., The present situation of echinococcoses in Mongolia. *J Helminthol* **2015,** *89* (6), 680-8.
7. Economides, P.; Christofi, G.; Gemmell, M. A., Control of Echinococcus granulosus in Cyprus and comparison with other island models. *Vet Parasitol* **1998,** *79* (2), 151-63.
8. Stojkovic, M.; Rosenberger, K.; Kauczor, H. U.; Junghanss, T.; Hosch, W., Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound? *PLoS neglected tropical diseases* **2012,** *6* (10), e1880.
9. Moro, P.; Schantz, P. M., Cystic echinococcosis in the Americas. *Parasitology international* **2006,** *55 Suppl*, S181-6.
10. Schantz, P. M., Echinococcosis in American Indians living in Arizona and New Mexico: a review of recent studies. *American journal of epidemiology* **1977,** *106* (5), 370-9.
11. Daly, J. J.; McDaniel, R. C.; Husted, G. S.; Harmon, H., Unilocular hydatid cyst disease in the mid-South. *JAMA* **1984,** *251* (7), 932-3.
12. Finlay, J. C.; Speert, D. P., Sylvatic hydatid disease in children: case reports and review of endemic Echinococcus granulosus infection in Canada and Alaska. *The Pediatric infectious disease journal* **1992,** *11* (4), 322-6.
13. McManus, D. P.; Zhang, L.; Castrodale, L. J.; Le, T. H.; Pearson, M.; Blair, D., Short report: molecular genetic characterization of an unusually severe case of hydatid disease in Alaska caused by the cervid strain of Echinococcus granulosus. *Am J Trop Med Hyg* **2002,** *67* (3), 296-8.
14. Sweatman, G. K., The Significance of the Artificial Introduction of Reindeer (Rangifer Tarandus) and Moose (Alces Alces) in the Spread of Hydatid Disease (Echinococcus Granulosus). *Ann Trop Med Parasitol* **1964,** *58*, 307-14.
15. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
16. Pallas, P. S., Miscellanea Zoologica: Quibus Novae Imprimis Atque Obscure Animalium Species Describuntur Et Observationibus Iconibusque Illustrantur. 1766.
17. Goeze, J. A. E.; Blankenburg, P. A., Versuch ciner Naturgeschichte der Eingeweiderwumer Thierischer Korper. *Pape* **1782**.
18. Seibold, C. T.; Z., Von Uber die Verwandlung der Echinococcus-brut in Taenia. *Zool* **1853,** *4* 409-424.
19. Naunyn, B., Uber die zu Echinococcus hominis gehorige Taenia. *Arch Anat Physiol Wissenschr Med* **1863**, 412-416.
20. Haag, K. L.; Araújo, A. M.; Gottstein, B.; Siles-Lucas, M.; Thompson, R. C.; Zaha, A., Breeding systems in Echinococcus granulosus (Cestoda; Taeniidae): selfing or outcrossing? *Parasitology* **1999,** *118 ( Pt 1)*, 63-71.
21. Heath, D. D.; Holcman, B.; Shaw, R. J., Echinococcus granulosus: the mechanism of oncosphere lysis by sheep complement and antibody. *International journal for parasitology* **1994,** *24* (7), 929-35.
22. Holcman, B.; Heath, D. D.; Shaw, R. J., Ultrastructure of oncosphere and early stages of metacestode development of Echinococcus granulosus. *International journal for parasitology* **1994,** *24* (5), 623-35.
23. Harris, A.; Heath, D. D.; Lawrence, S. B.; Shaw, R. J., Echinococcus granulosus: ultrastructure of epithelial changes during the first 8 days of metacestode development in vitro. *International journal for parasitology* **1989,** *19* (6), 621-9.
24. Diaz-Menendez, M.; Perez-Molina, J. A.; Norman, F. F.; Perez-Ayala, A.; Monge-Maillo, B.; Fuertes, P. Z.; Lopez-Velez, R., Management and outcome of cardiac and endovascular cystic echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (1), e1437.
25. Nourbakhsh, A.; Vannemreddy, P.; Minagar, A.; Toledo, E. G.; Palacios, E.; Nanda, A., Hydatid disease of the central nervous system: a review of literature with an emphasis on Latin American countries. *Neurol Res* **2010,** *32* (3), 245-51.
26. Rexiati, M.; Mutalifu, A.; Azhati, B.; Wang, W.; Yang, H.; Sheyhedin, I.; Wang, Y., Diagnosis and surgical treatment of renal hydatid disease: a retrospective analysis of 30 cases. *PLoS One* **2014,** *9* (5), e96602.
27. Sen, S.; Venkatesh, P.; Chand, M., Primary intraocular hydatid cyst with glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* **2003,** *40* (5), 312-3.
28. Sinav, S.; Demirci, A.; Sinav, B.; Oge, F.; Sullu, Y.; Kandemir, B., A primary intraocular hydatid cyst. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **1991,** *69* (6), 802-4.
29. Babitha, F.; Priya, P. V.; Poothiode, U., Hydatid cyst of bone. *Indian J Med Microbiol* **2015,** *33*

(3), 442-4.
30. Pazarci, O.; Oztemur, Z.; Bulut, O., Treatment of Bifocal Cyst Hydatid Involvement in Right Femur with Teicoplanin Added Bone Cement and Albendazole. *Case Rep Orthop* **2015,** *2015*, 824824.
31. Dixon, J. B., Echinococcosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* **1997,** *20* (1), 87-94.
32. Gottstein, B.; Hemphill, A., Immunopathology of echinococcosis. *Chemical immunology* **1997,** *66*, 177-208.
33. Wang, Y.; Zhou, H.; Shen, Y.; Wang, Y.; Wu, W.; Liu, H.; Yuan, Z.; Xu, Y.; Hu, Y.; Cao, J., Impairment of dendritic cell function and induction of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells by excretory-secretory products: a potential mechanism of immune evasion adopted by Echinococcus granulosus. *BMC Immunol* **2015,** *16*, 44.
34. Zheng, Y., Strategies of Echinococcus species responses to immune attacks: implications for therapeutic tool development. *Int Immunopharmacol* **2013,** *17* (3), 495-501.
35. Zhang, F.; Pang, N.; Zhu, Y.; Zhou, D.; Zhao, H.; Hu, J.; Ma, X.; Li, J.; Wen, H.; Samten, B.; Fan, H.; Ding, J., CCR7(lo)PD-1(hi) CXCR5(+) CD4(+) T cells are positively correlated with levels of IL-21 in active and transitional cystic echinococcosis patients. *BMC Infect Dis* **2015,** *15*, 457.
36. Nunnari, G.; Pinzone, M. R.; Gruttadauria, S.; Celesia, B. M.; Madeddu, G.; Malaguarnera, G.; Pavone, P.; Cappellani, A.; Cacopardo, B., Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World journal of gastroenterology : WJG* **2012,** *18* (13), 1448-58.
37. Minciullo, P. L.; Cascio, A.; David, A.; Pernice, L. M.; Calapai, G.; Gangemi, S., Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *European review for medical and pharmacological sciences* **2012,** *16* (11), 1513-8.
38. Nakamura, K.; Ito, A.; Yara, S.; Haranaga, S.; Hibiya, K.; Hirayasu, T.; Sako, Y.; Fujita, J., A case of pulmonary and hepatic cystic Echinococcosis of CE1 stage in a healthy Japanese female that was suspected to have been acquired during her stay in the United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg* **2011,** *85* (3), 456-9.
39. Irkoruucu, O.; Reyhan, E.; Erdem, H., The detection of cysto-biliary communications during surgery for liver hydatid cysts: let's speak the unspoken. *Clinics (Sao Paulo)* **2012,** *67* (2), 179.
40. Dhar, P.; Chaudhary, A.; Desai, R.; Agarwal, A.; Sachdev, A., Current trends in the diagnosis and management of cystic hydatid disease of the liver. *The Journal of communicable diseases* **1996,** *28* (4), 221-30.
41. Brunetti, E.; Kern, P.; Vuitton, D. A.; Writing Panel for the, W.-I., Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta tropica* **2010,** *114* (1), 1-16.
42. Agildere, A. M.; Aytekin, C.; J., MRI of hydatid disease of the liver: a variety of sequences. *Assist Tomogr* **1998,** *22*, 718-24.
43. Gottstein, B., Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. *Clinical microbiology reviews* **1992,** *5* (3), 248-61.
44. Chemale, G.; Ferreira, H. B.; Barrett, J.; Brophy, P. M.; Zaha, A., Echinococcus granulosus antigen B hydrophobic ligand binding properties. *Biochimica et biophysica acta* **2005,** *1747* (2), 189-94.
45. Zhang, W.; McManus, D. P., Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS immunology and medical microbiology* **2006,** *47* (1), 24-41.
46. Schaefer, J. W.; Khan, M. Y., Echinococcosis (Hydatid disease): lessons from experience with 59 patients. *Reviews of infectious diseases* **1991,** *13* (2), 243-7.
47. Gharbi, H. A.; Hassine, W.; Brauner, M. W.; Dupuch, K., Ultrasound examination of the hydatic liver. *Radiology* **1981,** *139* (2), 459-63.
48. Moro, P. L.; Gilman, R. H.; Verastegui, M.; Bern, C.; Silva, B.; Bonilla, J. J., Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1999,** *29* (4), 807-12.
49. Frider, B.; Larrieu, E.; Odriozola, M., Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of hepatology* **1999,** *30* (2), 228-31.
50. Filice, C.; Brunetti, E., Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta tropica* **1997,** *64* (1-2), 95-107.
51. Pelaez, V.; Kugler, C., PAIR as percutaneous treatment of hydatid liver cysts. *Acta Tropica* **2000,**

*75*, 197-202.
52. Chen, X.; Cen, C.; Xie, H.; Zhou, L.; Wen, H.; Zheng, S., The Comparison of 2 New Promising Weapons for the Treatment of Hydatid Cyst Disease: PAIR and Laparoscopic Therapy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* **2015,** *25* (4), 358-62.
53. Alvela-Suarez, L.; Velasco-Tirado, V.; Belhassen-Garcia, M.; Novo-Veleiro, I.; Pardo-Lledias, J.; Romero-Alegria, A.; Perez del Villar, L.; Valverde-Merino, M. P.; Cordero-Sanchez, M., Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (5), 819-22.
54. Bygott, J. M.; Chiodini, P. L., Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta Trop* **2009,** *111* (2), 95-101.
55. De, S.; Pan, D.; Bera, A. K.; Sreevatsava, V.; Bandyopadhyay, S.; Chaudhuri, D.; Kumar, S.; Rana, T.; Das, S.; Das, S. K.; Suryanaryana, V. V.; Singh, M. N.; Bhattacharya, D., In vitro assessment of praziquantel and a novel nanomaterial against protoscoleces of Echinococcus granulosus. *J Helminthol* **2012,** *86* (1), 26-9.
56. Moreno, M. J.; Urrea-Paris, M. A.; Casado, N.; Rodriguez-Caabeiro, F., Praziquantel and albendazole in the combined treatment of experimental hydatid disease. *Parasitol Res* **2001,** *87* (3), 235-8.
57. Horton, R. J., Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta tropica* **1997,** *64* (1-2), 79-93.
58. Rowley, A. H.; Shulman, S. T.; Donaldson, J. S.; Schantz, P. M., Albendazole treatment of recurrent echinococcosis. *The Pediatric infectious disease journal* **1988,** *7* (9), 666-7.
59. Beard, T. C., The elimination of echinococcosis from Iceland. *Bulletin of the World Health Organization* **1973,** *48* (6), 653-60.
60. Woollard, D. J.; Gauci, C. G.; Heath, D. D.; Lightowlers, M. W., Epitope specificities and antibody responses to the EG95 hydatid vaccine. *Parasite immunology* **1998,** *20* (11), 535-40.
61. Petavy, A. F.; Hormaeche, C.; Lahmar, S.; Ouhelli, H.; Chabalgoity, A.; Marchal, T.; Azzouz, S.; Schreiber, F.; Alvite, G.; Sarciron, M. E.; Maskell, D.; Esteves, A.; Bosquet, G., An oral recombinant vaccine in dogs against Echinococcus granulosus, the causative agent of human hydatid disease: a pilot study. *PLoS neglected tropical diseases* **2008,** *2* (1), e125.
62. Zhang, W.; McManus, D. P., Vaccination of dogs against Echinococcus granulosus: a means to control hydatid disease? *Trends in parasitology* **2008,** *24* (9), 419-24.
63. Moro, P.; Schantz, P. M., Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* **2009,** *13* (2), 125-33.
64. Wilson, J. F.; Rausch, R. L., Alveolar hydatid disease. A review of clinical features of 33 indigenous cases of Echinococcus multilocularis infection in Alaskan Eskimos. *Am J Trop Med Hyg* **1980,** *29* (6), 1340-55.
65. Schweiger, A.; Ammann, R. W.; Candinas, D.; Clavien, P. A.; Eckert, J.; Gottstein, B.; Halkic, N.; Muellhaupt, B.; Prinz, B. M.; Reichen, J.; Tarr, P. E.; Torgerson, P. R.; Deplazes, P., Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis* **2007,** *13* (6), 878-82.
66. Lukaschenko, N. P.; J., Problems of epidemiology and prophylaxix of alveolar (multilocular echinococcosis): a general review-with particular reference to the USSR. *Int* **1971,** *1*, 125-134.
67. Kammerer, W. S.; Schantz, P. M., Echinococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* **1993,** *7* (3), 605-18.
68. Eiermann, T. H.; Bettens, F.; Tiberghien, P.; Schmitz, K.; Beurton, I.; Bresson-Hadni, S.; Ammann, R. W.; Goldmann, S. F.; Vuitton, D. A.; Gottstein, B.; Kern, P., HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue antigens* **1998,** *52* (2), 124-9.
69. Godot, V.; Harraga, S.; Deschaseaux, M.; Bresson-Hadni, S.; Gottstein, B.; Emilie, D.; Vuitton, D. A., Increased basal production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in human alveolar echinococcosis. *European cytokine network* **1997,** *8* (4), 401-8.
70. Sturm, D.; Menzel, J.; Gottstein, B.; Kern, P., Interleukin-5 is the predominant cytokine produced by peripheral blood mononuclear cells in alveolar echinococcosis. *Infect Immun* **1995,** *63* (5), 1688-97.
71. Didier, D.; Weiler, S.; Rohmer, P.; Lassegue, A.; Deschamps, J. P.; Vuitton, D.; Miguet, J. P.; Weill, F., Hepatic alveolar echinococcosis: correlative US and CT study. *Radiology* **1985,** *154* (1), 179-86.
72. Gottstein, B.; Jacquier, P.; Bresson-Hadni, S.; Eckert, J., Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the

Em2plus antigen. *Journal of clinical microbiology* **1993,** *31* (2), 373-6.
73. Carmena, D.; Benito, A.; Eraso, E., The immunodiagnosis of Echinococcus multilocularis infection. *Clin Microbiol Infect* **2007,** *13* (5), 460-75.
74. Schantz, P. M.; Brandt, F. H.; Dickinson, C. M.; Allen, C. R.; Roberts, J. M.; Eberhard, M. L., Effects of albendazole on Echinococcus multilocularis infection in the Mongolian jird. *J Infect Dis* **1990,** *162* (6), 1403-7.
75. Eckert, J.; Deplazes, P., Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* **2004,** *17* (1), 107-35.
76. Reuter, S.; Manfras, B.; Merkle, M.; Harter, G.; Kern, P., In vitro activities of itraconazole, methiazole, and nitazoxanide versus Echinococcus multilocularis larvae. *Antimicrob Agents Chemother* **2006,** *50* (9), 2966-70.
77. Takahashi, K.; Uraguchi, K.; Hatakeyama, H.; Giraudoux, P.; Romig, T., Efficacy of anthelmintic baiting of foxes against Echinococcus multilocularis in northern Japan. *Vet Parasitol* **2013,** *198* (1-2), 122-6.
78. Schultz, L. V.; Roberto, R. R.; Rutherford, G. W.; Hummert, B.; Lubell, I., Mesocestoides (Cestoda) infection in a California child. *The Pediatric infectious disease journal* **1992,** *11* (4), 332-4.
79. Fuentes, M. V.; Galán-Puchades, M. T.; Malone, J. B., Short report: a new case report of human Mesocestoides infection in the United States. *Am J Trop Med Hyg* **2003,** *68* (5), 566-7.
80. Walker, M. D.; Zunt, J. R., Neuroparasitic infections: cestodes, trematodes, and protozoans. *Semin Neurol* **2005,** *25* (3), 262-77.
81. Pampiglione, S.; Fioravanti, M. L.; Rivasi, F., Human sparganosis in Italy. Case report and review of the European cases. *APMIS* **2003,** *111* (2), 349-54.
82. Hughes, A. J.; Biggs, B. A., Parasitic worms of the central nervous system: an Australian perspective. *Intern Med J* **2002,** *32* (11), 541-53.
83. Lescano, A. G.; Zunt, J., Other cestodes: sparganosis, coenurosis and Taenia crassiceps cysticercosis. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 335-45.
84. Kean, B. H.; Ellsworth, R. M.; Sun, T., Color Atlas / Text of Ophthalmic Parasitology. 1991; p 195-200.
85. Despommier, D., People, Parasites, and Plowshares. 2014.
86. Oren, Z.; Shai, Y., Mode of action of linear amphipathic alpha-helical antimicrobial peptides. *Biopolymers* **1998,** *47* (6), 451-63.
87. Bechinger, B., Structure and functions of channel-forming peptides: magainins, cecropins, melittin and alamethicin. *The Journal of membrane biology* **1997,** *156* (3), 197-211.
88. Otranto, D.; Eberhard, M. L., Zoonotic helminths affecting the human eye. *Parasit Vectors* **2011,** *4*, 41.
89. Wiwanitkit, V., Ocular sparganosis. *Orbit* **2014,** *33* (6), 474.
90. Phares, K., An unusual host-parasite relationship: the growth hormone-like factor from plerocercoids of spirometrid tapeworms. *International journal for parasitology* **1996,** *26* (6), 575-88.
91. Song, T.; Wang, W. S.; Zhou, B. R.; Mai, W. W.; Li, Z. Z.; Guo, H. C.; Zhou, F., CT and MR characteristics of cerebral sparganosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **2007,** *28* (9), 1700-5.
92. Cui, J.; Li, N.; Wang, Z. Q.; Jiang, P.; Lin, X. M., Serodiagnosis of experimental sparganum infections of mice and human sparganosis by ELISA using ES antigens of Spirometra mansoni spargana. *Parasitol Res* **2011,** *108* (6), 1551-6.
93. Liu, L. N.; Zhang, X.; Jiang, P.; Liu, R. D.; Zhou, J.; He, R. Z.; Cui, J.; Wang, Z. Q., Serodiagnosis of sparganosis by ELISA using recombinant cysteine protease of Spirometra erinaceieuropaei spargana. *Parasitol Res* **2015,** *114* (2), 753-7.
94. Tan, T. Y.; Lui, C. C.; Chen, H. J.; Liou, C. W., Cerebral sparganosis: case report. *Changgeng yi xue za zhi / Changgeng ji nian yi yuan = Chang Gung medical journal / Chang Gung Memorial Hospital* **1999,** *22* (2), 287-92.
95. Chang, J. H.; Lin, O. S.; Yeh, K. T., Subcutaneous sparganosis--a case report and a review of human sparganosis in Taiwan. *The Kaohsiung journal of medical sciences* **1999,** *15* (9), 567-71.
96. El-On, J.; Shelef, I.; Cagnano, E.; Benifla, M., Taenia multiceps: a rare human cestode infection in Israel. *Vet Ital* **2008,** *44* (4), 621-31.

## VII. Los Tremátodos

La clase Tremátoda, en el phylum Platyhelminthes, compuesta de dos órdenes, Monogenea y Digenea. Todos son parásitos obligados. Los tremátodos de importancia médica sólo se producen en el orden Digenea, e incluyen los tremátodos de sangre, los tremátodos intestinales y los tremátodos del tejido. Se encuentran principalmente en los trópicos y zona subtropical, mientras que algunas especies se encuentran también en las zonas templadas.

Los trématodos experimentan ciclos de desarrollo complejos en sus huéspedes intermedios y definitivos. Pero, tan compleja como la biología del tremátodo, ofreciendo oportunidades aparentemente numerosas para interrumpir sus ciclos vitales, la erradicación de cualquier especie importante desde el punto de vista médico se ha producido de manera limitada en áreas geográficas específicas como la *Schistosoma mansoni* en China y la *S. japonicum* en Japón.

Los tremátodos mantienen su localización en el interior del huésped usando sus dos ventosas, una anterior y otra ventral. La ventosa anterior también sirve como abertura a la cavidad oral, por la cual se ingieren los tejidos del huésped. La superficie exterior del adulto está cubierta con un tegumento similar en diseño y función al tegumento de los céstodos. Sirve como superficie absorbente tanto para moléculas moleculares grandes como pequeñas. El tegumento está cubierto por una membrana de micro vellos, debajo de la cual hay mitocondrias, los pinocitos y otras estructuras que facilitan la adquisición de nutrientes.

Además, los tremátodos tienen un intestino ciego funcional en el que ingieren los tejidos del huésped. El material ingerido se bombea hacia abajo en el tracto intestinal bifurcado, donde tiene lugar la digestión, ayudada por enzimas (por ejemplo, proteasas, lipasas, aminopeptidasas, esterasas). Dado que el intestino no tiene salida, los desechos se regurgitan en el huésped. Estos gusanos obtienen una amplia variedad de nutrientes de varias maneras, lo que hace difícil desarrollar fármacos o terapias inmunológicas para interrumpir los procesos metabólicos.

Varias capas de músculo se encuentran justo debajo del tegumento, permitiendo que los tremátodos se muevan libremente dentro del huésped. Esta actividad puede dar lugar a graves consecuencias patológicas para el huésped, en particular en el caso de *Fasciola Hepatica, Paragonimus. Westermani* y los esquistosomas.

Un par de ganglios dorsales da lugar a nervios periféricos laterales que corren a lo largo del cuerpo, e inervan las capas musculares. Las comisuras de los nervios laterales también inervan varios órganos, incluyendo el intestino y los órganos reproductivos. Los tremátodos no tienen cavidad corporal; más bien, los órganos están incrustados en el parénquima.

Además de los desechos sólidos, los tremátodos excretan compuestos moleculares pequeños usando una red de túbulos que conectan con organelos colectores conocidos como células de llama. Estos, a su vez, conectan con el poro excretor en la superficie tegumental del parásito.

Los tremátodos digénicos emplean una de tres estrategias reproductivas: 1) Fecundación propia, en la que el mismo gusano posee ambos conjuntos de órganos reproductivos (por ejemplo, *Fasciola hepatica)*, 2) Fecundación cruzada entre dos gusanos que poseen ambos conjuntos de órganos reproductivos (por ejemplo, *Paragonimus westermani*), o 3. Fecundación entre gusanos del sexo opuesto, como es el caso entre los esquistosomas.

La producción de huevos es compleja, involucrando una serie de órganos especializados. El óvulo, provisto de yema de las glándulas vitelinas, es fertilizado dentro del útero y se ve rodeado por una cáscara dentro de la glándula de Mehlis. Sale del parásito a

través del poro genital, por lo general situado entre los ventrículos anterior y ventral.

Una vez que los huevos llegan al agua dulce, o, para algunas especies, a un nicho terrestre adecuado, son estimulados a eclosionar en el ambiente externo, o eclosionan después de ser ingeridos por el siguiente huésped. Allí, se someten a reproducción asexual, eventualmente aumentando muchas veces, en comparación con una única cópula de la miracidia. Los huéspedes intermedios incluyen especies de caracoles que viven en hábitats de agua dulce o terrestre. Además, otros invertebrados, incluyendo hormigas y otros insectos, y una variedad de vertebrados de sangre fría, incluyendo peces y cangrejos, sirven como huéspedes intermedios para especies de tremátodos médicamente importantes. Las plantas (por ejemplo, el berro y las castañas de agua) son sitios en los que algunas especies de metacercarias se enquistan.

Muchas especies de tremátodos adultos se adquieren ingiriendo la etapa intermedia (es decir, la metacercaria), pero algunos (notablemente los esquistosomas) pueden penetrar activamente en la piel sana.

La selección del sitio por trematodos dentro del huésped humano es poco comprendida. Está determinada por una compleja interacción entre nichos químicos y físicos, que representan señales ambientales para el parásito, y la recepción y traducción de esas señales por el sistema nervioso del parásito. Algunos fármacos interfieren con las funciones del sistema nervioso del tremátodo (por ejemplo, praziquantel), dando como resultado cambios profundos en el comportamiento del gusano. Bajo estas condiciones, la eliminación del parásito es posible.

## 33. Los esquistosomas

***Schistosoma mansoni***
(Sambon 1907)

***Schistosoma japonicum***
(Katsurada 1904)

***Schistosoma haematobium***
*(Bilharz 1852)*

***Schistosoma mekongi***
*(Bilharz 1852)*

***Schistosoma intercalatum***
(Fischer 1934)

### Introducción

Cinco especies de tremátodos en el género *Schistosoma; Schistosoma mansoni, S. haematobium, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* causan una serie de enfermedades relacionadas en los seres humanos denominadas esquistosomiasis, con informes esporádicos de otros casos son causados por especies menos comunes. El *S. intercalatum*, un parásito del ganado en África Occidental, es una causa menos común de enfermedad en los seres humanos que los otros esquistosomas. Excepto para el *S. haematobium* que produce enfermedad del tracto urinario y la esquistosomiasis genital femenina, los esquistosomas humanos afectan principalmente al intestino y al hígado. La esquistosomiasis crónica también causa retrasos en el crecimiento físico y cognitivos en los niños.[1] En 2013, el Global Burden of Disease Study estima que casi 300 millones de personas sufren algún tipo de esquistosomiasis, con aproximadamente el 90% de los casos encontrados en África.[2] Estimaciones adicionales indican que la esquistosomiasis causa hasta 200.000 muertes al año.[3] Además de los infectados, un total de casi 800 millones de personas están en riesgo en todo el mundo.[4,5] Los esquistosomas que infectan a los humanos son en gran parte tropicales en distribución, lo que refleja la distribución geográfica de los caracoles sus especies huéspedes intermedios. La migración forzada de personas debida a conflictos armados en muchas partes del mundo, incluida África, y la intrusión de los sistemas naturales (por ejemplo, la construcción de canales de riego y presas), han dado lugar a aumentos regionales de la esquistosomiasis.

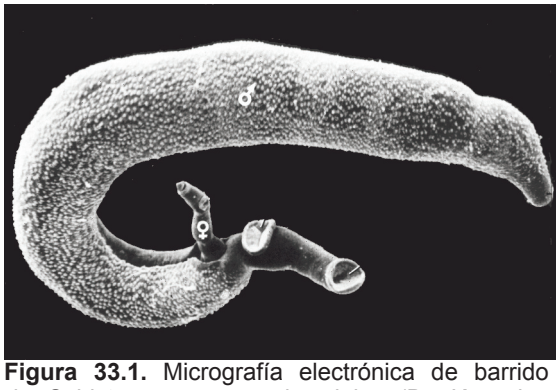
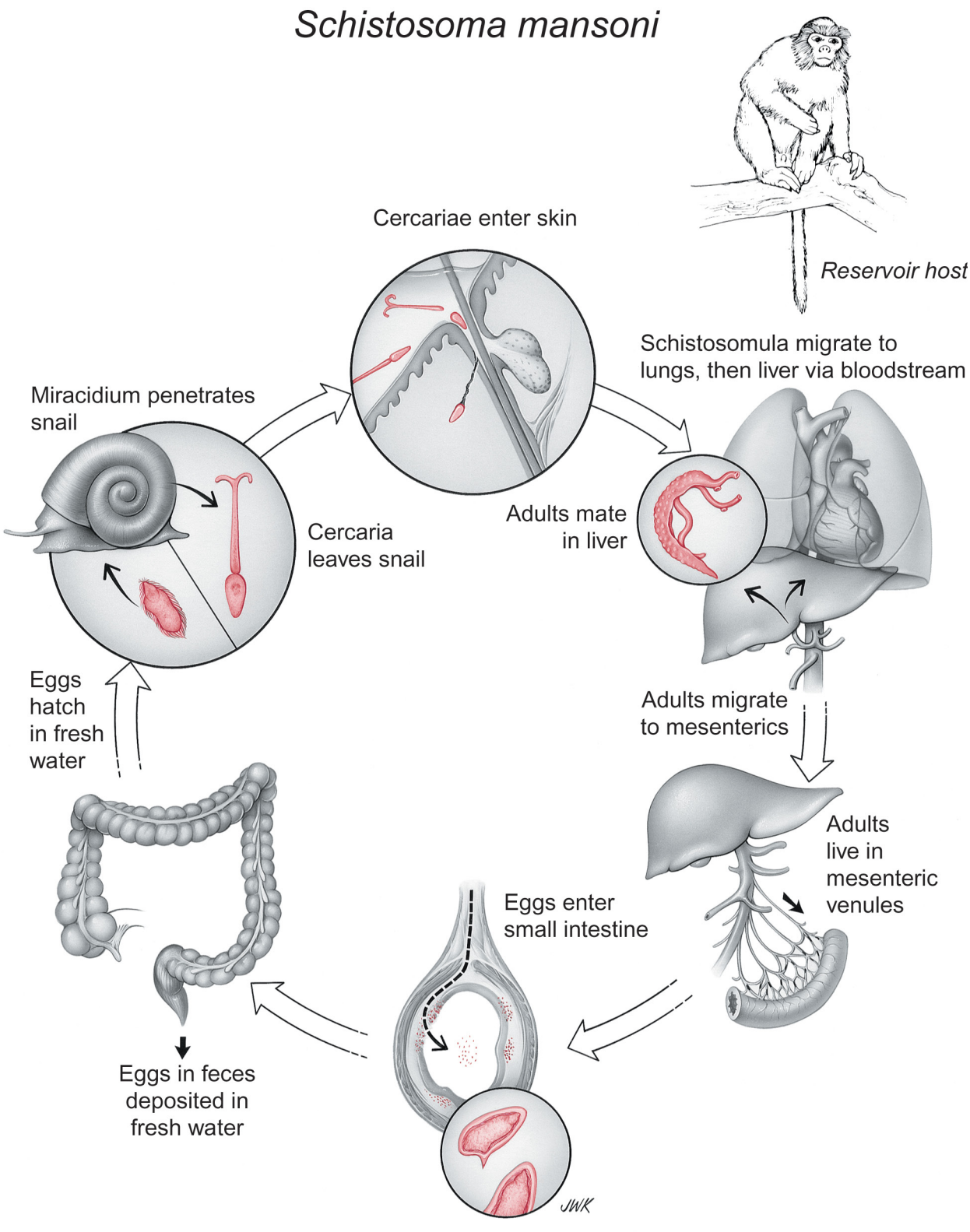



**Figura 33.1.** Micrografía electrónica de barrido de *Schistosoma mansoni* adulto. (De Kessel y Shih: Scanning Electron Microscopy in Biology, SpringerVerlag, 1976. Reproducido con permiso).

El *Schistosoma mansoni* se encuentra en la mayor parte del África subsahariana, Egipto y Sudán, partes del Medio Oriente, algunas partes de América del Sur (incluyendo Brasil, Venezuela y Guayanas) y algunas islas del Caribe. Es la única forma de esquistosomiasis que se encuentra en el Nuevo Mundo y se cree que se introdujo a lo largo de cientos de años a través del comercio atlántico de esclavos.[7] Sus huéspedes intermedios son los caracoles acuáticos en el género *Biomphalaria*. Los huéspedes del reservorio para *S. mansoni* incluyen babuinos y monos en África. Estos no desempeñan un papel significativo en la epidemiología de las enfermedades humanas.

*Schistosoma haematobium* es frecuente en la mayor parte de África y en algunas partes de Oriente Medio. También se informó de un brote de *Schistosoma haematobium* en Córcega, Francia, que muy probablemente fue iniciado por un individuo infectado procedente de África que había emigrado allí.[8,9]


Schistosoma mansoni
Reservoir host
Cercariae enter skin
Schistosomula migrate to lungs, then liver via bloodstream
Miracidium penetrates snail
Cercaria leaves snail
Adults mate in liver
Eggs hatch in fresh water
Adults migrate to mesenterics
Adults live in mesenteric venules
Eggs enter small intestine
Eggs in feces deposited in fresh water
JWK

Sus caracoles huéspedes intermedios acuáticos pertenecen al género Bulinus. No hay huéspedes de reservorio importantes para esta especie de trematodos, aunque durante un brote aislado en el valle del río Omo en Etiopía, entre los rápidos de Agua Blanca, el origen del brote se remonta a los monos.[10] El *S. haematobium* causa esquistosomiasis en el tracto urinario y en los genitales femeninos (esquistosomiasis urogenital) - en los países de África oriental y del sur como Tanzania, Zimbabwe, Malawi, Mozambique y Kwa-Zulu-Natal Sudáfrica, la esquistosomiasis urogenital es un cofactor importante en su epidemia de VIH/sida.[11]

El *Schistosoma intercalatum* infecta ocasionalmente a personas en Camerún, Gabón y la República Democrática del Congo.[12,14]

El *Schistosoma japonicum* acaece en China, Malasia, Filipinas y, en menor medida, en Indonesia. Fue erradicado de Japón a partir de 1977.[15] Sus caracoles anfibios intermediarios son del género *Oncomelania*. En contraste con los otros esquistosomas, la transmisión zoonótica se produce de forma regular. Existen importantes reservorios para el *S. japonicum*, incluyendo el búfalo, el ganado y los cerdos.[16] El *S. mekongi*, una especie estrechamente relacionada, se encuentra en el río Mekong en el sudeste asiático. Aunque similar en morfología y ciclo de vida al *S. japonicum, el S. mekongi* es genéticamente distinto.[17] No hay infecciones autóctonas en los Estados Unidos de ninguna de las especies de esquistosomas anteriores porque no hay especies apropiadas de caracoles huéspedes intermedios y, lo más importante, por ser regla general la adecuada disposición sanitaria de heces y orina. Miles de inmigrantes y refugiados del Caribe, África y Sudeste Asiático pueden estar infectados, por lo que los médicos que practican sólo en los Estados Unidos deben estar bien informados sobre esta infección parasitaria potencialmente mortal.

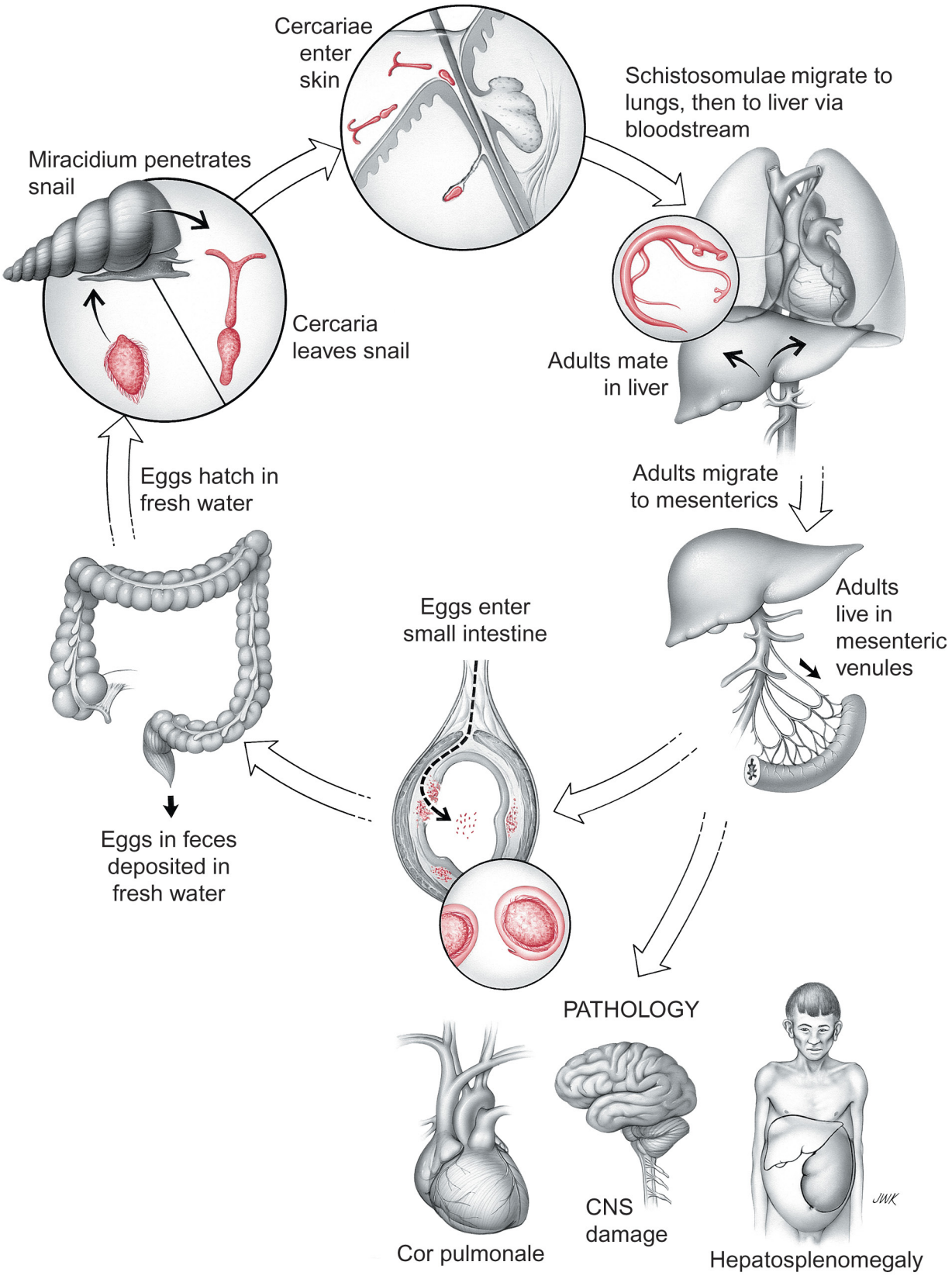
## Información histórica

Paleoparasitólogos han encontrado huevos de *S. haematobium* en momias que datan de 1250 AC.[18] Se ha sugerido que los antiguos egipcios creían que el advenimiento de la virilidad era anunciado por la aparición de sangre en la orina, análoga a la aparición de la menstruación en las mujeres, pero sigue habiendo controversia acerca de esto y posibles referencias a la hematuria inducida por esquistosomas en los papiros primitivos egipcios.[19] La hematuria en los varones, de hecho, representa una manifestación tardía de la infección por *S. haematobium*.

En 1798, A. J. Renoult, un cirujano del ejército francés presentó la primera descripción moderna de lo que se cree que ha sido la hematuria debido a *S. haematobium*. Renoult describió la epidemia de hematuria observada en los soldados de Napoleón que invadieron Egipto. Se describieron posteriormente casos

**Figura 33.2.** Micrografía electrónica de barrido de esquistosomas adultos. Observe el canal ginecofórico con la hembra adentro. Foto D. Scharf.

# *Schistosoma japonicum*



entre las tropas involucradas en la Segunda Guerra Anglo-Boer (1899-1902).[21] En 1851 y 1852, Theodor Bilharz y Ernst von Siebold informaron casos humanos de *Schistosoma haematobium*, describieron el gusano adulto e hicieron la conexión con la aparición de sangre en la orina (hematuria).[22,24] Lo identificaron como un parásito que ocupaba el plexo venoso de la vejiga y cuyos óvulos poseían una espina terminal. En 1854, Wilhelm Griesinger describió en detalle la enfermedad clínica y su patología.[25] Griesinger señaló la relación de la infección con la participación de la vejiga y los uréteres. En 1918, Robert Leiper describió el ciclo de vida de *S. haematobium*, su huésped intermedio y su morfología.[26] También realizó infecciones experimentales con *S. haematobium* en varios animales indígenas del norte de Egipto y demostró que las ratas y los ratones eran susceptibles.

Aunque los síntomas asociados con *Schistosoma haematobium* son quizás más fáciles de reconocer en los primeros escritos, otras formas de esquistosomiasis llegaron a ser reconocidas y comprendidas. En 1902, Patrick Manson describió un caso de esquistosomiasis en un inglés que había viajado extensamente por todo el Caribe y en cuyas heces, pero no en su orina, encontró muchos huevos con espinas laterales.[27] En 1907, Louis Sambon reconoció dos tremátodos de sangre, con base en la morfología y el origen de los huevos en las heces y la orina.[28] En tributo a Manson, Sambon nombró a este nuevo organismo como aquél, *Schistosoma mansoni*.[24] En 1908, Piraja de Silva también descubrió *S. mansoni* en América del Sur. En 1918, Leiper había llevado a cabo extensas investigaciones sobre la esquistosomiasis, y reportó el ciclo de vida de *S. mansoni*, del cual describió los caracoles como su huésped intermedio y la morfología de los gusanos adultos.[26]

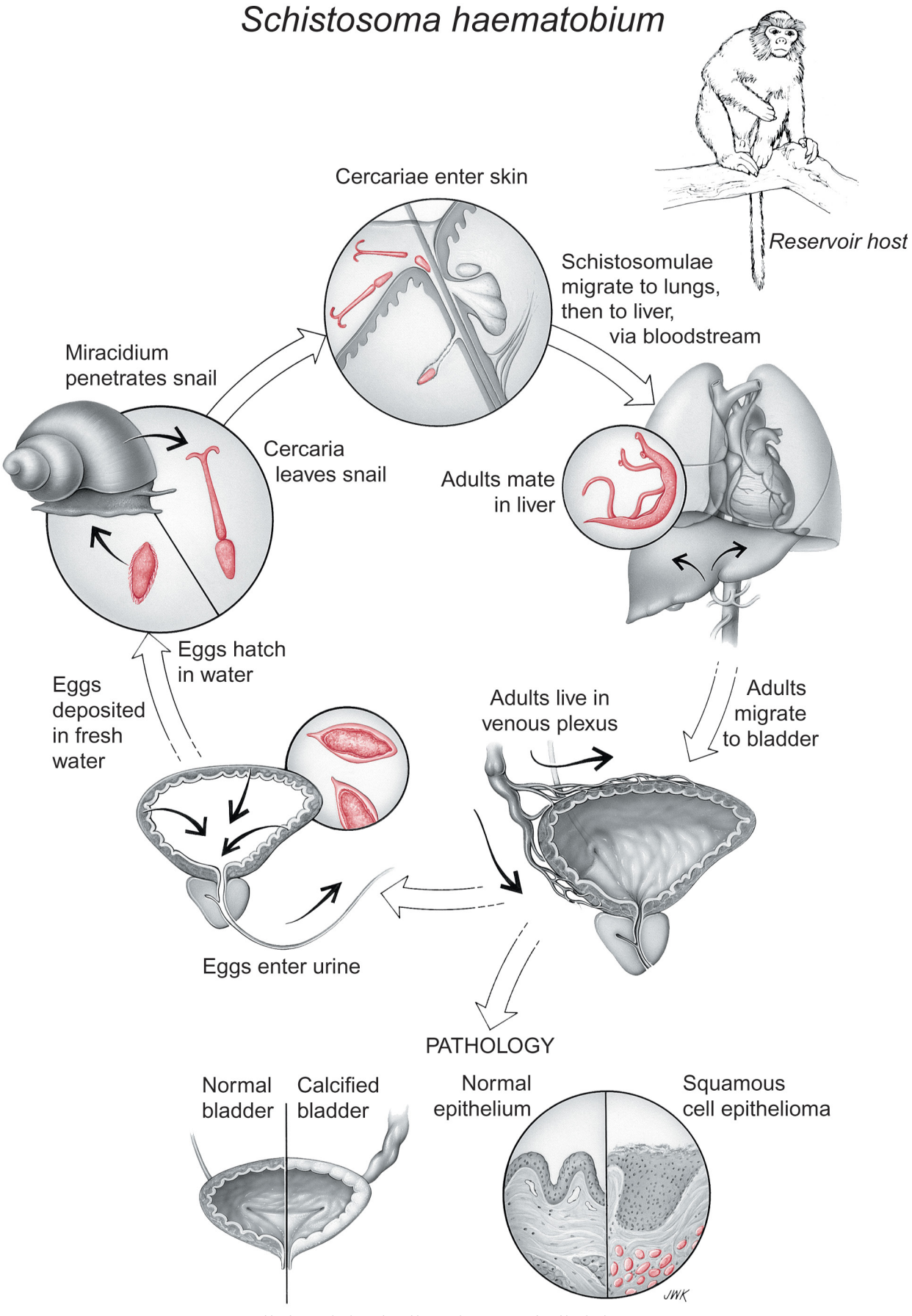
Dar crédito por el descubrimiento del *Schistosoma japonicum* es menos directo. En 1888, Tokuho Majima describió un caso de cirrosis y vinculó la presencia de *Schistosoma japonicum* con esta enfermedad.[30] En 1904, Fujiro Katsurada describió gusanos adultos de *S. japonicum* de gatos infectados.[31] Al mismo tiempo, John Catto, que trabajaba en Singapur, describió un gusano adulto idéntico en un paciente que murió de cólera.[32] Catto lo llamó *S. cattoi*, pero su publicación se retrasó, y en su lugar se aceptó el nombre *S. japonicum*. En 1904, Kenji Kawanishi hizo la correlación entre la condición clínica, la fiebre de Katayama (esquistosomiasis aguda) y la presencia de adultos de *S. japonicum*, después de encontrar huevos de este parásito en las heces de los pacientes que padecían la fase aguda de la infección. Kan Fujinami y Hatchitaro Nakamura en 1909, y Yoenji Miyagawa en 1912, informaron independientemente sobre los detalles del ciclo de vida.[34,35] En 1914, Keinosuke Miyairi y Masatsugu Suzuki, identificaron a caracoles *Oncomelania spp.* como los anfitriones intermedios.[36]

La infección por *S. japonicum* ha tenido un gran impacto en la historia de la China moderna. Se cree que las tropas de Mao no pudieron lanzar un asalto anfibio a Taiwán a finales de la década de 1940 porque desarrollaron la fiebre de Katayama mientras acampaban a lo largo del río Yangtze.[37] Más tarde, durante el Gran Salto Adelante, Mao movilizó a decenas de miles de trabajadores para enterrar caracoles *Oncomelania* a lo largo de los bancos de arcilla de los canales de riego de arroz, o eliminarlos a mano, uno por uno.[38]

En los años 1900, se descubrieron varias especies adicionales de esquistosomas, incluyendo *S. mekongi* y *S. intercalatum*, y se describieron sus ciclos de vida, sus intermediarios específicos y las manifestaciones de la enfermedad.[39]

## Ciclo de vida

Los esquistosomas tienen sexos separados (Fig. 33.1); La hembra mide 15 mm de longitud y el macho tiene 10 mm de longitud.


Schistosoma haematobium
Reservoir host
Cercariae enter skin
Schistosomulae migrate to lungs, then to liver, via bloodstream
Miracidium penetrates snail
Cercaria leaves snail
Adults mate in liver
Eggs hatch in water
Eggs deposited in fresh water
Adults live in venous plexus
Adults migrate to bladder
Eggs enter urine
PATHOLOGY
Normal bladder
Calcified bladder
Normal epithelium
Squamous cell epithelioma
JWK

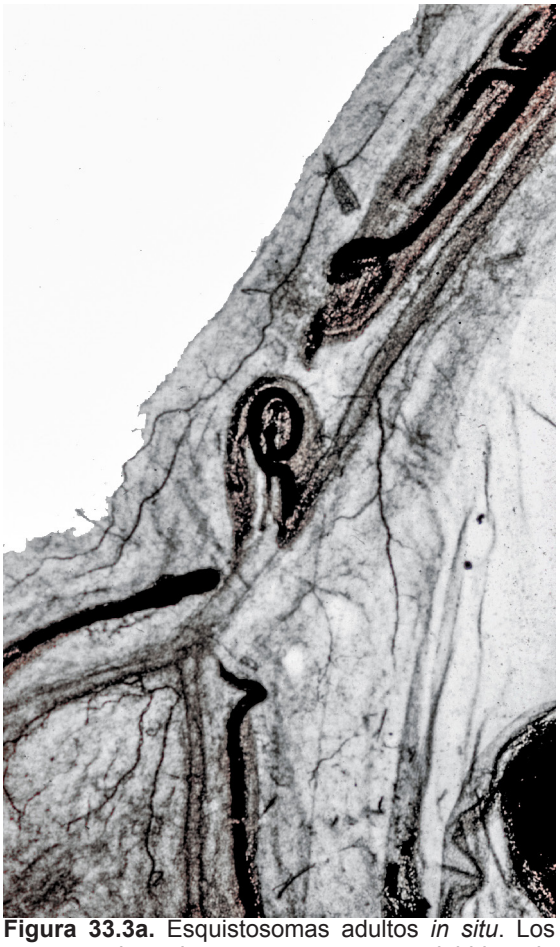


**Figura 33.3a.** Esquistosomas adultos *in situ*. Los gusanos alargados aparecen oscuros debido a la ingestión de hemoglobina.

Los adultos de esquistosomas permanecen en cópula durante la mayor parte de su vida, viviendo unidos por sus discos de succión oral y ventral al endotelio de las venas (Fig. 33.3a, 33.3b).El *S. mansoni* vive en las venas mesentéricas inferiores que drenan el intestino, mientras que *S. japonicum* y *S. mekongi* viven en las venas mesentéricas superiores. Los gusanos adultos de *S. japonicum* también pueden encontrar su camino hacia el plexo coroideo, las vénulas alrededor de la columna vertebral y otras localizaciones ectópicas. El *S. haematobium* se encuentra casi exclusivamente en el plexo venoso que drena la vejiga urinaria. Las rutas por las cuales los esquistosomas adultos llegan a estos sitios han sido estudiadas para varias especies usando una serie de modelos animales diferentes y se sabe que involucran la migración a través de varios lechos capilares.[40] Los gusanos viven 5-8 años, en promedio, aunque algunos llegan a 37 años.[41] Los esquistosomas son anaerobios facultativos, que derivan la energía principalmente a través de la degradación de la glucosa y del glucógeno y utilizan sofisticados mecanismos de transporte para la captación y aprovechamiento de la glucosa.[42]

Los esquistosomas adultos utilizan la hemoglobina como una fuente primaria de aminoácidos, la que se ingiere en su intestino ciego y bifurcado.[25] Emplean una hemoglobinasa, digieriendo la porción de globina de la molécula y desintoxican el resto hemo en un pigmento antes de regurgitarlo de nuevo en el torrente sanguíneo.[43] La hembra se encuentra dentro del canal ginecofórico del macho (Fig. 33.2). Este pliegue muscular, tegumental se extiende por ambos lados del macho, y puede permitir que la hembra se alimente de sangre, ayudando a bombear sangre en su esófago. Las infecciones de un solo sexo, con hembras, o hembras experimentalmente separadas de los machos, luego reintroducidas en el mismo huésped, no producen óvulos, presumiblemente debido a su incapacidad para

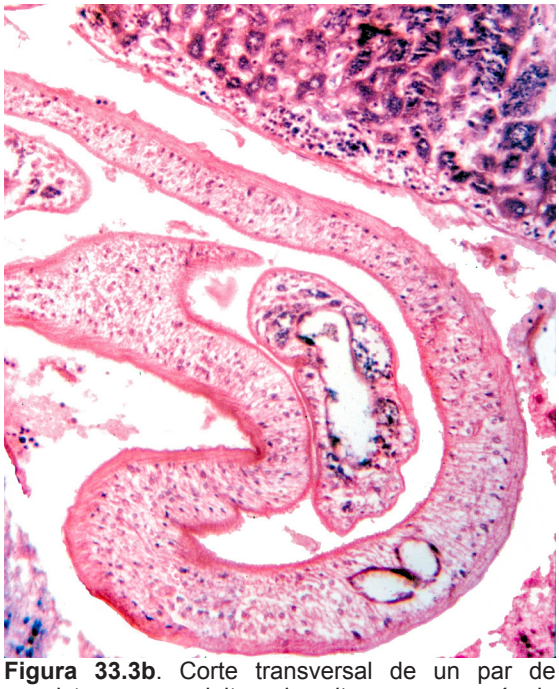


**Figura 33.3b**. Corte transversal de un par de esquistosomas adultos *in situ* en una vénula mesentérica.

**Figura 33.4**. Huevo de *Schistosoma mansoni*. Observe la espina lateral. 150 μm x 60 μm.

obtener una ingesta de sangre.

Los aminoácidos libres y la glucosa se transportan a través del tegumento mediante mecanismos de transporte activos. Almacenan el exceso de glucosa como glucógeno. La superficie tegumentaria del *S. mansoni* masculino está cubierta con proyecciones similares a los dedos, denominadas "papilas", mientras que las hembras *S. haematobium* tienen proyecciones más espaciadas, más cortas y también similares a los dedos, denominadas "tubérculos". La evidencia sugiere que estas proyecciones tienen una función sensorial.[44]

Las hembras *in copula* ponen huevos a lo largo de sus vidas. Los huevos de *S. mansoni* son ovales y poseen una columna lateral (Fig. 33.4); Los de *S. japonicum* y *S. mekongi* son globulares y carecen de una columna vertebral fácilmente identificable (Fig. 33.5a, 33.5b); los de *S. haematobium* son ovales, con una espina terminal (Fig. 33.6). Las hembras de *S. mansoni* producen, en promedio, 300 huevos por día, mientras que los *S. japonicum* y *S. mekongi* arrojan de 1.500 a 3.000 huevos al día. El *S. haematobium* produce cientos de huevos por día.[45] Cuando el gusano femenino aplica su ventosa ventral a la superficie endotelial, los huevos pasan a través del poro de nacimiento situado por encima del ventrículo, se encuentran con células endoteliales y penetran en el tejido conectivo circundante. Las larvas, en los huevos, secretan las enzimas líticas facilitando este proceso. Los huevos se acumulan en la sub mucosa (Fig. 33.7) antes de penetrar en el lumen del intestino delgado o, en el caso de *S. haematobium*, en el lumen de la vejiga.

Cuando las hembras adultas levantan sus ventosas ventrales, los huevos inadvertidamente escapan en la circulación, y llevados al hígado a través de la circulación portal. Casi el 50% de todos los huevos de *S. mansoni* producidos terminan en el hígado, un callejón

**Figura 33.5a.** Huevo de *Schistosoma japonicum*. No se puede ver la columna vertebral. 85 μm x 60 μm.

**Figura 33.5b**. Huevo de *Schistosoma mekongi*. No se puede ver la columna vertebral. 65 μm x 50 μm.

**Figura 33.6.** Huevo de *Schistosoma haematobium*. Note la espina terminal. 155 μm x 55 μm.

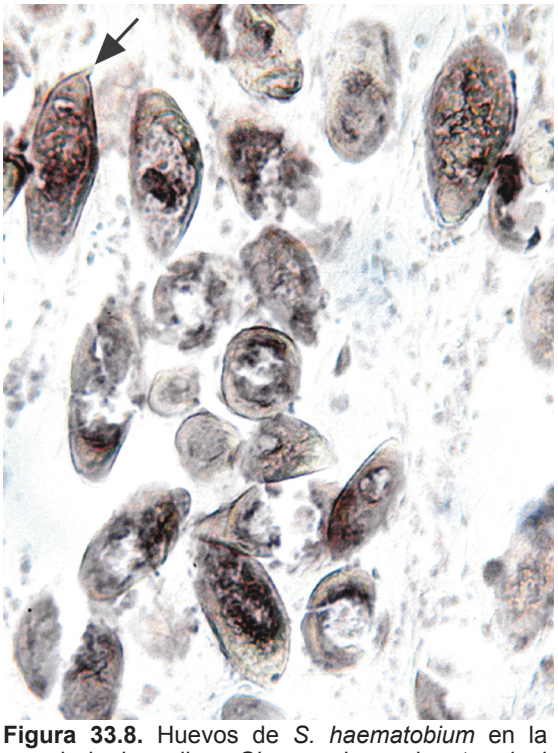


**Figura 33.8.** Huevos de *S. haematobium* en la pared de la vejiga. Observe la espina terminal (flecha).

sin salida para su ciclo de vida. Los huevos que llegan al lumen del intestino delgado se incluyen en la masa fecal. Los huevos de *S. haematobium* deben atravesar la pared de la vejiga (Fig. 33.8) antes de salir del huésped en la orina. En ambos casos, la propensión del huevo a penetrar los tejidos causa consecuencias patológicas significativas al individuo infectado.

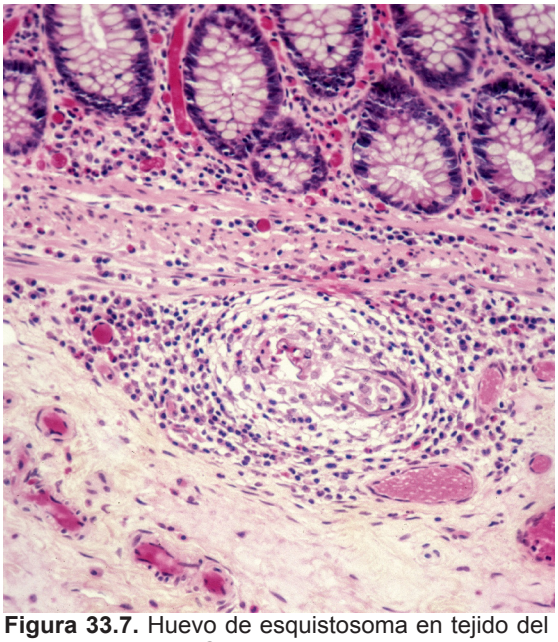


**Figura 33.7.** Huevo de esquistosoma en tejido del intestino delgado. Observe el granuloma intenso.

Para que el ciclo de vida continúe, los huevos en las heces o en la orina deben depositarse en agua dulce. Allí, las señales ambientales desencadenan la fase larvaria, denominada la miracidia, para eclosionar (Fig. 33.9). Esta etapa ciliada de natación libre (Fig. 33.10) busca su huésped intermediario de caracol apropiado, dependiendo de un gradiente de señales apropiadas de bajo peso molecular que emana del huésped de caracol apropiado para hacerlo. En esencia, el caracol se convierte en un dispositivo químico orientador para el parásito.

Al encontrar el caracol adecuado (Figs. 33.11, 33.12), la miracidia penetra en el pie blando y carnoso, facilitado por un conjunto diferente de enzimas proteolíticas que el utilizado para salir del huésped mamífero. La miracidia invade los espacios linfáticos del caracol, y luego se instala en su hepatopáncreas.

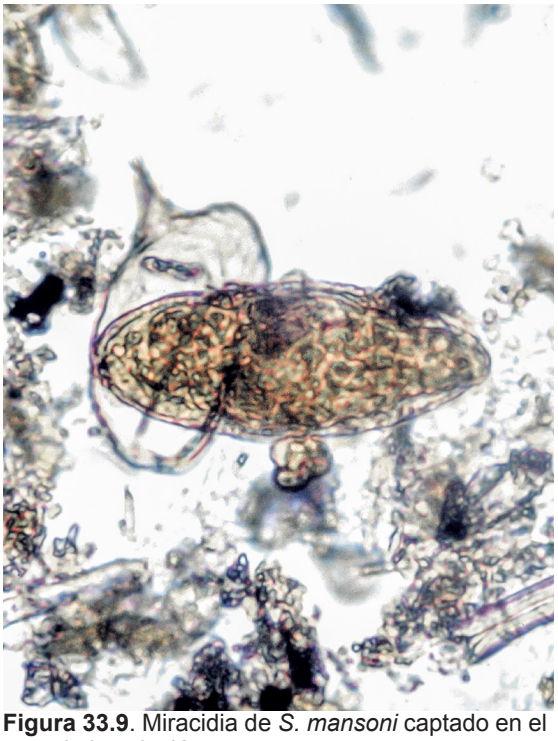


**Figura 33.9**. Miracidia de *S. mansoni* captado en el acto de la eclosión.

**Figura 33.11.** *Biomphalaria glabrata*, el huésped de caracol intermedio más común para *S. mansoni*.

A continuación se producen una serie de transformaciones notables, comenzando con la producción del esporocisto. Esta etapa da origen a esporocistas hijas, que, a su vez, producen cercarias, la etapa infecciosa para los seres humanos. Durante cada etapa de desarrollo, hay un aumento en el número de individuos. Una sola miracidia de *S. mansoni* produce unas 4.000 cercarias genéticamente idénticas (Fig. 33.13). A lo largo del proceso, el caracol de alguna manera logra permanecer vivo, incluso cuando se infecta con numerosas miracidias. Una infección que resulta en la producción de más de 40.000 cercarias abruma al caracol, y muere. Cada miracidia

**Figura 33.10.** Miracidia de *S. mansoni*. Contraste de fase.

**Figura 33.12.** *Oncomelania nosophora*, un huésped intermedio del caracol para *S. japonicum.*

**Figura 33.13.** Micrografía electrónica de barrido de una cercaria de *S. mansoni*. Foto D. Scharf.

es masculino o femenino, así como las cercarias resultantes.

Las Cercarias salen del caracol con la ayuda de otro conjunto de enzimas proteolíticas. Las cercarias son positivamente fototrópicas y negativamente geotrópicas. Se acumulan en la superficie del agua y nadan buscando a su huésped definitivo siguiendo gradientes de señales químicas, incluyendo el ácido linoleíco, emananado por la piel humana. La cercaria debe infectar dentro de 8 horas después de salir de su caracol huésped, de lo contrario agotan sus reservas de glucógeno y muere.

La infección en el huésped humano se inicia cuando las cercarias penetran en la piel sana. Con respecto al *S. mansoni*, este paso requiere alrededor de 0,5 horas, pero ocurre mucho más rápidamente con el *S. japonicum*.[46] Las cercarias pierden sus colas, y se transforman rápidamente dentro de la capa dérmica de la piel en la etapa de esquistosomula.[47] Después de aproximadamente 2 días, las esquistosomulas migran a través del torrente sanguíneo hasta los capilares del pulmón, donde permanecen varios días más. Es aquí donde los gusanos inmaduros adquieren su capacidad para incorporar la proteína sérica total del huésped sobre su superficie tegumentaria. Esta mimetización tiene el profundo efecto de convencer a los leucocitos de que el gusano es "el mismo", permitiendo al parásito llevar una larga y próspera vida dentro de su nuevo huésped. Además, el gusano posee una molécula de tipo β-2-microglobulina que ayuda a confundir las células de defensa inmune, en particular los macrófagos, en su intento de reconocer antígenos parasitarios. Las esquistosomulas migran de los pulmones a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde maduran en gusanos adultos. Ambos sexos producen feromonas mutuamente atractivas, y eventualmente gusanos de sexo opuesto se encuentran en la vastedad del tejido parenquimatoso. Copulan allí, y migran a la circulación mesentérica *in copula*. Los pares de gusanos *S. mansoni* y *S. japonicum* viven en las pequeñas venas mesentéricas que drenan los intestinos, mientras los pares de gusanos *S. haematobium* viven en el plexo venoso de la vejiga y posiblemente pequeñas venas que drenan el tracto genital femenino. La producción de huevos comienza poco después. Otras especies de mamíferos, incluyendo babuinos, macacos rhesus, chimpancés, ratones y ratas, pueden infectarse experimentalmente con las cercarias de *S. mansoni*. Sin embargo, se producen pocos huevos viables en la rata.

## Patogenia Celular y Molecular

Ni los esquistosomas adultos ni la forma

larvaria generalmente no causan daño patológico significativo en el huésped a través de una modulación activa del sistema inmunológico del huésped.[48,49] La evidencia indica que el par de gusanos adultos obtiene muy poco en cuanto a respuestas inmunopatológicas del huésped como consecuencia de una única estrategia de enmascaramiento de su superficie con proteínas del suero huésped que impide que el huésped reconozca antígenos tegumentarios.[50] También eliminan regularmente componentes tegumentales, evitando la exposición a largo plazo de esa capa biológicamente activa a su sistema de vigilancia inmune.[51] Los esquistosomas adultos que viven en la circulación venosa tienen la capacidad de albergar bacterias entéricas fijadas a su superficie. Esta relación puede resultar en la introducción de bacterias entéricas, tales como *Salmonella*, directamente en el torrente sanguíneo. Como resultado, existe una asociación bien descrita entre la esquistosomiasis crónica y las llamadas fiebres entéricas de la salmonelosis no tifoidea.[52]

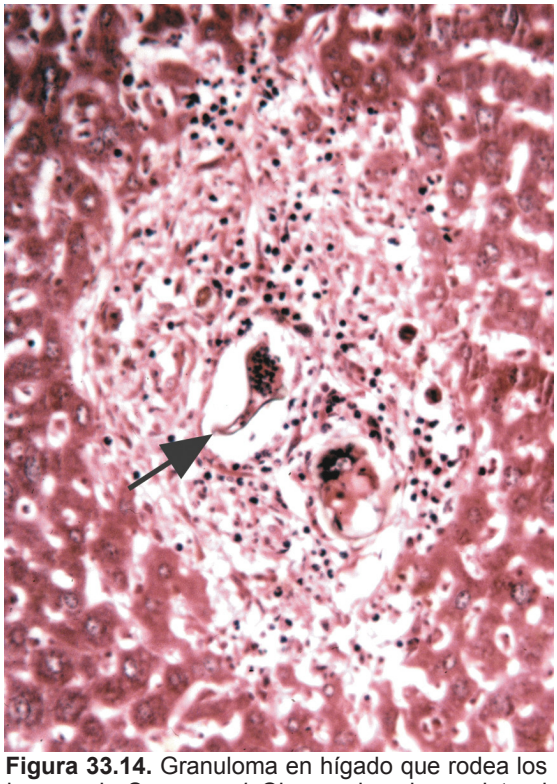


**Figura 33.14.** Granuloma en hígado que rodea los huevos de *S. mansoni*. Observe la columna lateral (flecha).

En contraste con los adultos, los huevos producidos por los pares de gusanos dan como resultado respuestas inmunopatológicas profundas. Este fenómeno explica casi toda la patología y las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis. Para el *S. japonicum* y *el S. mansoni*, la deposición de huevos ocurre en la circulación del intestino delgado y del hígado (Fig. 33.14) para producir fibrosis intestinal y hepática, mientras que la deposición de huevos de *S. haematobium* ocurre en la circulación de la vejiga produciendo fibrosis que muchos casos lleva a una uropatía obstructiva. La importante deposición de huevos ocurre predominantemente en individuos con un gran número de gusanos adultos. Enfermedades clínicas causadas por la esquistosomiasis, por lo general, se producen sólo en personas que sufren de recurrentes cargas grandes de gusanos. El aumento de la evidencia sugiere que un componente de este fenómeno depende de factores genéticos del huésped.[53] A este respecto, se han identificado los mismos genes específicos para la susceptibilidad al *Schistosoma mansoni* en personas que viven en África y América del Sur.[54] En un estudio en el Sudán, una posición genética específica se asoció con una enfermedad hepática avanzada confirmando observaciones epidemiológicas de la fibrosis que se producen en las familias.[55] Además, los individuos inmunocomprometidos con VIH arrojaron menos huevos en exámenes de heces que los individuos similares sin VIH.[56] Las secreciones solubles de los huevos de esquistosoma, denominados antígenos de huevo soluble (SEAs), desencadenan respuestas inflamatorias e inmunitarias del huésped que dan lugar a la formación de granulomas y son dependientes de células T, e incluyen importantes componentes Th2.[57,58] El Th2 sesga una regulación negativa de otras respuestas del Th1, y resultan patrones alterados de la susceptibilidad del huésped a otros patógenos infecciosos, Posiblemente incluyendo el virus de

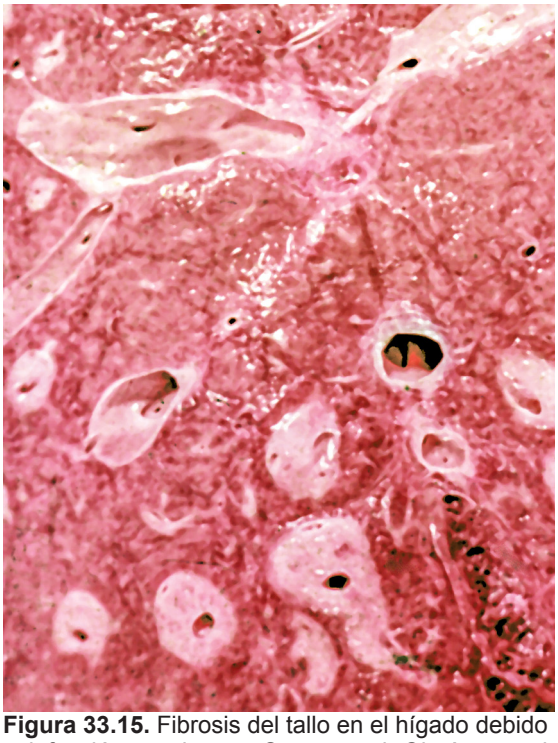


**Figura 33.15.** Fibrosis del tallo en el hígado debido a infección aguda con *S. mansoni*. Obsérvese el tejido hepático normal junto a los vasos fibróticos.

la inmunodeficiencia humana.[59,60] La patogénesis de la formación de granulomas también requiere la producción derivada del huésped de TNF.[61] Los diámetros de los granulomas varían con la edad de la infección. En las infecciones recién adquiridas, los granulomas son grandes, causando desplazamiento del tejido normal con reacciones fibróticas, epitelioides. Con el tiempo, los huevos provocan cada vez menos volumen de tejido granulomatoso. Esta reacción parece estar bajo la regulación de IL-12.[62]

Los granulomas se forman alrededor de los huevos que se acumulan en la pared intestinal y producen fibrosis. También se produce la erosión de la submucosa y del tejido velloso, presumiblemente por la acción de las enzimas proteolíticas secretadas de las miracidias dentro de los huevos. En la infección aguda, la hemorragia gastrointestinal resulta del daño de la submucosa.

Los huevos arrastrados de nuevo en el hígado bloquean los capilares presinusoidales, y allí también inducen granulomas. La

**Figura 33.16.** Radiografía que muestra una cúpula calcificada de la vejiga debido a infección crónica con *S. haematobium*.

presencia de granulomas causa fibrosis tisular, y eventualmente conduce a la obstrucción del sistema vascular hepático. La fibrosis de la mayoría de las áreas de portal que incorporan los vasos sanguíneos conduce a la fibrosis de la pipeta (Fibrosis de Symmer) (Fig. 33.15) y, en última instancia, a la hipertensión portal. Clínicamente, esto se manifiesta como hepatoesplenomegalia, cuya extensión depende parcialmente de la mayor histocompatibilidad de los alelos clase II en el huésped.[63] Sigue el desarrollo de la circulación colateral, incluyendo las varices esofágicas. Las células parenquimatosas del hígado no se ven afectadas por granulomas y, por lo tanto, la función hepática permanece normal.

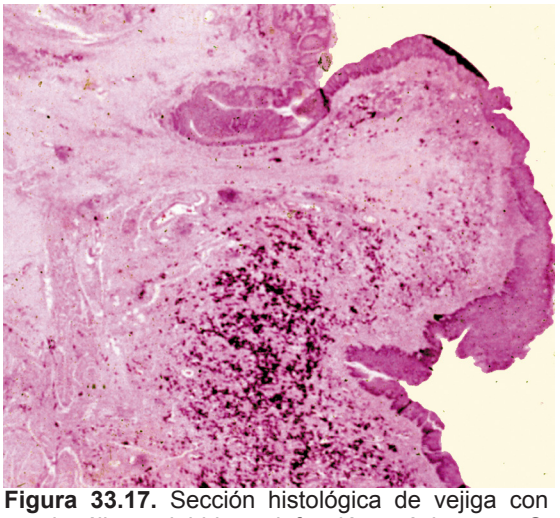


**Figura 33.17.** Sección histológica de vejiga con seudopólipos debido a infección crónica por *S. haematobium*.

**Figura 33.18.** Radiografía de la vejiga con una célula escamosa inducida por huevos de *S. haematobium*.

La hipertensión portal obliga a los huevos a pasar por alto el hígado, y muchos son llevados al bazo, agrandándose, contribuyendo además al aumento de la presión en la circulación portal. La infección con *S. japonicum* da como resultado un mayor número de granulomas y, por consiguiente, una morbilidad mayor, ya que esta especie produce, en promedio, de cinco a diez veces más huevos que *S. mansoni*. La circulación colateral también puede lavar huevos en los lechos capilares del pulmón, conduciendo ocasionalmente a fibrosis pulmonar y *cor pulmonale.*

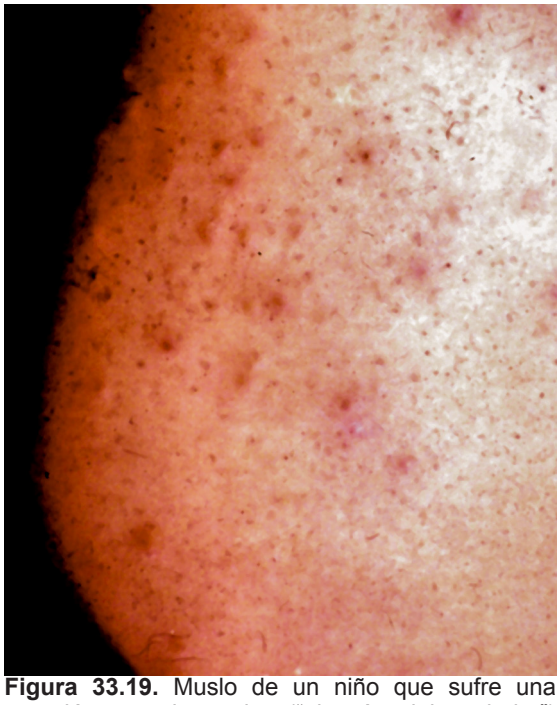


**Figura 33.19.** Muslo de un niño que sufre una erupción maculopapular ("picazón del nadador") debido a las cercarias de una especie de esquistosoma que normalmente infecta a las aves.

La acumulación de huevos de *S. haematobium* alrededor de la vejiga y los uréteres conduce a la formación de granulomas y fibrosis. La calcificación de los óvulos muertos en la pared de la vejiga (Fig. 33.16) da como resultado rigidez de la vejiga y posterior aumento de la presión hidrostática en los uréteres y riñones. El epitelio vesical desarrolla seudopólipos (Fig. 33.17), que pueden transformarse en carcinoma de células escamosas de transición en pacientes no tratados (Fig. 33.18).

En algunos pacientes con enfermedad de larga duración (en todos los principales tipos de esquistosomiasis), la deposición de complejos inmunes en los riñones puede conducir a la enfermedad de la membrana basal.[62]

La evidencia emergente durante la última década confirma que los huevos de *S. haematobium* también tienen acceso al tracto genital femenino donde causan la esquistosomiasis genital femenina. Los granulomas

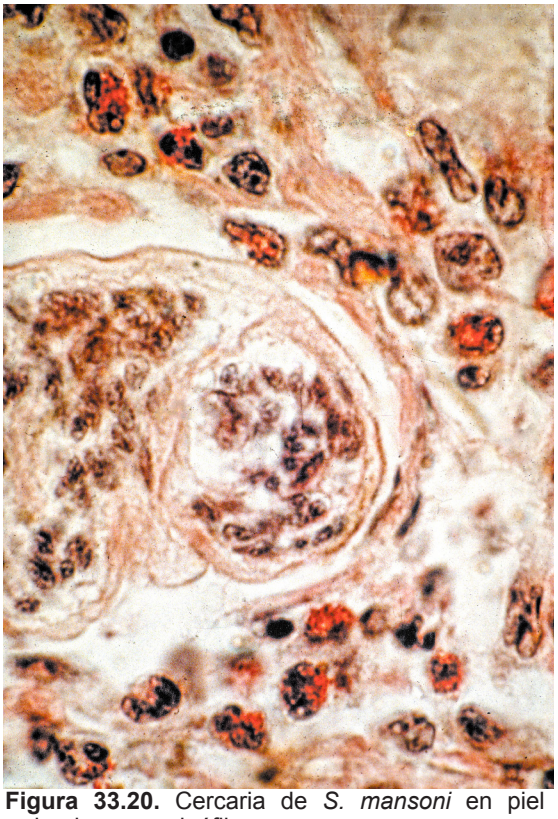


**Figura 33.20.** Cercaria de *S. mansoni* en piel rodeada por eosinófilos.

en el útero, el cuello uterino y la vagina producen lesiones ulcerativas, que son ricas en células inflamatorias. Estas lesiones presumiblemente proporcionan conductos para la entrada del VIH/SIDA durante las relaciones sexuales.[11] A través de estos mecanismos, la infección por *S. haematobium* está relacionada con un aumento de 3-4 veces de posibilidad de adquisición del VIH/SIDA.

La penetración de la piel por cercarias depende de la liberación de proteasas y eicosanoides derivados del parásito. El proceso de entrada en el huésped típicamente no causa una reacción mayor, pero la exposición repetida puede conducir a la sensibilización y al desarrollo de una erupción maculopapular (Fig. 33.19), caracterizada por anticuerpos IgE o IgG y un infiltrado eosinofílico. Esto es particularmente cierto en la penetración accidental de la piel por esquistosomas aviares o bovinos. Muchos esquistosomas específicamente parasitarios para animales pueden causar infecciones aberrantes en seres humanos. En este grupo se incluyen esquistosomas aviares de los géneros *Austrobilharzia, Trichobilharzia* y *Ornithobilharzia,* y otros esquistosomas de mamíferos (*Schistosoma matthei* y *Schistosomatium douthitti*). Las cercarias de estas especies causan una reacción cutánea de hipersensibilidad (dermatitis cercaria), conocida como "picor del buscador de almejas" o "picor del nadador" (Fig. 33.20).

Las respuestas celulares y humorales tanto a las cercarias penetrantes como a las esquistosomulas migratorias son un componente crítico de la inmunidad adquirida naturalmente a la esquistosomiasis humana. Esta hipótesis se deriva de la evidencia experimental que demuestra que las cercarias menguadas por la exposición a la radiación ionizante (por ejemplo, rayos X, rayos gamma o luz ultravioleta), pueden penetrar en la piel y migrar a través de los tejidos sin ser capaces de transformarse en esquistosomulas. Al hacerlo, provocan respuestas inmunitarias protectoras, incluyendo IL-13.[64,66]. Estas observaciones son la base de una vacuna experimental en primates no humanos. Las cercarias deben permanecer vivas para secretar los antígenos asociados con la protección de la vacuna. En los seres humanos que viven en regiones endémicas, este proceso puede tomar años de exposición a las cercarias. Hasta entonces, los niños pequeños tienen un problema particular de crear una respuesta inmune eficaz a las esquistosomulas invasoras. No es claro el mecanismo por el cual los niños durante sus primeros años de exposición a cercarias y esquistosomulas invasoras son susceptibles al parásito pero luego se vuelven resistentes a lo largo del tiempo, lo que parece ser debido a aspectos relacionados con la edad de la respuesta inmune innata.[45,67] Una hipótesis es que los niños pequeños responden inicialmente al parásito produciendo anticuerpos bloqueadores de IgG4.[68] Se ha sugerido que los anticuerpos bloqueantes retrasan el desarrollo de IgE protectora que se necesita para la resistencia a la infección que las personas mayores han desarrollado en áreas endémicas.

La comprensión actual de los mecanismos inmunes Th1 y Th2 motiva el uso de proteínas recombinantes de esquistosoma para producir una vacuna práctica.[69,70] Los estudios de protección animal han utilizado varias proteínas naturalmente purificadas o recombinantes como paramiosina, calpaina, tetraspanina y otras con buenos resultados en un modelo con ratones, aunque el mecanismo de protección todavía está bajo investigación.[71,72] Estudios en Filipinas en una población con riesgo de exposición a *S. japonicum* demostraron que los individuos con respuestas inmunitarias predominantemente Th1 parecían resistentes a la infección inicial.[73,74]

## Enfermedad Clínica

Al igual que en otras infecciones por helmintos, la enfermedad clínica resultante de los esquistosomas usualmente ocurre sólo

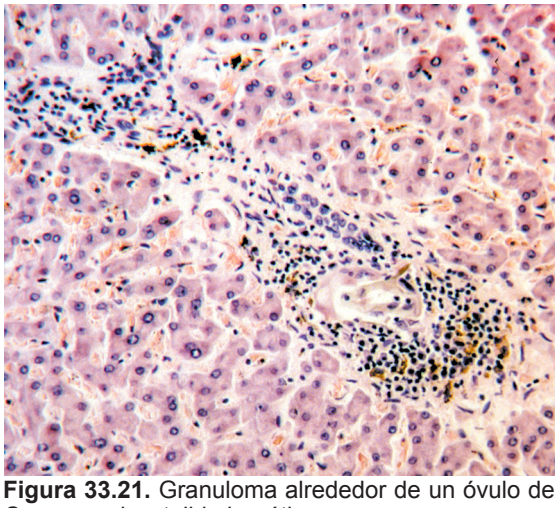


**Figura 33.21.** Granuloma alrededor de un óvulo de *S. mansoni* en tejido hepático.

en individuos muy infectados. Las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis aguda ocurren predominantemente en infecciones por *S. japonicum* y *S. mansoni*. Esta condición se conoce a veces como "fiebre de Katayama". La enfermedad clásica atribuida a la esquistosomiasis ocurre durante las infecciones crónicas. La infección crónica con *S. haematobium* también puede conducir al carcinoma de células escamosas de la vejiga.

## Esquistosomiasis aguda (Fiebre de Katayama)

Las dramáticas manifestaciones clínicas de la fiebre de Katayama ocurren más comúnmente en los nuevos inmigrantes que experimentan intensos niveles de exposición a cualquier cercaria de *S. japonicum* o de *S. mansoni*. El nombre refleja las descripciones tempranas de este síndrome en el distrito Katayama en el Japón.[75] Los síntomas son a menudo dramáticos y aparecen aproximadamente 4-8 semanas después de la exposición inicial, cuando los pares de gusanos adultos comienzan a liberar sus huevos en los tejidos. Algunos investigadores creen que la fiebre de Katayama se parece a algunas de las manifestaciones de la enfermedad del suero. También hay un parecido clínico con la fiebre tifoidea. Los pacientes experimentan hepatoesplenomegalia y linfadenopatía, así como una impresionante eosinofilia. El individuo afectado presenta frecuentes estados febriles y síntomas similares a los de la gripe, incluyendo tos y dolor de cabeza. En esta etapa de la enfermedad, los huevos de esquistosoma pueden no aparecer todavía en las heces.

## Esquistosomiasis crónica

Esta manifestación de la infección se produce como consecuencia de muchos años de lesión progresiva resultante de la deposición crónica de huevos en los tejidos y la resultante formación de granulomas (Fig. 33.21). La lesión tiene una base inmunopatológica. En el caso de la infección por *S. japonicum* y *S. mansoni*, la lesión ocurre cuando los huevos se depositan en la pared del intestino y en el parénquima hepático. Con *S. haematobium*, la lesión ocurre en la vejiga. La extensión de la lesión depende de la carga crónica de gusanos, por lo que la esquistosomiasis crónica se produce predominantemente en individuos que están predispuestos a infecciones repetidas.[68] En una población con exposiciones repetidas a cercarias, menos de un cuarto desarrolla una infección intensa y sólo el 10% con una infección aguda desarrollan fibrosis periportal.

Las infecciones por *S. japonicum* y *S. mansoni* resultan en infecciones intestinales crónicas. Los niños con esquistosomiasis intestinal desarrollan dolor abdominal intermitente, a veces acompañado de diarrea sanguinolenta. La pérdida de sangre y la ulceración de la esquistosomiasis intestinal puede resultar en deficiencia de hierro y anemia. Esto puede explicar por qué la esquistosomiasis crónica durante la infancia puede resultar en un retraso en el crecimiento físico similar al descrito para las infecciones intestinales por nemátodos. El retraso en el crecimiento se hace más prominente a la edad de intensidad máxima (generalmente entre los 8 y 20 años de edad).[76] Es parcialmente reversible

por la terapia antihelmíntica específica.[77]

La hepatomegalia es el resultado de la fibrosis portal. La esplenomegalia sigue, y en casos avanzados, el bazo puede llenar gran parte del lado izquierdo del abdomen. Los pacientes también pueden desarrollar síntomas de hiperesplenismo. La enfermedad de la obstrucción portal debido a la esquistosomiasis es similar a otras causas conducentes a la hematemesis de rotura de varices esofágicas. Como resultado de la hipertensión portal, y el consiguiente desarrollo de una circulación colateral, los huevos de esquistosoma son arrastrados a los pulmones, donde inducen inflamación granulomatosa, conduciendo a enfermedad obstructiva que culmina en *cor pulmonale*. Como se ha indicado anteriormente, las infecciones de larga duración pueden causar el síndrome nefrótico, resultante de la deposición de complejos inmunes sobre la membrana glomerular.

El *S. haematobium*, a diferencia de los otros tres grandes esquistosomas, provoca la afectación del tracto urinario, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria inducida por las secreciones de las miracidias dentro de los huevos, ya que se depositan en la pared de la vejiga. Los pacientes con infección crónica por *S. haematobium* desarrollan hematuria así como síntomas que imitan infecciones del tracto urinario tales como disuria y aumento de la frecuencia urinaria. Con el tiempo los cambios inflamatorios en la vejiga pueden resultar en fibrosis que puede conducir a una uropatía obstructiva. Esto a veces resulta en la hidronefrosis o el hidrouréter. La estasis urinaria resultante, a veces, puede conducir a infecciones bacterianas secundarias del tracto urinario que a su vez pueden exacerbar la cicatrización y la fibrosis.

## Carcinoma de la vejiga

Un tipo característico de carcinoma de vejiga ocurre en regiones donde el *S. haematobium* es endémico. En contraste con el adenocarcinoma, el tipo más común de cáncer de vejiga en los países industrializados, algunos pacientes con *S. haematobium* crónica continúan desarrollando carcinoma de células escamosas. La evidencia sugiere que los huevos de *S. haematobium* son capaces de inducir esto a través de una serie de mecanismos incluyendo la acción de los metabolitos de estrógenos.[78] El carcinoma de células escamosas es el tipo más común de cáncer de vejiga en partes de Egipto, así como en otras de África. Con el tiempo, es posible que los huevos de *S. haematobium* puedan funcionar como un carcinógeno humano provocando cambios metaplásticos en la vejiga.[79]

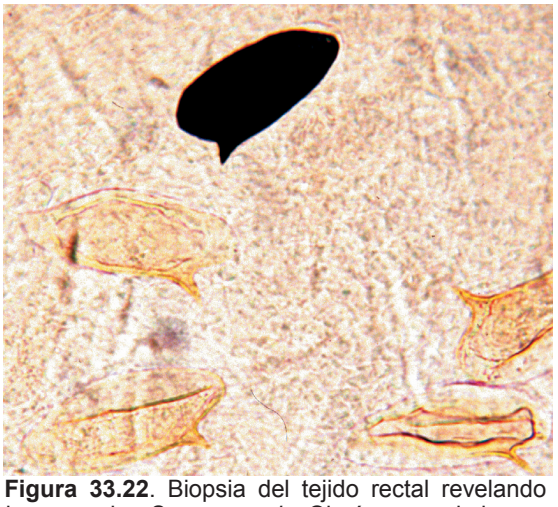


**Figura 33.22**. Biopsia del tejido rectal revelando huevos de *S. mansoni*. Obsérvese el huevo calcificado, lo que indica que la infección fue crónica.

## Esquistosomiasis genital femenina

La deposición de óvulos en el útero, el cuello uterino y el tracto genital inferior produce una condición dolorosa y estigmatizante conocida como esquistosomiasis genital femenina (FGS). La FGS se asocia con sangrado, picazón vaginal y dolor durante las relaciones sexuales. En el examen colposcópico la FGS se presenta como "parches de arena" que corresponden a la presencia de granulomas esquistosomatosos. Estos parches sangran fácilmente al contacto. La FGS también tiene importantes consecuencias sicosociales

y se ha relacionado con el estigma, la discordia marital y la depresión. También hay una fuerte asociación entre la FGS y la adquisición del VIH/SIDA durante el sexo, con algunas estimaciones que indican que la FGS es un cofactor importante en la epidemia de SIDA en África.[11]

## Esquistosomiasis del SNC

Raramente, los esquistosomas inducen reacciones inflamatorias focales dentro del sistema nervioso central, causadas por la deposición de huevos en la médula espinal y el cerebro.[80] *S. mansoni* y *S. haematobium* tienen más probabilidades de hacerlo en la médula espinal y *S. japonicum* en el cerebro. La inflamación debida a los huevos puede resultar en mielitis transversa focal y encefalopatía.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la esquistosomiasis puede hacerse mediante la detección del parásito o la respuesta inmune del huésped. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación microscópica de huevos de esquistosoma en heces u orina (Figuras 33.4, 33.5a, 33.5b, 33.6). Si un único examen de heces es negativo, se requiere la concentración de un espécimen recolectado durante un lapso de 24 horas, debido a que el número de huevos en las heces puede ser escaso. Los conteos de huevos son a veces útiles para estudios epidemiológicos que intentan determinar las intensidades de la infección. En el caso de infecciones ligeras, o en pacientes con excreción intermitente de huevos, o en quienes no se pueden encontrar huevos en las heces, se puede realizar una biopsia rectal (Fig. 33.22). El tejido es aplastado entre dos portaobjetos de microscopio y examinado bajo la lente de baja potencia de un microscopio. Si los huevos son detectados, pueden ser observados bajo una potencia más alta y examinados para detectar la presencia de células de "llama" (células excretoras). Si están palpitando (como en una llama), entonces la miracidia en el huevo está viva, y el paciente tiene una infección activa. El tratamiento debe entonces ser acometido. Si no se observan huevos vivos, o si están calcificados, entonces es probable que la infección ya no esté activa y el tratamiento no sea necesario. Es útil referirse al espécimen como un "recorte rectal", en lugar de una biopsia, para impedir su fijación y posterior seccionamiento, lo que haría imposible la identificación de las miracidias vivas en los huevos.

Si bien la mayoría de los huevos de esquistosomas aparecen en las heces, se debe examinar la orina para detectar la presencia de huevos de *S. haematobium* si hay sospechas de la presencia de esta especie. La muestra de orina generalmente se debe recoger cerca del mediodía, cuando la excreción del huevo es generalmente máxima. La orina debe ser concentrada por sedimentación para revelar los pocos huevos presentes. Los huevos de *S. haematobium* también se pueden ver en muestras de heces y recortes rectales, pero su número es típicamente pequeño en estas muestras. El diagnóstico de la esquistosomiasis genital femenina requiere entrenamiento para identificar los parches arenosos característicos asociados con esta condición. La microscopía de confirmación es una ayuda útil, pero no siempre está disponible en entornos de escasos recursos.

Varias pruebas adicionales están disponibles para el diagnóstico de la esquistosomiasis. Se han identificado dos antígenos glicoproteínicos esquistosomáticos conocidos como CCA y CAA que circulan en el torrente sanguíneo de pacientes con infección aguda y ahora se pueden probar usando ensayos tanto cualitativos como cuantitativos actualmente disponibles.[81,83] Estos ensayos pueden aplicarse fácilmente a muestras de orina.[84,85] Una serie de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATS) se han desarrollado permitiendo la detección así como la especiación

de esquistosomas.[86,88]

Los anticuerpos se desarrollan entre 6 y 12 semanas después de la exposición y tienden a ser positivos antes que los huevos sean evidentes en la orina o en las heces.[89] Existen también pruebas serológicas con pruebas de confirmación western blot.[90] Dado que las serologías permanecen positivas durante largos lapsos después del tratamiento de infección, no pueden utilizarse para el seguimiento y son difíciles de usar para monitorear infecciones repetidas en áreas endémicas.[91]

La ecografía portátil ha demostrado ser clínicamente útil en el diagnóstico de la esquistosomiasis. La ecografía puede definir la extensión de la fibrosis de Symmer en pacientes con infecciones por *S. mansoni* o *S. japonicum,* y también se pueden detectar los cambios obstructivos crónicos asociados con la infección por *S. haematobium*.[92]

## Tratamiento

El tratamiento óptimo depende de si se está tratando el síndrome agudo de esquistosomiasis (fiebre de Katayama) o la fase crónica de la enfermedad. Dado que el síndrome de la esquistosomiasis aguda es una reacción de hipersensibilidad a los antígenos parasitarios, el tratamiento antihelmíntico da lugar a una exacerbación de los síntomas en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados.[93] El tratamiento de corticoesteroides de corta duración y el retraso de la terapia antihelmíntica mejoran los síntomas, el tratamiento agudo con terapia antihelmíntica tampoco es necesario para prevenir las manifestaciones crónicas de la esquistosomiasis.[95] Se desconoce el tiempo de espera después de la desaparición del síndrome agudo antes de iniciar la terapia antihelmíntica, pero parece prudente esperar un tiempo (6 semanas según algunos) después de la resolución de los síntomas agudos para iniciar el tratamiento cuando los gusanos hayan madurado completamente, ya que el praziquantel, el fármaco de elección para la esquistosomiasis, no es activo contra la fase larval.[95] El tratamiento puede entonces repetirse en 4-6 semanas después de este primer tratamiento.

Para el tratamiento de la esquistosomiasis crónica, el praziquantel es la droga de elección para la mayoría de las especies de esquistosomas. Este fármaco es bien tolerado, se asocia con pocos efectos secundarios (náuseas, dolor epigástrico, mareos y malestar general), tiene un índice terapéutico muy alto y una sola dosis suele ser suficiente para reducir en gran medida la carga de gusanos en las áreas endémicas con las altas cargas de lombrices y curar a quienes tienen cargas bajas de gusanos.[96,98] El praziquantel interfiere con el flujo de iones de calcio a través del tegumento, dando como resultado una parálisis espástica del gusano. En dosis más altas, el tegumento desarrolla ampollas y se desenmascara, haciéndolo susceptible al ataque inmunitario.[99] En pacientes más jóvenes, el praziquantel también puede revertir parte de la patología asociada con la fibrosis de Symmer.[100] Hay evidencia de que parte de su efectividad se debe al sinergismo con la respuesta inmune humoral del huésped.[101] Debido a que es eficaz en una sola dosis, se ha utilizado en programas de control (véase más adelante). Para los pacientes que ya no están en las zonas endémicas, se recomienda la prueba de curación con la repetición de los análisis de huevos en la orina o en las heces no antes de los 3 a 6 meses después del tratamiento.[102] Cuando se inicia el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados en busca de evidencia de enfermedad del SNC, ya que el tratamiento puede causar una respuesta inflamatoria aguda en pacientes que tienen huevos en el SNC. Si esto se desarrolla, una terapia rápida y prolongada con corticosteroides es fundamental para prevenir el empeoramiento de los síntomas neurológicos y el daño irreversible.[103,104]

El praziquantel es ahora barato y la Asamblea Mundial de la Salud ha respaldado el

**Figura 33.23.** El lago Nasser y la presa alta de Asuán en Egipto. Extraordinaria foto S. Musgrave, astronauta.

tratamiento comunitario de los niños en edad escolar en las zonas endémicas. La Schistosomaisis Control Initiative (SCI), con sede en el Imperial College de Londres, está liderando los esfuerzos globales para proporcionar la administración masiva de fármacos de praziquantel. En la actualidad, el praziquantel se provee en intervenciones de "impacto rápido", que incluyen el tratamiento farmacológico de las infecciones por helmintos intestinales, la filariasis linfática y la oncocercosis.[105] Desgraciadamente, los obstáculos políticos no han logrado vincular este enfoque con la terapia con fármacos antirretrovirales para VIH/SIDA. A millones de niñas y mujeres que viven en la pobreza en África se les ha denegado el acceso a un método barato de puerta trasera para la prevención del VIH/SIDA.[106] Se ha producido resistencia y una serie de fracasos de tratamiento han sido reportados.[107,109]

Las alternativas al praziquantel tienen un uso limitado debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas y diferencias en el espectro de actividad. La oxamniquina es una droga alternativa con buena actividad antiparasitaria. En algunas regiones, la oxamniquina es tan eficaz como el praziquantel para el tratamiento de infecciones con *S. mansoni*, y el metrifonato es eficaz para el tratamiento de las infecciones por *S. haematobium*.[110] El fármaco antimalárico artemeter ha sido estudiado en China como agente quimprofiláctico en pacientes que anticipan altos niveles de exposición a cercarías de *S. japonicum* y *S. mansoni* durante inundaciones estacionales. La actividad quimioprofiláctica del artemeter estaba presente, pero más baja frente a *S. haematobium*.[111] La eficacia del praziquantel aumenta cuando se combina con artemeter, y la combinación podría prevenir la aparición de resistencia al praziquantel cuando se usa en un tratamiento comunitario extenso y repetido.[112]

El tratamiento debe realizarse sólo en pacientes con infecciones activas por esquistosomas. Las esquistosomiasis de portocaval o esplenorrenal deben evitarse en la esquistosomiasis no tratada, ya que aumentan la probabilidad que los huevos alcancen los pulmones. Si tal derivación es obligatoria por la intensidad de la hipertensión portal, debe realizarse sólo después de tratar con cualquiera de los fármacos antes mencionados.

## Prevención y control

El éxito de los esquistosomas en llevar a cabo sus ciclos vitales depende de complejas interacciones ecológicas con una amplia variedad de especies de invertebrados y vertebrados. Parecen tener muchos puntos débiles en su búsqueda para completar sus ciclos de vida. Numerosos programas de control han intentado aprovechar estos "puntos débiles". Los programas de control en el Oriente Medio y el Norte de África casi han tenido éxito en la eliminación de esquistosomas, al igual que los programas en China y Brasil

que también han logrado un éxito notable. Aunque es más difícil para los países menos desarrollados, una serie de programas, entre ellos el tratamiento masivo para reducir la carga de gusanos, han mejorado la situación de muchos.[117,118]

La prevención de la esquistosomiasis por los individuos requiere que nunca entren en contacto con el agua dulce infestada. Esta sugerencia es imposible de llevar a cabo en gran parte del mundo debido a muchos complejos patrones económicos, culturales y de comportamiento. Además, puede ser necesario que muchas personas estén en contacto con agua dulce para fines agrícolas o de recolección de alimentos. Los visitantes temporales a las áreas endémicas pueden prestar atención al consejo para evitar posibles fuentes de infección. La construcción de presas en África ha ayudado a aumentar la propagación de la esquistosomiasis (Figura 33.23).

El control de la esquistosomiasis a nivel comunitario se ha dirigido a: 1. La erradicación de los huéspedes intermediarios del caracol con moluscos y agentes biológicos, 2. La educación en salud pública, 3. El saneamiento u otras intervenciones de ingeniería relacionadas con el suministro de agua dulce, y 4. La quimioterapia con praziquantel y oxamniquina.[119,120] El control of *S. japonicum* se complica por la ocurrencia de huéspedes del reservorio, como el búfalo de agua y el ganado, en muchas regiones de Asia, particularmente en China. En Japón, este problema fue superado principalmente por la eliminación del uso de búfalos en el cultivo del arroz y el uso de caballos (un huésped no susceptible) como animales de tiro en su lugar.[15]

El patrón oro de control para la esquistosomiasis ha sido la administración masiva de fármacos de praziquantel, con la London-based Schistosomiasis Control Initiative dirigiendo el camino para proporcionar a decenas de millones de personas el acceso a esta medicina esencial. El apoyo a estos programas de administración masiva de medicamentos viene a través de agencias de desarrollo de ultramar como USAID, DFID (Reino Unido) y algunas donaciones privadas, incluyendo un innovador fondo END de Nueva York y una campaña END7 basada en Washington D. C. basada en el Sabin Vaccine Institute. Estudios en áreas endémicas han demostrado que mientras que el praziquantel es eficaz en el tratamiento de poblaciones grandes, hay una alta tasa de reinfección post-tratamiento. Esto requiere una administración frecuente del fármaco, aunque esta táctica no es frecuentemente posible en áreas rurales pobres y en desarrollo, sin el apoyo de la comunidad internacional.[121] El control de la infección con sólo fármacos antihelmínticos es difícil. También hay preocupación acerca de la aparición de la resistencia a la droga para el praziquantel.

Actualmente se están realizando investigaciones sobre las vacunas y los nuevos tratamientos terapéuticos y se dan esperanza de mejorar los métodos para ayudar a combatir esta desatendida enfermedad tropical.[45, 62, 69,71,72,123,129]

References


1. Gurarie, D.; Wang, X.; Bustinduy, A. L.; King, C. H., Modeling the effect of chronic schistosomiasis on childhood development and the potential for catch-up growth with different drug treatment strategies promoted for control of endemic schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* **2011,** *84* (5), 773-81.
2. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015,** *386* (9995), 743-800.
3. Rollinson, D.; Knopp, S.; Levitz, S.; Stothard, J. R.; Tchuem Tchuente, L. A.; Garba, A.;

Mohammed, K. A.; Schur, N.; Person, B.; Colley, D. G.; Utzinger, J., Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. *Acta Trop* **2013,** *128* (2), 423-40.
4. Utzinger, J.; Raso, G.; Brooker, S.; De Savigny, D.; Tanner, M.; Ornbjerg, N.; Singer, B. H.; N'Goran E, K., Schistosomiasis and neglected tropical diseases: towards integrated and sustainable control and a word of caution. *Parasitology* **2009,** *136* (13), 1859-74.
5. Steinmann, P.; Keiser, J.; Bos, R.; Tanner, M.; Utzinger, J., Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* **2006,** *6* (7), 411-25.
6. King, C. H., Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. *Acta Trop* **2010,** *113* (2), 95-104.
7. Lammie, P. J.; Lindo, J. F.; Secor, W. E.; Vasquez, J.; Ault, S. K.; Eberhard, M. L., Eliminating lymphatic filariasis, onchocerciasis, and schistosomiasis from the americas: breaking a historical legacy of slavery. *PLoS Negl Trop Dis* **2007,** *1* (2), e71.
8. Douard, A.; Cornelis, F.; Malvy, D., Urinary schistosomiasis in France. *Int J Infect Dis* **2011,** *15* (7), e506-7.
9. Berry, A.; Mone, H.; Iriart, X.; Mouahid, G.; Aboo, O.; Boissier, J.; Fillaux, J.; Cassaing, S.; Debuisson, C.; Valentin, A.; Mitta, G.; Theron, A.; Magnaval, J. F., Schistosomiasis haematobium, Corsica, France. *Emerg Infect Dis* **2014,** *20* (9), 1595-7.
10. Fuller, G. K.; Lemma, A.; Haile, T., Schistosomiasis in Omo National Park of southwest Ethiopia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1979,** *28* (3), 526-30.
11. Kjetland, E. F.; Hegertun, I. E.; Baay, M. F.; Onsrud, M.; Ndhlovu, P. D.; Taylor, M., Genital schistosomiasis and its unacknowledged role on HIV transmission in the STD intervention studies. *Int J STD AIDS* **2014,** *25* (10), 705-15.
12. Chu, T.; Liao, C.; Huang, Y.; Chang, Y.; Costa, A.; Ji, D.; Nara, T.; Tsubouchi, A.; Chang, P. W.; Chiu, W.; Fan, C., Prevalence of Schistosoma intercalatum and S. haematobium Infection among Primary Schoolchildren in Capital Areas of Democratic Republic Of Sao Tome and Principe, West Africa. *Iran J Parasitol* **2012,** *7* (1), 67-72.
13. Dufillot, D.; Duong, T. H.; Koko, J.; Eko Eni, L.; Kombila, M., [Prevalence of Schistosoma intercalatum intestinal bilharziasis in children hospitalized the urban area of Gabon]. *Arch Pediatr* **1995,** *2* (10), 1023-4.
14. World Health Organization. *Weekly Epidemiol Rec 171* **1989,** *64*.
15. Minai, M.; Hosaka, Y.; Ohta, N., Historical view of schistosomiasis japonica in Japan: implementation and evaluation of disease-control strategies in Yamanashi Prefecture. *Parasitology international* **2003,** *52* (4), 321-6.
16. Hotez, P. J.; Zheng, F.; Long-qi, X.; Ming-gang, C.; Shu-hua, X.; Shu-xian, L.; Blair, D.; McManus, D. P.; Davis, G. M., Emerging and reemerging helminthiases and the public health of China. *Emerging infectious diseases* **1997,** *3* (3), 303-10.
17. Kongklieng, A.; Kaewkong, W.; Intapan, P. M.; Sanpool, O.; Janwan, P.; Thanchomnang, T.; Lulitanond, V.; Sri-Aroon, P.; Limpanont, Y.; Maleewong, W., Molecular differentiation of Schistosoma japonicum and Schistosoma mekongi by real-time PCR with high resolution melting analysis. *Korean J Parasitol* **2013,** *51* (6), 651-6.
18. Ruffer, M. A., Note on the Presence of "Bilharzia Haematobia" in Egyptian Mummies of the Twentieth Dynasty [1250-1000 B.C.]. *Br Med J* **1910,** *1* (2557), 16.
19. Nunn, J. F.; Tapp, E., Tropical diseases in ancient Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2000,** *94* (2), 147-53.
20. Renoult, A. J., Notice sur l'he´maturie qu'e´prouvent les Europe´ens dans la haute Egypte et la Nubie. *J. Gen. Med. Chir. Pharm* **1808,** *17*, 366-370.
21. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
22. Bilharz, T.; von Siebold, C. T., Ein Beitrag zur Helminhographia humana, aus brieflichen Mitteilungen des Dr. Bilharz in Cairo, nenst Bermerkungen von Prof. C. Th. von Siebold in Breslau. *Z. Wiss. Zool.* **1852,** *4*, 53-76.
23. Bilharz, T., Fernere mittheilungen u¨ber Distomun haematobium. *Z. Wiss. Zool.* **1853,** *4*, 454-456.
24. Kean, B. H.; Mott, K. E.; Russell, A. J., Tropical medicine and parasitology: classic investigations. *Cornell University Press, Ithaca, NY* **1978**.
25. Griesinger, W., Klinische und anatomische Beobachtungen uber die Krankheiten von Aegypten. *Arch Physiol Heilk* **1854,** *13*, 528-575.
26. Leiper, R. T., Researches on Egyptian Bilharziosis. 1918.
27. Manson, P., Report of a Case of Bilharzia from the West Indies. *British medical journal* **1902,** *2* (2190), 1894-5.

28. Sambon, L. W.; J., New or little known African entozoa. *Med Hyg 117* **1907,** *10*.
29. Piraja de Silva, M. A., Contribucao para o estudo da schistosomiasena Bahia. *Brazil Med* **1908,** *2* 281-283.
30. Majima, T., A strange case of liver cirrhosis caused by parasitic ova. *Tokyo Igakkai Zasshi* **1888,** *2*, 898-901.
31. Katsurada, F., The etiology of a parasitic disease. *Iji Shimbun* **1904,** *669*, 1325-1332.
32. Catto, J., Schistosoma Cattoi, A New Blood Fluke of Man. *British medical journal* **1905,** *1* (2297), 11-26.2.
33. Kawanishi, K., A report on a study of the "Katayama disease" in Higo-No-Kuni. *Tokyo Ig Za* **1904,** *18*, 31-48.
34. Fujinami, K.; Nakamura, H., Katayama disease in Hiroshima prefecture: route of infection, development of the worm in the host and animals in Katayama disease in Hiroshima prefecture (Japanese blood sucking worm disease-schistosomiasis japonica). . *Kyoto Ig Za* **1909,** *6*, 224-252.
35. Miyagawa, Y., Uber den Wanderungsweg des Schistosomum japonicum von der Haut bis zum Pfortadersystem und uber die Korperkonstitution der jungsten Wurmer zur Zeit der Hautinvasion. *Zentralbl Bakteriol Parasit Lnfekt* **1912,** *66*, 406-417.
36. Miyairi, K.; Suzuki, M., Der Zwischenwirt der Schistosoma japonicum Katsurada. *Mitt Med Fakultat Kaiserlichen Univ Kyushu* **1914,** *1* 187-197.
37. Kierman, F. A., The blood fluke that saved Formosa. *Harper Magazine* **1959**, 45-47.
38. Hotez, P., Forgotten People, Forgotten Diseases: The Neglected Tropical Diseases and their Impact on Global Health and Development. **2013**.
39. Foster, W. D., A history of parasitology. *Livingstone, Edinburgh, United Kingdom.* **1965**.
40. Wilson, R. A., The saga of schistosome migration and attrition. *Parasitology* **2009,** *136* (12), 1581-92.
41. Vermund, S. H.; Bradley, D. J.; Ruiz-Tiben, E., Survival of Schistosoma mansoni in the human host: estimates from a community-based prospective study in Puerto Rico. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1983,** *32* (5), 1040-8.
42. You, H.; Stephenson, R. J.; Gobert, G. N.; McManus, D. P., Revisiting glucose uptake and metabolism in schistosomes: new molecular insights for improved schistosomiasis therapies. *Front Genet* **2014,** *5*, 176.
43. Chappell, C. L.; Kalter, D. C.; Dresden, M. H., The hypersensitivity response to the adult worm proteinase, SMw32, in Schistosoma mansoni infected mice. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1988,** *39* (5), 463-8.
44. Kruger, F. J.; Hamilton-Attwell, V. L., The morphology of a sensory receptor in the nippled tubercles of Schistosoma mattheei. *Onderstepoort J Vet Res* **1985,** *52* (2), 111-2.
45. McManus, D. P.; Loukas, A., Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev* **2008,** *21* (1), 225-42.
46. Ruppel, A.; Chlichlia, K.; Bahgat, M., Invasion by schistosome cercariae: neglected aspects in Schistosoma japonicum. *Trends in parasitology* **2004,** *20* (9), 397-400.
47. Cohen, F. E.; Gregoret, L. M.; Amiri, P.; Aldape, K.; Railey, J.; McKerrow, J. H., Arresting tissue invasion of a parasite by protease inhibitors chosen with the aid of computer modeling. *Biochemistry* **1991,** *30* (47), 11221-9.
48. Jenkins, S. J.; Hewitson, J. P.; Jenkins, G. R.; Mountford, A. P., Modulation of the host's immune response by schistosome larvae. *Parasite Immunol* **2005,** *27* (10-11), 385-93.
49. Cai, P.; Gobert, G. N.; You, H.; McManus, D. P., The Tao survivorship of schistosomes: implications for schistosomiasis control. *Int J Parasitol* **2016**.
50. Sepulveda, J.; Tremblay, J. M.; DeGnore, J. P.; Skelly, P. J.; Shoemaker, C. B., Schistosoma mansoni host-exposed surface antigens characterized by sera and recombinant antibodies from schistosomiasis-resistant rats. *Int J Parasitol* **2010,** *40* (12), 1407-17.
51. Collins, J. J.; Wendt, G. R.; Iyer, H.; Newmark, P. A., Stem cell progeny contribute to the schistosome host-parasite interface. *Elife* **2016,** *5*.
52. Gendrel, D.; Kombila, M.; Beaudoin-Leblevec, G.; Richard-Lenoble, D., Nontyphoidal salmonellal septicemia in Gabonese children infected with Schistosoma intercalatum. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1994,** *18* (1), 103-5.
53. Webster, J. P.; Gower, C. M.; Blair, L., Do hosts and parasites coevolve? Empirical support from the Schistosoma system. *Am Nat* **2004,** *164 Suppl 5*, S33-51.
54. Chiarella, J. M.; Goldberg, A. C.; Abel, L.; Carvalho, E. M.; Kalil, J.; Dessein, A., Absence of

linkage between MHC and a gene involved in susceptibility to human schistosomiasis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]* **1998,** *31* (5), 665-70.
55. Dessein, A. J.; Hillaire, D.; Elwali, N. E.; Marquet, S.; Mohamed-Ali, Q.; Mirghani, A.; Henri, S.; Abdelhameed, A. A.; Saeed, O. K.; Magzoub, M. M.; Abel, L., Severe hepatic fibrosis in Schistosoma mansoni infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. *American journal of human genetics* **1999,** *65* (3), 709-21.
56. Karanja, D. M.; Boyer, A. E.; Strand, M.; Colley, D. G.; Nahlen, B. L.; Ouma, J. H.; Secor, W. E., Studies on schistosomiasis in western Kenya: II. Efficacy of praziquantel for treatment of schistosomiasis in persons coinfected with human immunodeficiency virus-1. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (2), 307-11.
57. Warren, K. S.; Ser, A., The pathology of schistosome infections. *Helminth Abstr* **1973,** *42* 591-633.
58. King, C. L.; Xianli, J.; Malhotra, I.; Liu, S.; Mahmoud, A. A.; Oettgen, H. C., Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with Schistosoma mansoni. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1997,** *158* (1), 294-300.
59. Pearce, E. J.; Caspar, P.; Grzych, J. M.; Lewis, F. A.; Sher, A., Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, Schistosoma mansoni. *The Journal of experimental medicine* **1991,** *173* (1), 159-66.
60. Curry, A. J.; Else, K. J.; Jones, F.; Bancroft, A.; Grencis, R. K.; Dunne, D. W., Evidence that cytokine-mediated immune interactions induced by Schistosoma mansoni alter disease outcome in mice concurrently infected with Trichuris muris. *The Journal of experimental medicine* **1995,** *181* (2), 769-74.
61. Haseeb, M. A.; Shirazian, D. J.; Preis, J., Elevated serum levels of TNF-alpha, sTNF-RI and sTNF-RII in murine schistosomiasis correlate with schistosome oviposition and circumoval granuloma formation. *Cytokine* **2001,** *15* (5), 266-9.
62. Wynn, T. A., Development of an antipathology vaccine for schistosomiasis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1996,** *797*, 191-5.
63. Secor, W. E.; del Corral, H.; dos Reis, M. G.; Ramos, E. A.; Zimon, A. E.; Matos, E. P.; Reis, E. A.; do Carmo, T. M.; Hirayama, K.; David, R. A.; David, J. R.; Harn, D. A., Association of hepatosplenic schistosomiasis with HLA-DQB1*0201. *The Journal of infectious diseases* **1996,** *174* (5), 1131-5.
64. Bickle, Q. D.; Andrews, B. J.; Doenhoff, M. J.; Ford, M. J.; Taylor, M. G., Resistance against Schistosoma mansoni induced by highly irradiated infections: studies on species specificity of immunization and attempts to transfer resistance. *Parasitology* **1985,** *90 ( Pt 2)*, 301-12.
65. Mangold, B. L.; Dean, D. A., The role of IgG antibodies from irradiated cercaria-immunized rabbits in the passive transfer of immunity to Schistosoma mansoni-infected mice. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *47* (6), 821-9.
66. Dessein, A.; Kouriba, B.; Eboumbou, C.; Dessein, H.; Argiro, L.; Marquet, S.; Elwali, N.-E. M. A.; Rodrigues, V.; Li, Y.; Doumbo, O.; Chevillard, C., Interleukin-13 in the skin and interferon-gamma in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. *Immunological reviews* **2004,** *201*, 180-90.
67. Gryseels, B.; Polman, K.; Clerinx, J.; Kestens, L., Human schistosomiasis. *Lancet* **2006,** *368* (9541), 1106-18.
68. Acosta, L. P.; McManus, D. P.; Aligui, G. D. L.; Olveda, R. M.; Tiu, W. U., Antigen-specific antibody isotype patterns to schistosoma japonicum recombinant and native antigens in a defined population in Leyte, the Philippines. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2004,** *70* (5), 549-55.
69. Siddiqui, A. A.; Siddiqui, B. A.; Ganley-Leal, L., Schistosomiasis vaccines. *Hum Vaccin* **2011,** *7* (11), 1192-7.
70. El Ridi, R.; Tallima, H.; Selim, S.; Donnelly, S.; Cotton, S.; Gonzales Santana, B.; Dalton, J. P., Cysteine peptidases as schistosomiasis vaccines with inbuilt adjuvanticity. *PLoS One* **2014,** *9* (1), e85401.
71. Kojima, S.; Nara, T.; Tada, S.; Tsuji, M., A vaccine trial for controlling reservoir livestock against schistosomiasis japonica. *Proceedings of the 9th International Congress of Parasitology Bologna* **1998**, 489-494.
72. Hotez, P. J.; Bethony, J. M.; Diemert, D. J.; Pearson, M.; Loukas, A., Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis. *Nat Rev Microbiol* **2010,** *8* (11), 814-

26.
73. Acosta, L. P.; Aligui, G. D. L.; Tiu, W. U.; McManus, D. P.; Olveda, R. M., Immune correlate study on human Schistosoma japonicum in a well-defined population in Leyte, Philippines: I. Assessment of 'resistance' versus 'susceptibility' to S. japonicum infection. *Acta tropica* **2002,** *84* (2), 127-36.
74. Acosta, L. P.; Waine, G.; Aligui, G. D. L.; Tiu, W. U.; Olveda, R. M.; McManus, D. P., Immune correlate study on human Schistosoma japonicum in a well-defined population in Leyte, Philippines: II. Cellular immune responses to S. japonicum recombinant and native antigens. *Acta tropica* **2002,** *84* (2), 137-49.
75. Kajihara, N.; Hirayama, K., The War against a Regional Disease in Japan A History of the Eradication of Schistosomiasis japonica. *Trop Med Health* **2011,** *39* (1 Suppl 1), 3-44.
76. McGarvey, S. T.; Aligui, G.; Daniel, B. L.; Peters, P.; Olveda, R.; Olds, G. R., Child growth and schistosomiasis japonica in northeastern Leyte, the Philippines: cross-sectional results. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *46* (5), 571-81.
77. Stephenson, L. S.; Latham, M. C.; Kurz, K. M.; Kinoti, S. N., Single dose metrifonate or praziquantel treatment in Kenyan children. II. Effects on growth in relation to Schistosoma haematobium and hookworm egg counts. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1989,** *41* (4), 445-53.
78. Santos, J.; Gouveia, M. J.; Vale, N.; Delgado Mde, L.; Goncalves, A.; da Silva, J. M.; Oliveira, C.; Xavier, P.; Gomes, P.; Santos, L. L.; Lopes, C.; Barros, A.; Rinaldi, G.; Brindley, P. J.; da Costa, J. M.; Sousa, M.; Botelho, M. C., Urinary estrogen metabolites and self-reported infertility in women infected with Schistosoma haematobium. *PLoS One* **2014,** *9* (5), e96774.
79. Hodder, S. L.; Mahmoud, A. A.; Sorenson, K.; Weinert, D. M.; Stein, R. L.; Ouma, J. H.; Koech, D.; King, C. H., Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in Schistosoma haematobium infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2000,** *63* (3-4), 133-8.
80. Scrimgeour, E. M.; Gajdusek, D. C., Involvement of the central nervous system in Schistosoma mansoni and S. haematobium infection. A review. *Brain : a journal of neurology* **1985,** *108 ( Pt 4)*, 1023-38.
81. van Dam, G. J.; Wichers, J. H.; Ferreira, T. M. F.; Ghati, D.; van Amerongen, A.; Deelder, A. M., Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen. *Journal of clinical microbiology* **2004,** *42* (12), 5458-61.
82. van Dam, G. J.; de Dood, C. J.; Lewis, M.; Deelder, A. M.; van Lieshout, L.; Tanke, H. J.; van Rooyen, L. H.; Corstjens, P. L., A robust dry reagent lateral flow assay for diagnosis of active schistosomiasis by detection of Schistosoma circulating anodic antigen. *Exp Parasitol* **2013,** *135* (2), 274-82.
83. Gundersen, S. G.; Ravn, J.; Haagensen, I., Early detection of circulating anodic antigen (CAA) in a case of acute schistosomiasis mansoni with Katayama fever. *Scand J Infect Dis* **1992,** *24* (4), 549-52.
84. Coulibaly, J. T.; N'Gbesso, Y. K.; Knopp, S.; N'Guessan, N. A.; Silue, K. D.; van Dam, G. J.; N'Goran, E. K.; Utzinger, J., Accuracy of urine circulating cathodic antigen test for the diagnosis of Schistosoma mansoni in preschool-aged children before and after treatment. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (3), e2109.
85. Coulibaly, J. T.; Knopp, S.; N'Guessan, N. A.; Silue, K. D.; Furst, T.; Lohourignon, L. K.; Brou, J. K.; N'Gbesso, Y. K.; Vounatsou, P.; N'Goran, E. K.; Utzinger, J., Accuracy of urine circulating cathodic antigen (CCA) test for Schistosoma mansoni diagnosis in different settings of Cote d'Ivoire. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (11), e1384.
86. Schunk, M.; Kebede Mekonnen, S.; Wondafrash, B.; Mengele, C.; Fleischmann, E.; Herbinger, K. H.; Verweij, J. J.; Geldmacher, C.; Bretzel, G.; Loscher, T.; Zeynudin, A., Use of Occult Blood Detection Cards for Real-Time PCR-Based Diagnosis of Schistosoma Mansoni Infection. *PLoS One* **2015,** *10* (9), e0137730.
87. Sady, H.; Al-Mekhlafi, H. M.; Ngui, R.; Atroosh, W. M.; Al-Delaimy, A. K.; Nasr, N. A.; Dawaki, S.; Abdulsalam, A. M.; Ithoi, I.; Lim, Y. A.; Chua, K. H.; Surin, J., Detection of Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium by Real-Time PCR with High Resolution Melting Analysis. *Int J Mol Sci* **2015,** *16* (7), 16085-103.
88. Meurs, L.; Brienen, E.; Mbow, M.; Ochola, E. A.; Mboup, S.; Karanja, D. M.; Secor, W. E.; Polman, K.; van Lieshout, L., Is PCR the Next Reference Standard for the Diagnosis of Schistosoma in Stool? A Comparison with Microscopy in Senegal and Kenya. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (7), e0003959.

89. Jones, M. E.; Mitchell, R. G.; Leen, C. L., Long seronegative window in schistosoma infection. *Lancet* **1992,** *340* (8834-8835), 1549-50.
90. Kinkel, H. F.; Dittrich, S.; Baumer, B.; Weitzel, T., Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol* **2012,** *19* (6), 948-53.
91. Rabello, A. L.; Garcia, M. M.; Pinto da Silva, R. A.; Rocha, R. S.; Katz, N., Humoral immune responses in patients with acute Schistosoma mansoni infection who were followed up for two years after treatment. *Clin Infect Dis* **1997,** *24* (3), 304-8.
92. Hatz, C.; Jenkins, J. M.; Morrow, R. H.; Tanner, M., Ultrasound in schistosomiasis--a critical look at methodological issues and potential applications. *Acta tropica* **1992,** *51* (1), 89-97.
93. Jaureguiberry, S.; Paris, L.; Caumes, E., Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect* **2010,** *16* (3), 225-31.
94. Harries, A. D.; Cook, G. C., Acute schistosomiasis (Katayama fever): clinical deterioration after chemotherapy. *J Infect* **1987,** *14* (2), 159-61.
95. Grandiere-Perez, L.; Ansart, S.; Paris, L.; Faussart, A.; Jaureguiberry, S.; Grivois, J. P.; Klement, E.; Bricaire, F.; Danis, M.; Caumes, E., Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of Schistosoma haematobium schistosomiasis in 18 travelers. *Am J Trop Med Hyg* **2006,** *74* (5), 814-8.
96. Utzinger, J.; N'Goran, E. K.; N'Dri, A.; Lengeler, C.; Tanner, M., Efficacy of praziquantel against Schistosoma mansoni with particular consideration for intensity of infection. *Trop Med Int Health* **2000,** *5* (11), 771-8.
97. Kramer, C. V.; Zhang, F.; Sinclair, D.; Olliaro, P. L., Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev* **2014,** *8*, CD000053.
98. Danso-Appiah, A.; Utzinger, J.; Liu, J.; Olliaro, P., Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev* **2008,** (3), CD000053.
99. Greenberg, R. M., Are Ca2+ channels targets of praziquantel action? *International journal for parasitology* **2005,** *35* (1), 1-9.
100. Homeida, M. A.; el Tom, I.; Nash, T.; Bennett, J. L., Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by Schistosoma mansoni. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1991,** *45* (3), 360-5.
101. Brindley, P. J.; Sher, A., The chemotherapeutic effect of praziquantel against Schistosoma mansoni is dependent on host antibody response. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **1987,** *139* (1), 215-20.
102. Lucey, D. R.; Maguire, J. H., Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am* **1993,** *7* (3), 635-53.
103. Silva, L. C.; Maciel, P. E.; Ribas, J. G.; Souza-Pereira, S. R.; Antunes, C. M.; Lambertucci, J. R., Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* **2004,** *39* (11), 1618-24.
104. Ferrari, T. C.; Moreira, P. R.; Cunha, A. S., Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to Schistosoma mansoni and its treatment. *Acta Trop* **2008,** *108* (2-3), 89-97.
105. Molyneux, D. H.; Hotez, P. J.; Fenwick, A., "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med* **2005,** *2* (11), e336.
106. Hotez, P. J.; Molyneux, D. H.; Fenwick, A.; Ottesen, E.; Ehrlich Sachs, S.; Sachs, J. D., Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med* **2006,** *3* (5), e102.
107. Silva, I. M.; Thiengo, R.; Conceicao, M. J.; Rey, L.; Lenzi, H. L.; Pereira Filho, E.; Ribeiro, P. C., Therapeutic failure of praziquantel in the treatment of Schistosoma haematobium infection in Brazilians returning from Africa. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2005,** *100* (4), 445-9.
108. Wang, W.; Dai, J. R.; Li, H. J.; Shen, X. H.; Liang, Y. S., Is there reduced susceptibility to praziquantel in Schistosoma japonicum? Evidence from China. *Parasitology* **2010,** *137* (13), 1905-12.
109. Melman, S. D.; Steinauer, M. L.; Cunningham, C.; Kubatko, L. S.; Mwangi, I. N.; Wynn, N. B.; Mutuku, M. W.; Karanja, D. M.; Colley, D. G.; Black, C. L.; Secor, W. E.; Mkoji, G. M.; Loker, E. S., Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of Schistosoma mansoni. *PLoS Negl Trop Dis* **2009,** *3* (8), e504.
110. King, C. H.; Lombardi, G.; Lombardi, C.; Greenblatt, R.; Hodder, S.; Kinyanjui, H.; Ouma, J.; Odiambo, O.; Bryan, P. J.; Muruka, J., Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. II. Metrifonate vs. praziquantel in control of infection-associated morbidity. *The*

*American journal of tropical medicine and hygiene* **1990,** *42* (6), 587-95.
111. Utzinger, J.; Chollet, J.; You, J.; Mei, J.; Tanner, M.; Xiao, S., Effect of combined treatment with praziquantel and artemether on Schistosoma japonicum and Schistosoma mansoni in experimentally infected animals. *Acta tropica* **2001,** *80* (1), 9-18.
112. Ngoran, E. K.; Utzinger, J., Randomized, double blind placebo controlled trial of oral artemether for the prevention of patent S hematobium infections *AmJ Trop Med Hyg* **2003**, 24-32.
113. Engels, D.; Chitsulo, L.; Montresor, A.; Savioli, L., The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta tropica* **2002,** *82* (2), 139-46.
114. Jordan, P., Schistosomiasis--research to control. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1977,** *26* (5 Pt 1), 877-86.
115. Liu, R.; Dong, H. F.; Jiang, M. S., What is the role of health education in the integrated strategy to control transmission of Schistosoma japonicum in China? *Parasitol Res* **2012,** *110* (5), 2081-2.
116. Wang, L. D.; Chen, H. G.; Guo, J. G.; Zeng, X. J.; Hong, X. L.; Xiong, J. J.; Wu, X. H.; Wang, X. H.; Wang, L. Y.; Xia, G.; Hao, Y.; Chin, D. P.; Zhou, X. N., A strategy to control transmission of Schistosoma japonicum in China. *N Engl J Med* **2009,** *360* (2), 121-8.
117. Cleland, C. R.; Tukahebwa, E. M.; Fenwick, A.; Blair, L., Mass drug administration with praziquantel reduces the prevalence of Schistosoma mansoni and improves liver morbidity in untreated preschool children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2014,** *108* (9), 575-81.
118. Chaula, S. A.; Tarimo, D. S., Impact of praziquantel mass drug administration campaign on prevalence and intensity of Schistosoma haemamtobium among school children in Bahi district, Tanzania. *Tanzan J Health Res* **2014,** *16* (1), 1-8.
119. Unrau, G. O., Individual household water supplies as a control measure against Schistosoma mansoni. A study in rural St Lucia. *Bulletin of the World Health Organization* **1975,** *52* (1), 1-8.
120. Jobin, W. R.; Brown, R. A.; Vélez, S. P.; Ferguson, F. F., Biological control of Biomphalaria glabrata in major reservoirs of Puerto Rico. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1977,** *26* (5 Pt 1), 1018-24.
121. Olveda, R. M.; Daniel, B. L.; Ramirez, B. D.; Aligui, G. D.; Acosta, L. P.; Fevidal, P.; Tiu, E.; de Veyra, F.; Peters, P. A.; Romulo, R.; Domingo, E.; Wiest, P. M.; Olds, G. R., Schistosomiasis japonica in the Philippines: the long-term impact of population-based chemotherapy on infection, transmission, and morbidity. *The Journal of infectious diseases* **1996,** *174* (1), 163-72.
122. Herwaldt, B. L.; Tao, L. F.; van Pelt, W.; Tsang, V. C.; Bruce, J. I., Persistence of Schistosoma haematobium infection despite multiple courses of therapy with praziquantel. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1995,** *20* (2), 309-15.
123. Pearce, E. J., Progress towards a vaccine for schistosomiasis. *Acta tropica* **2003,** *86* (2-3), 309-13.
124. Bergquist, R.; Al-Sherbiny, M.; Barakat, R.; Olds, R., Blueprint for schistosomiasis vaccine development. *Acta tropica* **2002,** *82* (2), 183-92.
125. Capron, A.; Capron, M.; Dombrowicz, D.; Riveau, G., Vaccine strategies against schistosomiasis: from concepts to clinical trials. *International archives of allergy and immunology* **2001,** *124* (1-3), 9-15.
126. Onkanga, I. O.; Mwinzi, P. N.; Muchiri, G.; Andiego, K.; Omedo, M.; Karanja, D. M.; Wiegand, R. E.; Secor, W. E.; Montgomery, S. P., Impact of two rounds of praziquantel mass drug administration on Schistosoma mansoni infection prevalence and intensity: a comparison between community wide treatment and school based treatment in western Kenya. *Int J Parasitol* **2016**.
127. Almeida, G. T.; Lage, R. C.; Anderson, L.; Venancio, T. M.; Nakaya, H. I.; Miyasato, P. A.; Rofatto, H. K.; Zerlotini, A.; Nakano, E.; Oliveira, G.; Verjovski-Almeida, S., Synergy of Omeprazole and Praziquantel In Vitro Treatment against Schistosoma mansoni Adult Worms. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (9), e0004086.
128. Buro, C.; Beckmann, S.; Oliveira, K. C.; Dissous, C.; Cailliau, K.; Marhofer, R. J.; Selzer, P. M.; Verjovski-Almeida, S.; Grevelding, C. G., Imatinib treatment causes substantial transcriptional changes in adult Schistosoma mansoni in vitro exhibiting pleiotropic effects. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (6), e2923.
129. Basra, A.; Mombo-Ngoma, G.; Melser, M. C.; Diop, D. A.; Wurbel, H.; Mackanga, J. R.; Furstenau, M.; Zoleko, R. M.; Adegnika, A. A.; Gonzalez, R.; Menendez, C.; Kremsner, P. G.; Ramharter, M., Efficacy of mefloquine intermittent preventive treatment in pregnancy against Schistosoma haematobium infection in Gabon: a nested randomized controlled assessor-blinded clinical trial. *Clin Infect Dis* **2013,** *56* (6), e68-75.

**Karl Theodor Ernst von Siebold, MD (1804-1885)**

Siebold fue un generalista, contribuyó en campos tan diversos como la taxonomía invertebrada, los ciclos de vida de los parásitos (*Schistosoma haematobium* en colaboración con Theodor Bilharz, *Fasciola hepática, Echinoccocus granulosus*) y en la fundación de la revista *Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie.*

## 34. *Clonorchis sinensis* (Looss 1907)

***Opisthorchis viverrini***

***Opisthorchis felineus***

### Introducción

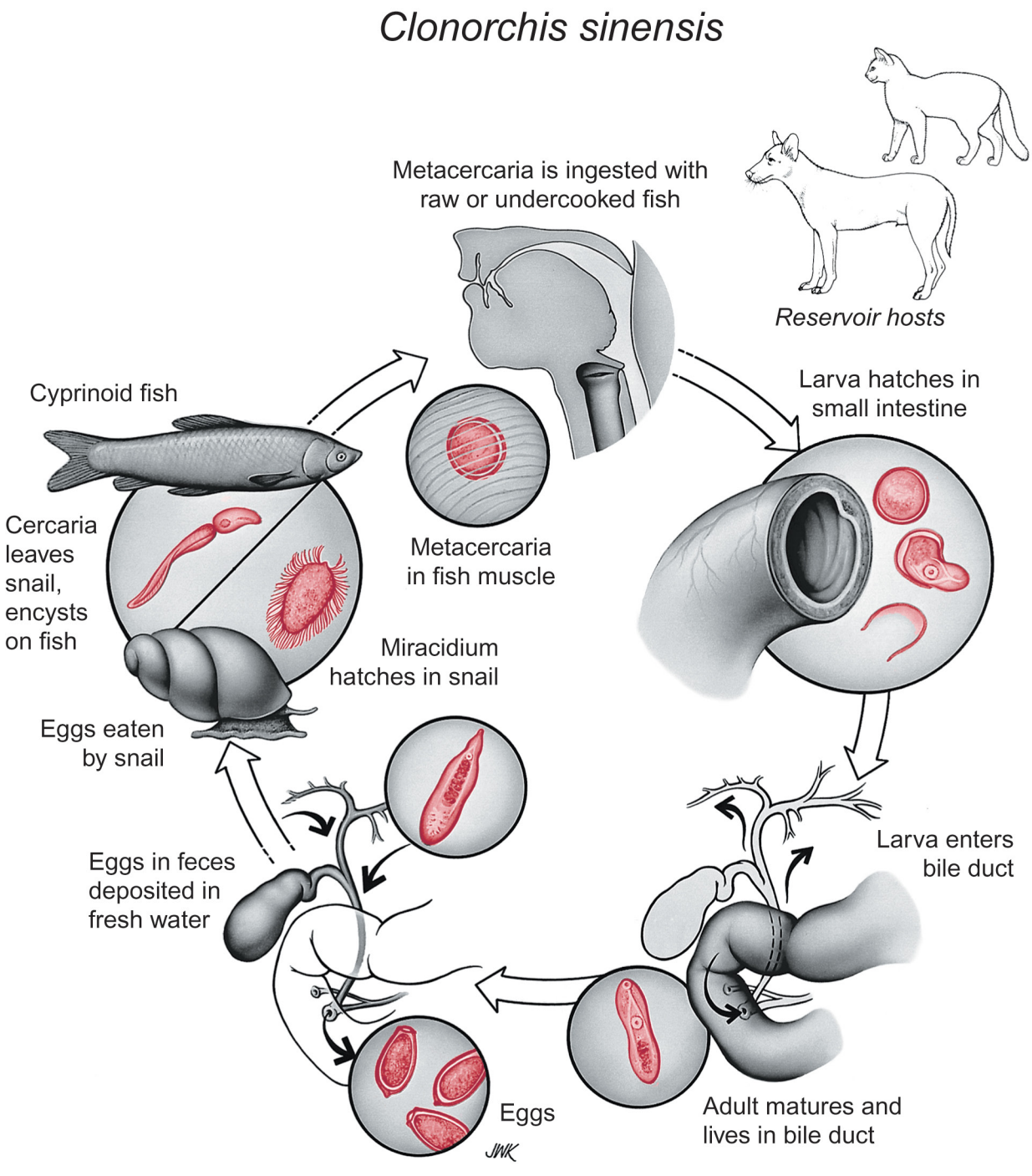
Existen tres trematodos importantes del hígado transmitidos por peces y que son de importancia para la salud humana; *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felineus*.[1] El *Clonorchis sinensis* es endémico principalmente en China y Corea (Norte y Sur), pero se encuentra en otras partes del sudeste asiático y se adquiere comiendo peces de agua dulce crudos o poco cocidos.[2] El *Opisthorchis viverrini* es endémico al norte de Tailandia, Vietnam, Camboya y Laos, donde también es una de las especies principales del trematodo del hígado, *O. felineus*, se puede encontrar en Siberia, pero recientemente se ha dado un nuevo foco en Italia.[1,3,6] La biología, la patogénesis y las enfermedades clínicas de las tres especies son similares, por lo que en la mayor parte de este capítulo *C. sinensis* se presentará como el organismo modelo para los trematodos hepáticos transmitidas por los peces que afectan a los seres humanos y en ocasiones las únicas diferencias entre *Opisthorchis viverrini* y *O. felineus* serán mencionados.

Figura 34.1. *Clonorchis sinensis* adulto. 19 mm x 3,5 mm.

*C. sinensis* tiene numerosos huéspedes de reservorio, incluyendo perros y gatos. Más de 25 millones de personas en el Lejano Oriente están infectadas con estas infecciones hepáticas transmitidas por peces, y algunos estiman que hasta un cuarto de los inmigrantes chinos a los Estados Unidos albergan estos trematodos.[2,7] Aproximadamente 10 millones de personas en el norte de Tailandia están infectadas Con *O. viverini* y 16 millones en la ex Unión Soviética con *O. felineus*.[8,9] Se ha identificado que estos trematodos hepáticos son potentes inductores de la carcinogénesis y las principales causas del cáncer de las vías biliares (colangiocarcinoma).[10,11]

### Información histórica

En 1875, James McConnell describió un trematodo adulto en un paciente que murió en un hospital en Calcuta, India, y Arthur Looss lo bautizó *C. sinensis* en 1907.[7,12] En 1887, Isao Ijima demostró que *C. sinensis* infecta animales, estableciendo el concepto de los huéspedes del reservorio para este parásito.[13] En 1910, Haraujiro Kobayashi identificó a los peces de agua dulce como los huéspedes ver-




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

tebrados intermedios.[14] En 1918, Masatomo Muto amplió estos estudios en Japón identificando a los caracoles del género *Bulimus* como el primer huésped intermedio. Se sabe que el género del caracol responsable de albergar las etapas intermedias de estos trematodos varía de región a región, con al menos ocho especies diferentes ya descritas para *C. sinensis*.[16]

## Ciclo de vida

La infección comienza cuando el huésped definitivo ingesta un pez o crustáceo crudo, en escabeche, salado, ahumado, congelado o poco cocido albergando la metacercaria (Fig. 34.2).[17,18] Existen múltiples especies de peces de agua dulce que pueden albergar este parásito y, a estos como trematodos hepáticos transmitidas por peces, se ha descubierto que los crustáceos de agua dulce, como el camarón, también pueden actuar como un huésped intermedio.[17] La fase larvaria ingerida se desenquista en el intestino delgado y se transforma en un trematodos inmaduro- Los trematodos entran entonces en el sistema biliar a través de la ampolla de Vater, migran hacia arriba del conducto biliar (Fig. 34.3), permaneciendo allí, creciendo hasta la edad adulta durante de varias semanas.[19] El método de viajar por los conductos biliares para alcanzar los sitios intrahepáticos en la vía biliar se contrasta con la migración del

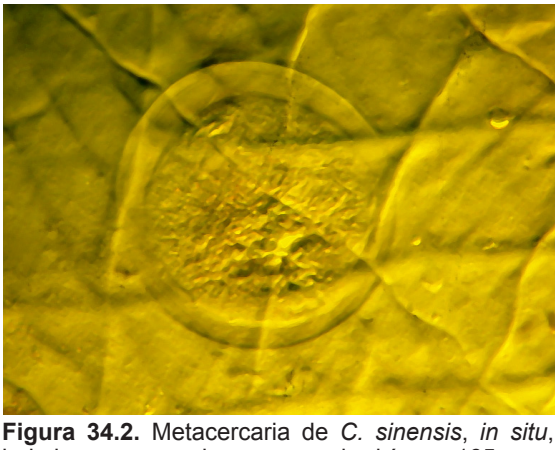


**Figura 34.2.** Metacercaria de *C. sinensis*, *in situ*, bajo las escamas de una carpa herbívora. 165 μm.

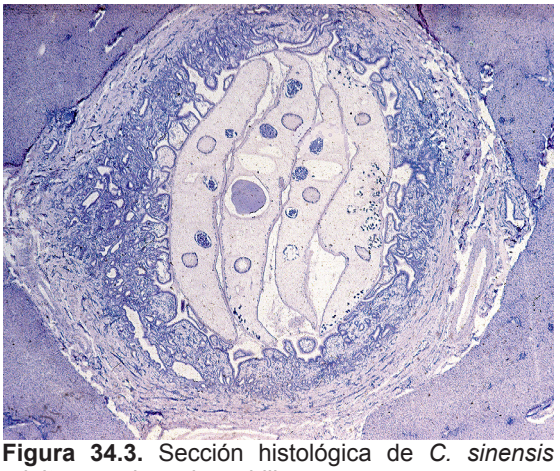


**Figura 34.3.** Sección histológica de *C. sinensis* adultos en el conducto biliar.

*Fasciola hepatica*, que penetra en la cápsula de Glisson y luego migra a través del parénquima hepático antes de terminar en los conductos biliares extrahepáticos.[19] El parásito maduro (Fig. 34.1) mide 20 mm por 3.5 mm y vive en el lumen del conducto biliar, alimentándose del epitelio. Cada parásito puede vivir hasta 26 años en el sistema biliar.[20] Dado que cada gusano tiene órganos reproductores tanto masculinos como femeninos, la autofertilización es la norma. Los gusanos por sí mismos son capaces de producir huevos sin necesidad de encontrar un compañero. La producción de huevos sigue a la autofecundación. Los huevos embrionados (Fig. 34.4) pasan del conducto biliar común al intestino delgado y se excretan con las heces. Estos huevos deben llegar al agua dulce para continuar el ciclo de vida. En las infecciones experimentales, los gusanos adultos produ-

**Figura 34.4**. Huevos de *C. sinensis*. 30 μm x 15 μm.

cen 1.000-4.000 huevos al día, y en la infección humana la producción de huevos es de unos 4.000 huevos por día por gusano.[21]

Los huevos son comidos por el caracol huésped intermedio, (en la mayor parte de Asia, *Parafossarulus spp.*), Estimulando el eclosión de la miracidium. Las miracidia luego penetran en la pared intestinal. Los tremátodos sufren un proceso de maduración asexual con el desarrollo del esporocisto, luego la fase redia, y después cercarias. Las cercarias emergen del caracol aproximadamente 95 días después.[18] La etapa cercarial es altamente motil, y cuando se encuentra con un huésped apropiado tal como un pez cyprinid, enquista bajo las escamas, transformandose en metacercaria. El proceso de enquistarse también puede ocurrir bajo el exoesqueleto de varios crustáceos de agua dulce (por ejemplo, cangrejos, cangrejos de río y camarones), completando el ciclo de vida.[17]

## Patogenia Celular y Molecular

Los gusanos adultos inducen reacciones inflamatorias eosinofílicas después de que se adhieren al conducto biliar y comienzan a alimentarse.[22,23] En la infección aguda, estos cambios pueden conducir a la pérdida de descamación del epitelio biliar, formación de criptas y metaplasia.[24,25] *C. sinensis* provoca la producción de anticuerpos IgE específicos en el suero y la bilis.[26] Las infecciones crónicas por clonorchis e opisthorchis provocan reacciones que resultan en la obstrucción intermitente del árbol biliar, así como la introducción de bacterias piógenas en los sitios de infección.[27] A través de este proceso, la infección crónica del trematodo del hígado puede resultar en recurrente colangitis ascendente y pancreatitis.[16,28,31] Con el tiempo, la presencia de estos trématodos transportados por los peces en el árbol biliar puede dar lugar a cambios metaplásticos escamosos que conducen al colangiocarcinoma.[32] Esto es particularmente cierto en las infecciones por *O. viverini* en Tailandia, que se puede asociar con un aumento de 15 veces en el riesgo de desarrollar esta forma inusual de cáncer. Un porcentaje mucho mayor de pacientes que murieron de colangiocarcinoma tenía una opistoquiasis coexistente que quienes murieron por otras causas.[25] La base molecular de la carcinogénesis inducida por helmintos ha sido revisada.[33]

## Enfermedad Clínica

Los síntomas observados en pacientes, tanto aguda como crónicamente infectados por estos tremátodos transportados por los peces se determinan principalmente por la inoculación de metacercarias y la carga de gusanos. En las infecciones agudas con pocas metacercarias, los pacientes suelen ser asintomáticos, mientras que los pacientes infectados con gran número de metacercarias pueden presentar dolor y sensibilidad abdominal en el cuadrante superior derecho, náuseas, diarrea y dolor de cabeza.[34] Las infecciones crónicas pesadas pueden dar lugar a hepatomegalia, dolores y eosinofilia.[16] Las infecciones graves pueden facilitar la captura de bacterias piógenas detrás de áreas de estrechamiento biliar intrahepático, causando colangitis ascendente recurrente y pancreatitis.[16,28,31] Las infecciones muy intensas pueden conducir a anorexia, caquexia y pérdida de peso con fosfatasa alcalina elevada pero con niveles normales de transaminasas hepáticas. Parece haber una preferencia anatómica para el lóbulo izquierdo del hígado que se ha explicado por pequeñas diferencias en la anatomía que causan que estos parásitos favorezcan esta porción del hígado.[7] El colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar) es una secuela de larga data debido a fibrosis crónica e infección. Tiene una alta mortalidad en Asia.

## Diagnóstico

Cuatro semanas después de la infección inicial, los óvulos de estos trématodos transportados por los peces comienzan a liberarse en las heces humanas, por lo que el examen microscópico de una muestra concentrada de heces es la prueba maestra definitiva.[7] En infecciones ligeras los huevos pueden ser detectables en muestras concentradas. Durante los períodos de obstrucción biliar, cuando los pacientes pueden presentarse para el cuidado, pueden ser que los huevos no sean detectados en las heces.[35] Los trématodos pueden ser detectados por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). También se puede observar la presencia de trématodos en el tracto biliar mediante ultrasonido, TC, RM y colangiografía.[36,40] Existen diversas pruebas serológicas, incluyendo Western blot y ELISA, pero no se puede distinguir entre infección actual y pasada, y pueden hacerse reacciones cruzadas con otras infecciones parasitarias.[41,42] Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) tales como las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) para mejorar la sensibilidad de la detección de huevos en las heces, pero no se utilizan rutinariamente en las clínicas donde se observa la mayoría de estos casos.[43,46]

## Tratamiento

El praziquantel es el fármaco de elección para el tratamiento de *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverini* y *O. felineus*.[47] El albendazol también es eficaz para *Clonorchis sinensis*, pero sólo muestra una eficacia modesta para el tratamiento de *Opisthorchis viverini* y *O. felineus.*[48,49]

## Prevención y control

La ingestión de pescado o crustáceos de agua dulce contaminados crudos, mal cocinados, en escabeche, congelados, salados, ahumados o secos es la fuente de infección con *Clonorchis sinensis* y sus parientes cercanos. En muchas partes de Asia es una práctica común triturar pescado que contiene metacercariae en una pasta junto con especias y condimentos para producir un plato aproximadamente equivalente al ceviche. Este brebaje es una fuente principal de infección de la enfermedad del hígado. Cocinar a fondo los peces y crustáceos contaminados es la manera más eficaz de eliminar el parásito de manera individual.[16] Al menos una forma de carcinoma biliar puede prevenirse por cambios en los hábitos alimenticios. Las preferencias culinarias centenarias en la mayoría de las áreas endémicas no permiten esta posibilidad y en algunas áreas la ingestión de pescado crudo tiene papeles importantes en la tradición cultural, y los contextos religiosos.[7] También existe un antiguo mito que las especias calientes y el consumo de alcohol junto con el pescado crudo es protector, pero no hay evidencia que apoye esta creencia.

El advenimiento de la acuicultura a gran escala de la carpa herbívora y los peces relacionados en áreas donde la contaminación fecal de los estanques de los huéspedes infectados se produce de forma regular, da lugar al establecimiento de la infección en la población de peces.[16,31] El control de estos parásitos en los reservorios animales es difícil en el mejor de los casos. El sulfato de amonio mata los huevos de clonorchis, por lo que se recomienda como tratamiento cuando las heces humanas se destinan para usarse como fertilizantes.

Los molusquicidas, por sí solos, no han sido utilizados con éxito para erradicar los caracoles como huéspedes intermedios, y hay preocupaciones sobre el impacto de su uso en el medio ambiente.[50] En combinación con el drenaje regular de estanques, han sido moderadamente eficaces para controlar la infección en peces. Mientras se están probando y estu-

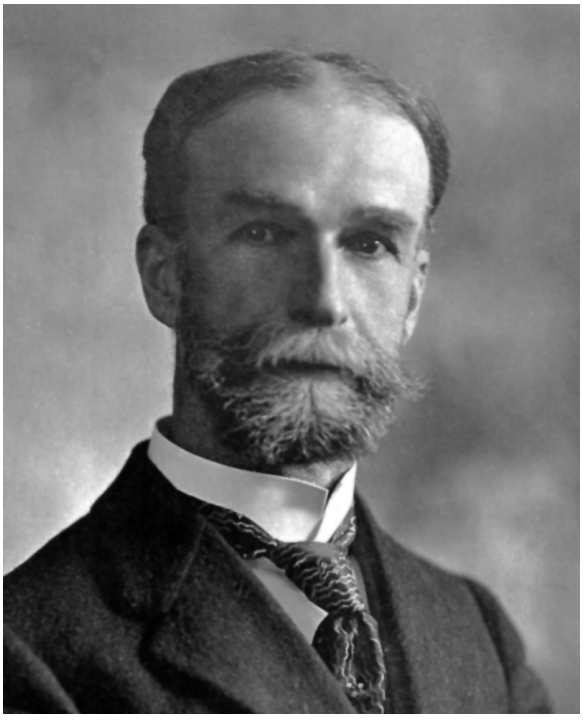
diando las vacunas humanas, también se está estudiando y probando una estrategia de vacunación dirigida a los peces de agua dulce.[51]

## References


1. Petney, T. N.; Andrews, R. H.; Saijuntha, W.; Wenz-Mucke, A.; Sithithaworn, P., The zoonotic, fish-borne liver flukes Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus and Opisthorchis viverrini. *Int J Parasitol* **2013,** *43* (12-13), 1031-46.
2. Stauffer, W. M.; Sellman, J. S.; Walker, P. F., Biliary liver flukes (Opisthorchiasis and Clonorchiasis) in immigrants in the United States: often subtle and diagnosed years after arrival. *Journal of travel medicine* **2004,** *11* (3), 157-9.
3. Sripa, B.; Kaewkes, S.; Intapan, P. M.; Maleewong, W.; Brindley, P. J., Food-borne trematodiases in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. *Adv Parasitol* **2010,** *72*, 305-50.
4. Kruthong, S.; Lerdverasirikul, P.; R., Opisthorchis viverini infection in rural communities in northeast Thailand. *Trans Med Hyg* **1987,** *81*, 1-414.
5. Giboda, M.; Ditrich, O.; Scholz, T.; Viengsay, T.; Bouaphanh, S., Human Opisthorchis and Haplorchis infections in Laos. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1991,** *85* (4), 538-40.
6. Wunderink, H. F.; Rozemeijer, W.; Wever, P. C.; Verweij, J. J.; van Lieshout, L., Foodborne trematodiasis and Opisthorchis felineus acquired in Italy. *Emerg Infect Dis* **2014,** *20* (1), 154-5.
7. Qian, M. B.; Utzinger, J.; Keiser, J.; Zhou, X. N., Clonorchiasis. *Lancet* **2015**.
8. Schwartz, D. A., Cholangiocarcinoma associated with liver fluke infection: a preventable source of morbidity in Asian immigrants. *The American journal of gastroenterology* **1986,** *81* (1), 76-9.
9. WHO, Control of food-borne trematode infections: Report of a WHO study group. *Report Series No 849 Organization* **1995**.
10. Sithithaworn, P.; Yongvanit, P.; Duenngai, K.; Kiatsopit, N.; Pairojkul, C., Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **2014,** *21* (5), 301-8.
11. Sripa, B.; Brindley, P. J.; Mulvenna, J.; Laha, T.; Smout, M. J.; Mairiang, E.; Bethony, J. M.; Loukas, A., The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini--multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol* **2012,** *28* (10), 395-407.
12. McConnell, J. F. P., Anatomy and pathological relations of a new species of liver fluke. *Lancet* **1875,** *2* 271-274.
13. Ijima, I.; J., Notes on Diastoma endemicum. *Baelz Sci Imperial Univ Jpn* **1887,** *1*, 47-50.
14. Kobayashi, H., On the life cycle and morphology of Clonorchis sinensis. *Centr BakterParasit InfectKrank* **1914,** *75*, 299-317.
15. Muto, S., On the primary intermediate host of Clonorchis sinensis. *Chuo Igakakai Zasshi* **1918,** *25*, 49-52.
16. Lun, Z.-R.; Gasser, R. B.; Lai, D.-H.; Li, A.-X.; Zhu, X.-Q.; Yu, X.-B.; Fang, Y.-Y., Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. *The Lancet. Infectious diseases* **2005,** *5* (1), 31-41.
17. Yang, L. D.; Hu, M.; Gui, A. F., [An epidemiological study on clonorchiasis sinensis in Hubei Province]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* **1994,** *28* (4), 225-7.
18. Liang, C.; Hu, X. C.; Lv, Z. Y.; Wu, Z. D.; Yu, X. B.; Xu, J.; Zheng, H. Q., [Experimental establishment of life cycle of Clonorchis sinensis]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* **2009,** *27* (2), 148-50.
19. Kim, T. I.; Yoo, W. G.; Kwak, B. K.; Seok, J. W.; Hong, S. J., Tracing of the Bile-chemotactic migration of juvenile Clonorchis sinensis in rabbits by PET-CT. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (12), e1414.
20. Attwood, H. D.; Chou, S. T., The longevity of Clonorchis sinensis. *Pathology* **1978,** *10* (2), 153-6.
21. Kim, J. H.; Choi, M. H.; Bae, Y. M.; Oh, J. K.; Lim, M. K.; Hong, S. T., Correlation between discharged worms and fecal egg counts in human clonorchiasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (10), e1339.
22. Sun, T., Pathology and immunology of Clonorchis sinensis infection of the liver. *Annals of clinical and laboratory science* **1984,** *14* (3), 208-15.
23. Yen, C. M.; Chen, E. R.; Hou, M. F.; Chang, J. H., Antibodies of different immunoglobulin isotypes in serum and bile of patients with clonorchiasis. *Annals of tropical medicine and parasitology* **1992,** *86* (3), 263-9.

24. Pungpak, S.; Akai, P. S.; Longenecker, B. M.; Ho, M.; Befus, A. D.; Bunnag, D., Tumour markers in the detection of opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1991,** *85* (2), 277-9.
25. Srivatanakul, P.; Sriplung, H.; Deerasamee, S., Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* **2004,** *5* (2), 118-25.
26. Yong, T. S.; Park, S. J.; Lee, D. H.; Yang, H. J.; Lee, J., Identification of IgE-reacting Clonorchis sinensis antigens. *Yonsei medical journal* **1999,** *40* (2), 178-83.
27. Ho, C. S.; Wesson, D. E., Recurrent pyogenic cholangitis in Chinese immigrants. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* **1974,** *122* (2), 368-74.
28. McFadzen, A. J. S.; Yeung, R. T. T.; R., Acute pancreatitis due to Clonorchis sinensis. *Trans Trop Med Hyg 466* **1966,** *60*.
29. Haswell-Elkins, M. R.; Mairiang, E.; Mairiang, P.; Chaiyakum, J.; Chamadol, N.; Loapaiboon, V.; Sithithaworn, P.; Elkins, D. B., Cross-sectional study of Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *International journal of cancer. Journal international du cancer* **1994,** *59* (4), 505-9.
30. Thamavit, W.; Bhamarapravati, N.; Sahaphong, S.; Vajrasthira, S.; Angsubhakorn, S., Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in Opisthorchis viverrini-infected Syrian golden hamsters. *Cancer research* **1978,** *38* (12), 4634-9.
31. Wang, K. X.; Zhang, R. B.; Cui, Y. B.; Tian, Y.; Cai, R.; Li, C. P., Clinical and epidemiological features of patients with clonorchiasis. *World J Gastroenterol* **2004,** *10* (3), 446-8.
32. Okuda, K.; Kubo, Y.; Okazaki, N.; Arishima, T.; Hashimoto, M., Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer* **1977,** *39* (1), 232-46.
33. Brindley, P. J.; da Costa, J. M.; Sripa, B., Why does infection with some helminths cause cancer? *Trends Cancer* **2015,** *1* (3), 174-182.
34. Liang, S. D.; Wu, Y. R.; Pan, Y. L., [Analysis on 2175 admitted cases of clonorchiasis sinensis in Guigang City]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* **2008,** *26* (5), 374-5.
35. Joo, K. R.; Bang, S. J., A bile based study of Clonorchis sinensis infections in patients with biliary tract diseases in Ulsan, Korea. *Yonsei Med J* **2005,** *46* (6), 794-8.
36. Choi, D.; Hong, S. T., Imaging diagnosis of clonorchiasis. *Korean J Parasitol* **2007,** *45* (2), 77-85.
37. Jeong, Y. Y.; Kang, H. K.; Kim, J. W.; Yoon, W.; Chung, T. W.; Ko, S. W., MR imaging findings of clonorchiasis. *Korean J Radiol* **2004,** *5* (1), 25-30.
38. Lim, J. H., Radiologic findings of clonorchiasis. *AJR Am J Roentgenol* **1990,** *155* (5), 1001-8.
39. Choi, B. I.; Kim, H. J.; Han, M. C.; Do, Y. S.; Han, M. H.; Lee, S. H., CT findings of clonorchiasis. *AJR Am J Roentgenol* **1989,** *152* (2), 281-4.
40. Lim, J. H.; Ko, Y. T.; Lee, D. H.; Kim, S. Y., Clonorchiasis: sonographic findings in 59 proved cases. *AJR Am J Roentgenol* **1989,** *152* (4), 761-4.
41. Kim, S. I., A Clonorchis sinensis-specific antigen that detects active human clonorchiasis. *The Korean journal of parasitology* **1998,** *36* (1), 37-45.
42. Kim, C. S.; Min, D. Y.; J., Immunodiagnosis of clonorchiasis using a recombinant antigen. *Korean* **1998,** *36*, 183-90.
43. Kim, E. M.; Verweij, J. J.; Jalili, A.; van Lieshout, L.; Choi, M. H.; Bae, Y. M.; Lim, M. K.; Hong, S. T., Detection of Clonorchis sinensis in stool samples using real-time PCR. *Ann Trop Med Parasitol* **2009,** *103* (6), 513-8.
44. Parvathi, A.; Umesha, K. R.; Kumar, S.; Sithithaworn, P.; Karunasagar, I.; Karunasagar, I., Development and evaluation of a polymerase chain reaction (PCR) assay for the detection of Opisthorchis viverrini in fish. *Acta Trop* **2008,** *107* (1), 13-6.
45. Umesha, K. R.; Kumar, S.; Parvathi, A.; Duenngai, K.; Sithithaworn, P.; Karunasagar, I.; Karunasagar, I., Opisthorchis viverrini: detection by polymerase chain reaction (PCR) in human stool samples. *Exp Parasitol* **2008,** *120* (4), 353-6.
46. Arimatsu, Y.; Kaewkes, S.; Laha, T.; Hong, S. J.; Sripa, B., Rapid detection of Opisthorchis viverrini copro-DNA using loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Parasitol Int* **2012,** *61* (1), 178-82.
47. Hsu, C. C.; Kron, M. A., Clonorchiasis and praziquantel. *Archives of internal medicine* **1985,** *145* (6), 1002-3.
48. Liu, Y. H.; Wang, X. G.; Gao, P.; Qian, M. X., Experimental and clinical trial of albendazole in the treatment of Clonorchiasis sinensis. *Chin Med J (Engl)* **1991,** *104* (1), 27-31.

49. Pungpark, S.; Bunnag, D.; Harinasuta, T., Albendazole in the treatment of opisthorchiasis and concomitant intestinal helminthic infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **1984,** *15* (1), 44-50.
50. Sithithaworn, P.; Andrews, R. H.; Nguyen, V. D.; Wongsaroj, T.; Sinuon, M.; Odermatt, P.; Nawa, Y.; Liang, S.; Brindley, P. J.; Sripa, B., The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin. *Parasitol Int* **2012,** *61* (1), 10-6.
51. Wang, X.; Chen, W.; Tian, Y.; Mao, Q.; Lv, X.; Shang, M.; Li, X.; Yu, X.; Huang, Y., Surface display of Clonorchis sinensis enolase on Bacillus subtilis spores potentializes an oral vaccine candidate. *Vaccine* **2014,** *32* (12), 1338-45.



**Theobald Smith, MD (1859-1934)**

Smith y Fredrick L. Kilbourne co-descubrieron la causa de la fiebre del ganado de Texas, *Babesia bigemina*, un parásito protozoario relacionado con la malaria. También demostraron que la garrapata de la Estrella Solitaria (*Amblyoma americanum*) se transmitía de vaca a vaca. Esto marcó la primera vez que un artrópodo fue identificado como un vector para una enfermedad infecciosa. Este fecundo hallazgo abrió la puerta a una avalancha de descubrimientos similares sobre el papel que juegan los artrópodos en la propagación de enfermedades infecciosas.

## 35. *Fasciola hepatica*
(Linnaeus 1758)

### Introducción

El *Fasciola hepatica*, el trematodo del hígado de oveja, se adquiere comiendo plantas silvestres frondosas contaminadas (por ejemplo, berros) que crecen en las zona del litoral de cuerpos permanentes de agua dulce. La facioliasis es una zoonosis que infecta animales salvajes y ganado de todo tipo y es endémica en toda América Central, las Islas Británicas, el sudeste de los Estados Unidos, África, Europa (especialmente Turquía), Asia, Oriente Medio y América del Sur.[1,2] A pesar de que es menos frecuente en otras partes del mundo, se han notificado casos en los Estados Unidos y Australia.[3,4] Nueva Zelanda también tenía *F. hepatica*, pero los programas de erradicación agresiva en los años sesenta y setenta lo han conseguido de esa isla. El *F. hepatica* infecta a millones de personas en todo el mundo y ha sido reportado en más de 50 países.[6,9]

**Figura 35.1**. *Fasciola hepatica* adulto. 30 mm x 14 mm.

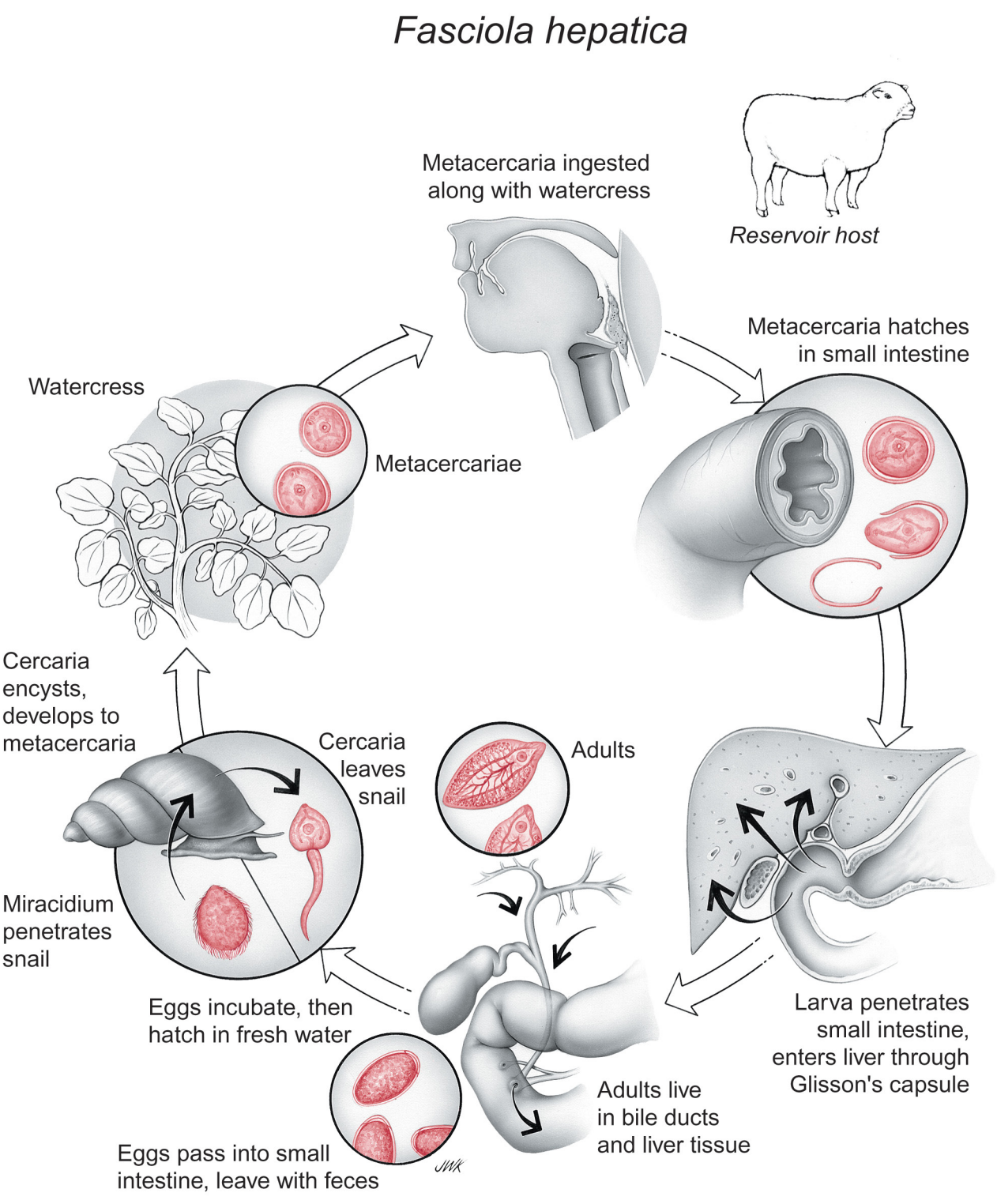
En zonas de América del Sur, como Perú y Bolivia, hay una alta prevalencia, particularmente en el altiplano noroccidental de Bolivia, cerca al lago Titicaca.[11] El *Fasciola gigantica* es una especie estrechamente relacionada que infecta el ganado bovino y los herbívoros silvestres en África y Asia y, en raras ocasiones, también infecta los seres humanos.[12,15]

### Información histórica

Los escritos de Jean de Brie en 1379 indican que los pastores no sólo conocían la infección, sino que también sospechaban que el berro contaminado era una fuente del parásito.[16] En 1684, Francesco Redi describió el parásito adulto que obtuvo de un conejo.[17] En 1758, Carl Linnaeus llamó a este parásito *Fasciola hepatica*.[18,19] En 1881, Friedrich Leuckart y Algernon Thomas describieron independientemente la mayor parte de los aspectos biológicos de su ciclo de vida.[20,21] En 1892, Adolfo Lutz realizó experimentos en cobayos que demostraron que el parásito adulto fue adquirido por la deglución de la etapa infecciosa.[22]

### Ciclo de vida

La infección se inicia por la ingestión de metacercarias encriptadas que están firmemente unidas a la vegetación litoral, en particular el berro, en cuerpos permanentes de agua dulce (por ejemplo, estanques de granjas).[23] Desenquistan en el intestino delgado, penetran en la pared intestinal y emigran en la cavidad peritoneal en la superficie del hígado. La Metacercaria penetra en la cápsula de Glisson y entran en el tejido parenquimatoso del hígado. En el camino migratorio de la metacercaria a través del hígado causa necrosis y fibrosis. Sólo un pequeño número llega al árbol biliar para desarrollar su madurez




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

sexual. La maduración a adultos reproductivos dura hasta 4 meses. El chinche adulto es grande, midiendo 35 mm por 15 mm (Fig. 35.1) y puede vivir en el árbol biliar por más de una década.

Tanto los gusanos inmaduros como los adultos se alimentan de tejido parenquimatoso hepático (*foie gras d'homme*) y células epiteliales que recubren los conductos biliares (Fig. 35.2). La autofertilización conduce a la producción de huevos. Estos grandes gusanos pasan sus vidas excavando a través del hígado, ayudados por sus orificios orales musculares, creando túneles en los que se depositan huevos y productos de desecho.

Los huevos fertilizados y no-embrionados (Fig. 35.3) salen del hígado por el conducto común, entran en el intestino delgado y se incorporan a la masa fecal.

Los huevos deben ser depositados en agua dulce con el fin de embrionarse, lo que

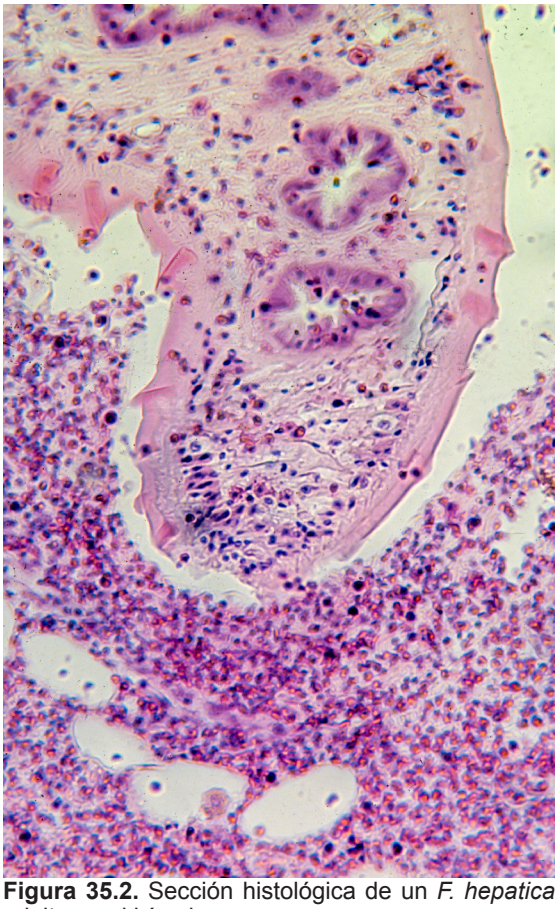


**Figura 35.2.** Sección histológica de un *F. hepatica* adulto en el hígado.

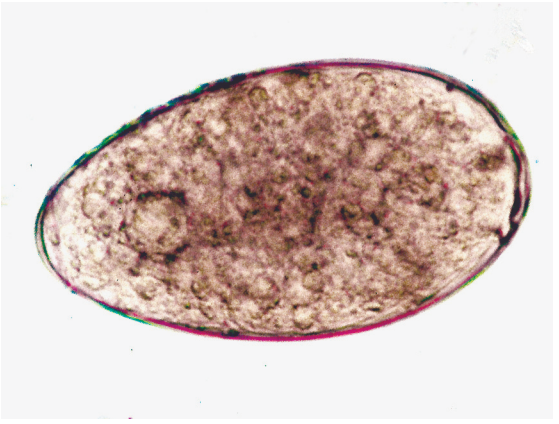


**Figura 35.3.** Huevo de *F. hepatica*. 140 μm x 85 μm.

puede tomar hasta 9-15 días. La miracidium es estimulada a eclosionar por la exposición a la luz solar directa, y después de salir del huevo, es un organismo de natación libre hasta que encuentra un caracol, su anfitrión. La especie de caracol más común para *F. hepatica* es *Lymnea truncatula*, pero muchas otras especies de caracoles Lymneid (por ejemplo, *Fioossaria modicella*) apoyan el crecimiento y desarrollo de este trematodo en todo el mundo. La miracidium penetra en la pared del cuerpo del caracol y encuentra su camino hacia el hepatopáncreas. Después del desarrollo secuencial, primero en esporocistos, luego en redias, las cercarias (Fig. 35.4) emergen del caracol. A continuación, se adhieren a las superficies de la vegetación litoral, donde enquistan. Dentro del quiste se transforman en la fase infecciosa, resistente al entorno, la metacercaria. Esta etapa puede vivir y permanecer infecciosa durante varios meses.

Las metacercarias ingeridas a veces se dirigen a otros tejidos distintos del hígado (por ejemplo, cerebro, riñón).[24,25] En este caso, se convierten en infecciones aberrantes y pasan huevos que no pueden encontrar su salida del cuerpo.

## Patogenia Celular y Molecular

El *Fasciola hepatica* adulto secreta grandes cantidades de prolina que estimula

**Figura 35.4.** Cercaria de *F. hepatica*. 100 μm.

las células epiteliales biliares a dividirse e hipertrofiar, creando el "césped" de las células en las que el trematodo pasta periódicamente, presumiblemente con la ayuda de su ventrículo oral muscular y proteasas secretadas.[26] A través del tejido hepático este trematodo crea traumas. Los túneles y abscesos formados se llenan de escombros de células necróticas, excrementos de gusano, y huevos fertilizados. La fascioliasis induce altos niveles de eosinófilos circulantes durante el período de infección.[28,29]

La Halzoun (faringitis y edema laríngeo) es una afección específica del Medio Oriente asociada al consumo de hígado crudo de oveja que, aunque previamente atribuida a *Fasciola hepatica*, puede en la mayoría de los casos ser debida a otras infecciones parasitarias.[30,30]

## Enfermedad Clínica

Muchas personas infectadas son asintomáticas durante esta fase temprana, mientras que los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, dolor de cabeza, malestar generalizado, mialgia, pérdida de peso y urticaria.[32] La eosinofilia es una característica prominente. Se han descrito hallazgos radiológicos prominentes en la TC de contraste como "tractos hipoatenuantes" que siguen el camino de la invasión de helmintos de la cápsula hepática.[33] Los síntomas suelen desarrollarse 6-12 semanas después de la exposición y generalmente duran aproximadamente 6 semanas. En las infecciones agudas, el hígado puede agrandarse y tornarse sensible. Derrame pleural derecho con eosinofilia ha sido descritos.[34,35]

La enfermedad aguda tiende a ser proporcional al número de metacercarias ingeridas. La enfermedad crónica suele ser proporcional al número de gusanos adultos en el sistema biliar. Durante la fase crónica de la enfermedad, el dolor sordo y la obstrucción de los conductos biliares pueden ocurrir. Por lo general, no hay cambios en las pruebas de función hepática y la ictericia no es un hallazgo habitual, aunque se ha informado.[32] La vesícula biliar puede resultar gravemente dañada en la infección intensa.

El Fasciola en sitios distintos del hígado puede no causar síntomas, o puede estar presente como una pequeña masa tumoral. Si el parásito invade el cerebro, puede inducir alteraciones neurológicas focales.

## Diagnóstico

El diagnóstico comienza con una sospecha clínica de exposición a *F. hepatica* a partir de una historia cuidadosamente obtenida. Sólo después de que haya transcurrido el tiempo suficiente (hasta 4 meses), los adultos maduros, presentes en el árbol biliar, liberan los huevos en las heces. Durante la infección aguda, la serología suele ser positiva mientras que las metacercarias están migrando a través

del parénquima hepático. La mayoría de los pacientes presentarán en esta etapa niveles altos de eosinófilos circulantes.[29] Las pruebas serológicas pueden ser útiles para determinar el diagnóstico en esta etapa de la infección y tienen una sensibilidad y especificidad excelentes.[36,38] Pruebas de antígeno circulante de *Fasciola hepatica*, sensibilidad y especificidad, están disponibles y se correlacionan con la carga de la infección.[39, 40]

Cuando los tremátodos maduros están presentes en el sistema biliar, la identificación microscópica de los huevos en las heces es un método definitivo de diagnóstico. Los huevos pueden detectarse en las heces, en los aspirados biliares o en los aspirados duodenales. Estos huevos sin embriones (Fig. 35.3) son de color marrón amarillo y miden 130-150 micras por 60-90 micras de ancho.

Las técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la colangiografía, la colangiopancreatografía endoscópica (ERCP) y la RM pueden ser útiles para hacer el diagnóstico de la fasciolias.[41,44] Durante la enfermedad aguda, se pueden observar tractos lineales en el hígado, y los tremátodos adultos se pueden visualizar en el sistema biliar durante la enfermedad crónica.

## Tratamiento

Triclabendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección con *Fasciola hepatica*.[29,45,48] Aunque el triclabendazol no está aprobado por la FDA ni está disponible en general en los Estados Unidos, puede obtenerse del CDC bajo un protocolo de investigación. El praziquantel, que es excelente para el tratamiento de infecciones con otros tremátodos, no es eficaz contra la fasciola, tampoco mebendazol, albendazol o artesunato.[49,51] La nitazoxanida parece ser una terapia inferior pero alternativa con alguna eficacia demostrada.[52,53] Pacientes tratados con éxito desarrollarán serologías negativas 6-12 meses después de limpiar sus parásitos.

## Prevención y control

El drenaje periódico de los estanques puede controlar mejor la fasciola, reduciendo al mínimo el crecimiento de la vegetación litoral. La protección de los suministros de agua dulce y la inspección periódica de los rebaños y pastores para detectar la presencia de parásitos puede lograr un mayor control de la propagación de la fascioliasis en los animales domésticos. En este sentido, una prueba ELISA detectó terneros infectados tanto experimental como naturalmente con un alto grado de sensibilidad y especificidad.[37] Cuando se detectan infecciones, se justifica un tratamiento apropiado en ambos grupos. La eliminación del caracol con molusquicidas no ha tenido éxito. La educación del personal de granja con respecto al modo de adquisición de la infección es esencial para eliminar la transmisión debido a la contaminación fecal humana de hábitats acuáticos de agua dulce. Se han desarrollado vacunas para uso animal que han demostrado cierto grado de eficacia en términos de reducción en la producción de óvulos y cargas de gusanos.[54] A pesar de los avances significativos en el desarrollo de la vacuna, no existe vacuna para humanos ni para animales.[55]

References

1. Mas-Coma, M. S.; Esteban, J. G.; Bargues, M. D., Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. *Bull World Health Organ* **1999,** *77* (4), 340-6.
2. Bosnak, V. K.; Karaoglan, I.; Sahin, H. H.; Namiduru, M.; Pehlivan, M.; Okan, V.; Mete, A. O., Evaluation of patients diagnosed with fascioliasis: A six-year experience at a university hospital in Turkey. *J Infect Dev Ctries* **2016,** *10* (4), 389-94.

3. Weisenberg, S. A.; Perlada, D. E., Domestically acquired fascioliasis in northern California. *Am J Trop Med Hyg* **2013,** *89* (3), 588-91.
4. Sivagnanam, S.; van der Poorten, D.; Douglas, M. W., Hepatic lesions and eosinophilia in an urban dweller. *Liver Int* **2014,** *34* (4), 643.
5. Charleston, W. A.; McKenna, P. B., Nematodes and liver fluke in New Zealand. *N Z Vet J* **2002,** *50* (3 Suppl), 41-7.
6. Lukambagire, A. H.; McHaile, D. N.; Nyindo, M., Diagnosis of human fascioliasis in Arusha region, northern Tanzania by microscopy and clinical manifestations in patients. *BMC Infect Dis* **2015,** *15* (1), 578.
7. Nyindo, M.; Lukambagire, A. H., Fascioliasis: An Ongoing Zoonotic Trematode Infection. *Biomed Res Int* **2015,** *2015*, 786195.
8. Keiser, J.; Utzinger, J., Food-borne trematodiases. *Clin Microbiol Rev* **2009,** *22* (3), 466-83.
9. Mas-Coma, S., Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *J Helminthol* **2005,** *79* (3), 207-16.
10. Esteban, J.-G.; Gonzalez, C.; Curtale, F.; Muñoz-Antoli, C.; Valero, M. A.; Bargues, M. D.; el-Sayed, M.; el-Wakeel, A. A. W.; Abdel-Wahab, Y.; Montresor, A.; Engels, D.; Savioli, L.; Mas-Coma, S., Hyperendemic fascioliasis associated with schistosomiasis in villages in the Nile Delta of Egypt. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2003,** *69* (4), 429-37.
11. Hillyer, G. V.; Soler de Galanes, M.; Rodriguez-Perez, J.; Bjorland, J.; Silva de Lagrava, M.; Ramirez Guzman, S.; Bryan, R. T., Use of the Falcon assay screening test--enzyme-linked immunosorbent assay (FAST-ELISA) and the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) to determine the prevalence of human fascioliasis in the Bolivian Altiplano. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *46* (5), 603-9.
12. Menon, P.; Sinha, A. K.; Rao, K. L.; Khurana, S.; Lal, S.; Thapa, B. R., Biliary Fasciola gigantica infestation in a nonendemic area - An intraoperative surprise. *J Pediatr Surg* **2015,** *50* (11), 1983-6.
13. Fang, W.; Chen, F.; Yang, Q., [Case report: Fasciola gigantica infection treated by triclabendazole]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* **2013,** *31* (2), Inside front page.
14. Bestas, R.; Yalcin, K.; Cicek, M., Cholestasis caused by Fasciola gigantica. *Turkiye Parazitol Derg* **2014,** *38* (3), 201-4.
15. Chen, J. X.; Chen, M. X.; Ai, L.; Xu, X. N.; Jiao, J. M.; Zhu, T. J.; Su, H. Y.; Zang, W.; Luo, J. J.; Guo, Y. H.; Lv, S.; Zhou, X. N., An Outbreak of Human Fascioliasis gigantica in Southwest China. *PLoS One* **2013,** *8* (8), e71520.
16. de Brie, J., Le Bon Berger ou le Vray Regime et Gouvenement de Bergers et Bergeres: Compose par le Rustique Jehan de Brie le Bon Berger (1379). Isidor Liseux, Paris. **1879**.
17. Redi, F., Osservazioni di Francesco Redi. *Intorno Agli Animali Viventi che si Trovano Negli Animali Viventi Piero Matini Florence* **1684**.
18. Lima Wdos, S.; Soares, L. R.; Barcante, T. A.; Guimaraes, M. P.; Barcante, J. M., Occurrence of Fasciola hepatica (Linnaeus, 1758) infection in Brazilian cattle of Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* **2009,** *18* (2), 27-30.
19. Cox, F. E., History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* **2002,** *15* (4), 595-612.
20. Leuckart, F. R., Zur Entwicklungsgeschichte des Lerberegels. *Zool Anz* **1881,** *4*, 641-646.
21. Thomas, A. P. W.; R., J., Report of experiments on the development of the liver fluke, Fasciola hepatica. *Soc Engi* **1881,** *17* 1-28.
22. Lutz, A., Zur Lebensgeschichte des Distoma hepaticum. *Zentralbi Bakteriol Parasit* **1892,** *11*, 783-796.
23. Mas-Coma, S.; Bargues, M. D.; Valero, M. A., Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *Int J Parasitol* **2005,** *35* (11-12), 1255-78.
24. Catchpole, B. N.; Snow, D., Human ectopic fascioliasis. *Lancet* **1952,** *2* 711-712.
25. Arjona, R.; Riancho, J. A.; Aguado, J. M.; Salesa, R.; González-Macías, J., Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine* **1995,** *74* (1), 13-23.
26. Modavi, S.; Isseroff, H., Fasciola hepatica: collagen deposition and other histopathology in the rat

host's bile duct caused by the parasite and by proline infusion. *Experimental parasitology* **1984,** *58* (3), 239-44.
27. Wijffels, G. L.; Panaccio, M.; Salvatore, L.; Wilson, L.; Walker, I. D.; Spithill, T. W., The secreted cathepsin L-like proteinases of the trematode, Fasciola hepatica, contain 3-hydroxyproline residues. *The Biochemical journal* **1994,** *299 ( Pt 3)*, 781-90.
28. Demirci, M.; Korkmaz, M.; Sakru, N.; Kaya, S.; Kuman, A., Diagnostic importance of serological methods and eosinophilia in tissue parasites. *Journal of health, population, and nutrition* **2002,** *20* (4), 352-5.
29. Saba, R.; Korkmaz, M.; Inan, D.; Mamikoğlu, L.; Turhan, O.; Günseren, F.; Cevikol, C.; Kabaalioğlu, A., Human fascioliasis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2004,** *10* (5), 385-7.
30. Khalil, G.; Haddad, C.; Otrock, Z. K.; Jaber, F.; Farra, A., Halzoun, an allergic pharyngitis syndrome in Lebanon: the trematode Dicrocoelium dendriticum as an additional cause. *Acta Trop* **2013,** *125* (1), 115-8.
31. Saleha, A. A., Liver fluke disease (fascioliasis): epidemiology, economic impact and public health significance. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **1991,** *22 Suppl*, 361-4.
32. Arjona, R.; Riancho, J. A.; Aguado, J. M.; Salesa, R.; Gonzalez-Macias, J., Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine (Baltimore)* **1995,** *74* (1), 13-23.
33. Patel, N. U.; Bang, T. J.; Dodd, G. D., 3rd, CT findings of human Fasciola hepatica infection: case reports and review of the literature. *Clin Imaging* **2016,** *40* (2), 251-5.
34. Corredoira, J. C.; Perez, R.; Casariego, E.; Varela, J.; Lopez, M. J.; Torres, J., [Eosinophilic pleural effusion caused by Fasciola hepatica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **1990,** *8* (4), 258-9.
35. Moretti, G.; Broustet, A.; Beylot, J.; Amouretti, M., [Pleural effusion revealing and a recapitulating Fasciola hepatica distomatosis]. *Bord Med* **1971,** *4* (4), 1181-2 passim.
36. O'Neill, J., On the presence of a filaria in "crawcraw." *Lancet* **1875,** *1*, 265-266.
37. Rokni, M. B.; Massoud, J.; O'Neill, S. M.; Parkinson, M.; Dalton, J. P., Diagnosis of human fasciolosis in the Gilan province of Northern Iran: application of cathepsin L-ELISA. *Diagnostic microbiology and infectious disease* **2002,** *44* (2), 175-9.
38. Gonzales Santana, B.; Dalton, J. P.; Vasquez Camargo, F.; Parkinson, M.; Ndao, M., The diagnosis of human fascioliasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant cathepsin L protease. *PLoS Negl Trop Dis* **2013,** *7* (9), e2414.
39. Hassan, M. M.; Saad, M.; Hegab, M. H.; Metwally, S., Evaluation of circulating Fasciola antigens in specific diagnosis of fascioliasis. *J Egypt Soc Parasitol* **2001,** *31* (1), 271-9.
40. Almazan, C.; Avila, G.; Quiroz, H.; Ibarra, F.; Ochoa, P., Effect of parasite burden on the detection of Fasciola hepatica antigens in sera and feces of experimentally infected sheep. *Vet Parasitol* **2001,** *97* (2), 101-12.
41. Zali, M. R.; Ghaziani, T.; Shahraz, S.; Hekmatdoost, A.; Radmehr, A., Liver, spleen, pancreas and kidney involvement by human fascioliasis: imaging findings. *BMC gastroenterology* **2004,** *4*, 15.
42. Cevikol, C.; Karaali, K.; Senol, U.; Kabaalioglu, A.; Apaydin, A.; Saba, R.; Luleci, E., Human fascioliasis: MR imaging findings of hepatic lesions. *Eur Radiol* **2003,** *13* (1), 141-8.
43. Van Beers, B.; Pringot, J.; Geubel, A.; Trigaux, J. P.; Bigaignon, G.; Dooms, G., Hepatobiliary fascioliasis: noninvasive imaging findings. *Radiology* **1990,** *174* (3 Pt 1), 809-10.
44. Dias, L. M.; Silva, R.; Viana, H. L.; Palhinhas, M.; Viana, R. L., Biliary fascioliasis: diagnosis, treatment and follow-up by ERCP. *Gastrointest Endosc* **1996,** *43* (6), 616-20.
45. el-Karaksy, H.; Hassanein, B.; Okasha, S.; Behairy, B.; Gadallah, I., Human fascioliasis in Egyptian children: successful treatment with triclabendazole. *Journal of tropical pediatrics* **1999,** *45* (3), 135-8.
46. Marcos, L. A.; Terashima, A.; Gotuzzo, E., Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Curr Opin Infect Dis* **2008,** *21* (5), 523-30.
47. Marcos, L. A.; Tagle, M.; Terashima, A.; Bussalleu, A.; Ramirez, C.; Carrasco, C.; Valdez, L.; Huerta-Mercado, J.; Freedman, D. O.; Vinetz, J. M.; Gotuzzo, E., Natural history, clinicoradiologic

correlates, and response to triclabendazole in acute massive fascioliasis. *Am J Trop Med Hyg* **2008,** *78* (2), 222-7.

48. Villegas, F.; Angles, R.; Barrientos, R.; Barrios, G.; Valero, M. A.; Hamed, K.; Grueninger, H.; Ault, S. K.; Montresor, A.; Engels, D.; Mas-Coma, S.; Gabrielli, A. F., Administration of triclabendazole is safe and effective in controlling fascioliasis in an endemic community of the Bolivian Altiplano. *PLoS Negl Trop Dis* **2012,** *6* (8), e1720.
49. Fand, Z.; Kamal, M.; Mansour, N.; R., Praziquantel and Fasciola hepatica infection. *Trans Trop Med Hyg 813* **1989,** *83*.
50. Hien, T. T.; Truong, N. T.; Minh, N. H.; Dat, H. D.; Dung, N. T.; Hue, N. T.; Dung, T. K.; Tuan, P. Q.; Campbell, J. I.; Farrar, J. J.; Day, J. N., A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* **2008,** *78* (3), 388-92.
51. Cabada, M. M.; White, A. C., Jr., New developments in epidemiology, diagnosis, and treatment of fascioliasis. *Curr Opin Infect Dis* **2012,** *25* (5), 518-22.
52. Rossignol, J. F.; Abaza, H.; Friedman, H., Successful treatment of human fascioliasis with nitazoxanide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1998,** *92* (1), 103-4.
53. Favennec, L.; Jave Ortiz, J.; Gargala, G.; Lopez Chegne, N.; Ayoub, A.; Rossignol, J. F., Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* **2003,** *17* (2), 265-70.
54. Espino, A. M.; Hillyer, G. V., A novel Fasciola hepatica saposinlike recombinant protein with immunoprophylactic potential. *The Journal of parasitology* **2004,** *90* (4), 876-9.
55. Molina-Hernandez, V.; Mulcahy, G.; Perez, J.; Martinez-Moreno, A.; Donnelly, S.; O'Neill, S. M.; Dalton, J. P.; Cwiklinski, K., Fasciola hepatica vaccine: we may not be there yet but we're on the right road. *Vet Parasitol* **2015,** *208* (1-2), 101-11.

## 36. *Paragonimus westermani*
(Kerbert 1878)

### *Paragonimus kellicotti*
(Ward 1908)

### Introducción

Hay más de 40 especies en el género *Paragonimus*, pero sólo nueve son responsables de la mayoría de los casos en los seres humanos; *P. westermani, P. africanus, P. heterotremus, P. kellicotti, P. mexicanus, P. siamensis, P. skrjabini, P. miyazakii y P. uterobilateralis*.[1,10] Se estima que 20 millones de personas están infectadas con *Paragonimus spp*. El trématodo más comúnmente reportado en este género como causar de enfermedad humana es el *Paragonimus westermani*. Mientras que la mayoría de los miembros de este género tienen una distribución relativamente restringida, el *Paragonimus westermani* se encuentra ampliamente en todo el mundo.[11] *P. westermani* se presentará como el organismo modelo para los trematodos del pulmón transmitidos por alimentos, afectando los seres humanos, aunque el P. kellicotti, que es indígena de los Estados Unidos, y algunas otras especies de paragonimus serán mencionados específicamente.[12,14]

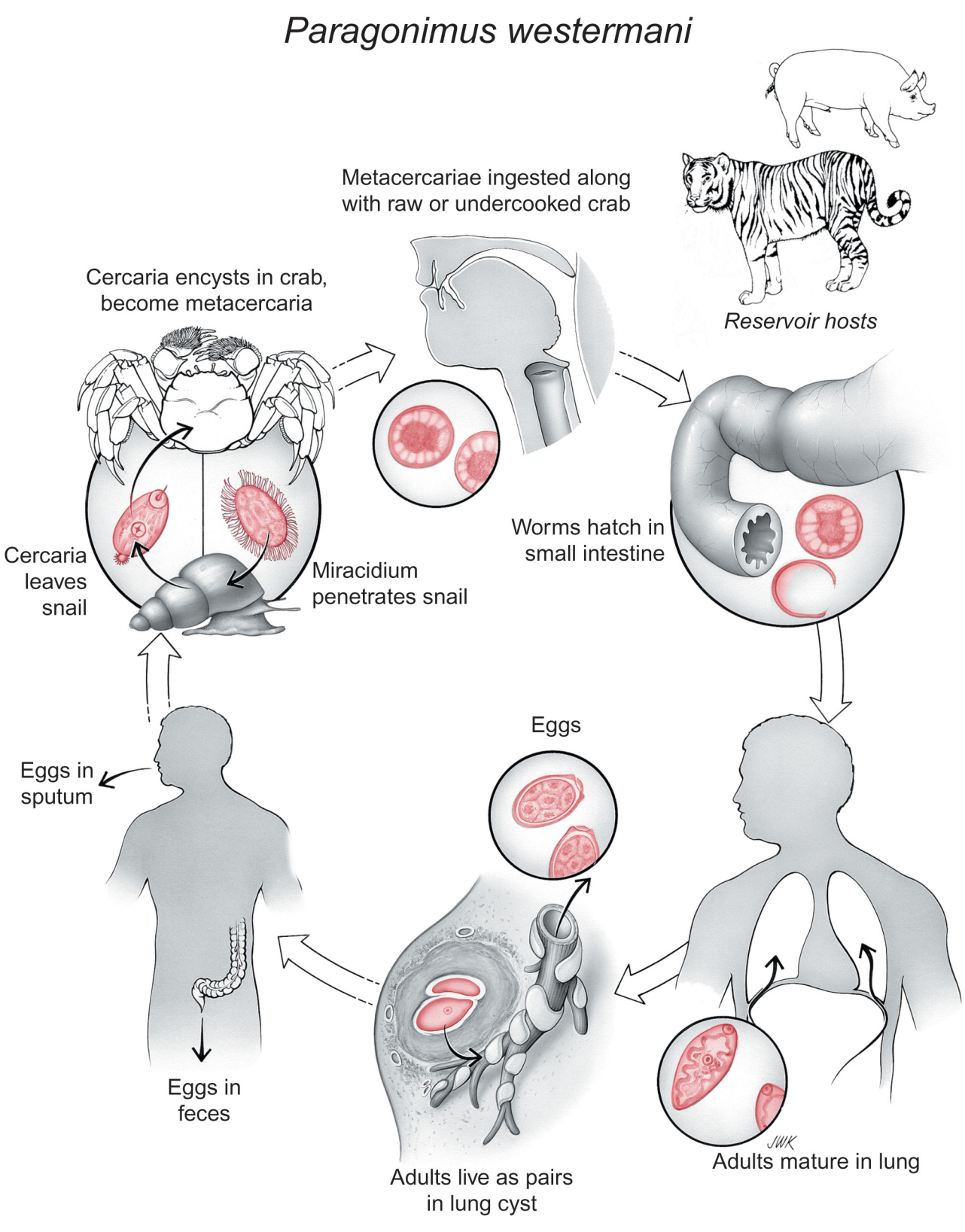
**Figura 36.1.** *Paragonimus westermani* adulto. 10 mm x 5 mm.

Aunque hermafrodita, la mayoría de *Paragonimus spp*. no se autofertiliza. La paragonimiasis ocurre en Japón, China, Corea, Vietnam, Tailandia, Camboya, India, Micronesia, Indonesia, Papúa Nueva Guinea y Filipinas.[15.17] El *P. westermani* infecta una amplia gama de huéspedes de reservorio, incluyendo zorros, gatos de algalia, tigres, leopardos, panteras, mangostas, lobos, cerdos, perros y gatos. Emplea a numerosos crustáceos como huéspedes intermedios y eso es lo que explica su distribución global.[11]

El género *Paragonimus* es diverso.[5,18] Varias otras especies infectan rutinariamente a los seres humanos: *P. skrjabini* y *P. miyazakii* en Japón, *P. africanus* en Camerún, *P. uterobilateralis* en Liberia y Nigeria, y *P. mexicanus* y *P. ecuadoriensis* en América Latina.[5] El *P. kellicoti*, un tremátodo pulmonar de visón y zarigüeya en los Estados Unidos, también ha causado infección en los seres humanos.[12]

### Información histórica

Coenraad Kerbert describió en 1878 el gusano adulto que aisló en la autopsia de un tigre de Bengala.[19] En 1916, Koan Nakagawa identificó al cangrejo de agua dulce como el huésped intermedio en la transmisión de *P. westermani*.[20] En 1915, Sadamu Yokogawa descifró la ruta correcta de migración del tremátodo de adulto inmaduro en el huésped mamífero.[21] En 1880, un año después que el primer caso humano se describiera en un individuo que vivía en Taiwán, Erwin von Baelz y Patrick Manson informaron sobre la mayoría de las características clínicas de la enfermedad, y también identificaron huevos de *P. westermani* en el esputo de pacientes con hemoptisis.[22,23] En 1899, Max Braun esta-




Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

bleció el género *Paragonimus*, con el nombre derivado de las palabras griegas "para" (en el lado de) y gonimos "(genitales) .[24]

## Ciclo de vida

El adulto de *P. westermani* es grande, midiendo 10-12 mm de largo y 5-7 mm de ancho (Fig. 36.1). Induce una cápsula fibrótica de tejido en la periferia del pulmón y vive allí, generalmente en compañía de 2 o más gusanos. Más de 50 especies de crustáceos son capaces de soportar la siguiente etapa del ciclo de vida con los cangrejos de agua dulce (por ejemplo, *Eriocheir spp., Potamon spp., Potamiscus spp*.) como los huéspedes intermedios más comunes en la mayor parte del Lejano Oriente. En muchos países asiáticos, los cangrejos se comen crudos o poco cocidos. En los EE.UU., la infección por *P. kelicotti* resulta de comer crudos cangrejo de río.[25]

La infección comienza por la ingestión de las metacercarias (Fig. 36.2), que desenquista en el intestino delgado.[13] Las Metacercarias penetran en la cavidad abdominal, y en pocos días, se desarrollan a los tremátodos inmaduros. Los gusanos migran a los pulmones al penetrar el diafragma y maduran a adultos reproductivos dentro de las 8-12 semanas (Fig. 36.3). Los gusanos también se localizan en sitios aberrantes, incluyendo cerebro, hígado, intestinos, músculos, piel y testículos. En estos sitios, el paso de los huevos al ambiente externo no es posible.

**Figura 36.3.** Sección histológica de *P. westermani* adulto en el pulmón.

El par de adultos usualmente se fertilizan mutuamente. Existen formas diploides y triploides del adulto *P. westermani*.[18] La forma triploide produce óvulos a través de la partenogénesis. La producción de huevos comienza aproximadamente 30 días después de la ingestión de las metacercarias. Los huevos (Fig. 36.4) pasan fecundados, pero no embrionados, en el tejido circundante. Final-

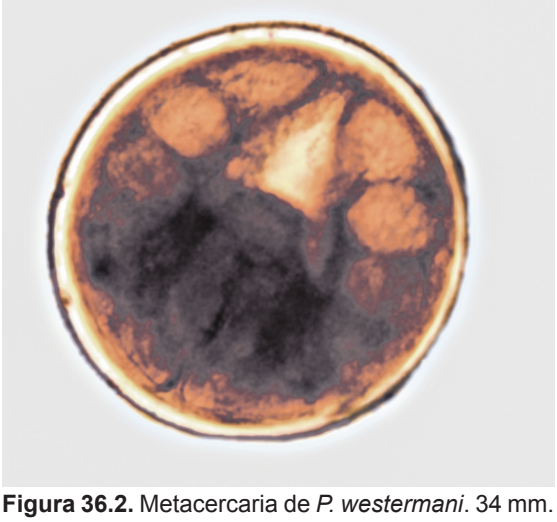


**Figura 36.2.** Metacercaria de *P. westermani*. 34 mm.

**Figura 36.4.** Huevo de *P. westermani*. 110 μm x 60 μm.

mente, llegan a los bronquiolos y se incluyen en el esputo que también contiene sangre y restos de las lesiones necróticas creadas por los adultos. Debido a que parte del esputo se traga, los huevos se pueden recuperar en las heces, así como en el esputo. Los huevos deben alcanzar el agua dulce para embrionar. La miracidium se desarrolla durante un período de 3 semanas, después de lo cual se eclosiona y busca su huésped de caracol intermedio (por ejemplo, *Melania spp., Semisulcospira spp*., y *Thiara spp.*). En contraste con otros tremátodos como *Schistosoma spp*., *Paragonimus spp*. son capaces de madurar en una gran variedad de especies de caracoles.[13] *Paragonimus spp*. se desarrollan a través de las etapas de esporocistos y redias en cercarias, que luego salen del caracol y se enquistan sobre y dentro de huéspedes intermedios de crustáceos. En el caso del cangrejo, las metacercarias infectan todos los órganos.

## Patogenia Celular y Molecular

Los gusanos inmaduros de *P. westermani* no causan enfermedad clínica, ni en su camino desde el intestino delgado hasta la cavidad abdominal, ni durante la última etapa de su viaje al tejido pulmonar, excepto en el caso de una infección intensa.[26,29] En contraste, los gusanos maduros adultos en el pulmón forman quistes que finalmente se comunican con los bronquiolos.[24] Las formas triploides del parásito se consideran más patógenas que las formas diploides. Las formas diploides son más pequeñas y forman quistes sólo si encuentran compañeros sexuales.[24] Las respuestas inflamatorias a los quistes de paragonimus se caracterizan por una variedad de células, pero predominan los eosinófilos. Los cristales de Charcot-Leyden se pueden encontrar con frecuencia en el esputo de individuos infectados. Los anticuerpos IgG e IgE específicos se producen a lo largo de la infección, pero parecen no tener función protectora.[30] Varias etapas de *P. westermani* secretan cisteína proteasas que escinden moléculas de IgG, y el gusano puede emplear esta estrategia para evitar daño inmunológico por parte del huésped.[31] Las infecciones duran algo más de un año, después de lo cual los gusanos adultos mueren y se calcifican.

Las etapas larvarias de varias especies zoonóticas de paragonimus como *P. skrjabini* y *P. miyazakii* pueden causar un daño extenso a los tejidos a medida que emigran a través de las vísceras.[24]

## Enfermedad Clínica

Las manifestaciones clínicas de la paragonimiasis incluyen infección temprana aguda y enfermedad tardía o crónica. La infección temprana ocurre entre el momento de la ingestión de metacercarias infecciosas, y dura hasta que los tremátodos maduran en adultos productores de huevos. Durante esta etapa de la infección algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, mientras que otros presentan diarrea, fiebre, dolor torácico, fatiga, urticaria, dolor epigástrico y eosinofilia.[26,29] Los pacientes pueden desarrollar tos con esputo con sangre, disnea, aumento de leucocitosis, eosinofilia e infiltrados pulmonares transitorios. En algunas situaciones los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas, observando hinchazones subcutáneas indoloras que son migratorias.[32] Estos nódulos subcutáneos contienen tremátodos.[24]

Los tremátodos pulmonares maduros desencadenan la infección en etapa avanzada. La tos y la hemoptisis recurrente son las características clínicas más comunes.33,34 Los pacientes también pueden presentar dolor torácico, disnea, fiebre o escalofríos.13 Dependiendo de la gravedad de la infección y de la frecuencia de superinfecciones bacterianas, puede haber neumotórax y derrame pleural, con las consecuentes adherencias pleurales.

Un resultado clínico a menudo fatal resulta de la paragonimiasis extrapulmonar.

Los tremátodos inmaduros pueden emigrar a una serie de tejidos, incluyendo el cerebro. Se cree que la paragonimiasis cerebral es rara, se estima que ocurre en menos del 1% de los individuos sintomáticos infectados con *P. westermani*, pero se asocia con una tasa de mortalidad significativamente mayor que la enfermedad pulmonar.[35] La paragonimiasis cerebral puede ser más común con otras *Paragonimiasis spp.* tales como *P. kelli-Cotti*.[36,37]

## Diagnóstico

La modalidad diagnóstica depende de la etapa de la enfermedad. La enfermedad en estadio tardío se diagnostica mediante la identificación microscópica de los huevos en el esputo, el líquido de lavado broncoalveolar y, más raramente, en las heces.[38,39] Un número de casos de infecciones pulmonares bacilares negativas ácido-rápidas se deben a la paragonimiasis. Una característica distintiva es la presencia de cristales de Charcot-Leyden en histopatología.[40] Los huevos pueden ser visualizados microscópicamente usando preparaciones húmedas. Durante muchos años, la tinción ácido-rápida de especímenes de esputo destruyó los huevos del paragonimus. Este problema ha sido superado usando la tinción moderna de Ziehl-Neelsen y el uso de un microscopio 10x en lugar del estándar 100x empleado en el diagnóstico de infecciones micobacteiales.[38,39]

Si el esputo u otros fluidos corporales, como el LCR o el líquido pleural, son negativos para los huevos en muestras repetidas, se pueden obtener pruebas indirectas de la infección mediante pruebas serológicas, como ELISA y Western blot.[41,43] Estas pruebas son particularmente útiles en la fase temprana de la enfermedad, así como en la enfermedad extrapulmonar. Las pruebas de inmunotransferencia están disponibles en los CDC y las pruebas ELISA están disponibles en laboratorios comerciales.[13,27] La serología también se utiliza en el diagnóstico de la infección por *P. kellicotti* en los Estados Unidos.[25] Se han desarrollado pruebas de detección de antígenos, pero no se usan rutinariamente en la práctica clínica.[44] Se están desarrollando pruebas moleculares que utilizan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que permiten la identificación de especies.[45] También hay una prueba intradérmica simple y rápida, realizada inyectando antígeno de paragonimus diluido en la piel.[24] Más de 2 millones de personas han sido examinadas con este test de piel en China, con una tasa de positividad global del 20%.[24] Tanto los ensayos serológicos como intradérmicos indican exposición actual o pasada a la infección.

Las pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de fluorodeoxiglucosa-positrón (FDG-PET) pueden ayudar con el diagnóstico, pero no son definitivas.[46,48] En muchos casos, las vías migratorias entre la pleura y el parénquima pulmonar como resultado de la invasión de helmintos puede ser visualizada.[49] El diagnóstico clínico depende de la sospecha de paragonimiasis en cualquier paciente de una zona endémica que tenga la enfermedad pulmonar característica. La paragonimiasis pulmonar debe distinguirse de la bronquiectasia crónica, el absceso pulmonar por otras causas y la tuberculosis.[16,50] La paragonimiasis cerebral debe distinguirse de los tumores cerebrales y las lesiones causadas por otros helmintos (por ejemplo, tenias juveniles y *Fasciola hepática*). Los nódulos subcutáneos de *P. skrjabini* deben ser diferenciados de otras formas de larva migrans cutánea y gnatostomiasis.[24]

## Tratamiento

La droga de elección contra *Paragonimus spp.* es el praziquantel, mientras que el triclabendazol es un fármaco alternativo con eficacia similar.[24,50,54] Otro régimen que se ha utilizado es múltiples rondas de praziquantel alternando con albendazol.[55] Las complica-

ciones de los derrames pleurales y la fibrosis subsiguiente pueden requerir tratamiento quirúrgico.[13]

## Prevención y control

Debido a los numerosos hábitos alimenticios culturales que favorecen la adquisición de este parásito, el control de la infección por paragonimus es difícil y, por lo tanto, requeriría un enfoque integral.[56] Por ejemplo, el plato llamado "cangrejo peludo borracho" se come tradicionalmente vivo, y en la moderna ciudad de Shanghái, es considerado *haute cuisine*. El tratamiento de los individuos infectados, los cambios en el saneamiento y los cambios de comportamiento en la manipulación y cocción de los huéspedes crustáceos intermedios tienen un papel que desempeñar en el control de la paragonimiasis. En algunas regiones endémicas del mundo, con la quimioterapia de masas se ha intentado reducir las tasas de prevalencia.[57,60] Hervir el huésped invertebrado durante varios minutos hasta que la carne haya cuajado y saltear y salar los cangrejos u otros crustáceos opacos puede matar a las metacercarias. El marinado no mata con seguridad estas etapas infecciosas.

References


1. Iwagami, M.; Rajapakse, R. P.; Paranagama, W.; Okada, T.; Kano, S.; Agatsuma, T., Ancient divergence of Paragonimus westermani in Sri Lanka. *Parasitol Res* **2008,** *102* (5), 845-52.
2. Iwagami, M.; Rajapakse, R. P.; Yatawara, L.; Kano, S.; Agatsuma, T., The first intermediate host of Paragonimus westermani in Sri Lanka. *Acta Trop* **2009,** *109* (1), 27-9.
3. Iwagami, M.; Rajapakse, R. P.; Paranagama, W.; Agatsuma, T., Identities of two Paragonimus species from Sri Lanka inferred from molecular sequences. *J Helminthol* **2003,** *77* (3), 239-45.
4. Iwagami, M.; Ho, L. Y.; Su, K.; Lai, P. F.; Fukushima, M.; Nakano, M.; Blair, D.; Kawashima, K.; Agatsuma, T., Molecular phylogeographic studies on Paragonimus westermani in Asia. *J Helminthol* **2000,** *74* (4), 315-22.
5. Iwagami, M.; Monroy, C.; Rosas, M. A.; Pinto, M. R.; Guevara, A. G.; Vieira, J. C.; Agatsuma, Y.; Agatsuma, T., A molecular phylogeographic study based on DNA sequences from individual metacercariae of Paragonimus mexicanus from Guatemala and Ecuador. *Journal of helminthology* **2003,** *77* (1), 33-8.
6. Iwagami, M.; Monroy, C.; Rosas, M. A.; Pinto, M. R.; Guevara, A. G.; Vieira, J. C.; Agatsuma, Y.; Agatsuma, T., A molecular phylogeographic study based on DNA sequences from individual metacercariae of Paragonimus mexicanus from Guatemala and Ecuador. *J Helminthol* **2003,** *77* (1), 33-8.
7. Agatsuma, T.; Iwagami, M.; Sato, Y.; Iwashita, J.; Hong, S. J.; Kang, S. Y.; Ho, L. Y.; Su, K. E.; Kawashima, K.; Abe, T., The origin of the triploid in Paragonimus westermani on the basis of variable regions in the mitochondrial DNA. *J Helminthol* **2003,** *77* (4), 279-85.
8. Blair, D.; Chang, Z.; Chen, M.; Cui, A.; Wu, B.; Agatsuma, T.; Iwagami, M.; Corlis, D.; Fu, C.; Zhan, X., Paragonimus skrjabini Chen, 1959 (Digenea: Paragonimidae) and related species in eastern Asia: a combined molecular and morphological approach to identification and taxonomy. *Syst Parasitol* **2005,** *60* (1), 1-21.
9. Doanh, P. N.; Horii, Y.; Nawa, Y., Paragonimus and paragonimiasis in Vietnam: an update. *Korean J Parasitol* **2013,** *51* (6), 621-7.
10. Chai, J. Y., Paragonimiasis. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 283-96.
11. Furst, T.; Keiser, J.; Utzinger, J., Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2012,** *12* (3), 210-21.
12. Mariano, E. G.; Borja, S. R.; Vruno, M. J., A human infection with Paragonimus kellicotti (lung fluke) in the United States. *American journal of clinical pathology* **1986,** *86* (5), 685-7.
13. Procop, G. W., North American paragonimiasis (Caused by Paragonimus kellicotti) in the context of global paragonimiasis. *Clin Microbiol Rev* **2009,** *22* (3), 415-46.
14. Diaz, J. H., Paragonimiasis acquired in the United States: native and nonnative species. *Clin*

*Microbiol Rev* **2013,** *26* (3), 493-504.
15. Kim, E.-A.; Juhng, S.-K.; Kim, H. W.; Kim, G. D.; Lee, Y. W.; Cho, H. J.; Won, J. J., Imaging findings of hepatic paragonimiasis : a case report. *Journal of Korean medical science* **2004,** *19* (5), 759-62.
16. Singh, T. N.; Singh, H. R.; Devi, K. S.; Singh, N. B.; Singh, Y. I., Pulmonary paragonimiasis. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences* **2004,** *46* (3), 225-7.
17. Owen, I. L., Parasitic zoonoses in Papua New Guinea. *Journal of helminthology* **2005,** *79* (1), 1-14.
18. Blair, D., Genomes of Paragonimus westermani and related species: current state of knowledge. *International journal for parasitology* **2000,** *30* (4), 421-6.
19. Kerbert, C., Zur Trematodenkenntnis. *Zool Anz* **1878,** *1*, 271-273.
20. Nakagawa, K.; J., The mode of infection in pulmonary distomiasis: certain fresh water crabs as intermediate hosts of Paragonimus westermani. *Dis* **1916,** *18*, 131-142.
21. Yokogawa, S., On the route of migration of Paragonimus westermani in the definitive host. *aiwan Igakkai Zasshi* **1915,** *152*, 685-700.
22. Von Baelz, E. O. E., Uber Parasitare Haemoptoe (gregarinosis pulmonum). Zentralbl Med Wissenschr. **1880,** *18* 721-722.
23. Manson, P., Distoma ringeri: Medical Report for the Half Year Ended 30 September. 1880; Vol. 2, p 10-12.
24. Blair, D.; Xu, Z. B.; Agatsuma, T., Paragonimiasis and the genus Paragonimus. *Advances in parasitology* **1999,** *42*, 113-222.
25. Fischer, P. U.; Weil, G. J., North American paragonimiasis: epidemiology and diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2015,** *13* (6), 779-86.
26. Zhong, H. L.; He, L. Y.; Xu, Z. B.; Cao, W. J., Recent progress in studies of paragonimus and paragonimiasis control in China. *Chin Med J (Engl)* **1981,** *94* (8), 483-94.
27. Kagawa, F. T., Pulmonary paragonimiasis. *Semin Respir Infect* **1997,** *12* (2), 149-58.
28. DeFrain, M.; Hooker, R., North American paragonimiasis: case report of a severe clinical infection. *Chest* **2002,** *121* (4), 1368-72.
29. Uchiyama, F.; Morimoto, Y.; Nawa, Y., Re-emergence of paragonimiasis in Kyushu, Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **1999,** *30* (4), 686-91.
30. Kong, Y.; Ito, A.; Yang, H. J.; Chung, Y. B.; Kasuya, S.; Kobayashi, M.; Liu, Y. H.; Cho, S. Y., Immunoglobulin G (IgG) subclass and IgE responses in human paragonimiases caused by three different species. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* **1998,** *5* (4), 474-8.
31. Chung, Y. B.; Yang, H. J.; Kang, S. Y.; Kong, Y.; Cho, S. Y., Activities of different cysteine proteases of Paragonimus westermani in cleaving human IgG. *The Korean journal of parasitology* **1997,** *35* (2), 139-42.
32. Hatano, Y.; Katagiri, K.; Ise, T.; Yamaguchi, T.; Itami, S.; Nawa, Y.; Takayasu, S., Expression of Th1 and Th2 cytokine mRNAs in freshly isolated peripheral blood mononuclear cells of a patient with cutaneous paragonimiasis. *J Dermatol Sci* **1999,** *19* (2), 144-7.
33. Singh, T. S.; Mutum, S. S.; Razaque, M. A., Pulmonary paragonimiasis: clinical features, diagnosis and treatment of 39 cases in Manipur. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1986,** *80* (6), 967-71.
34. Im, J. G.; Whang, H. Y.; Kim, W. S.; Han, M. C.; Shim, Y. S.; Cho, S. Y., Pleuropulmonary paragonimiasis: radiologic findings in 71 patients. *AJR Am J Roentgenol* **1992,** *159* (1), 39-43.
35. Singh, T. S.; Khamo, V.; Sugiyama, H., Cerebral paragonimiasis mimicking tuberculoma: First case report in India. *Trop Parasitol* **2011,** *1* (1), 39-41.
36. Centers for Disease, C.; Prevention, Human paragonimiasis after eating raw or undercooked crayfish --- Missouri, July 2006-September 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2010,** *59* (48), 1573-6.
37. Lane, M. A.; Barsanti, M. C.; Santos, C. A.; Yeung, M.; Lubner, S. J.; Weil, G. J., Human paragonimiasis in North America following ingestion of raw crayfish. *Clin Infect Dis* **2009,** *49* (6), e55-61.
38. Barennes, H.; Slesak, G.; Buisson, Y.; Odermatt, P., Paragonimiasis as an important alternative misdiagnosed disease for suspected acid-fast bacilli sputum smear-negative tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* **2014,** *90* (2), 384-5.
39. Slesak, G.; Inthalad, S.; Basy, P.; Keomanivong, D.; Phoutsavath, O.; Khampoui, S.; Grosrenaud,

A.; Amstutz, V.; Barennes, H.; Buisson, Y.; Odermatt, P., Ziehl-Neelsen staining technique can diagnose paragonimiasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2011,** *5* (5), e1048.
40. Luo, J.; Wang, M. Y.; Liu, D.; Zhu, H.; Yang, S.; Liang, B. M.; Liang, Z. A., Pulmonary Paragonimiasis Mimicking Tuberculous Pleuritis: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* **2016,** *95* (15), e3436.
41. Ikeda, T., Cystatin capture enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of human paragonimiasis and fascioliasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1998,** *59* (2), 286-90.
42. Slemenda, S. B.; Maddison, S. E.; Jong, E. C.; Moore, D. D., Diagnosis of paragonimiasis by immunoblot. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1988,** *39* (5), 469-71.
43. Dekumyoy, P.; Waikagul, J.; Eom, K. S., Human lung fluke Paragonimus heterotremus: differential diagnosis between Paragonimus heterotremus and Paragonimus westermani infections by EITB. *Tropical medicine & international health : TM & IH* **1998,** *3* (1), 52-6.
44. Zhang, Z.; Zhang, Y.; Liu, L.; Dong, C.; Zhang, Y.; Wu, Z.; Piessens, W. F., Antigen detection assay to monitor the efficacy of praziquantel for treatment of Paragonimus westermani infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1996,** *90* (1), 43.
45. Intapan, P. M.; Kosuwan, T.; Wongkham, C.; Maleewong, W., Genomic characterization of lung flukes, Paragonimus heterotremus, P. siamensis, P. harinasutai, P. westermani and P. bangkokensis by RAPD markers. *Vet Parasitol* **2004,** *124* (1-2), 55-64.
46. Lee, I. J.; Seo, J.; Kim, D. G., Organizing pneumonia by paragonimiasis and coexistent aspergilloma manifested as a pulmonary irregular nodule. *Case Rep Radiol* **2011,** *2011*, 692405.
47. Kim, K. U.; Lee, K.; Park, H. K.; Jeong, Y. J.; Yu, H. S.; Lee, M. K., A pulmonary paragonimiasis case mimicking metastatic pulmonary tumor. *Korean J Parasitol* **2011,** *49* (1), 69-72.
48. Song, J. U.; Um, S. W.; Koh, W. J.; Suh, G. Y.; Chung, M. P.; Kim, H.; Kwon, O. J.; Jeon, K., Pulmonary paragonimiasis mimicking lung cancer in a tertiary referral centre in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* **2011,** *15* (5), 674-9.
49. Akaba, T.; Takeyama, K.; Toriyama, M.; Kubo, A.; Mizobuchi, R.; Yamada, T.; Tagaya, E.; Kondo, M.; Sakai, S.; Tamaoki, J., Pulmonary Paragonimiasis: The Detection of a Worm Migration Track as a Diagnostic Clue for Uncertain Eosinophilic Pleural Effusion. *Intern Med* **2016,** *55* (5), 503-6.
50. Johnson, R. J.; Johnson, J. R., Paragonimiasis in Indochinese refugees. Roentgenographic findings with clinical correlations. *The American review of respiratory disease* **1983,** *128* (3), 534-8.
51. Johnson, R. J.; Jong, E. C.; Dunning, S. B.; Carberry, W. L.; Minshew, B. H., Paragonimiasis: diagnosis and the use of praziquantel in treatment. *Reviews of infectious diseases* **1985,** *7* (2), 200-6.
52. Udonsi, J. K., Clinical field trials of praziquantel in pulmonary paragonimiasis due to Paragonimus uterobilateralis in endemic populations of the Igwun Basin, Nigeria. *Trop Med Parasitol* **1989,** *40* (1), 65-8.
53. Ripert, C.; Couprie, B.; Moyou, R.; Gaillard, F.; Appriou, M.; Tribouley-Duret, J., Therapeutic effect of triclabendazole in patients with paragonimiasis in Cameroon: a pilot study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1992,** *86* (4), 417.
54. Keiser, J.; Utzinger, J., Chemotherapy for major food-borne trematodes: a review. *Expert opinion on pharmacotherapy* **2004,** *5* (8), 1711-26.
55. Hu, Y.; Qian, J.; Yang, D.; Zheng, X., Pleuropulmonary paragonimiasis with migrated lesions cured by multiple therapies. *Indian J Pathol Microbiol* **2016,** *59* (1), 56-8.
56. Sharma, O. P., The man who loved drunken crabs. A case of pulmonary paragonimiasis. *Chest* **1989,** *95* (3), 670-2.
57. Kim, J. S.; Bang, F. B., [A Follow-Up Study To Evaluate The Efficacy Of Mass Chemotherapy For Control Of Paragonimiasis]. *Kisaengchunghak Chapchi* **1974,** *12* (1), 8-13.
58. Kim, J. S., Mass Chemotherapy In The Control Of Paragonimiasis. *Kisaengchunghak Chapchi* **1969,** *7* (1), 6-14.
59. Xu, Z. B., Studies on clinical manifestations, diagnosis and control of paragonimiasis in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **1991,** *22 Suppl*, 345-8.
60. Choi, D. W., Paragonimus and paragonimiasis in Korea. *Kisaengchunghak Chapchi* **1990,** *28 Suppl*, 79-102.

## 37. Trematodos de importancia médica menor

Además de las infecciones por trematodos ya identificadas como las principales causas de enfermedades humanas en todo el mundo, otras especies de trematodos mantienen un impacto negativo en la condición humana, pero no en la extensión de la esquistosomiasis, por ejemplo. Algunas de estas infecciones "raras" no son tan raras en algunas regiones geográficas, y merecen más que una alusión, ya que los casos de infecciones exóticas son cada vez más comunes en las clínicas occidentales debido al aumento de la inmigración desde esas regiones. Muchas de ellas son zoonóticas y se clasifican como infecciones emergentes en algunos lugares.[1] Incluyen al menos 59 especies diferentes de gripe intestinal encontradas en el sudeste asiático.[2]

### *Fasciolopsis buski*
(Lankaster 1857)

Los tres trematodos que componen la familia Fasciolidae son; *Fasciola hepatica, Fasciola gigantica* y *Fasciolopsis buski*.[3] El *Fasciola hepatica* se considera un trematodo de la mayor importancia humana. (Véase el capítulo 35) El *Fasciola gigantica* es muy similar en biología y geografía al *F. hepatica* y no será discutido más adelante en esta sección. El *Fasciolopsis buski*, el chinche intestinal gigante, es un trematodo grande (Fig. 37.1), similar en morfología al *F. hepatica.* El *F. buski* es la infección intestinal de trematodo más común en los seres humanos y vive unida al epitelio columnar del intestino delgado. La infección se presenta en China, Taiwán, Vietnam, Tailandia, Bangladesh y la India (incluido el Estado de Bihar).[4,7] Los huéspedes del reservorio incluyen perros y conejos.

Ciclo de vida

La fase infecciosa para los mamíferos es la metacercaria, que se encuentra en las cáscaras de las semillas de plantas de agua dulce en los litorales (por ejemplo, lotos, castaños de agua, *caltrops* de agua y cultivos comerciales donde se usan heces humanas como fertilizante). Una vez ingerido, el metacercaria se desenquista en el intestino delgado y se adhiere a la superficie luminal. El adulto madura entre 2 y 4 meses, y mide 20-30 mm por 10 mm. En contraste con la vida más larga de otros trematodos, el *Fasciolopsis buski* sólo vive un año. Después de la autofecundación comienza la puesta de huevos. Los óvulos grandes, ovoides, no-embrionados (Fig. 37.2) se descomponen con la masa fecal. Si alcanzan el agua dulce tibia (es decir, 25°-30°C), inmediatamente se someten a embriogénesis y eclosionan en 5-8 semanas. La miracidium que emerge penetra en un caracol (por ejemplo, *Segmentina spp.* o *Heppentis spp*.),

Figura 37.1. *Fasciolopsis buski* adulto. 25 mm x 10 mm.

**Figura 37.2.** Huevo de *F. buski*. 140 μm x 80 μm.

y se desarrolla secuencialmente primero en esporocistos, luego en redias y finalmente en cercarias. Después de dejar el caracol, las cercarias nadan y se posan sobre la vegetación litoral. La metaceracaria se desarrolla y luego se enquista allí, esperando su ingestión por un huésped desprevenido.

### Enfermedad Clínica

El gusano se alimenta de células epiteliales columnares, dañando el tejido. La infección leve no causa enfermedad clínica, pero puede producir diarrea intermitente. La infección aguda (es decir, cientos de gusanos) produce diarrea continua, náuseas, vómitos, fiebre, hemorragia intestinal, obstrucción de la ampolla de Vater, bloqueo del conducto biliar común y, en casos extremos, bloqueo del intestino delgado. El dolor abdominal es una queja común, que simula los signos y síntomas de la úlcera péptica. Se han reportado reacciones de tipo alérgico con hinchazón de piernas y cara. Se ha descrito hipoproteinemia, vómitos, anemia y pérdida de peso en niños muy infectados.[8] Un nivel elevado de eosinófilos circulantes es una característica común de la infección leve incluso con *F. buski.*

### Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se hace mediante la identificación microscópica del óvulo o de los tremátodos en las heces o en el vómito.[9,10]

### Tratamiento

La droga de elección es praziquantel.[11,12]

### Prevención y control

La eliminación adecuada de las heces humanas es el principal método de control. Los viajeros a las áreas endémicas deben cerciorarse que todas las plantas acuáticas que consuman estén bien cocinadas antes de la ingestión. Los huéspedes del reservorio desempeñan aparentemente un papel en el mantenimiento de este parásito en las regiones endémicas y, por consiguiente, no se recomienda alimentar los cerdos con plantas acuáticas crudas.[13] El hábito de sacar las castañas de agua colocando la vaina en la boca y mordiendo la cáscara dura externa, lo expone a la infección. Esta actividad sigue siendo común en algunas áreas, pero los programas de educación en salud pública han ayudado a reducir la infección.[6]

## *Echinostoma* spp.

El género *Echinostoma* tiene al menos 24 especies de las cuales 15 son capaces de infectar a los humanos.[1,14] Estos tremátodos se encuentran en todo el sudeste asiático con focos endémicos en Corea, China, India, Indonesia, Tailandia, Filipinas y Malasia.[14,16] Su ciclos de vida son similares a los de la fasciola, excepto que las metacercarias se enquistan en varias especies de caracoles, renacuajos o peces de agua dulce.[17] Los adultos viven en el intestino delgado y los síntomas que inducen dependen del grado de infección. Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal son comúnmente experimentados, generalmente acompañados de fiebre.

***Heterophyes heterophyes***
(Siebold 1852)

***Metagonimus yokogawai***
(Katsurada 1912)

El *Heterophyes heterophyes* (Fig. 37.3) y el *Metagonimus yokogawai* (Fig. 37.4) son pequeños tremátodos que viven principalmente en el intestino delgado, causando poco daño. El *H. heterophyes* se encuentra en Asia, Oriente Medio y África. El *M. yokogawai* también es común en Asia, pero se han reportado focos de infecciones en España y Rusia. Se han reportado algunas infecciones humanas con *H. nocens*, una especie relacionada, de Corea.[18]

Ciclos de vida

La infección comienza con la ingestión de metacercarias enquistadas que viven justo debajo de la piel de ciertos peces de agua dulce (por ejemplo, la carpa forrajera).[19] Las metacercarias se desenquistan en el intestino delgado y se convierten en gusanos adultos.

**Figura 37.3**. *Heterophyes heterophyes*. adulto 2 mm x 0,5 mm.

**Figura 37.4.** Huevo de *H. heterophyes*. 25 μm x 13 μm.

Aunque un evento raro, en lugar de permanecer en el intestino delgado, los gusanos adultos pueden migrar a otros órganos, como el corazón o el cerebro, donde causan granulomas focales, con consecuencias clínicas variables. Ambas especies de tremátodos se autofertilizan, y la producción de huevos comienza poco después. Los huevos completamente embrionados pasan con la masa fecal al agua salobre o dulce.

El *H. heterophyes* infecta principalmente caracoles del género *Cerithidia*, mientras que los de *M. yokogawai* infectan caracoles en los géneros *Semisulcospira* y *Thiara*. Los huevos embrionados son ingeridos por sus respectivos caracoles huéspedes, y eclosionan dentro, liberando las miracidia. Esta etapa sufre un desarrollo secuencial en el caracol, primero a esporocistos, luego a redias, y finalmente a las cercarias. Las cercarias salen del caracol y, al igual que las del *Clonorchis sinensis*, se enquista bajo la piel de peces de agua dulce, o en ranas, renacuajos e incluso otro caracol.[14] Las especies de huéspedes intermedios para ambos parásitos varía ampliamente con la geografía local. En Asia, los huéspedes intermedios son los ciproides y los salmónidos, y en el Oriente Medio, el salmonete y la tilapia están principalmente

involucrados en el ciclo de vida.

## Enfermedad Clínica

Al igual que otras infecciones por tremátodos, se ha determinado que la presentación clínica está determinada en gran parte por la carga de los gusanos.[20] Se han notificado casos de dolor epigástrico, fatiga, diarrea, pérdida de peso y malestar en infecciones intensas, además de eructos, cefaleas, náuseas, vómitos, e incluso incontinencia urinaria.[18,21]

**Figura 37.6**. Huevo de *M. yokogawai*. 25 μm x 15 μm.

**Figura 37.5.** *Metagonimus yokogawai*. adulto 2,5 mm x 0,6 mm.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa generalmente en la recuperación e identificación de los huevos en las heces. Los huevos (Fig. 37.5, 37.6) de *H. heterophyes* y *M. yokogawai* se parecen mucho a los de *C. sinensis*. Deben ser cuidadosamente diferenciados por la ausencia de una perilla terminal y un collar en el opérculo. En la endoscopia se han recuperado huevos e incluso adultos. [22,24]

## Tratamiento

La droga de elección es praziquantel. El mebendazol puede ser una opción alternativa, pero menos eficaz.[25]

## Prevención y control

La echinostomiasis puede evitarse comiendo sólo pescado cocido y controlando el uso indiscriminado de heces humanas no tratadas como fertilizante.[1,17,19] La protección de los estanques de peces de la contaminación con heces humanas y el control de las poblaciones de caracoles son potencialmente útiles.[14]

### *Nanophyetus salmincola*
(Chapin 1927)

Aunque el *Nanophyetus salmincola* puede ser el tremátodo más común en los Estados Unidos, tiende a infectar principalmente a los animales y rara vez a los humanos.[26] El *Nanophyetus salmincola* infecta a los perros, zorros y coyotes en el este de Siberia y en el noroeste del Pacífico de los Estados Unidos, donde se produce una la "intoxicación por salmón" o la "fiebre del cabo Elokomin" como resultado de una rickettsia, *Neorickettsia helmintheca*, que se co-transmite con el parásito.[27] También se ha descrito infección humana, que produce diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y niveles elevados de eosinófilos circulantes.[28] La infección por *N. salmincola* se diagnostica por la presencia de huevos característicos en las heces, junto con la ingestión de salmón crudo o mal cocido.[28]

References


1. Fried, B.; Graczyk, T. K.; Tamang, L., Food-borne intestinal trematodiases in humans. *Parasitology research* **2004,** *93* (2), 159-70.
2. Chai, J. Y.; Shin, E. H.; Lee, S. H.; Rim, H. J., Foodborne intestinal flukes in Southeast Asia. *Korean J Parasitol* **2009,** *47 Suppl*, S69-102.
3. Keiser, J.; Utzinger, J., Food-borne trematodiases. *Clin Microbiol Rev* **2009,** *22* (3), 466-83.
4. Wiwanitkit, V.; Suyaphan, A., High prevalence of HBsAg seropositivity in Hilltribers in the Mae Jam district in northern Thailand. *MedGenMed : Medscape general medicine* **2002,** *4* (3), 26.
5. Bhatti, H. S.; Malla, N.; Mahajan, R. C.; Sehgal, R., Fasciolopslasis--a re-emerging infection in Azamgarh (Uttar Pradesh). *Indian journal of pathology & microbiology* **2000,** *43* (1), 73-6.
6. Graczyk, T. K.; Gilman, R. H.; Fried, B., Fasciolopsiasis: is it a controllable food-borne disease? *Parasitology research* **2001,** *87* (1), 80-3.
7. Achra, A.; Prakash, P.; Shankar, R., Fasciolopsiasis: Endemic focus of a neglected parasitic disease in Bihar. *Indian J Med Microbiol* **2015,** *33* (3), 364-8.
8. Gupta, A.; Xess, A.; Sharma, H. P.; Dayal, V. M.; Prasad, K. M.; Shahi, S. K., Fasciolopsis buski (giant intestinal fluke)--a case report. *Indian journal of pathology & microbiology* **1999,** *42* (3), 359-60.
9. Naher, B. S.; Shahid, A. T.; Khan, K. A.; Nargis, S.; Hoque, M. M., Fasciolopsiasis in a five year old girl. *Mymensingh Med J* **2013,** *22* (2), 397-9.
10. Le, T. H.; Nguyen, V. D.; Phan, B. U.; Blair, D.; McManus, D. P., Case report: unusual presentation of Fasciolopsis buski in a Vietnamese child. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2004,** *98* (3), 193-4.
11. Taraschewski, H.; Mehlhorn, H.; Bunnag, D.; Andrews, P.; Thomas, H., Effects of praziquantel on human intestinal flukes (Fasciolopsis buski and Heterophyes heterophyes). *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene. Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology* **1986,** *262* (4), 542-50.
12. Chai, J. Y., Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update. *Infect Chemother* **2013,** *45* (1), 32-43.
13. Inpankaew, T.; Murrell, K. D.; Pinyopanuwat, N.; Chhoun, C.; Khov, K.; Sem, T.; Sorn, S.; Muth, S.; Dalsgaard, A., A survey for potentially zoonotic gastrointestinal parasites of dogs and pigs in Cambodia. *Acta Parasitol* **2015,** *60* (4), 601-4.
14. Toledo, R.; Esteban, J. G., An update on human echinostomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2016,** *110* (1), 37-45.
15. Park, S. K.; Kim, D.-H.; Deung, Y.-K.; Kim, H.-J.; Yang, E.-J.; Lim, S.-J.; Ryang, Y.-S.; Jin, D.; Lee, K.-J., Status of intestinal parasite infections among children in Bat Dambang, Cambodia. *The Korean journal of parasitology* **2004,** *42* (4), 201-3.
16. Huffman, J. E.; Fried, B., Echinostoma and echinostomiasis. *Advances in parasitology* **1990,** *29*, 215-69.
17. Anantaphruti, M. T., Parasitic contaminants in food. *The Southeast Asian journal of tropical*

*medicine and public health* **2001,** *32 Suppl 2*, 218-28.
18. Chai, J.-Y.; Park, J.-H.; Han, E.-T.; Shin, E.-H.; Kim, J.-L.; Guk, S.-M.; Hong, K.-S.; Lee, S.-H.; Rim, H.-J., Prevalence of Heterophyes nocens and Pygydiopsis summa infections among residents of the western and southern coastal islands of the Republic of Korea. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2004,** *71* (5), 617-22.
19. Chai, J.-Y.; Lee, S.-H., Food-borne intestinal trematode infections in the Republic of Korea. *Parasitology international* **2002,** *51* (2), 129-54.
20. Graczyk, T. K.; Fried, B., Echinostomiasis: a common but forgotten food-borne disease. *Am J Trop Med Hyg* **1998,** *58* (4), 501-4.
21. Chang, Y. D.; Sohn, W. M.; Ryu, J. H.; Kang, S. Y.; Hong, S. J., A human infection of Echinostoma hortense in duodenal bulb diagnosed by endoscopy. *Korean J Parasitol* **2005,** *43* (2), 57-60.
22. Jung, W. T.; Lee, K. J.; Kim, H. J.; Kim, T. H.; Na, B. K.; Sohn, W. M., A case of Echinostoma cinetorchis (Trematoda: Echinostomatidae) infection diagnosed by colonoscopy. *Korean J Parasitol* **2014,** *52* (3), 287-90.
23. Toledo, R.; Munoz-Antoli, C.; Esteban, J. G., Intestinal trematode infections. *Adv Exp Med Biol* **2014,** *766*, 201-40.
24. Esteban, J. G.; Munoz-Antoli, C.; Toledo, R.; Ash, L. R., Diagnosis of human trematode infections. *Adv Exp Med Biol* **2014,** *766*, 293-327.
25. Chen, Y.; Xu, G.; Feng, Z.; Guo, Z.; Lin, J.; Fang, Y., Studies on efficacy of praziquantel and mebendazole-medicated salt in treatment of Echinochasmus fujianensis infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **1997,** *28* (2), 344-6.
26. Eastburn, R. L.; Fritsche, T. R.; Terhune, C. A., Jr., Human intestinal infection with Nanophyetus salmincola from salmonid fishes. *Am J Trop Med Hyg* **1987,** *36* (3), 586-91.
27. Headley, S. A.; Scorpio, D. G.; Vidotto, O.; Dumler, J. S., Neorickettsia helminthoeca and salmon poisoning disease: a review. *Vet J* **2011,** *187* (2), 165-73.
28. Eastburn, R. L.; Fritsche, T. R.; Terhune, C. A., Human intestinal infection with Nanophyetus salmincola from salmonid fishes. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1987,** *36* (3), 586-91.

## VIII. Los Artrópodos

Los artrópodos influyen directamente en el bienestar de los seres humanos, no sólo porque son huéspedes de organismos parasitarios y vectores de una amplia variedad de patógenos, sino también por causar daño a los tejidos y enfermedades. También afectan a la salud humana al reducir la disponibilidad de alimentos. Los insectos destruyen un 20% estimado de todos los cultivos alimenticios, y esta destrucción continúa a pesar del uso creciente de pesticidas en campos y áreas de almacenamiento. El ganado también se ve afectado por las infecciones transmitidas por artrópodos. Las vastas áreas de África son escasas de alimentos proteínicos porque el ganado sufre una serie de enfermedades transmitidas por vectores, incluyendo la tripanosomiasis transmitida por la mosca tse-tsé y una variedad de enfermedades transmitidas por garrapatas.

Aunque los efectos patógenos de los artrópodos son más pronunciados en los trópicos, no son en modo alguno despreciable en los Estados Unidos y otras zonas templadas. La enfermedad de Lyme y la anaplasmosis, transmitidas por garrapatas, se han propagado rápidamente a través de los Estados Unidos. El *Aedes albopictus*, el mosquito tigre asiático, se ha introducido en los embarques de neumáticos de automóviles usados en el sur de los Estados Unidos y se ha extendido hacia el norte hasta el centro de Ohio, Indiana e Illinois; además, la cepa introducida del mosquito es aparentemente capaz de sobrevivir el invierno en la etapa del huevo en climas templados. La misma especie se ha introducido en Europa y Suramérica. El *Ae. Albopictus* puede ser un vector eficaz del dengue, del chikungunya y del virus Zika. En 1999, surgieron informes sobre la introducción y propagación rápida en el este de los Estados Unidos de otra plaga de mosquito, el *Ochlerotatus japonicus*. Las introducciones de nuevas especies no deben ser sorpresa y enfatizar lo fácil con que tales introducciones pueden ocurrir. La aparición inesperada en 1999 de las infecciones humanas transmitidas por mosquitos del virus del Nilo Occidental, y su propagación posterior en los Estados Unidos, debería reforzar nuestra conciencia de la vulnerabilidad a la invasión por patógenos y vectores.

Aunque se ha expresado el temor que los artrópodos alimentadores de sangre, especialmente los mosquitos, puedan transmitir el virus del SIDA, un gran conjunto de evidencias epidemiológicas y experimentales no apoya esta hipótesis.

No obstante que los artrópodos causan problemas en los seres humanos y el ganado, también son beneficiosos como polinizadores, productores de miel, reguladores naturales de insectos dañinos y miembros esenciales de las cadenas alimentarias.

El filo *Arthropoda* contiene una enorme diversidad de miembros, con el número de especies que supera el de todos los otros filos combinados. Los artrópodos comparten una serie de características que los distinguen de todos los demás grupos de animales, aunque algunas de estas características están ausentes en una especie o grupo particular en algún período de desarrollo. Sin embargo, todas las especies en el filo son identificables.

Entre las características morfológicas se encuentran la simetría bilateral, un exoesqueleto duro, un cuerpo segmentado y apéndices articulados y emparejados. El término artrópodo, derivado del griego, significa "pie articulado".

El crecimiento por metamorfosis es otra característica de los artrópodos. En algunos grupos, el crecimiento es gradual; Cada cambio de una etapa a otra se conoce como muda y da lugar a una etapa algo mayor pero morfológicamente similar a su predecesor (metamorfosis incompleta). Entre las arañas, ocho o nueve fases inmaduras pueden preceder a la muda final al adulto sexualmente maduro. Otra estrategia de desarrollo consiste

en el huevo, la larva, la pupa y el adulto. En este caso, cada etapa es morfológicamente distinta (metamorfosis completa). Los ejemplos incluyen las moscas y las pulgas.

La aplicación de las herramientas de biología molecular al estudio de los artrópodos es omnipresente. Los más dramáticos son los diversos proyectos del genoma. El genoma de *Anopheles gambiae*, el más importante de los vectores africanos de la malaria, está completo y se trabaja en el del *An. Funestus* que está a punto de finalizar. Se han completado los genomas del *Aedes aegypti*, el mosquito de la Fiebre Amarilla, el del *Culex pipiens* el vector del Virus del Nilo Occidental y el del *Ixodes scapularis*, el vector primario de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos. Se han descrito genomas mitocondriales para las moscas de arena *Phlebotomus papatasi* y del *P. chinesis.* Queda por determinar el valor de estos programas y su uso en el eventual control de las enfermedades transmitidas por estos vectores.

## 38. Insectos

### Introducción

Los insectos tienen dos tipos distintos de desarrollo. Los órdenes de insectos más primitivos pasan por una serie de etapas por metamorfosis incompleta (Fig. 38.1). Un ciclo de vida típico involucra el huevo, un número (generalmente) fijo de estados de ninfa inmadura, y la etapa adulta madura. El insecto muda entre las etapas, arroja su exoesqueleto viejo, y revela una nueva piel dentro. Las ninfas son similares al adulto, pero carecen de alas y son sexualmente inmaduras.

Por el contrario, la metamorfosis completa es característica de algunos de los órdenes de insectos más avanzados, incluyendo las moscas (Diptera) (Fig. 38.2) y las pulgas, Siphonaptera (Fig. 38.3). El ciclo de vida de un insecto que presenta una metamorfosis completa incluye el huevo, las etapas larvarias, una etapa de pupa y la etapa adulta.

La Tabla 38.1 enumera los artrópodos de importancia para la salud humana, los patógenos que albergan y transmiten, y las enfermedades que causan. Los métodos por los cuales los vectores artrópodos transmiten patógenos varían. Algunos patógenos, sin cambios por alguna interacción con el vector, se transmiten mecánicamente de un huésped a otro en patas contaminadas o partes bucales del artrópodo o en sus heces. Otros patógenos requieren el paso a través del artrópodo como parte de su ciclo de vida. En tales casos, los patógenos experimentan cambios específicos en el desarrollo, que generalmente incluyen la multiplicación, dentro del artrópodo.

Los artrópodos también pueden ser patógenos. Pueden infestar el huésped, migrando a través del cuerpo o desarrollándose *in situ* mientras se alimenta en el tejido del huésped. Otros artrópodos causan lesiones mecánicas a través de picaduras, lesiones químicas a través de la inyección de toxinas, o reacciones alérgicas a las substancias transmitidas a través de la mordedura o picadura. Por otra parte, la entomofobia y aracnofobia (es decir, el miedo de los insectos y los arácnidos, en particular las arañas) no son condiciones psicológicas infrecuentes.[1,2]

Las secreciones salivares de los artrópodos en general, e insectos en particular, han demostrado ser extraordinariamente complejos. Estas secreciones sirven como potentes inmunógenos y estimulan las molestas reacciones alérgicas a la picadura del insecto. También sirven, en muchos casos, para transportar los patógenos virales, bacterianos, protozoarios o nemátodos para los cuales muchos artrópodos sirven como vectores. Estas secreciones salivares evolucionaron para no causar respuestas alérgicas o transmitir patógenos, por una razón mucho más básica. Facilitan la capacidad del artrópodo para tomar sangre de un huésped cuya fisiología y mecanismos de defensa están diseñados para prevenir la pérdida de sangre.

En casi todos los artrópodos hematófagos estudiados hasta la fecha, la saliva de cada especie tiene al menos un anticoagulante, un vasodilatador y un compuesto antiplaquetario. La diversidad molecular de estos compuestos es grande, incluso entre géneros estrechamente relacionados de chupadores de sangre.[3,4]

### Dípteros: Las moscas

Ningún grupo de insectos ha afectado tanto la evolución humana, el desarrollo o la historia como los dípteros, el orden de los insectos compuesto de moscas y mosquitos. La malaria, la fiebre amarilla, la elefantiasis, la enfermedad del sueño, el dengue y la ceguera de los ríos son algunas de las enfermedades más graves que padecen los miembros de este gran orden. Notorios como vectores de organismos patógenos de seres humanos y animales, los dípteros son también importantes para el daño mecánico (es decir, miasis) causado por sus larvas y las

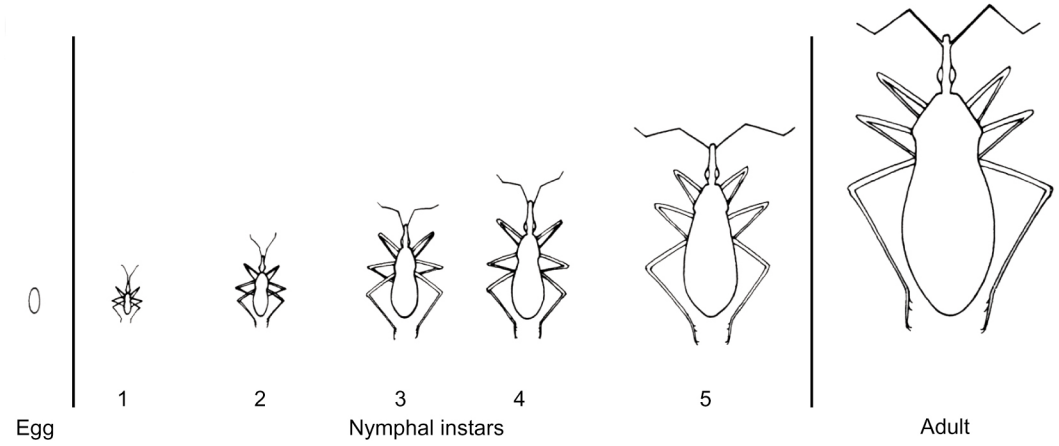



**Figura 38.1**. Metamorfosis incompleta en insectos. Ejemplo típico de metamorfosis incompleta es el insecto besador, *Rhodnius prolixus*. Las etapas inmaduras son versiones sin alas, más pequeñas del adulto alado. Todas las etapas, excepto el huevo, tienen tres pares de patas. El número de estados ninfales varía con la especie.

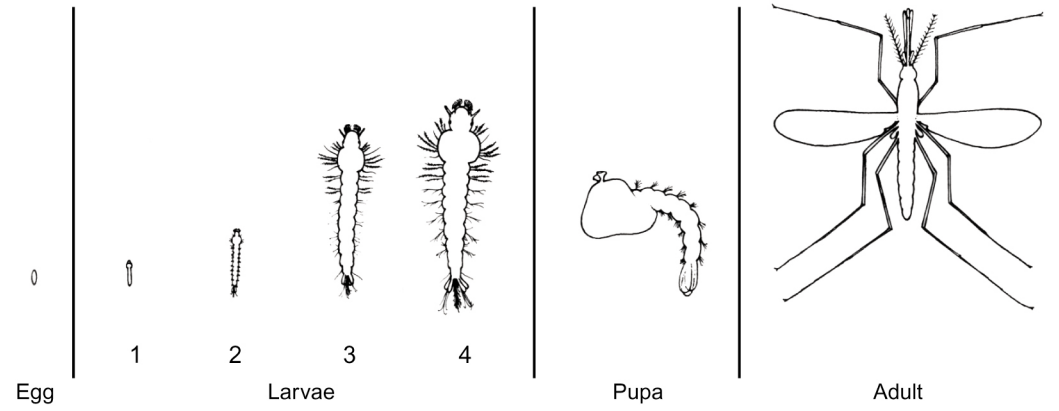



**Figura 38.2.** Metamorfosis completa en un insecto con estados inmaduros acuáticos. El mosquito anófeles comienza como un huevo puesto en la superficie del agua y se desarrolla a través de cuatro estados larvales y un único estado pupal a un adulto sexualmente maduro y alado.

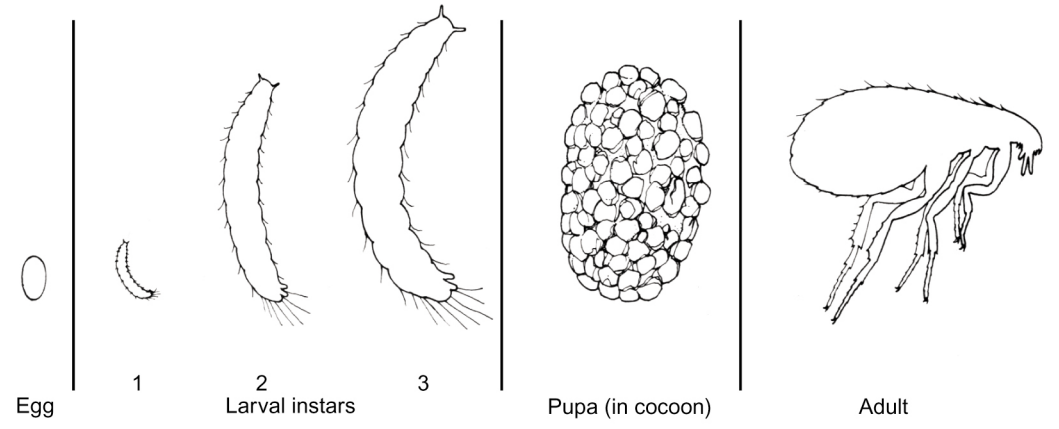



**Figura 38.3.** Metamorfosis completa en un insecto con etapas inmaduras terrestres. La pulga comienza como un huevo puesto en la piel del anfitrión o en el área del nido. Varios estados larvales de tipo gusano son seguidos por una sola etapa pupal, encerrada en un capullo cubierto de arena, de la cual emerge una pulga adulta sexual, madura y sin alas.

**Tabla 38.1**. Artrópodos de importancia médica.

| Orden y especies representativas | Nombre común | Distribución geográfica | Efectos sobre los seres humanos |
|---|---|---|---|
| **Insectos** | | | |
| **Anoplura** (Piojos chupadores) | | | |
| *Pediculus humanus humanus* | Piojo del cuerpo | En todo el mundo | Reacciones cutáneas a mordeduras, vectores de rickettsias y espiroquetas |
| *P. humanus capitis* | Piojo de la cabeza | En todo el mundo | Reacción de la piel a las picaduras |
| *Phthirus pubis* | Ladilla | En todo el mundo | Reacción de la piel a las picaduras |
| **Heteroptera** (Chinches) | | | |
| *Cimex lectularius* | Chinche | En todo el mundo | Reacción de la piel a las picaduras |
| *C. hemipterus* | Chinche Tropical | Zonas tropical y subtropical | |
| *Triatoma infestans* | Chinche besador | Zonas tropical y subtropical | Reacción de la piel a las picaduras, |
| *Rhodnius prolixus* | | y en el Nuevo mundo | vectores del Trypanosoma cruzi, |
| *Panstrongylus megistus* | | | la causa del mal de Chagas |
| **Hymenoptera** (abejas, avispas, hormigas) | | | |
| *Apis mellifera* | Abeja melífera | En todo el mundo | Aguijonazo doloroso, potencial |
| *Bombus* spp. | Abejorro | En todo el mundo | choque anafilácticos |
| Varios géneros y especies laxus de la familia Vespidae | Avispa, Avispones, Chaqueta amarilla | En todo el mundo | Aguijonazo doloroso, potencial choque anafilácticos |
| *Solenopsis* spp. | Hormiga de fuego | América Tropical, y Sureste de Estados Unidos | Mordedura dolorosa y múltiples picaduras, anafilaxia potencial |
| **Diptera** (Moscas, mosquitos y sus afines) | | | |
| Ceratopogonidae | Mosca de arena | En todo el mundo | Plaga de mordedura grave, reacción |
| *Culicoides* spp. | | | de la piel a mordeduras, vectores de |
| *Leptoconops* spp. | | | varios nemátodos filariosos |
| Psychodidae | Mosca de arena | En todo el mundo | Reacción de la piel a las picaduras, |
| *Phlebotomus* spp. | | | vectores de Leishmania, fiebre de |
| *Lutzomyia* spp. | | | Pappataci y enfermedad de Carrion |
| Simuliidae | Mosca negra, jején | En todo el mundo | Plagas graves mordedoras, reacción |
| *Simulium* spp. | | | cutánea a mordeduras, vectores de *Onchocerca* and *Mansonella* |
| Culicidae | Mosquito | En todo el mundo | Plagas graves, reacciones cutáneas, |
| *Aedes* spp. | | | a picaduras, vectores de virus, |
| *Anopheles* spp. | | | protozoarios y filarias |
| *Culex* spp. | | | |
| *Culiseta* spp. | | | |
| *Mansonia* spp. | | | |
| Tabanidae | | | |
| *Tabanus* spp. | Tábano | En todo el mundo | Plagas picadiras, mordedura dolorosa seguida de reacción cutánea |
| *Chrysops* spp. | Mosca del venado | En todo el mundo | Plagas picadoras, vectores de tularemia y *Loa loa*. |
| Muscidae | | | |
| *Musca domestica* | Mosca doméstica | En todo el mundo | Diseminador mecánico de patógenos |
| *Stomoxys calcitrans* | Mosca de establos | En todo el mundo | Grave plaga picadora |
| *Glossinidae* | | | |
| *Glossina* spp. | Mosca tsetsé | Africa | Vector de tripanosomas de humanos y animales |
| Calliphoridae | | | |
| Cuterebridae | | | |
| Sarcophagidae | | | |
| Larvae of various genera and species | Gusanos | En todo el mundo | Miasis, desarrollo accidental u obligatorio de moscas larvarias en tejido humano |
| **Siphonaptera** (fleas) | | | |
| *Xenopsylla cheopis* | Pulga de rata oriental | En todo el mundo | Vector de la peste bubónica |
| *Ctenocephalides felis* | Pulga de gato | En todo el mundo | Plagas Picadora |
| *C. canis* | Pulga de perro | | |
| *Pulex irritans* | Pulga humana | En todo el mundo | Plagas Picadora, vector de plaga |
| *Tunga penetrans* | Nigua | África y Suramérica | Infestación de dedos de los pies pies y piernas, causando dolor severo e infección secundaria |

respuestas alérgicas causadas por las picaduras de algunos adultos.

Las moscas se desarrollan por metamorfosis completa y tienen distintas formas larvarias, pupas y adultas. Las larvas suelen ser vermiformes, a menudo viven en el agua o en lugares húmedos o se desarrollan en tejidos vivos o muertos. Las pupas representan una etapa de transición no alimentaria. Los dípteros adultos, que suelen tener alas, tienen sólo un par (*diptera* significa "dos alas"). Las partes bucales de los adultos pueden adaptarse para picar, perforar la carne y succionar la sangre, o solamente para succionar fluidos.

El Diptera es un gran orden, dividido en tres subórdenes que contienen más de 100 familias. Sólo nueve familias son de interés médico. El suborden más primitivo, el Nematocera, contiene cuatro familias médicamente importantes: *Ceratopogonidae, Psychodidae, Simuliidae, y Culicidae.* En el suborden *Brachycera*, sólo los *Tabanidae* tienen algún significado médico; en el tercer suborden, *Cyclorrhapha, Muscidae, Gasterophilidae, Cuterebridae, y Oestridae* son la preocupación principal.

## Ceratopogonidae: Los mosquitos picadores

El Ceratopogónido, comúnmente llamados "punkies", no-see-ums, moscas de la arena, o midges, son dípteros pequeños (0.4-5.0 mm de largo), esbeltos, chupadores de sangre. Constituyen un grave problema de plagas en muchas zonas de los trópicos, en las zonas templadas y en el Ártico. La mayoría de las especies que afectan a los seres humanos pertenecen a dos géneros, *Culicoides* y *Leptoconops*, que actúan como vectores de varios filáridos que infectan a los seres humanos en África y el Nuevo Mundo. Especies de culicoides también pueden servir como vectores de filarios y virus que infectan animales incluyendo humanos.

### Ciclo de vida

Las larvas de ceratopogónidos se desarrollan en hábitats acuáticos o semiacuáticos, a menudo en agua dulce, pero generalmente en agua salobre o en marismas. Algunas especies importantes están asociadas con el escurrimiento altamente contaminado de los hatos. Los estados larvales son largos, esbeltos y semejantes a gusanos; y en algunas especies sufren diapausa, un estado de desarrollo detenido, durante tres años mientras esperan condiciones ambientales óptimas. Los ceratopogónidos femeninos adultos requieren sangre para la producción de sus huevos. Por lo general se alimentan al atardecer y pueden atacar en gran número.

### Patogénesis

Las partes bucales de ceratopogónidos son cortas y en forma de bisturí, produciendo una picadura dolorosa. Debido a su gran número, pueden ser plagas importantes, particularmente en áreas de playa y resorts cerca de las marismas. Las picaduras pueden producir lesiones locales que persisten durante horas o días. Las personas sensibilizadas desarrollan reacciones alérgicas.

Los díperos del género *Culicoides* son los principales vectores de los nemátodos filarios: *Mansonella perstans* y *M. streptocerca* en África, y *M. ozzardi* en los trópicos del Nuevo Mundo.

### Control

Los ceratopogónidos se desarrollan en una amplia gama de hábitats, y cada especie presenta sus propios problemas especiales con respecto al control. Los hábitats de marismas pueden ser drenados o canalizados y otros sitios de reproducción modificados, pero el tratamiento de los criaderos con insecticidas sigue siendo la medida de control a corto plazo más eficaz. Los anjeos de las ventanas

son ineficaces a menos que sean tratados con insecticidas, porque permiten que estos insectos diminutos entren fácilmente. Los repelentes comerciales de mosquitos que contienen dietiltoluamida (DEET) pueden ser útiles contra algunas de las especies comunes de estas plagas.

## Psychodidae: Polilla o moscas de la arena

Una sola subfamilia de los Psychodidae, las flebotomías, de regiones tropicales, subtropicales y templadas - contiene miembros que chupan sangre. Las flebotomías son insectos pequeños (1-3 mm), peludos, delicados, de vuelo débil que se alimentan de una amplia gama de animales de sangre fría y caliente, y transmiten una serie de infecciones virales, bacterianas y protozoarias. Las moscas de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* son importantes como vectores de la leishmaniasis.

### Información histórica

En 1921, Edouard Sergent y Etienne Sergent demostraron el papel de la flebotomía en la transmisión de la leishmaniasis.[5]

**Fig. 38.4.** Mosca de flebotominas femenino adulto, *Lutzomyia anthophora*. Cortesía J. Ribeiro

### Ciclo de vida

Las larvas de flebotomíneos se desarrollan en hábitats no acuáticos tales como suelo húmedo, madrigueras de animales, nidos de termitas, mampostería suelta, muros de piedra o montones de basura. Las cuatro etapas larvarias se completan en 2-6 semanas; La etapa de pupa puede durar de 8 a 14 días. Los adultos (Fig. 38.4) son volantes débiles, exhibiendo un movimiento de salto más que un vuelo sostenido. Sólo las flebotominas femeninas requieren sangre, alimentándose normalmente por la noche. Algunas especies prefieren alimentarse de seres humanos, pero ninguna es exclusivamente antropofílica, también se alimentan de perros y roedores.

### Patogénesis

Las partes bucales de la flebotomía hembra son cortas y adaptadas para la perforación y la succión. La picadura puede ser dolorosa, produciendo una lesión local con comezón. Las personas sensibilizadas pueden presentar reacciones alérgicas graves. La saliva de la mosca de arena es particularmente compleja y contiene una serie de potentes compuestos que pueden influir en la susceptibilidad de los macrófagos humanos a la invasión por promastigotes de *leishmania* introducidos por el vector de alimentación. El uso de componentes de la saliva de mosca de arena como una vacuna para prevenir la infección está siendo activamente buscado y ha recibido resultados preliminares alentadores.

Aunque las flebotominas causan problemas en algunas áreas como plagas, son de especial preocupación como vectores de una serie de enfermedades. La bartonelosis (también llamada enfermedad de Carrión, la fiebre Oroya, o verruga peruana) es una enfermedad sudamericana transmitida de humanos a humanos por *Lutzomyia verrucarum* y especies relacionadas. Es causada por la bacteria *Bartonella bacilliformis*, que invade los

eritrocitos y las células reticuloendoteliales. El organismo puede producir una enfermedad febril severa, complicada por anemia profunda. Sin tratamiento, la bartonelosis es fatal en el 50% de los casos. No hay depósito animal conocido.

La fiebre de la mosca de la arena, también llamada fiebre papatasi, es una enfermedad viral que se observa en la región mediterránea, Asia central, Sri Lanka, India y China. La *Phlebotomus papatasii* es el principal vector de esta enfermedad febril aguda, que se caracteriza por cefaleas frontales severas, malestar, dolor retro-orbital, anorexia y náuseas. Las moscas hembras se infectan cuando se alimentan de individuos virémicos. Después de un período de incubación de 7-10 días, las moscas se vuelven infecciosas y permanecen así durante el resto de sus vidas.

La leishmaniasis es transmitida por varias especies de flebotomíneos. Las moscas recogen inicialmente el parásito mientras se alimentan en seres humanos o animales infectados. En la mosca, el parásito sufre una multiplicación asexual, eventualmente acumulándose en las partes bucales, desde donde se transmite al huésped cuando el insecto se alimenta.[6,8]

### Control

Las moscas de flebotomía son particularmente sensibles a los insecticidas y el uso del DDT en campañas contra la malaria ha controlado coincidentemente estas moscas y prácticamente eliminado las enfermedades transmitidas por la mosca de arena en muchas regiones. En las zonas donde se ha eliminado la malaria o donde se han abandonado los programas de control de la malaria, las moscas flebotomínicas se han restablecido y las enfermedades transmitidas por la mosca de arena han regresado.

Las moscas de arena pueden ser controladas con insecticidas residuales o de corta vida aplicados en sitios de reproducción o en casas.

**Figura 38.5**.Mosca negra adulta, alimentándose de un huésped humano.

El tratamiento de los anjeos de las ventanas con insecticidas también puede ser eficaz. Los repelentes de mosquitos se pueden utilizar para reducir la frecuencia de las picaduras de mosca de la arena.

## Simuliidae: Moscas negras

Los miembros de la familia *Simuliidae*, comúnmente llamados moscas negras, mosquitos de búfalo o mosquitos de pavo, son dípteros pequeños (1-5 mm de largo), jorobados y chupan sangre, suelen procrearse en arroyos y ríos de flujo rápido. Los simulídos son importantes como vectores del *Onchocerca volvulus*, el agente causante de la oncocercosis. Además, presentan un grave problema de plagas en muchas zonas templadas y árticas. Las moscas negras pueden servir también como vectores de oncocercosis bovina y parásitos protozoarios de diversas especies de aves.

### Información histórica

Las moscas negras estimularon por primera vez el interés médico en 1910, cuando se sugirió, incorrectamente, que estas moscas transmitieron un organismo similar al paludismo que causaba la pelagra.[9] Su papel en la transmisión del oncocerca se demostró en 1926.

### Ciclo de vida

Los simúlidos femeninos adultos (Fig. 38.5) ponen huevos sobre o debajo de la superficie del agua en movimiento y bien oxigenada. Las larvas y pupas, dotadas de branquias para la respiración, permanecen unidas a objetos bajo la superficie. Las larvas se nutren de alimentos filtrados del agua que pasa. Se desarrollan en cinco etapas. Las pupas no alimentadoras asumen paulatinamente características adultas mientras están encerradas dentro de un capullo. Los simúlidos femeninos adultos requieren la sangre para la producción del huevo. Se alimentan principalmente durante el día. Los simúlidos masculinos no se alimentan de sangre.

Las moscas negras adultas en áreas templadas pueden emerger simultáneamente en grandes números. Sus picaduras causan graves daños a los seres humanos y animales. Las moscas negras a menudo alcanzan densidades de población tan altas que pueden matar ganado y animales salvajes, atormentar campistas y pescadores, y hacer que grandes áreas sean inhabitables por humanos y animales durante largos períodos.

### Patogénesis

La picadura del simúlido femenino es particularmente dolorosa. Las partes bucales del insecto consisten en seis hojas en forma de bisturí, que desgarran la superficie de la piel para inducir el sangrado. La mosca se alimenta del brote de sangre resultante, y la herida de la picadura continúa sangrando por algún tiempo después de que la mosca ha partido. Las mordeduras del simúlido dejan un punto característico de sangre seca en el sitio de la herida. El dolor extremo de la picadura inicial es seguido por picazón e hinchazón debido a las reacciones a las secreciones salivales inyectadas. La pérdida de sangre por mordeduras múltiples puede ser considerable. Las reacciones alérgicas en individuos sensibilizados previamente son comunes y pueden a veces alcanzar niveles serios, incluyendo anafilaxia. Informes del medio oeste de los Estados Unidos en la primera parte del siglo XX mencionan las muertes humanas debido a la picadura de enjambres de moscas negras.

### Control

El control de las moscas negras se logra más eficazmente por el goteo lento de los insecticidas en los ríos o arroyos. Los programas de control de masas que utilizan insecticidas aplicados por aviones de ala fija y helicópteros han tenido éxito en la oncocercosis de África Occidental. Limpiar las basuras de los ríos también puede reducir la cría. Se recomiendan los repelentes que contengan DEET para protección personal.

## Culicidae: Los Mosquitos

Los mosquitos constituyen una de las familias dipterianas más grandes y tienen gran importancia como vectores de enfermedades y como plagas picadoras. Su impacto económico, cultural y evolutivo ha sido devastador. Los mosquitos se desarrollan en una amplia gama de hábitats larvales acuáticos y en todos los climas desde el Ártico hasta el trópico. Los mosquitos adultos son generalmente similares en apariencia. Por lo general son pequeños y tienen patas delicadas, un sólo par de alas, largas antenas y partes alargadas de la boca capaces de perforar la piel y chupar sangre. Las larvas y las pupas son acuáticas y su desarrollo avanza a través de la metamorfosis completa (Fig. 38.2).

### Información histórica

Numerosos escritores sugirieron la asociación entre los mosquitos y varias fiebres tropicales en el pasado. La asociación de estas fiebres con mosquitos fue finalmente reconocida durante el siglo XIX. Patrick Manson

proporcionó la prueba que los mosquitos podían transmitir enfermedades en 1878, cuando demostró que estos eran anfitriones intermedios del *Wuchereria bancrofti*.

La transmisión de la malaria por los mosquitos fue sugerida por Manson ya en 1884, pero Ronald Ross e investigadores italianos bajo la dirección de Giovanni Grassi fueron los primeros en demostrar que los mosquitos transmiten la malaria.[10,12] La vinculación del *Aedes aegypti* con la transmisión de la fiebre amarilla fue sugerido por Carlos Finlay en 1880 y probado por Walter Reed y sus colaboradores en 1900.[13]

## Ciclo de vida

Ambas subfamilias principales de Culicidae - las Anophelinae y Culicinae - están enlazadas con la transmisión de enfermedades. Los miembros de estas subfamilias comparten una serie de similitudes básicas en sus ciclos de vida y desarrollo. Ponen huevos en, o cerca del agua o en superficies inundables. Sus larvas son siempre acuáticas. Los cuatro estados larvales son gusanos activos y alargados que se alimentan al filtrar material particulado del agua; deben permanecer en contacto con la superficie para la respiración. Las pupas, conocidas como "tumblers", son acuáticas y en forma de coma. Permanecen en la superficie a menos que sean perturbadas. Los mosquitos adultos de la mayoría de las especies son buenos voladores. Los machos y hembras se alimentan de néctares y azúcares, aunque las hembras de la mayoría de las especies también se alimentan de sangre. Requieren una ingesta de sangre para cada nidada de huevos, que puede contener entre 100 y200 huevos. Una hembra puede producir seis o más nidadas durante su vida. Los huevos requieren de 48 a 72 horas para desarrollarse dentro de la hembra. Pueden ser depositados casi tan pronto como maduran. En consecuencia, una hembra puede tomar una ingesta de sangre cada 2-4 días y contactar a una serie de huéspedes durante ese período, proporcionando una excelente oportunidad para la diseminación de patógenos

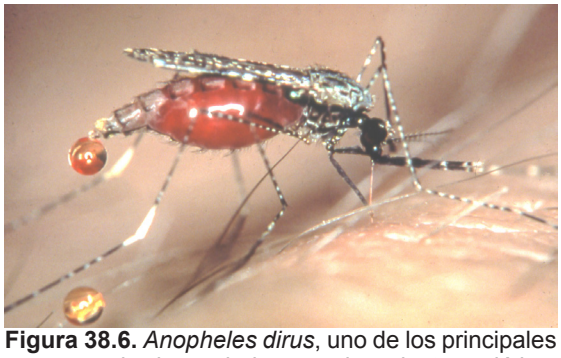


**Figura 38.6.** *Anopheles dirus*, uno de los principales vectores de la malaria en el sudeste asiático, realizando " Plasmaféresis ".

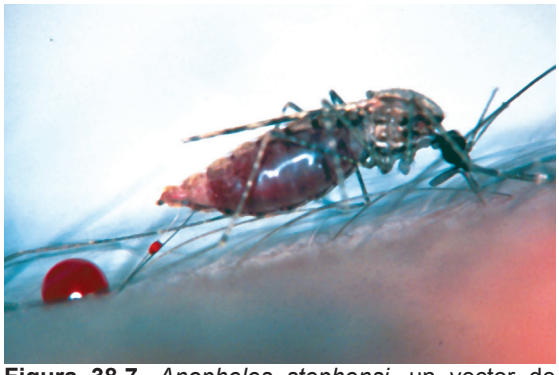


**Figura 38.7.** *Anopheles stephensi*, un vector de malaria encontrado en Asia, particularmente en la India y Pakistán.

## Subfamilia Anophelinae

El género *Anopheles* contiene las especies responsables de la transmisión de la malaria humana. La hembra anofelina pone un huev a la vez, cada uno equipado con flotadores,

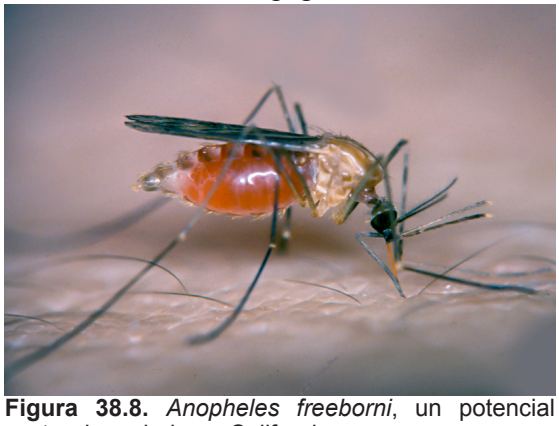


**Figura 38.8.** *Anopheles freeborni*, un potencial vector de malaria en California.

generalmente en la superficie del agua. Los huevos eclosionan de 2 a 4 días después de haber sido colocados. Las larvas acuáticas se adhieren a la superficie y asumen una posición horizontal. El período larval puede durar 1-3 semanas, dependiendo de la temperatura. Las pupas anofelinas son superficialmente similares a las pupas de otros mosquitos. La etapa pupal dura 1-3 días. Los anofelinos adultos (Fig. 38.6) son mosquitos delicados de patas largas. Aunque algunas especies son capaces de un vuelo prolongado y la dispersión de los sitios de cría, los anofelinos suelen permanecer cerca de sus suministros de alimentos y hábitats de cría.

La mayoría de anofelinos se alimentan de noche, con picos característicos de actividad mordiente para cada especie. Algunas especies son exclusivamente zoofílicas, algunas son antropofílicas y otras son picadores no específicas. Los hábitos de alimentación también varían entre las especies. Ciertas especies entran fácilmente en las casas y se alimentan de individuos dormidos; otros se alimentan sólo al aire libre.

En las zonas templadas, los anofelinos pasan el invierno como hembras adultas inseminadas. En los trópicos, estos mosquitos se reproducen continuamente, aunque sus niveles de población pueden fluctuar drásticamente en relación con las lluvias y las estaciones secas.

Aproximadamente 300 especies de mosquitos *Anopheles* han sido clasificadas. Sin embargo, sólo un pequeño número de especies son importantes como vectores de malaria en cualquier área geográfica (por ejemplo, *An. Gambiae* y *An. Funestus* en el África Subsahariana, *An. Culicifacies* y *An. Stephensi* (Figura 38.7) en el subcontinente indio, y *An , Cuadrrimaculatus* y *An. Freeborni* (Fig. 38.8) en Norteamérica). Las poblaciones varían dentro de cada especie con respecto a su competencia como vectores y capacidad de transmisión.

Un profundo estudio ha llevado a la división de varias especies bien establecidas de vectores en grupos morfológicamente similares pero genéticamente distintos o complejos de especies. El importante vector de la malaria en África, *An. Gambiae*, consta de al menos seis especies discretas pero crípticas, la mayoría de las cuales no son vectores importantes. Una revisión similar de las especies ha dado como resultado una definición más clara de los miembros del complejo europeo y del grupo del sudeste asiático (Figura 38.6). Parece que la revisión de la mayoría de las especies anofelinas que ocupan grandes áreas geográficas o diversas ecológicamente, conducirá a la descripción de especies estrechamente relacionadas pero genéticamente divergentes.

Los anofelinos también juegan un papel importante como vectores de nemátodos filarianos. *Un. Gambiae* y *An. Funestus* son los principales vectores de *Wuchereria bancrofti* en África, *An. Hyrcanus* en China y *An. Barbirostris* en el sudeste asiático son vectores tanto de *W. bancrofti* como de *Brugia malayi*. Aunque los anofelinos no suelen estar involucrados en la transmisión de virus, *An. Gambiae* y *An. Funestus* son los vectores de la fiebre de O'nyong-nyong.

Para obtener más información sobre la ecología de los mosquitos anofelinos y los programas de control que aprovechan su biología, consulte www.medicalecology.org/diseases/malaria/malaria.htm.

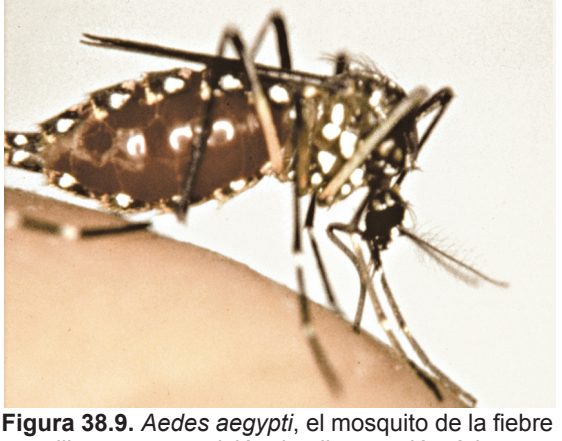


**Figura 38.9.** *Aedes aegypti*, el mosquito de la fiebre amarilla, en una posición de alimentación típica.

## Subfamilia Culicinae

La subfamilia Culicinae se compone de más de 1.500 especies distribuidas entre 20 géneros, seis de los cuales (*Aedes, Ochlerotatus, Culex, Mansonia, Psorophora* y *Culiseta*) son de gran importancia para la salud humana. Los mosquitos Culicine son vectores primarios de varios virus y filarias y plantean un serio problema como insectos de plagas en muchas partes del mundo.

Varias especies anteriormente reconocidas como miembros del género *Aedes*, el mayor de los géneros Culicine, han estado experimentando una importante reorganización. En 2000, el género se dividió en dos géneros, *Aedes y Ochlerotatus*, sobre la base de caracteres primarios consistentes de los genitales femeninos y masculinos.[14,15] Estos cambios han sido generalmente aceptados. Se sugirió un cambio de nombre más dramático cuando los mosquitos comunes como *Aedes aegypti* se llamaría *Stegomyia aegypti* y *Aedes albopictus* renombrado *Stegomyia albopicta*. Estos cambios están siendo acaloradamente debatidos.

Los mosquitos de los géneros *Aedes* y *Ochlerotatus* permanecen en la "tribu" Aedini, y se encuentran en todos los hábitats, que van desde los trópicos hasta el Ártico. El mosquito típico de la aedina (Fig. 38.9) es robusto, un volador enérgico, y generalmente un picador vicioso. Sus huevos son depositados individualmente, sin flotadores, sobre o cerca de la superficie del agua o en áreas que puedan ser inundadas periódicamente. A diferencia de los huevos de anofeles o mosquitos culex, que por lo general eclosionan dentro de unos días de deposición, los huevos de aedina tienen la capacidad para un período de latencia prolongado. Esta inactividad permite que los huevos sobrevivan al invierno o retrasen la eclosión hasta que las condiciones sean ideales para el desarrollo. Los mosquitos de la aedina ocupan hábitats de marismas, llanuras inundadas, agujeros de árboles, pastizales irrigados y contenedores hechos por el hombre.

Las larvas de la aedina se nutren de los alimentos filtrados del agua. Se desarrollan y se alimentan mientras están suspendidos de la superficie del agua por un tubo de respiración. Las larvas se desarrollan progresando a través de cuatro etapas durante un período de 6-10 días, o más a temperaturas más bajas. Las pupas aedinas son típicas de las de la mayoría de los mosquitos; esta etapa suele durar menos de tres días. Los adultos suelen salir de los lugares de cría sincrónicamente, seguidos por migraciones masivas de hembras en busca de sangre.

Las especies de aedine pueden desarrollar poblaciones abrumadoras en marismas, tundras, pastos, riadas, y tienen un impacto severo en fauna, ganado, y seres humanos. Si se dejaran sin control, los mosquitos de marismas de la costa este de los Estados Unidos, *Ochlerotatus. Sollicitans* y *Oc. Taeniorhynchus*, podría inhabilitar vastas áreas de costa para el desarrollo y el turismo. El mosquito de las aguas de inundación, *Ae. Vexans*, se desarrolla después de la lluvia de primavera y de las inundaciones; las especies árticas comienzan a incubar con las primeras nieves derretidas. Las poblaciones de Aedes árticos se hacen tan grandes a veces que los seres humanos y los mamíferos más grandes no se aventuran en el área de la tundra. En algunas especies árticas, el primer lote del huevo se produce sin la necesidad de una ingesta de sangre, una adaptación fisiológica denominada autogenia.

Las aedinas, que se reproducen en los huecos de los árboles en las áreas habitadas de las zonas templadas (por ejemplo*, oc triseriatus*), rara vez producen grandes poblaciones, pero pueden convertirse en plagas locales e importantes vectores de diversas infecciones virales. En las regiones tropicales, las poblaciones de mosquitos aedinos suelen ser mucho más pequeñas que en el Ártico. *Aedes aegypti* (Fig. 38.9), el mosquito

de la fiebre amarilla, se produce junto a los seres humanos en los trópicos y subtrópicos. El *Ae. Aegypti* por lo general se reproduce en recipientes hechos por humanos tales como neumáticos de automóviles desechados, macetas, canales bloqueados, regaderas de agua, barriles de lluvia, floreros de cementerio y latas. El mosquito pone huevos por encima de la línea de flotación en estos recipientes, donde los huevos permanecen latentes, a menudo hasta por seis meses, hasta cuando el recipiente se llena de agua. Debido a que este mosquito está estrechamente asociado con los seres humanos y es casi exclusivamente antropófilo, tiene la mayoría de las características de un buen vector. El *Ae. Aegypti* es el principal vector de la fiebre amarilla y el dengue en entornos urbanos en todo el mundo. En el Pacífico Sur, el complejo de los Ae. Scutellaris, criados en contenedores, son vectores de ciertos virus y del *W. bancrofti*. La introducción del *Ae. Albopictus* y *del Ae. (Ochlerotatus*) *japonicus* en los Estados Unidos ha añadido dos especies con potencial para transmitir el dengue. Ambas especies introducidas se están convirtiendo en serias plagas picadoras, particularmente en las zonas urbanas y suburbanas del Este y Sureste de los EE. UU. El *Ae. Albopictus* parece ser gran competidor del *Ae. Aegypti* en muchas áreas, lo cual no es un efecto totalmente indeseable, ya que el *Ae. Aegypti* es mucho más eficiente en la transmisión de la fiebre amarilla y el dengue.

El género *Culex* es el segundo grupo más grande de la subfamilia, mejor representado por el *Cx. Pipiens pipiens*, el mosquito de la casa norteña encontrado en áreas templadas, y el *Cx. Pipiens quinquefasciatus* (anteriormente conocido como *Cx. Fatigans*), el mosquito de la casa del sur encontrado en todas las zonas subtropicales y tropicales.

Los mosquitos *Culex* depositan sus huevos unidos formando unas especies de balsas, que generalmente contienen entre 50 y 200 huevos juntamente cementados. Los huevos flotan perpendicularmente a la superficie del agua y salen en 2-3 días. Las cuatro etapas larvales se desarrollan y se alimentan de nutrientes en el agua, al igual que los mosquitos aedinos. Los conductos de los mosquitos larvales culex suelen ser más largos y más delgados que los de los aedinas. El período larvario dura menos de dos semanas y el estado pupal menos de dos días. Los adultos por lo general se alimentan por la noche. Muchos muestran una preferencia por la sangre de las aves, pero la mayoría de los miembros también se alimentan de seres humanos y de otros mamíferos. El *Cx. pag. Quinquefasciatus* es el principal vector de *W. bancrofti* en todo el trópico. La especie está particularmente bien adaptada al desarrollo en aguas contaminadas, criándose en o cerca de centros de población y fácilmente picando a seres humanos.

El género *Mansonia* incluye una serie de especies importantes como vectores de la filariasis Brugiana. Este género difiere en su desarrollo de la mayoría de los otros mosquitos en que sus larvas y pupas se fijan debajo de la superficie del agua a los tallos y las raíces de plantas acuáticas y toman el oxígeno de estas plantas. Los mosquitos del género *Psorophora* pueden ser importantes plagas picadoras. El *Culiseta* incluye varias especies involucradas en la transmisión de arbovirus a humanos.

## Patogenia de la picadura de mosquito

Las partes bucales del mosquito hembra adulto están adaptadas para perforar la piel y chupar la sangre que necesita la hembra para la producción de huevos. Durante el acto de alimentación, la hembra inyecta repetidamente saliva, produciendo la reacción que sigue a la picadura.

Aunque el daño mecánico inducido por el mosquito durante la succión puede causar dolor e irritación, las reacciones inmunes inmediatas y retrasadas son de mayor preocu-

pación. Los individuos sin exposición previa a los mosquitos no muestran reacciones inmediatas ni retardadas. Después de la sensibilización, una mordedura es seguida por una pequeña pápula plana rodeada por una aureola rojiza, que aparece en pocos minutos y dura aproximadamente 1 hora, conteniendo anticuerpos. La reacción retardada consiste en prurito, hinchazón y enrojecimiento de la zona de la herida. Puede persistir durante días. Eventualmente, la pérdida de la reacción retardada y la desensibilización pueden desarrollarse después de exposiciones repetidas. La desensibilización a una especie no se extiende necesariamente a otros miembros del mismo género y generalmente no incluye protección contra las picaduras de mosquitos de otros géneros. El prurito intenso, asociado principalmente con la reacción retardada, estimula el rascado y la infección secundaria del sitio de la herida. Los anestésicos locales son útiles para tratar las reacciones a las picaduras de mosquitos.[17,19]

## Enfermedades virales transmitidas por los mosquitos: las nuevas plagas del siglo XXI

Las enfermedades virales transmitidas entre seres humanos han evolucionado con la humanidad desde sus inicios. La fiebre amarilla y su vector primario, *Aedes aegypti*, se establecieron en todo el trópico con los primeros viajes de exploración y colonización. En los Estados Unidos y Europa, la rápida propagación de varias enfermedades virales, previamente restringidas, junto con la invasión de al menos dos especies de vectores eficaces ha ocurrido durante los últimos 30 años.

El *Aedes albopictus*, el mosquito tigre asiático, es una especie común en Japón y Corea. Los huevos de mosquito, llevados en los neumáticos usados de automóvil, invadieron primero Houston, Texas donde fue detectado en 1985. De allí se han propagado a través de los EE. UU. continentales y en Hawái. En 1990, el *Ae. Albopictus* se estableció en Italia, en 1999 en Francia y en 2007 en Alemania. El *Ae. (Ochlerotatus) japonicas,* el mosquito de la piscina de la roca asiática, es también nativo de Japón y Corea. Esta especie invasora se detectó por primera vez en el noreste de los Estados Unidos a finales de la década de 1990 y se ha extendido rápidamente a la mayoría de los estados al este del río Mississippi, además de Oregón, Washington y Hawái y el este de Canadá hasta las costas de la Bahía de Hudson. También se establece en Alemania. Ambas especies se han convertido en plagas graves picadoras en los patios urbanos y suburbanos en el este de Estados Unidos.

La fiebre amarilla, causada por un flavivirus, ha sido históricamente una de las infecciones arbovirales más graves y extendidas. El virus causa una enfermedad hemorrágica grave, caracterizada por fiebre alta, ictericia y postración. La letalidad durante las epidemias puede superar el 10%. El virus de la fiebre amarilla infecta naturalmente a los monos y se mantiene en un ciclo silvestre de mono a mono por los mosquitos que habitan en la selva. Cuando el ciclo silvestre es perturbado (por ejemplo, por leñadores), los seres humanos pueden ser picados por uno de los vectores que se alimentan de los monos. Cuando estos individuos regresan a sus aldeas convertidos en virémicos, el omnipresente *Ae. Aegypti* es capaz de iniciar el ciclo urbano de transmisión de persona a persona. Una vacuna eficaz para la fiebre amarilla está disponible, y se exige generalmente a los viajeros de las áreas endémicas.

El dengue, otro flavivirus, es una enfermedad viral aguda, usualmente no fatal, caracterizada por fiebre alta, dolor de cabeza severo, dolor de espalda y artralgia. Es comúnmente conocida como "fiebre quiebra huesos". Una forma hemorrágica de dengue es frecuentemente fatal. El *Ae. Aegypti* es el vector habitual tanto de las formas típicas como de las hemorrágicas del dengue, aunque otros mosquitos aedinos, particularmente el *Ae.*

*Albopictus* puede transmitir el organismo. En 2015, Brasil registró más de 1,5 millones de casos de dengue con casi 500 muertes. No hay reservorio animal verificado para el dengue; varias vacunas experimentales, que son eficaces contra los cuatro serotipos del virus, se están evaluando en ensayos clínicos y de campo.[20,21]

En los Estados Unidos, las encefalitis víricas transmitidas por mosquitos incluyen la encefalitis de St. Louis (SLE), la encefalitis equina oriental (EEE) y la encefalitis equina occidental (WEE). Son enfermedades virales de aves silvestres transmitidas por mosquitos. Bajo ciertas condiciones, las especies de mosquitos normalmente ornitófilos que se habían alimentado previamente en aves virémicas se alimentan de humanos u otros mamíferos. La encefalitis de St. Louis puede ser transmitida por miembros del complejo *Culex pipiens* en áreas urbanas, por *Cx. Tarsalis* en áreas rurales en los estados occidentales, y por *Cx. Nigripalpus* en la Florida. *Cx. Tarsalis* es el principal vector de WEE en Occidente, y *Culiseta melanura* es uno de los principales vectores de EEE en el Este.

La encefalitis japonesa se transmite por *Cx. Tritaniorhynchus*, *Ae. Togoi* y *Oc. Japonicas* en el Oriente. En Australia y Nueva Guinea, la encefalitis del Valle de Murray es transmitida por varias especies de Culex. La fiebre del Valle del Rift (FVR), una enfermedad de África Oriental generalmente asociada con animales salvajes y ganado, causó una grave epidemia en Egipto en 1977-1978, infectando a millones. El agente viral de la FVR ha sido asignado al grupo de virus de mosca de la arena y probablemente es transmitido en Egipto por *Cx. Pipiens* y otros mosquitos culex y aedes en el resto de África.

Los virus del grupo de California, incluyendo el virus LaCrosse, raramente causan epidemias. Son transmitidos por la especie reproductora *Oc. Triseriatus* en el medio oeste de los Estados Unidos.

El virus del Nilo Occidental es un miembro del grupo de flavivirus responsable de epidemias regulares en poblaciones humanas en Europa y África. También puede causar epizootias significativas en las aves. El brote de encefalitis humana en Nueva York en 1999 asociado con el virus del Nilo Occidental (VNO) fue el primer aislamiento de este agente en el Nuevo Mundo y fue concomitante con una mortalidad extensa en cuervos y otros córvidos. El vector que transmitió el WNV a las personas en los alrededores de la ciudad de Nueva York fue probablemente *Cu. Pipiens* Este es el vector habitual para la transmisión de aves a aves. El WNV se ha mantenido endémico en los Estados Unidos, y los brotes en 2003-2004 fueron los mayores registrados, infectando a aproximadamente a 2 millones de personas y matando a innumerables aves silvestres. Se plantea la hipótesis que los períodos secos y calurosos de clima de más de dos semanas favorecen tales brotes en humanos.

Las vacunas del virus del Nilo Occidental han sido desarrolladas para caballos y están comercialmente disponibles en los Estados Unidos. Una vacuna contra el virus del Nilo Occidental que protege a los seres humanos está siendo sometida a una evaluación clínica final. Todavía no se ha determinado si una vacuna humana será producida en masa para uso general.

Para obtener más información sobre la ecología del virus del Nilo Occidental y los vectores que lo transmiten, visite www.medicalecology.org/diseases/westnile/westnile.htm.

Dos arbovirus severos, de origen africano, invadieron a América en la segunda década del siglo XXI. El Chikungunya, un alfavirus, ya reportado en Ravenna, Italia en 2007, y apareció en varias islas del Caribe en 2013. A partir de entonces, cientos de casos fueron importados a los Estados Unidos. Vectores eficientes como *Ae. Aegypti* y *Ae. Albopictus* están presentes en los EE.UU. y la transmisión local es probable. En 2013, el

virus del Zika, otro del grupo de flavivirus fue reportado en la Polinesia Francesa y en 2015 apareció en México y Brasil. Este virus se está propagando rápidamente a través de América y aunque los síntomas son normalmente leves, muchos casos de microcefalia en recién nacidos, síndrome de Guillain-Barré y encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) se han relacionado con estas infecciones. Nuevamente, los vectores primarios son los mosquitos peridomésticos, *Ae. Aegypti* y *Ae.albopictus*.

## Control de mosquitos

El método más eficaz de control de los mosquitos es la reducción en la fuente (es decir, la eliminación o modificación de los sitios acuáticos en donde se reproducen los mosquitos). El control puede tomar la forma de drenaje de embalses, control de nivel de grandes cuerpos de agua, limpieza o llenado de zanjas, o la eliminación de contenedores hechos por el hombre. La metodología debe adaptarse a los requisitos específicos de reproducción de la especie. El uso general de insecticidas químicos tiene un potencial evidente para efectos deletéreos secundarios. Dada la naturaleza grave de muchas de las enfermedades transmitidas por mosquitos, puede ser necesario el uso de insecticidas cuando la reducción en la fuente es inadecuada. Los larvicidas se pueden aplicar a los criaderos. Bajo condiciones extremas, los pesticidas pueden ser dirigidos contra mosquitos adultos.

El método más común y eficaz de control de la malaria emplea insecticidas aplicados a las paredes de las casas. Los vectores de la malaria anofelina tienden a descansar sobre las paredes después de la alimentación; entonces entran en contacto con el insecticida residual y mueren. En consecuencia, los insecticidas aplicados a los interiores de las paredes afectan sólo a los mosquitos que se han alimentado de seres humanos y que están potencialmente infectados. Este esquema hace poco para reducir las poblaciones de mosquitos y por lo general tiene poco impacto ambiental; sin embargo, reduce la incidencia de la malaria al interrumpir la transmisión de la enfermedad. El DDT se utilizó efectivamente en los programas de fumigación domiciliaria durante varias décadas. Además de la toxicidad para los mosquitos en reposo, este insecticida produjo un efecto repelente que desalentó a los mosquitos de entrar en las casas tratadas. Los toldillos de cama, con o sin impregnación de insecticida, pueden proporcionar una protección significativa contra la alimentación de los mosquitos.

Los vectores periurbanos del dengue,del chikungunya ydel virus del Zika, *Ae. Aegypti, Ae. Albopictus* y *Oc. Los japonicas* se controlan de manera más eficaz eliminando o destruyendo sus sitios de reproducción. La eliminación de los neumáticos de automóviles usados y las latas de estaño, la limpieza de los canales de agua estancada, la cobertura de los barriles de lluvia, y en general impedir que los contenedores de agua sean criaderos de mosquitos es un primer paso importante.

El control de *Aedes aegypti*, el vector primario del virus del Zika, ha dado un revelador salto hacia delante demostrando que la liberación de mosquitos modificados genéticamente puede reducir significativamente las poblaciones de esta especie. Los ensayos de campo de la estrategia en Panamá, Brasil y las Islas Caimán han sido particularmente prometedores con reducciones de la población de vectores en más del 90%. La U.S. Food and Drug Administration ha aprobado un ensayo de campo que se llevará a cabo en un suburbio de Key West, Florida. En su aprobación, la FDA señaló que el programa no presenta "impacto ambiental significativo". Sin embargo, una coalición de grupos de interés público ambiental ha montado una campaña importante para bloquear los ensayos de campo. En caso de éxito, el uso de mosquitos machos estériles genéticamente modificados podría proporcionar un método amable con el

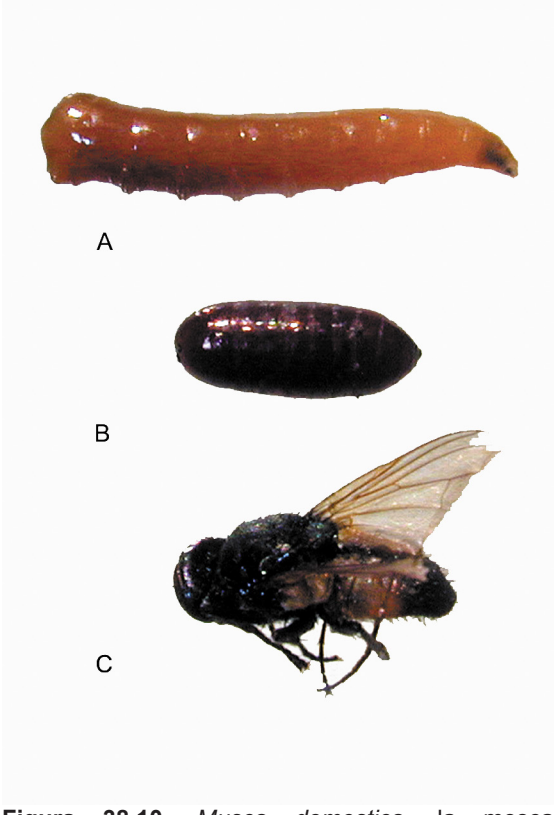



**Figura 38.10.** *Musca domestica*, la mosca doméstica. A. Larva. B. Pupa. C. Adulta. Las larvas de las moscas se conocen como gusanos.

medio ambiente el control de este importante vector sin el uso de insecticidas.

Estudios recientes han demostrado que la ivermectina oral administrada a los seres humanos y a los animales domésticos mata los mosquitos anofelinos, especialmente al vector africano principal *An gambiae,* y podría tener un efecto importante en las poblaciones de vectores y en la transmisión de la malaria. La ivermectina sistémica parece causar mortalidad en las hembras *Ae. Aegypti* y *Ae. Albopictus*, pero no causa mortalidad en los mosquitos *Culex*.

Una serie de repelentes de mosquitos eficaces están disponibles como aerosoles o lociones. Cuando se aplican según las instrucciones, pueden reducir la molestia causada por los insectos. Los repelentes más eficaces suelen contener DEET.

## Tabanidae: moscas del caballo y del ciervo

Los Tabanidae son una gran familia de dípteros chupadores de sangre con una distribución cosmopolita. Son moscas robustas, que varían en tamaño de 7 a 30 mm de longitud, y se denominan localmente moscas de caballo, moscas de ciervo, moscas de mango o cabezas verdes. Los tábanos son voladores fuertes, capaces de infligir picaduras dolorosas, y en algunas áreas del mundo se consideran plagas serias de los seres humanos y animales. Las moscas del género *Chrysops* actúan como vectores del gusano filarial del ojo *Loa loa* en África y pueden estar implicadas en la transmisión mecánica del ántrax, de la tularemia, y del *Trypanosoma evansi.*

Información histórica

Los tábanos fueron relacionados con la transmisión del ántrax desde 1874 y del *T. evansi* en 1913. El papel de los tábanos como huéspedes intermedios y vectores de *Loa loa* fue verificado en 1914 por Robert Leiper.[23]

Ciclo de vida

Los tábanos generalmente ponen huevos en la vegetación cerca de áreas húmedas. Sus larvas se desarrollan en agua o tierra húmeda y pasan de cuatro a nueve etapas. En algunas especies las larvas permanecen inactivas durante el invierno. La pupación ocurre en la tierra seca, y la etapa latente de la pupa puede

**Figura 38.11**. *Glossina spp.* Mosca tse-tsé que se alimenta de sangre. Cortesía de J. Gingrich

durar 2-3 semanas. Las hembras adultas se alimentan de sangre y los machos de zumos vegetales.

### Patogénesis

Las partes bucales del tábano son cortas y en forma de cuchilla. Durante el acto de picar, el insecto inflige una herida profunda y dolorosa, causando que la sangre fluya. La mosca entonces ingiere sangre del depósito recién formado. Los individuos pueden ser sensibilizados a las picaduras del tábano y sufrir reacciones alérgicas graves después del ataque.

Los tábanos actúan como vectores mecánicos eficientes de varios patógenos. Se alteran fácilmente durante la alimentación. Ellos vuelan a otro anfitrión y comienzan el proceso de nuevo. En consecuencia, las piezas bucales de la mosca pueden transferir fácilmente los organismos al huésped siguiente después de la contaminación en la primera. Las bacterias que causan ántrax y tularemia, el protozoario *T. evansi* y los retrovirus de la leucemia bovina y la anemia infecciosa equina pueden ser transmitidas por las moscas tábano, que actúan como vectores mecánicos.

El *Loa loa* es transmitido por tábanos africanos del género *Chrysops*, que incluyen *C. silacea* y *C. dimidiata*. Las microfilarias del gusano, ingeridas por moscas hembra con la ingesta de sangre, se desarrollan en los músculos de vuelo. Cuando alcanzan la madurez, migran a las partes bucales y se depositan en la piel de un nuevo huésped cuando la mosca se alimenta de nuevo. Las larvas infecciosas penetran en la piel del huésped después de que la mosca haya abandonado la herida de la picadura.

### Control

Los tábanos son difíciles de controlar debido a sus diversos lugares de reproducción. Las larvas son sensibles al DDT ya otros insecticidas, pero estos compuestos rara vez se usan. Las personas sensibles deben considerar el uso de repelentes para evitar las picaduras. Los repelentes de mosquitos que contienen DEET suelen ser eficaces.

**Figura 38.12.** Larvas de *Sarcophaga in situ* (Cortesía de Y. Mumcouglu, en Mumcouglu Y, Rufli Th: Dermatologische Entomologie, Perimed Fachbuch, Erlangen, 1982).

## Muscidae: La mosca doméstica y sus familiares

Las moscas de musgo incluyen insectos que son importantes como plagas chupa sangre, vectores de enfermedades y vectores mecánicos de una variedad de organismos patógenos.[24,25] Algunos de los miembros más conocidos de esta familia son la mosca doméstica *Musca domestica,* la mosca de establo *Stomoxys calcitrans* y las moscas tse-tsé del género *Glossina*.

La mayoría de los muscoides son dípteros bastante grandes y robustos. Se desarrollan de huevos a gusanos (larvas), pupas no móviles y adultos por metamorfosis completa. Sólo las moscas tse-tsé difieren, en el sentido que sus larvas se desarrollan individualmente dentro

**Figura 38.13**. Miasis: observe la abertura (mancha negra) en la piel que permite que el gusano, hurgando en el tejido de abajo, respire.

de la hembra y se depositan completamente desarrolladas y listas para la pupa.

## Información histórica

Una de las plagas de Egipto descritas en el Antiguo Testamento consistía en enjambres de moscas. Parece que los humanos han sido molestados por estos insectos a lo largo de la historia. En 1895 David Bruce demostró el papel de la mosca tse-tsé como el vector de la tripanosomiasis africana y la importancia de las moscas domésticas como diseminadoras de diversos patógenos fue delineada en 1898 por Veeder.[25,26]

## Ciclo de vida

La *Musca domestica*, la omnipresente mosca doméstica, pone sus huevos en cualquier materia que sirva de alimento para los gusanos en desarrollo. Las heces animales o humanas, la basura, el material vegetal en descomposición y las aguas residuales proporcionan sustratos adecuados. Una sola mosca pone más de 1.000 huevos durante su vida. El desarrollo de huevos a adultos requiere menos de 10 días a temperaturas de verano. Como resultado de este potencial reproductivo, las poblaciones de mosca de verano pueden ser enormes. Estas moscas pueden transportar virus, bacterias, protozoos y huevos de gusanos parásitos y son un serio problema de salud pública.[27,28] La presencia de poblaciones de moscas grandes es un claro indicador de un saneamiento deficiente.

## Moscas de establos

La *Stomoxys calcitrans* es una plaga de picadura grave asociada generalmente con la cría de animales domésticos. La mosca pone sus huevos en material vegetal húmedo o en descomposición (por ejemplo, heno, alfalfa, paja o estiércol). En las comunidades suburbanas, pilas húmedas de recortes de césped y malezas proporcionan sitios ideales para el desarrollo larvario. El período de huevo a adulto durante el verano dura alrededor de 4 semanas, y una hembra puede poner hasta 400 huevos durante su vida.

Aunque superficialmente similares en apariencia a las moscas domésticas, las moscas de establo tienen una probóscide prominente, que ambos sexos utilizan de manera efectiva para chupar sangre. La picadura de la mosca de establo es inicialmente dolorosa pero generalmente causa poca reacción retardada. Los individuos sensibilizados desarrollan respuestas alérgicas a las mordeduras repetidas. La Stomoxys sirve como vector mecánico para el

**Figura 38.14**. Miasis. larvas de *Cordylobia anthropophaga* en el cuerpo de un niño. Tenga en cuenta el área elevada y la apertura para la respiración de las larvas.

ántrax y algunos tripanosomas de animales.[26]

Mosca tse-tsé

Las moscas tse-tsé del género *Glossina* habitan en el África Subsahariana, donde son los huéspedes intermedios y son vectores de varios tripanosomas que infectan a humanos y animales (Fig. 38.11). Las moscas tse-tsé difieren notablemente de las moscas de musgo, y de hecho de la mayoría de los insectos, ya que producen sólo un huevo a la vez. Este único óvulo es retenido dentro del "útero" de la hembra, donde eclosiona. La larva se desarrolla en tres etapas "*in utero*" mientras se alimenta de "leche" producida por las glándulas accesorias de la hembra. Finalmente, una larva completamente madura se deposita en un lugar sombreado, y se convierte en pupa inmediatamente. La etapa pupal puede durar hasta 30 días y el adulto resultante permanece inactivo durante 1-2 días después de salir antes de buscar su primera ingesta de sangre. Las moscas tse-tsé masculinas y femeninas son exclusivamente hematófagas, y ambos sexos son capaces de transmitir tripanosomas.[29,30]

Una tse-tsé femenina produce 10-15 larvas durante su vida. Las poblaciones de tse-tsé son relativamente pequeñas y dispersas. La *Glossina* caza guiada por la vista y sigue a animales, seres humanos, o aún vehículos por largas distancias. Se alimentan durante el día, generalmente a lo largo de caminos o riberas. La *G. palpalis* y la *G. tachinoides* son los principales vectores de *Trypanosoma brucei gambiense. G. morsitans, G. swynnertoni* y *G. pallidipes* son los vectores primarios del *T. b. Rhodesiense.*

## Calliphoridae, Cuterebridae y Sarcophagidae:

## Moscas causando miasis

No todos los dípteros infligen daño por la mordedura de moscas adultas que buscan sangre. Las larvas de varias familias son patógenas durante su desarrollo dentro de los tejidos del huésped infestado. Esta infestación con larvas, o gusanos, se conoce como miasis.[31] Algunas especies de moscas son parásitos obligados y requieren tejido vivo para el desarrollo. Otras especies se desarrollan discrecionalmente en tejidos vivos o muertos. Un tercer grupo puede causar miasis accidental cuando sus huevos, depositados en los alimentos, son ingeridos. Los patrones de queso de la familia Piophilidae, larvas de cola de rata de los Syrphidae, larvas de mosca soldado de los Stratiomyidae, y varias especies de Muscidae causan miasis gastrointestinal. Los síntomas son proporcionales al número de larvas que se desarrollan e incluyen náuseas y vómitos. El diagnóstico requiere el hallazgo de gusanos vivos o muertos en los vómitos, aspirados de contenido gastrointestinal o muestras de heces.

Especies de moscas que normalmente prefieren la carne en descomposición para el desarrollo larvario ocasionalmente depositan huevos o larvas en heridas o úlceras (Fig. 38.12).

La terapia de las larvas es el uso de larvas de ciertas especies de moscas para el desbridamiento selectivo de piel necrótica no cicatrizante y heridas de tejidos blandos.[32] En 2004, la US Food and Drug Administra-

**Figura 38.15**. Piojos del cuerpo después de alimentarse, descansando sobre un paño.

**Figura 38.16.** Ladilla. Foto: David Scharf.

tion comenzó a regular el uso medicinal de gusanos.[33,34] En Europa, aproximadamente 30.000 tratamientos con larvas se aplican anualmente.

Las moscas de carne de la familia Sarcophagidae contienen varios miembros de los géneros *Wohlfahrtia* y *Sarcophaga*, que causan miasis. Las moscas hembra de esta familia no ponen huevos, sino que depositan larvas recién incubadas de primera etapa directamente en heridas, úlceras o incluso en piel intacta. Estas larvas de alimentación pueden causar un considerable daño tisular.

Las moscas de la familia Cuterebridae son parásitos obligados, generalmente de animales salvajes y domésticos. La miasis humana debida a la infestación de gusanos de *Cuterebra*, normalmente asociada con roedores, no es infrecuente en los Estados Unidos. Esta condición se presenta generalmente como larvas individuales que se desarrollan en varias partes del cuerpo (Fig. 38.13*)*. *Dermatobia hominis*, la mosca humana, parasita de varios mamíferos es una plaga grave de ganado en América Central y del Sur. Las moscas de esta especie causan la infestación de una manera especial. Las moscas dermatobias femeninas capturan varios artrópodos que chupan sangre (generalmente mosquitos u otras moscas), ponen sus huevos en el abdomen de sus presas y liberan estos insectos. Cuando la mosca o el mosquito que transporta los huevos se alimentan en un huésped de sangre caliente, los huevos eclosionan, liberando inmediatamente larvas sobre la piel del huésped. Estas larvas penetran en la piel y se desarrollan en el tejido subcutáneo, manteniendo el contacto con la superficie a través de una pequeña abertura en el centro de un hinchamiento tipo absceso (Fig. 38.13). Cuando las larvas terminan su desarrollo después de 6-12 semanas, emergen, caen al suelo, y se pupifican. Durante la fase dentro de los tejidos, los gusanos pueden causar dolor intermitente y secretar una materia de mal olor en la abertura en la piel.

Para las infestaciones humanas, cada gusano debe ser removido quirúrgicamente. Debe tenerse especial cuidado de no dañarlo durante el procedimiento porque el paciente suele ser sensible a los antígenos de la larva. Los gusanos también pueden eliminarse recubriendo sus espiráculos externos con vaselina, bloqueando el acceso de oxígeno. Por lo tanto, se ven obligados a arrastrarse hasta la superficie. Pueden entonces ser removidos quirúrgicamente, bajo anestesia local, y dejando la herida abierta curándose por la intención secundaria.

Varias especies de la familia Calliphoridae son parásitos obligados, mientras que otras causan sólo miasis accidental. *Cordylobia anthropophaga*, la mosca tumbú, es un parásito larvario de los seres humanos y otros animales, especialmente de las ratas, en África. Estas moscas ponen huevos en el suelo contaminado con orina o heces o en ropa de cama o ropa igualmente sucia que se pone a secar. Las larvas emergentes se unen a cualquier huésped con quien entren en contacto y penetran en la piel. Después de la penetración, las larvas causan abultamientos individuales de tipo absceso como consecuencia de la exudación de líquido seroso, particularmente cuando se aplica presión a la lesión (Fig. 38.14). El tratamiento consiste en cubrir la herida con vaselina para forzar al gusano a la superficie en busca de oxígeno. El

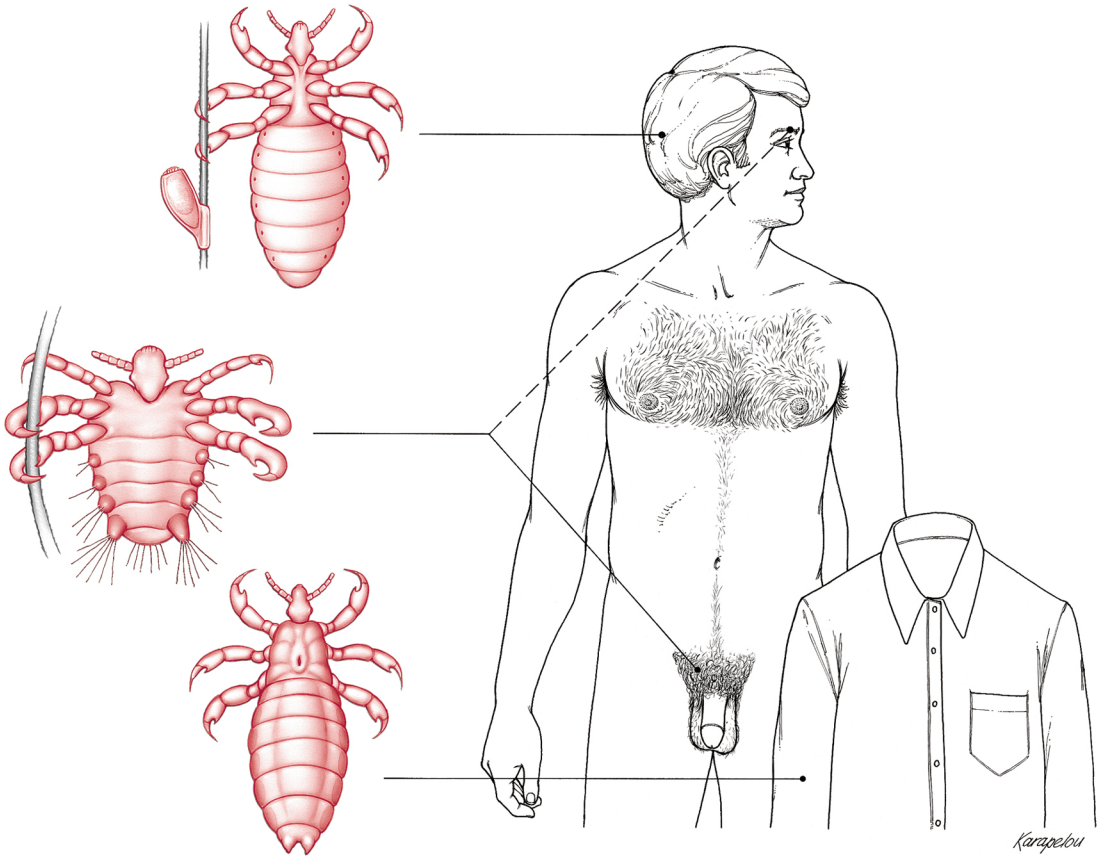



**Figura 38.17.** Lugares preferidos de alimentación y reposo de las tres especies de piojos que afectan a los seres humanos. *Pediculus humanus capitis*, el piojo de la cabeza, reside, se alimenta y se reproduce en los cabellos. Los huevos se colocan individualmente en las bases de cabello. *Phthirus pubis*, la ladilla, prefiere el vello de las regiones púbicas, pero ocasionalmente se encuentra en las cejas, pestañas, barba o bigote. Los huevos se unen a los pelos individuales. *Pediculus humanus humanus*, el piojo del cuerpo, se encuentra generalmente en la ropa, moviéndose al cuerpo del huésped humano sólo para alimentarse. Los huevos se ponen en masa en las costuras de la ropa del huésped.

gusano puede entonces ser exprimido suavemente hacia fuera. La extirpación quirúrgica es necesaria en algunas infestaciones.

Otra especie africana, la larva del suelo del Congo, *Auchmeromyia luteola*, se alimenta preferentemente de seres humanos. La mosca pone huevos en el piso de las chozas. Los gusanos salen del suelo por la noche para alimentarse de la sangre de los habitantes de la cabaña que duermen en el suelo. Las larvas laceran a la víctima y succionan sangre pero no penetran en los tejidos, volviendo al suelo después de tomar su ingesta de sangre.

Dos especies de *Cochliomyia*, el gusano barrenador del Nuevo Mundo, ocasionalmente causan miasis en humanos en Norte y Suramérica, aunque estas moscas son principalmente parásitos de animales. Las hembras adultas ponen sus huevos alrededor de los bordes de las heridas, y las larvas invaden las heridas y maceran los tejidos traumatizados. Un gran número de gusanos pueden infestar una sola herida. Debido a que las infestaciones de la nariz pueden ser fatales, los gusanos deben ser removidos quirúrgicamente tan pronto como se detectan.

Las moscas del género *Chrysomyia*, el gusano barrenador del Viejo Mundo, son causas importantes de miasis humana y animal en Asia y África. Las larvas de Chrysomyia penetran en heridas o membranas mucosas, afectando principalmente áreas

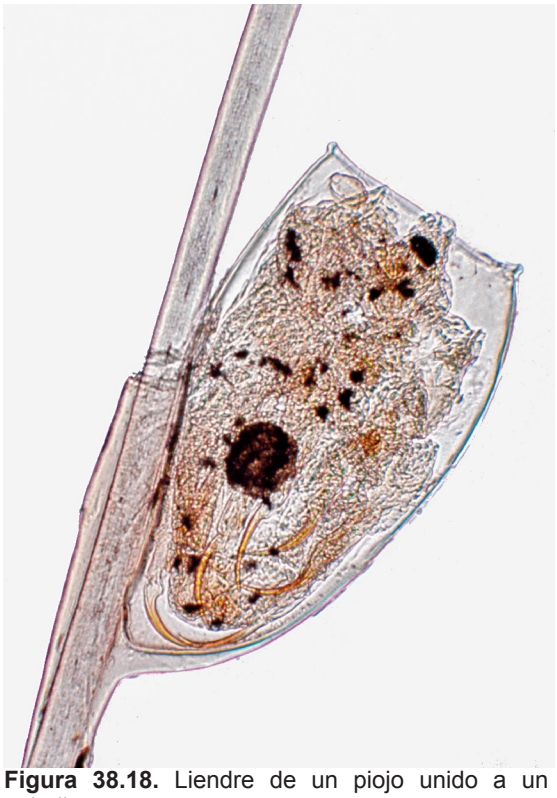


**Figura 38.18.** Liendre de un piojo unido a un cabello.

alrededor de los ojos, oídos, boca y nariz.

Las moscas de botella verdes (*Lucilia spp*.) y las moscas de botella azules (*Calliphora spp*.) a veces infestan las heridas de seres humanos en Asia, África, y América. Las larvas de estas especies prefieren el tejido muerto; en el pasado, estos gusanos, criados libres de patógenos, fueron utilizados terapéuticamente para la limpieza de las heridas sépticas.[35,37] Varias moscas cuyas larvas son principalmente parásitos de animales domésticos ocasionalmente infestan a seres humanos. Las larvas del moscardón de las ovejas (*Oestrus ovis)* pueden invadir las cavidades nasales de los pastores y causar fuertes dolores frontales de cabeza.[38] Tales larvas no completan su desarrollo porque los seres humanos son huéspedes aberrantes, por lo que las larvas suelen salir espontáneamente antes de la maduración.

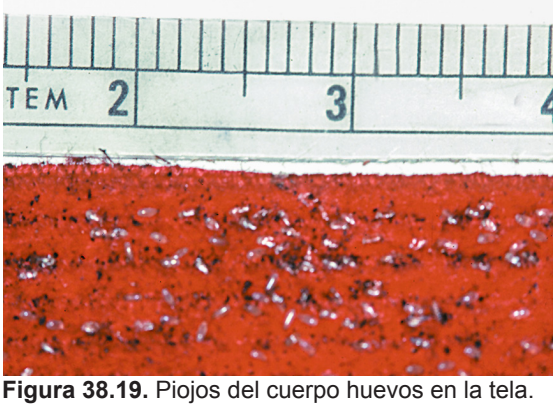



**Figura 38.19.** Piojos del cuerpo huevos en la tela.

**Figura 38.20.** Picaduras de piojos.

Las moscas reznos del género *Hypoderma* ocasionalmente infestan a los seres humanos, causando una condición similar a la erupción rastrera. Las larvas penetran en la piel expuesta y vagan sin rumbo, causando picazón intensa, dolor e insomnio. Se recomienda la extracción quirúrgica de las larvas del fondo de sus madrigueras.

Las larvas de varias moscas, particularmente de los géneros *Calliphora, Phaenicia* y *Cochliomyia*, infestan un cadáver en una sucesión predecible. La ciencia de la entomología forense ha desarrollado el uso de moscas y, en menor medida, larvas de escarabajos para determinar la manera, el tiempo y el lugar de la muerte; utiliza información entomológica para apoyar los hallazgos patológicos en procedimientos legales.[24,26,39,41]

## Anoplura: piojos chupadores

Tres especies de piojos infestan a los humanos como ectoparásitos obligados, que se alimentan con sangre. Sólo uno de ellos, el piojo del cuerpo, es importante en la medicina humana como el vector de la rickettsia del tifus epidémico y la fiebre de las trincheras y las espiroquetas de la fiebre recurrente. La infestación de piojos se conoce como pediculosis.[42]

El piojo del cuerpo, *Pediculus humanus humanus* (Fig. 38.15), y su pariente cercano, el piojo de la cabeza, *P. humanis capitis*, son insectos sin alas, alargados, dorsoventralmente aplastados, de 2,54 mm de largo. Tienen tres pares de patas de aproximadamente la misma longitud. Sus piezas bucales están adaptadas para perforar la carne y succionar sangre. La ladilla, *Phthirus pubis* (Fig. 38.16), es más corta (0.8-1.2 mm) y se asemeja a un cangrejo. Las ladillas tienen patas delanteras un tanto reducidas, con la segunda y tercera pares de patas firmes y fuertes garras. Todos los piojos experimentan un desarrollo caracterizado por metamorfosis incompleta.

### Información histórica

La asociación entre los humanos y los piojos es antigua y probablemente representa una relación evolutiva iniciada por los piojos y los homínidos ancestrales. Las especies de piojos estrechamente relacionadas infestan gorilas y monos. Los seres humanos han sido conscientes de los malestares de la infestación de piojos desde los primeros tiempos, y la condición ha sido registrada por poetas y artistas, así como por los primeros escritores de la ciencia y la medicina. El reconocimiento de los piojos del cuerpo como vectores de enfermedades es más reciente. La transmisión del tifus y la fiebre recurrente por los piojos se demostró sólo a principios del siglo XX.

Los piojos han sido considerados de diversas maneras como plagas no deseadas o un signo de hábitos impuros. A menudo han sido aceptados como una de las aflicciones inevitables de la vida. Como vectores de enfermedades, los piojos del cuerpo han, en numerosas ocasiones determinado el resultado de la historia humana. Zinsser, en 1935, y Busvine, en 1976, describieron imperios e incluso civilizaciones enteras que fueron profundamente cambiadas por epidemias de tifus transmitido por piojos.[43, 44]

### Ciclos de vida

Los ciclos de vida de los piojos humanos se representan en la Figura 38.17. La ladilla, *P. pubis*, a veces llamado *papillon d'amour*, habitualmente reside en los pelos de las regiones púbica y perianal del cuerpo, pero también se puede encontrar en el pelo axilar o en bigotes, barbas, cejas o pestañas. Las ladillas son sedentarias, a menudo agarrando los mismos pelos por días mientras se alimentan por horas al mismo tiempo. Los piojos de todas las etapas y de ambos sexos se alimentan únicamente de sangre. Deben obtener ingestas diarias de sangre para sobrevivir. La hembra pone huevos o liendres individuales (aproximadamente 0,6 mm de longitud) y los une a los pelos del huésped (Fig. 38.18). Se embrionan y eclosionan durante 6-8 días. El piojo tiene tres etapas: ninfal (pre-adulto), durando 15-17 días, antes de la muda final a la etapa del adulto. Las ninfas son pequeñas versiones sexualmente inmaduras de los adultos. Las ladillas adultas viven menos de un mes, y las hembras suelen poner menos de 50 huevos durante su vida. El ciclo completo de vida (es decir, el intervalo de huevo a huevo) dura 22-27 días.[32,45,46]

Las ladillas son más frecuentemente transmitidas de una persona a otra por contacto sexual. Sin embargo, el contacto físico general o el contacto con una variedad de objetos contaminados tales como asientos de inodoro, ropa o ropa de cama también pueden resultar en infestación.

El piojo de la cabeza, *P. humanus capitis*, anida en los cabellos, particularmente detrás de las orejas y alrededor del occipucio. Las infestaciones fuertes pueden forzar a los piojos de la cabeza a establecerse en otras partes velludas del cuerpo. Al igual que las ladillas, los piojos de la cabeza son relativamente sedentarios, alimentándose durante horas mientras se aferran firmemente al cabello; como las ladillas, rara vez salen voluntariamente de las regiones pilosas. Los huevos se unen a la base de pelo y se incuban en aproximadamente una semana; los tres estadios ninfales se completan en menos de 14 días. El ciclo de huevo a huevo dura alrededor de tres semanas. Un piojo de la cabeza pone 50-150 huevos durante su vida. A pesar de la percepción errónea común, los piojos de la cabeza se diseminan por contacto físico con el pelo de una persona infectada, y tienden a no moverse a objetos inanimados. Los piojos de la cabeza generalmente no se propagan compartiendo sombreros, bufandas o con el almacenamiento común de prendas.[47]

Aunque se ha demostrado que los piojos de la cabeza son capaces de transmitir rickettsias y espiroquetas en el laboratorio, generalmente no están implicados en la transmisión de estos organismos en condiciones naturales.

El ciclo vital del piojo del cuerpo, *P. humanus humanus*, difiere significativamente de los de los otros dos en que los piojos del cuerpo pasan gran parte de su vida en la ropa de los individuos infestados. Los piojos del cuerpo (comúnmente conocido como "piojos") se encuentran generalmente en la ropa donde quiera que se ponga en contacto con el cuerpo. Aunque los piojos del cuerpo en todas las etapas de su desarrollo deben moverse al cuerpo para las ingestas regulares de la sangre, vuelven a la ropa después de la alimentación. Los piojos ponen huevos a lo largo de las costuras de las prendas sujetas a las fibras de tela y, a veces, sujetan los huevos a algunos de los pelos gruesos del cuerpo (Fig. 38.19). Los huevos eclosionan dentro de 5-7 días. Las ninfas requieren unos 18 días para madurar, y los piojos adultos viven alrededor de un mes. Un piojo del cuerpo pone más de 300 huevos durante su vida.

Los piojos del cuerpo se transmiten fácilmente entre individuos por contacto físico, intercambio de ropa o el almacenamiento común de prendas infestadas. Son los únicos vectores de fiebre recurrente, fiebre de trinchera y tifus epidémico.

### Patogénesis

Los piojos inyectan fluidos salivales en la herida durante la ingestión de sangre. Estas secreciones inducen diversos grados de sensibilización en el huésped humano.

### Enfermedad Clínica

La característica habitual de la infestación por todos los tipos de piojos es picazón intensa. El rascado constante puede conducir a la infección bacteriana secundaria de la herida. Las ladillas producen "manchas azules" características, que a menudo se ven alrededor de los ojos de las personas con pestañas infestadas. Las picaduras de los piojos de la cabeza producen pápulas inflamatorias y lesiones impetiginosas frecuentemente asociadas con linfadenopatía (Fig. 39.20). Infestaciones fuertes de piojos de la cabeza pueden causar una condición en la cual el pelo, los huevos, las heces del piojo, y los exudados de las heridas de la mordedura forman una especie de gorra llena de piojos. Puede haber infección de hongos secundarios dentro de la masa.[48] Los niños infestados con piojos de cabeza a menudo se sienten inquietos.

Las picaduras por los piojos del cuerpo causan máculas puntuales, escoriaciones y pigmentación de la piel. La "Enfermedad del Vagabundo" es una condición extrema causada por una combinación de infestación aguda persistente y mala higiene personal. Los individuos afectados muestran una pig-

mentación color bronce generalizada y un endurecimiento de la piel.[49]

## Diagnóstico

El diagnóstico depende de la identificación de piojos o huevos en el cabello o en las costuras de las prendas. En estas últimas, pueden ser difíciles de encontrar. Los huevos deben ser identificados por microscopía. Para la detección de piojos de cabeza es crítico emplear el método de peinado en húmedo, ya que tiene una sensibilidad mucho mayor para detectar la infestación activa.[50]

## Tratamiento

Hay varias formulaciones disponibles como polvos, champús, lociones y cremas. Algunos pueden obtenerse como preparaciones sin prescripción médica, y otros requieren receta médica. Todos los productos eficaces contienen concentraciones bajas de insecticidas tales como hexacloruro de benceno, piretro o análogos de piretro sintético.[51]

Los piojos de cabeza y ladillas pueden ser tratados de manera similar. Las personas infestadas deben retirar toda la ropa, aplicar el pediculicida y vestirse con ropa limpia después del tratamiento. El procedimiento debe repetirse después de 10 días para matar cualquier piojo recién nacido, ya que la

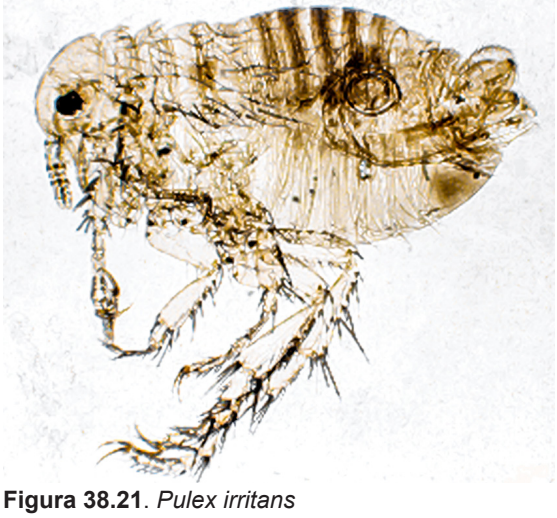


**Figura 38.21**. *Pulex irritans*

**Figura 38.22.** *Xenopsylla cheopis*, un importante vector de la peste bubónica.

mayoría de los tratamientos no matan a los huevos. Para evitar la re-infestación, la ropa y la ropa de cama de los individuos infestados deben ser lavadas en seco o lavadas y secadas por exposición al calor. La exposición de ropa infestada a temperaturas de 70 °C durante 30 minutos mata piojos y huevos. Los peines y cepillos también deben ser tratados con calor para prevenir la re-infestación por los piojos de la cabeza. Simplemente lavar la cabeza o las áreas afectadas con jabón no matan los piojos ni destruyen las liendres. Actualmente el tratamiento con crema de permetrina al 5% aplicada a todo el cuerpo durante 8-10 horas se recomienda para el tratamiento de los piojos del cuerpo. Permetrina al 1% se recomienda para piojos de cabeza. El hexacloruro de benceno (lindano, Kwell), aunque uno de los tratamientos más eficaces para los piojos, está reservado para la terapia de segunda línea debido a su toxicidad.[52] La ivermectina oral como insecticida sistémico se ha sugerido como una terapia alternativa.[52,57] Los insecticidas no deben usarse en ladillas que infesten las cejas o las pestañas. Petrolatum debe ser aplicado espesamente y los piojos individuales quitados con pinzas.

Debido a que los piojos del cuerpo habitan y ponen huevos en la ropa, cambiar regularmente ropa interior y ropa reduce significativamente la infestación. Las prendas infestadas por piojos deben ser tratadas como se

indicó anteriormente. Las mantas, ropa de cama, sacos de dormir y otros artículos que podrían estar contaminados deben ser tratados de manera similar.

Varias formulaciones en polvo de pediculicidas pueden aplicarse directamente a las prendas. Varios de estos compuestos se han utilizado eficazmente para el tratamiento masivo de grandes grupos de individuos infestados para controlar el tifo epidémico. Peines de liendres, peines de cabello con dientes espaciados lo suficientemente cerca como para raspar los huevos de piojos (liendres) del pelo, puede ser eficaz si se utiliza a fondo y repetidamente. Todas las liendres deben ser removidas para prevenir la re-infestación.

## Epidemiología

Las tres especies de piojos humanos pueden considerarse cosmopolitas en la distribución, con infestaciones registradas en regiones tropicales, templadas y árticas. La ausencia de piojos en una población es el resultado de hábitos sociales o higiénicos y no de factores geográficos o climáticos.

Las tasas de infestaciones con ladillas suelen ser mucho menores que las de los piojos de la cabeza o del cuerpo. Las infestaciones con piojos de la cabeza pueden alcanzar proporciones epidémicas, particularmente entre escolares.[58,59]

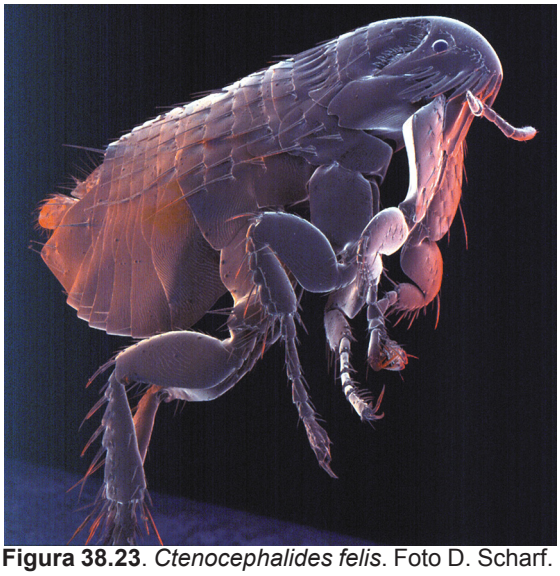


**Figura 38.23**. *Ctenocephalides felis*. Foto D. Scharf.

**Figura 38.24.** *Tunga penetrans* en la piel. Cortesía de G. Zalar.

Las infestaciones con piojos corporales suelen asociarse con la pobreza, las condiciones de hacinamiento, las convulsiones sociales como las guerras o los desastres naturales. Debido a que los piojos del cuerpo residen y depositan huevos en la ropa, las condiciones que impiden el cambio y la limpieza de las prendas, junto con el contacto cercano y el hacinamiento, fomentan la propagación de estos insectos.

## Enfermedades causadas por piojos

Los piojos del cuerpo son los únicos vectores involucrados en infectar a los humanos con *Rickettsia prowazeki*, que causa tifus epidémico, *Rochalimaea quintana*, el agente

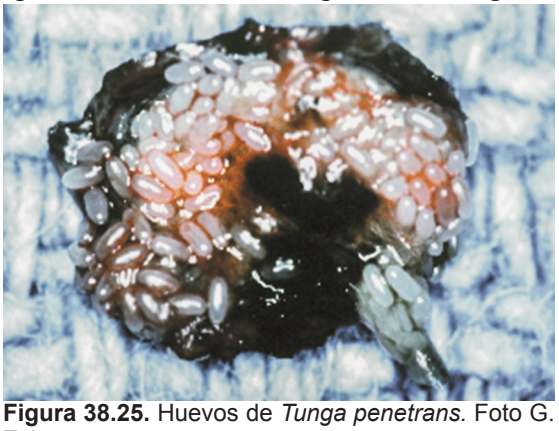


**Figura 38.25.** Huevos de *Tunga penetrans*. Foto G. Zalar

rickettsial de la fiebre de las trincheras; y *Borrelia recurrentis*, la espiroqueta que causa la fiebre recurrente transmitida por el piojo.[60]

Las rickettsias se multiplican dentro del piojo en las células epiteliales del intestino medio, que finalmente se rompen, liberando un gran número de estos microorganismos. Las infecciones humanas ocurren al frotar las heces de piojos infectadas en las abrasiones de la piel causadas por las picaduras originales de piojos. El rascado a menudo extiende estas abrasiones. La inhalación de polvos que contienen rickettisias también causa infección humana. Las Rickettsias sobreviven a la deshidratación y permanecen infecciosas durante más de dos meses a temperaturas cálidas.

Los humanos son el reservorio habitual de las rickettsias del tifus epidémico. El organismo puede permanecer latente durante años, ocasionando esporádicamente una forma recrudescente leve de tifus denominada la enfermedad de Brill-Zinsser. Los piojos que se alimentan de personas con esta forma de tifus pueden infectarse con las rickettsias y transmitirlas a individuos no inmunes, dando lugar a la forma epidémica primaria de la enfermedad. Los estudios han demostrado un ciclo Sylvan de *R. prowazeki* en ardillas voladoras en los Estados Unidos, pero la importancia de este reservorio del roedor en la extensión del tifo está todavía por ser determinada.

La fiebre de las trincheras es una enfermedad autolimitada causada por *Bartonella quintana*. La transmisión a los seres humanos es similar a la del tifus epidémico. Los individuos con fiebre de trinchera pueden infectar los piojos desde el tercer día de la enfermedad y a veces durante meses después. Las rickettsias se desarrollan sólo dentro del margen cuticular del intestino del piojo (es decir, no intracelularmente) y no causan enfermedad en el insecto. Las heces infectadas y los piojos triturados son las fuentes habituales de infección. El ser humano es el único animal en el cual esta rickettsia causa enfermedad.

La fiebre recurrente transmitida por el piojo es causada por la espiroqueta *B. recurrentis*. El piojo del cuerpo es el único vector de *B. recurrentis,* aunque espiroquetas similares causan fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas. Los piojos se infectan cuando se alimentan de individuos contaminados durante los períodos febriles. Las espiroquetas invaden el epitelio del intestino y finalmente la sangre del piojo. La transmisión puede ocurrir solamente cuando los piojos triturados se frotan en una herida o se inhalan. Los piojos no pasan la espiroqueta al picar y no la excretan en las heces.

## Siphonaptera: Las Pulgas

Los Siphonaptera comprenden un pequeño orden de insectos de apariencia y hábitos generalmente similares. Las pulgas adultas existen como ectoparásitos en animales de sangre caliente. La pulga adulta típica es un insecto marrón, comprimido lateralmente, sin alas con una piel dura, por lo general de menos de 3 mm de largo. Su tercer par de piernas está adaptado para saltar, y tiene piezas bucales diseñadas para chupar la sangre.

Las pulgas experimentan metamorfosis completa en su desarrollo, exhibiendo marcadamente diferentes estados de larva, pupa y adulto. Las larvas son criaturas delicadas, móviles, vermiformes; las pupas están encapsuladas y quiescentes.

Las pulgas causan enfermedades en los seres humanos como graves plagas picadoras y como vectores de una serie de agentes infecciosos, especialmente el agente de la peste bubónica, el *Yersinia pestis*. Las pulgas generalmente se alimentan rápidamente y hasta saciarse en un solo sitio.

### Información histórica

Los seres humanos han evolucionado con estos parásitos de la "guarida" de animales domésticos y compañeros moradores de las

cavernas. La literatura está repleta de canciones, poemas e historias que exaltan las virtudes y vicios de las pulgas y las miserias que causan. La importancia de las pulgas como vectores no fue reconocida sino hasta los últimos años del siglo XIX, cuando estuvieron relacionadas con la transmisión de la peste. El impacto histórico de la peste bubónica transmitida por las pulgas, o Muerte Negra, en el desarrollo de la civilización, ha sido bien documentado.[43,44]

## Ciclo de vida

El ciclo de vida de una pulga típica se muestra en la Figura 38.3. Las pulgas suelen ser parásitos de animales que habitan en nidos, guaridas o cuevas. La pulga adulta es un parásito obligado de sus anfitriones de sangre caliente, alimentándose solamente de sangre. La pulga dispersa sus huevos en y alrededor del nido de su anfitrión. Las pulgas larvales son criaturas activas, de color blanco amarillento con partes bucales picadoras. Se alimentan de las heces del huésped o de la sangre seca defecada por pulgas adultas. En condiciones ideales de temperatura y humedad, los huevos pueden incubarse y eclosionar en menos de una semana; las larvas se desarrollan en adultos en menos de dos semanas. Después que la pulga se ha desarrollado a través de tres etapas larvales, se vuelve un capullo y forma una crisálida quiescente. El período de pupación, durante el cual el insecto desarrolla gradualmente sus características adultas, puede durar de una semana a un año dependiendo de la especie y las condiciones ambientales. La pupa, encerrada en su capullo, puede permanecer inactiva durante meses. El adulto quiescente, encerrado en el capullo pupal es estimulado a emerger mediante la detección de vibraciones del medio ambiente local, dando paso a una hambrienta pulga adulta.

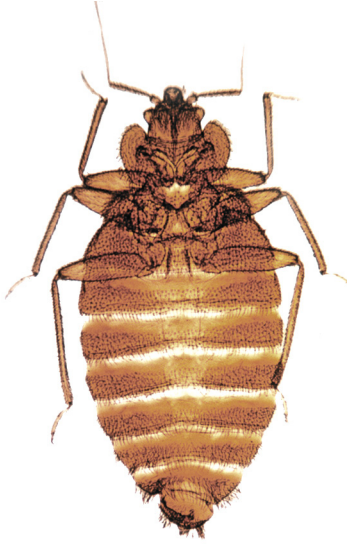


**Figura 38.26.** Chinche adulto. *Cimex lectularius* x15.

Aunque muchas especies de pulgas pican a los humanos si los insectos tienen suficiente hambre, sólo un pequeño número son plagas humanas consistentes. Las pulgas sin peines así llamadas porque carecen de espinas prominentes (ctenidia) en sus cabezas, incluyen varias especies que se alimentan regularmente en seres humanos.

La pulga humana *Pulex irritans* (Fig. 38.21) es un ectoparásito de seres humanos y animales, particularmente porcinos. La *P. irritans* es cosmopolita en distribución y es la pulga más común que afecta a los seres humanos. Una especie estrechamente relacionada, la *P. simulans*, está restringida al Nuevo Mundo. Ambas especies son capaces de transmitir la peste, pero se consideran vectores menores de esta enfermedad.

La pulga de rata oriental, *Xenopsylla cheopis* (Fig. 38.22), como vector del *Y. pestis*, ha sido considerada desde hace tiempo como uno de los grandes asesinos de la humanidad. Es un ectoparásito de ratas, que se alimenta de seres humanos sólo cuando su huésped habitual no está disponible. Clásicamente, la peste bubónica humana es una consecuencia de un brote epizoótico de plaga en la población de ratas. A medida que las ratas mueren en gran número, las pulgas infectadas abandonan sus huéspedes muertos y buscan nuevas fuentes de sangre. En estas circunstancias, los seres humanos son fácilmente atacados e infecta-

dos.

La Xenopsylla actúa como un vector eficaz debido a su asociación con las ratas reservorio y su disposición a alimentarse en seres humanos. Cuando una pulga toma una ingesta de sangre de una rata infectada, el organismo de la peste se multiplica rápidamente dentro del proventrículo de la pulga, un órgano del tracto intestinal alineado de proyecciones espinosas. Dentro de tres días, el proventrículo está bloqueado por una masa gelatinosa de sangre y bacterias parcialmente digeridas. Cuando la pulga se alimenta de nuevo, es incapaz de tragar y se ve obligada a regurgitar la sangre y las bacterias del proventrículo en el huésped. Debido a que la pulga es incapaz de alimentarse por completo, se mueve de un huésped a otro, intentando repetidamente alimentarse sin alcanzar la satisfacción y transmitiendo el organismo de la peste a medida que avanza. La pulga muere eventualmente de hambruna, pero no antes de que su papel como vector de la peste se haya descargado.

Las pulgas peinadas también incluyen especies que afectan a los seres humanos. Las pulgas de perros y gatos, *Ctenocephalides canis* y *C. felis* (Fig. 38.23), son especies estrechamente relacionadas, morfológicamente similares, con dos conjuntos de peines prominentes en la cabeza. Ambas especies se alimentan igualmente bien en perros y en gatos, ambas pican a los humanos si se les da la oportunidad. Sus larvas y pupas suelen encontrarse en los lugares donde descansan los animales. Las pulgas pueden resultar particularmente molestas cuando la mascota sale del hogar y las pulgas tienen a los seres humanos como su única fuente de sangre. Los mapaches también pueden traer pulgas de perro o gato a los hogares, a menudo construyendo sus nidos en las chimeneas.

La pulga norteña de la rata, *Nosopsyllus fasciatus*, y la pulga de la ardilla, *Diamanus montanus*, son pulgas peinadas comunes de roedores en Norteamérica. Pican fácilmente a seres humanos y pueden estar asociadas en la transmisión de la peste de roedores salvajes a las ratas o a los seres humanos.

La *Tunga penetrans*, conocida como la pulga nigua o chigoe, es una plaga seria en las regiones tropicales y subtropicales de América, África y el subcontinente indio.[61,65] Esta pulga se originó en América del Sur y se introdujo en África a finales del siglo XIX. Las chigoes adultas tienen menos de 1 mm de largo. Ambos sexos se alimentan regularmente de sangre. Después de la inseminación, la hembra se une a la piel de los dedos de los pies, de las plantas de los pies o de las piernas, y queda envuelta por el tejido del huésped (Fig. 38.24). De esta manera protegida, la hembra se hincha hasta el tamaño de un guisante, pone de 150 a 200 huevos (Fig. 38.25) y muere aún incrustada en el tejido.[66,67] El tejido infestado puede llegar a ser ulcerado e infectado por bacterias, posiblemente incluyendo clostridios, y causa tétano o gangrena gaseosa. La amputación automática de los dedos de los pies no es infrecuente. El uso de zapatos suele ser un medio eficaz de prevenir la infección con *T. penetrans*. El

**Figuras 38.27 y 38.28.** Picaduras de insectos de la cama: observe las ampollas hemorrágicas y las picaduras emparejadas.

**Figura 38.29.** Familia de insectos besadores, *Rhodnius prolixus*.

tratamiento consiste en eliminar la pulga con un instrumento estéril y tratar la herida localmente para prevenir la infección.

### Patogénesis

La respuesta a las picaduras repetidas de las pulgas es típica de las reacciones a la mayoría de las picaduras de insectos. La exposición inicial produce poca o ninguna reacción, pero después que un individuo es sensibilizado a los antígenos salivares de la pulga, las primeras reacciones retrasadas y luego las reacciones primarias se desarrollan.

### Enfermedad Clínica

La irritación intensa que conduce a rasguños e infecciones bacterianas secundarias es la principal manifestación de las picaduras de pulgas. El principal problema de salud causado por las pulgas es la transmisión de agentes infecciosos para los cuales las pulgas son vectores.

### Diagnóstico

La típica picadura de pulga aparece primero como una sola pápula. Con las infestaciones masivas de pulgas, las pápulas pueden agruparse a lo largo de los brazos y las piernas, en la cara y el cuello, o donde la ropa se ajusta cómodamente. El diagnóstico preciso de las pulgas requiere la captura de uno de los insectos ofensores. Las especies de pulga se pueden determinar con la ayuda de un microscopio de disección y una guía para la identificación de las pulgas que afectan a los seres humanos.

### Tratamiento

El prurito puede ser tratado sintomáticamente. La infección bacteriana secundaria es medicada según sea apropiado.

### Control

Las pulgas pueden ser controladas en la fuente de la infestación por varios insecticidas disponibles comercialmente. Los polvos deben ser aplicados a la piel y camas de perros y gatos. Estos polvos son particularmente efectivos contra las pulgas que habitan en los nidos, cuyas larvas se alimentan de partículas. Los aerosoles espaciales pueden ser eficaces contra las pulgas adultas. Las mascotas pueden ser tratadas por infestaciones de pulgas tópicamente o con compuestos sistémicos que son letales para el insecto alimentador. Una serie de repelentes aplicados tópicamente puede proteger a las personas contra las picadura de pulga por períodos cortos.

### Epidemiología de las Enfermedades Pulmonares

Las pulgas sirven como vectores primarios del *Yersinia pestis*, agente de la peste, y del *Rickettsia typhi*, que causa tifus murino o endémico. Las pulgas pueden servir como huéspedes intermedios de varios céstodos y nematodos que infectan a los mamíferos, incluyendo a los humanos.

El *Yersinia pestis* subsiste en la naturaleza en un ciclo llamado selvático o campestre en el que los roedores salvajes están constantemente infectados por diversas especies de pulgas. Los focos de roedores naturalmente infectados viven en Asia central, Sudáfrica, América del Sur y las estepas rusas. En el oeste de América del Norte, la peste se mantiene en un depósito de ardilla de tierra con la pulga de la ardilla, *Diamanus montanus*, como vector. También pueden estar relacionados otras especies de roedores y vectores de pulgas. Estados Unidos informa de 5 a 10 casos autóctonos de peste bubónica cada año, usualmente entre campistas, cazadores y agricultores en los estados occidentales. Mientras la peste existe como una enfermedad de

los roedores de campo, los casos humanos son raros. Cuando la peste se transfiere de roedores salvajes a ratas peridomésticas y se establece en un ciclo de pulgas de rata-rata, el potencial de infección humana aumenta notablemente. La epidemiología del tifo murino se ha aclarado con la demostración de que el *R. typhi* puede transmitirse transováricamente de una pulga infectada a su progenie.[68]

## Hemiptera: Bichos

Los Hemípteros incluyen dos subclases, Homopteria y Heteropteria, conocidas como chinches verdaderos. Este gran orden contiene dos familias de importancia médica. Los adultos de la mayoría de los heterópteros tienen alas; los bichos sin alas, los Cimicidae, son una excepción. Los insectos tienen partes bucales modificadas para la perforación y la succión. Su pico largo, delgado y segmentado suele mantenerse a lo largo de la superficie ventral del cuerpo cuando no está en uso. La mayoría de los heterópteros se alimentan de plantas, y algunos son predadores de otros insectos; los que afectan a los humanos, los Reduviidae y Cimicidae son hematófagos. Los Heteroptera se desarrollan por metamorfosis incompleta.

## Cimicidae: chinches

Tres especies estrechamente relacionadas de chinches son los ectoparásitos que se alimentan de la sangre de los seres humanos.[66] El chinche común (*Cimex lectularius*) y los chinches tropicales (*C. hemipterus* y *C. boueti*) son morfológicamente similares; son insectos ovales, aplastados, rojizos, con partes de la boca bien adaptadas para perforar la piel y succionar la sangre. Los chinches adultos (Fig. 38.26) tienen alas reducidas no funcionales.

Miden aproximadamente 5 mm de largo y 3 mm de ancho. Sus cinco estados ninfales son copias más pequeñas y sexualmente inmaduras de los adultos.[67]

Los chinches son cosmopolitas en distribución. El *C. lectularius* está muy extendido en regiones templadas y tropicales. El chinche de la India, *C. hemipterus*, está restringido a los climas tropicales y subtropicales, y el *C. boueti* se encuentra en las regiones tropicales de África y América del Sur.

### Información histórica

Los chinches evolucionaron a partir de ectoparásitos de mamíferos que vivían en las cuevas, probablemente murciélagos, en el momento en que los humanos también eran habitantes de las cavernas. Los chinches de cama se desarrollaron a partir de ectoparásitos de mamíferos que vivían en las cuevas, probablemente murciélagos, en el momento en que los humanos también eran habitantes de las cavernas. Se registraron por primera vez como un problema en la región mediterránea por los primeros escritores griegos y romanos. En el norte de Europa se identificaron mucho más tarde (por ejemplo, durante el siglo XI en Inglaterra).[32,44] Se ha sospechado que los chinches de cama transmiten una serie de enfermedades humanas, pero no hay evidencia directa de la participación. Las asociaciones epidemiológicas con la transmisión del virus de la hepatitis B no se han verificado experimentalmente.[69]

### Ciclo vital

Los chinches se encuentran en una var-

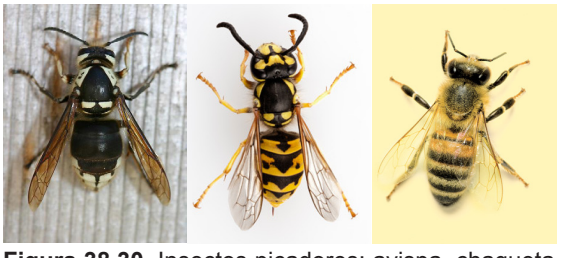


**Figura 38.30.** Insectos picadores: avispa, chaqueta amarilla, abeja de miel.

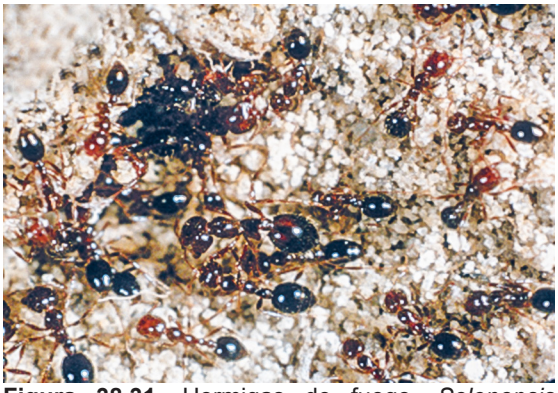


**Figura 38.31**. Hormigas de fuego, *Solenopsis invicta*.

iedad de habitaciones humanas, incluyendo casas, hoteles, dormitorios, prisiones, cuarteles y hospitales. Permanecen ocultos en grietas y fisuras en paredes, pisos y muebles, por lo general aparecen por la noche o en la penumbra para alimentarse de un anfitrión que duerme. Los seres humanos son la fuente preferida de sangre, pero los chinches de cama se alimentan de una variedad de animales si los seres humanos no están disponibles. Pican característicamente tres o cuatro veces en sucesión durante un período de algunos minutos para atiborrarse. Las hembras adultas ponen de 2 a 3 huevos por día para un total de 200 a 500 durante su vida. Son huevos blancos perlados miden 1 mm de largo. Se colocan individualmente en hendiduras, detrás del papel de colgadura suelto, en rendijas de obras de madera o muebles, o en colchones. La eclosión depende de la temperatura, pero por lo general ocurre después de 9-10 días de incubación. Hay cinco estados ninfales, cada uno de los cuales requiere una ingesta de sangre antes de la muda al siguiente. El período de huevo a huevo, dependiendo de la temperatura, varía de 7 a 19 semanas, lo que permite el desarrollo de varias generaciones de insectos dentro de un año. La disponibilidad de una fuente de sangre también influye en el tiempo de generación. Los insectos adultos se alimentan semanalmente durante el verano, con menos frecuencia durante los meses más fríos y pasan hambre durante el invierno, reapareciendo para alimentarse nuevamente en la primavera.

## Patogénesis

Los chinches de cama alimentadores inyectan fluidos salivales para sensibilizar al huésped. La exposición primaria produce poca o ninguna reacción. Después de exposiciones repetidas puede desarrollarse una reacción retardada severa; la exposición continua produce una reacción primaria adicional. Finalmente, después de un curso de exposición regular a las picaduras, el huésped puede volverse insensibilizado.

## Enfermedad Clínica

Las reacciones a las picaduras pueden ser leves o graves. Ampollas hemorrágicas grandes se forman en algunas personas sensibilizadas, mientras que otras desarrollan eritema y edema local, y pueden experimen-

**Figura 38.32.** Aguijón de la abeja - observe las púas.

**Figura 38.33.** Aguijón de avispa - púas ausentes.

tar prurito severo y prolongado. Rascarse puede conducir a infecciones bacterianas secundarias. Infestaciones de chinches de cama pueden interferir con el sueño.

### Diagnóstico

Las heridas de la picadura son pápulas firmes, estrechamente espaciadas, que aparecen como tres o cuatro lesiones juntas (Figuras 38.27, 38.28). Este agrupamiento puede usarse para diferenciar la depredación por chinches de las típicas mordidas de otros insectos. El diagnóstico final que los chinches de cama están involucrados depende de encontrar bichos vivos o muertos o la evidencia circunstancial de un olor característicamente picante asociado con las glándulas de alarma de estos insectos y rastros de gotas de sangre cerca de los escondites de los insectos.

### Tratamiento

La comezón asociada con las picaduras de chinches responde a la terapia sintomática.

### Control

El control en las viviendas se logra mejor con insecticidas químicos. Los compuestos residuales tales como DDT y BHC son eficaces y duraderos, aunque generalmente no se recomiendan. La resistencia a estos compuestos ha sido reportada en varias áreas, particularmente en los trópicos. Diazinon se ha utilizado con éxito para tratar las superficies infestadas. La eliminación de los muebles antiguos, colchones y papel de colgadura suelto, así como el parcheo de las grietas de la pared puede eliminar los sitios de descanso y los lugares de cría.

## Reduviidae: Bichos asesinos

La Reduviidae es una familia grande de insectos predadores conocidos colectivamente como insectos asesinos, la mayoría de los miembros de los cuales son insectívoros. Una subfamilia, la Triatominae, se encuentra principalmente en el Nuevo Mundo y es de particular importancia porque sus miembros son hematófagos y son vectores de la enfermedad de Chagas.

Los insectos de los triatomíneos (Fig. 38.29), los llamados insectos besadores, insectos de nariz de cono o vinchucas, son grandes insectos con cabezas alargadas en forma de cono. Poseen una probóscide larga de tres segmentos que ha sido desarrollada para perforar la piel; todas las etapas del desarrollo se alimentan exclusivamente de sangre. Los adultos son alados y son buenos voladores, mientras que los estados ninfales son miniaturas sin alas de los adultos, sexualmente inmaduras, desarrollándose a través de las diversas etapas por metamorfosis incompleta (Fig. 38.1).

### Información histórica

Los triatomíneos recibieron poca atención de los entomólogos hasta 1909, momento en el cual Carlos Chagas los identificó como los vectores de *Trypanosoma cruzi*.[70]

### Ciclo de vida

Tres especies de Triatominae sirven como principales vectores de la enfermedad de Chagas, aunque varias especies son importantes como vectores en áreas restringidas y se ha encontrado un gran número de especies naturalmente infectadas con el parásito. Los *Panstrongylus megistus, Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus* son grandes insectos que se alimentan tanto de seres humanos como de animales salvajes o domésticos cuando están disponibles. Estos insectos abundan en las grietas y hendiduras de las casas de barro y madera típicas de las zonas rurales de los trópicos latinoamericanos. Los bichos besadores se encuentran generalmente en lugares

de descanso cerca de su fuente de ingesta de la sangre. Las especies domésticas o peridomésticas que se alimentan de los seres humanos se encuentran en las grietas y ranuras de las paredes y pisos, especialmente en los dormitorios.

Las hembras adultas requieren una ingesta de sangre antes de producir una puesta de huevos. Ponen huevos solos dentro de las mismas grietas que albergan a las ninfas y a los adultos. Los huevos eclosionan dentro de 10 a 30 días, y cada uno de los cinco estados ninfales requieren una ingesta de sangre completa antes de pasar al siguiente. Los bichos besadores son comedores prodigiosos. Las ninfas de primera etapa pueden ingerir 12 veces su peso en sangre; en etapas posteriores beben relativamente menos. Las ninfas del quinto estado de *R. prolixus* pueden ingerir más de 300 µl de sangre y las hembras adultas pueden ingerir más de 200 µl por cada lote de huevos. Las cinco etapas de la ninfa pueden durar varios meses antes de su muda final hasta la etapa adulta. La mayoría de las especies tienen una generación por año.

## Patogénesis

El dolor intenso y persistente se asocia con las picaduras de algunos bichos insectívoros, resultado de la inyección de diversas toxinas. Las picaduras de la mayoría de los triatomíneos que se alimentan de sangre son notablemente indoloras, lo que permite a estos insectos alimentarse sin molestias en los individuos que duermen. Después de la sensibilización a los líquidos salivales de los bichos de alimentación, los individuos pueden desarrollar reacciones retardadas caracterizadas por picazón, hinchazón, enrojecimiento, náuseas y, en raras ocasiones, anafilaxia. Estas respuestas serias son un riesgo reportado de xenodiagnóstico, usualmente con *R. prolixus*.[71]

Tanto las ninfas como los insectos adultos actúan como vectores del *T. cruzi*. Aunque los insectos se pueden infectar alimentándose con huéspedes humanos y pueden transmitir el organismo de humano a humano, las fuentes habituales de infección por insectos son animales salvajes y peridomésticos (por ejemplo, perros, gatos, ratones, armadillos y zarigüeyas). El *T. cruzi* se desarrolla en el intestino posterior del insecto y no invade las glándulas salivales. La picadura del insecto no causa infección. Por el contrario, los parásitos infecciosos se pasan en las heces del insecto mientras se alimenta. La víctima reacciona a la irritación de la picadura, luego frota las heces infectadas en los ojos, la boca o la herida hecha por la picadura. Varias especies de triatominos se alimentan regularmente de animales infectados, apoyando el crecimiento del parásito, pero no defecan hasta que salen del huésped. Estas especies usualmente no están implicadas en la transmisión a los seres humanos, pero pueden servir para mantener el parásito en un reservorio animal donde los insectos infectados pueden ser comidos por el huésped animal, que entonces se infecta. El *T. cruzi* es naturalmente mantenido en ratas de madera en el sur de California por tal ciclo. Aunque la transmisión de *T. cruzi* a los seres humanos es rara en los Estados Unidos, animales infectados se encuentran regularmente y se han reportado casos autóctonos.[72,78]

## Enfermedad Clínica

Excepto por la reacción alérgica de la picadura, la picadura en sí misma es inocua. El bien reconocido signo de Romaña, una hinchazón unilateral alrededor del ojo, ocurre cuando los organismos se introducen en el cuerpo a través de las membranas mucosas debido a que una persona que se frota el ojo. Esta hinchazón se debe a los tripanosomas infectantes y no a la saliva del insecto reduviid. La importancia de estos insectos reside en su actuación como vectores en la enfermedad de Chagas.

### Diagnóstico

La alimentación nocturna de los insectos besadores es insidiosa, dejando poca evidencia inicial de su ingesta de sangre. Los bichos besadores se alimentan normalmente de una punción, dejando una única pápula. Este punto distingue la lesión de las causadas por chinches, que también se alimentan de noche, pero cuyas picaduras suelen agruparse en grupos de dos o tres.

La mayoría de los insectos entomófagos que pueden morder a los humanos son insectos grandes; El insecto de la rueda, un agresor común con una cresta distintiva como engranaje en el tórax, tiene más de 30 milímetros de largo. Como muerden durante el día, por lo general cuando se manipulan, se pueden identificar fácilmente.

### Tratamiento

Las reacciones a las picaduras de los insectos besadores requieren, a lo sumo, terapia sintomática local.

### Control

Los insecticidas aplicados a las casas han sido eficaces para el control de algunas especies de insectos besadores. Los programas de control ambiental funcionan mejor aún que la aplicación prudente y adecuada de insecticidas. Por ejemplo, una vivienda mejorada, en la que se eliminan los techos de paja, paredes y suelos de adobe, ayuda a reducir en gran medida los sitios de reproducción de los insectos. En el interior, las paredes lisas con pocos cuadros decorativos etc. colgados de ellas también favorece la eliminación de reduviidae del medio ambiente local. Estos dos últimos enfoques se han utilizado en muchas partes de Brasil con un alto grado de éxito. Un programa agresivo de control de vectores, ahora en marcha, ofrece la promesa de interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en la mayor parte de América del Sur.

## Hymenoptera: Los insectos picadores

Los insectos ponzoñosos, como las abejas, las avispas, los avispones (Fig. 38.30) y las hormigas (figura 38.31), son miembros de los himenópteros, un gran orden de especies altamente desarrolladas. Los sistemas sociales complejos, castas y elaboradas estructuras de colmenas y nidos han evolucionado entre los himenópteros. El único grupo de insectos que alcanza ese nivel de desarrollo social es la termita. En los himenópteros, el ovopositor (el aparato utilizado para la puesta de huevos) ha sido modificado para servir como un órgano punzante y es utilizado por las hembras adultas para capturar presas para su alimento o para la defensa.

Las ponzoñas de abejas, abejorros, avispas y avispones son generalmente similares en estructura. Se componen de glándulas ácidas pareadas, una sola glándula alcalina, un saco de veneno con cuello muscular y el propio aparato de perforación, que incluye un par de punzones y su vaina. Los punzones o dardos del aguijón de la abeja son como anzuelos (Fig. 38.32) y, una vez insertados por el insecto, no pueden ser retirados. En consecuencia, cuando una abeja de miel pica e intenta alejarse volando, deja atrás el aparato completo del punzón, virtualmente desgarrándose y sufriendo una herida mortal. El aguijón autónomo con su saco de veneno y musculatura unidos continúa bombeando veneno en la herida mucho después que la abeja se retirado.[79,80] Los aguijones de la mayoría de los himenópteros no son como anzuelos (Fig. 39.33) y son retirados después de la picadura. Las avispas, los avispones, los abejorros y las hormigas son capaces de múltiples aguijonazos sin perder su aparato punzante.

Se estima que en los Estados Unidos entre 90 y 100 personas mueren cada año a causa de las reacciones a las picaduras de los

himenópteros, e incluso aún es probable que haya falta de reportes y en algunos casos un mal diagnóstico. Las chaquetas amarillas y las abejas son las principales causas de tales reacciones.[81,82]

Ciertas características de comportamiento de las abejas y de las chaquetas amarillas resultan en una mayor agresividad. Las abejas son generalmente benignas a menos que sean individualmente molestadas o provocadas para defender su colmena. Su veneno contiene el feromona acetato de isopentilo, que actúa como una señal de alarma y atrae a otras abejas al sitio de la picadura original, que a su vez conduce a múltiples picaduras. Los informes dramáticos de las llamadas abejas asesinas africanas son a menudo exageraciones de la realidad, aunque estas abejas tienden a ser más agresivas y menos predecibles que las abejas comunes que se encuentran en la mayoría de las colmenas domésticas. La gama de estas abejas "africanizadas" se ha extendido desde América del Sur hasta América Central, México y hacia el sur de los Estados Unidos. La distribución final en los Estados Unidos dependerá de la capacidad de las abejas para sobrevivir a las temperaturas mortales.[82,84]

Las chaquetas amarillas son particularmente agresivas cuando alguien se acerca sus nidos, en cuyo caso pican sin provocación ni advertencia. Su comportamiento agresivo aumenta durante el final del verano y principios del otoño. Los jardineros y los participantes en picnics están particularmente en riesgo.

## Información histórica

La abeja, *Apis mellifera*, fue uno de los primeros insectos registrados por los humanos en los escritos y el arte. Las abejas han sido reconocidas desde hace tiempo como fuentes de miel, y su papel como polinizadores de plantas es crucial para la agricultura.

## Ciclo de vida

Los himenópteros se desarrollan por metamorfosis completa con distintas fases de larva, pupa y adulto. Las larvas son vermiformes y se asemejan a gusanos. Dependen de los adultos para la alimentación. Las pupas, encerradas en un capullo, representan una fase de transición inactiva y no alimentadora. Los adultos suelen tener alas y son buenos voladores. Ciertos grupos con sistemas sociales altamente desarrollados han desarrollado castas no-reproductoras de obreras y soldados. Otros grupos, como las hormigas, no tienen alas como adultos, excepto durante los períodos reproductivos. Cuatro familias de himenópteros contienen especies médicamente importantes, cuyas picaduras pueden causar reacciones graves en humanos: Apidae, Vespidae, Formicidae y Mutillidae.

Las abejas, o Apidae, incluyen algunas especies que viven en organizaciones sociales complejas tales como colmenas o en nidos subterráneos menos estructurados, aunque la mayoría de las especies de esta familia viven como insectos solitarios. Solamente las abejas y los abejorros entre los Apidae son preocupantes para los seres humanos debido a su capacidad de picar. La abeja, *Apis mellifera*, originalmente una especie del Viejo Mundo, se encuentra ahora en todo el mundo en colmenas domésticas y salvajes. Las abejas de esta especie son cultivadas comercialmente por su miel y por su papel como polinizadores de una amplia gama de plantas, incluyendo la mayoría de las frutas y legumbres. Construyen elaboradas colmenas en las que una única reina que no busca alimento pone huevos en panales de cera. Las larvas se desarrollan dentro de estas células mientras son alimentadas por obreras no reproductivas. Las obreras adultas cuidan las colmenas y el forraje para el néctar y el polen. Las abejas tienden a picar cuando su colmena o insectos individuales son perturbados.

Los abejorros del género *Bombus* son

abejas grandes, peludas, feas y menos organizadas que construyen nidos subterráneos sencillos. Pican en las mismas circunstancias que las abejas melíferas.

Los vespidae incluyen las avispas, los avispones, y las chaquetas amarillas, que son todas capaces de infligir dolorosas picaduras. Muchas especies de esta familia construyen nidos elaborados de fibras de madera masticada o barro, mientras que otros construyen nidos simples bajo tierra. Las chaquetas amarillas son himenópteros sociales con bandas distintivas amarillas y negras en el abdomen, ya menudo son confundidas con abejas. Son insectos agresivos y una causa importante de picaduras en los seres humanos.

Las hormigas pertenecen a la familia de las formícidas, algunos de cuyos miembros pueden causar daños al morder o picar. Tienen una variedad de sistemas sociales complejos, con patrones de comportamiento elaborados, nidos intrincados, y castas de obreras, soldados e insectos reproductores. Dos grupos de hormigas son motivo de preocupación en los Estados Unidos.

Las hormigas cosechadoras del género Pogonomyrmex atacan fácilmente a los seres humanos y otros animales y son capaces de infligir picaduras dolorosas. Construyen nidos subterráneos, coronados por montículos, en zonas cálidas, secas y arenosas. Cuando un nido es perturbado, las hormigas salen y se arremolinan sobre el invasor; sus picaduras son repetidas y vigorosas.

Las hormigas de fuego del género *Solenopsis* se llaman así debido a su picadura aguda y ardiente. Varias especies nativas de los Estados Unidos son de importancia médica, pero la hormiga de fuego importada, *Solenopsis invicta,* es una especie particularmente peligrosa.[85,86] Fue introducida en los Estados Unidos alrededor de 1930 y desde entonces se ha extendido por los estados del sureste, donde presenta un serio peligro para los seres humanos y el ganado. Estas hormigas construyen montículos grandes y duros, que están bien camuflados y a menudo no vistos hasta que son perturbados. Cuando las hormigas de fuego atacan, primero muerden a su víctima con mandíbulas fuertes, y luego pican a su víctima repetidamente. El resultado es un círculo de picaduras dolorosas alrededor de una mordedura central.

Ciertas especies de hormigas tropicales son notorias para su capacidad de devastar las plantas y los animales igualmente mientras viajan de un lugar a otro en colonias o ejércitos que congregan a millones de individuos.

Las llamadas hormigas de terciopelo no son hormigas verdaderas, sino avispas sin alas de la familia Mutillidae. Estos insectos grandes, peludos y con colores brillantes son capaces de infligir una picadura dolorosa si son perturbados. Una avispa negra mutillid grande con pelos escarlata es común en el centro de los Estados Unidos, donde puede causar un considerable dolor por picadura a bañistas descalzos. Varios otros grupos de himenópteros tienen la capacidad de picar.

## Patogénesis

Durante el acto de picar, el insecto excitado primero inserta la vaina, infligiendo una herida, luego sigue inmediatamente con el empuje hacia dentro de las cuchillas e inyección del veneno. La combinación de los fluidos de veneno ácido y alcalino, diseñados para matar a las presas de insectos, causa dolor extremo e inflamación. El veneno de 500 picaduras recibidas en pocos minutos puede causar la muerte. Los habitantes de una sola colmena perturbada pueden infligir por lo menos ese número de picaduras en cuestión de minutos. La sensibilización al veneno puede provocar reacciones alérgicas graves. Se ha identificado una serie de compuestos antigénicamente activos en el veneno, siendo la fosfolipasa A la más importante. Otros incluyen hialuronidasa, melitina y apamina.[87,88]

## Enfermedad Clínica

Las manifestaciones primarias de la picadura se deben al daño mecánico ya la acción directa del veneno. El dolor, edema, prurito y calor producido en el sitio de la picadura son transitorios. Las reacciones tóxicas graves pueden ser causadas por tan sólo 10 picaduras dentro de un período de unos pocos minutos. Los calambres musculares, somnolencia, fiebre y dolor de cabeza son característicos.

Las reacciones alérgicas son, con mucho, la consecuencia más grave de las picaduras de himenópteros. Pueden desarrollarse en individuos previamente sensibilizados e incluir tres patrones de síntomas; 1. Urticaria asociada con prurito, 2. Piel edematosa y membranas mucosas, y 3. Broncoespasmo y anafilaxis simultáneos, seguidos a veces de la muerte. En individuos sensibilizados, incluso una sola picadura puede traer la reacción más severa. Una reacción tardía caracterizada por urticaria, fiebre y artralgia puede ocurrir horas o semanas después de una picadura.

Aunque los himenópteros picantes comparten una serie de antígenos comunes, cada uno posee uno o más antígenos únicos. La sensibilización a picaduras de una especie no siempre produce sensibilidad a las de otras especies.

## Diagnóstico

Las personas con sospecha de sensibilidad a las picaduras pueden someterse a pruebas cutáneas con venenos específicos para determinar el nivel de riesgo. La identificación de la especie que representa la mayor amenaza para un individuo puede ser crítica.

## Tratamiento

El tratamiento inicial de una picadura de abejas debe incluir la remoción de su aguijón y del saco de veneno unido. La extracción se puede realizar con una cuchilla, una aguja o una uña. Es importante no apretar el sitio, porque tal presión libera más veneno del saco. Una reacción primaria no alérgica puede ser tratada con hielo para disminuir el edema y el dolor, y con varios antipruríticos locales.

Los individuos con sensibilidad conocida a la picadura deben estar preparados para actuar rápidamente para prevenir reacciones graves. Al ser picado, el individuo debe quitar el aguijón inmediatamente.

Los kits de emergencia están disponibles por prescripción, y las personas sensibles deben estar familiarizadas con su uso. Dichos kits contienen epinefrina en una jeringa, tabletas antihistamínicas y un torniquete.

El tratamiento de emergencia consiste en inyecciones intramusculares de epinefrina y un antihistamínico. Obviamente, el uso de estas medidas presupone planificación; la persona sensibilizada y su pariente más cercano deben estar preparados para poner la inyección intramuscular de epinefrina. Además, la víctima potencial debe llevar una medicación antihistamínica oral tal como difehidramina.

Se ha intentado la desensibilización utilizando extractos de todo el cuerpo de los insectos, pero es ineficaz. Los venenos purificados se han utilizado con éxito para la desensibilización. Se ha reportado tratamiento exitoso para reacciones severas a picaduras de hormigas de fuego.

## Control

Los avispones, avispas y hormigas pueden destruirse con una serie de compuestos insecticidas disponibles comercialmente, como carbamatos, malatión y resmitrina. Los nidos aéreos pueden ser destruidos por la noche, cuando los insectos están quietos. En general evitar áreas donde viven himenópteros picantes debería ser una regla para individuos sensibles. No hay repelentes efectivos contra estos insectos.

References


1. Savely, V. R.; Leitao, M. M.; Stricker, R. B., The mystery of Morgellons disease: infection or delusion? *Am J Clin Dermatol* **2006,** *7* (1), 1-5.
2. Koo, J.; Lee, C. S., Delusions of parasitosis. A dermatologist's guide to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* **2001,** *2* (5), 285-90.
3. Peng, Z.; Estelle, F.; Simons, R., Mosquito allergy and mosquito salivary allergens. *Protein Pept Lett* **2007,** *14* (10), 975-81.
4. Ribeiro, J. M. C.; Francischetti, I. M. B., Role of arthropod saliva in blood feeding: Sialome and post-sialome perspectives. *Annu Rev Entomol* **2002,** *48*, 73-88.
5. Theodorides, J., Note historique sur la decouverte de la transmission de la leishmaniose cutanee par les phlebotomes. *Bull Soc Pathol Exot* **1997,** *90*, 177-180.
6. Wenyon, C. M.; J., Some recent advances in our knowledge of leishmaniasis. *School Trop Med* **1912,** *1* 93-98.
7. Lewis, D. J., The biology of Phlebotomidae in relation to leishmaniasis. *Annual review of entomology* **1974,** *19*, 363-84.
8. Valenzuela, J. G.; Garfield, M.; Rowton, E. D.; Pham, V. M., Identification of the most abundant secreted proteins from the salivary glands of the sand fly Lutzomyia longipalpis, vector of Leishmania chagasi. *The Journal of experimental biology* **2004,** *207* (Pt 21), 3717-29.
9. Sambon, L. W.; J., Progress report of investigations of pellagra. *Med* **1910,** *13* 271-287.
10. de Kruif, P., The Microbe Hunters. **1926**.
11. Harrison, G., Mosquitos, Malaria, and Man. **1978**.
12. Shah, S., The Fever: How malaria has ruled mankind for 500,000 years. **2010**.
13. Reed, W.; Carroll, J.; Agremonte, A.; Med, J.; al., e., Etiology of yellow fever, a preliminary note. *Philos* **1900,** *6*, 790-796.
14. Reinert, J. F., New classification for the composite genus Aedes (Diptera: Culicidae: Aedini), elevation of subgenus Ochlerotatus to generic rank, reclassification of the other subgenera, and notes on certain subgenera and species. *Journal of the American Mosquito Control Association* **2000,** *16* (3), 175-88.
15. Reinert, J. F.; Karbach, R. E.; Kithching, I. J.; J., Phylogeny and classification of Aedini (Diptera:Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zool Soc* **2004,** *142* 289-368.
16. Singh, S.; Mann, B. K., Insect bite reactions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2013,** *79* (2), 151-64.
17. Morsy, T. A., Insect bites and what is eating you? *J Egypt Soc Parasitol* **2012,** *42* (2), 291-308.
18. Williams, L. A.; Allen, L. V., Jr., Treatment and prevention of insect bites: mosquitoes. *Int J Pharm Compd* **2012,** *16* (3), 210-8.
19. Steen, C. J.; Carbonaro, P. A.; Schwartz, R. A., Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol* **2004,** *50* (6), 819-42, quiz 842-4.
20. Villar, L.; Dayan, G. H.; Arredondo-Garcia, J. L.; Rivera, D. M.; Cunha, R.; Deseda, C.; Reynales, H.; Costa, M. S.; Morales-Ramirez, J. O.; Carrasquilla, G.; Rey, L. C.; Dietze, R.; Luz, K.; Rivas, E.; Miranda Montoya, M. C.; Cortes Supelano, M.; Zambrano, B.; Langevin, E.; Boaz, M.; Tornieporth, N.; Saville, M.; Noriega, F.; Group, C. Y. D. S., Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* **2015,** *372* (2), 113-23.
21. McArthur, M. A.; Sztein, M. B.; Edelman, R., Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines* **2013,** *12* (8), 933-53.
22. Allan, S. A., Susceptibility of adult mosquitoes to insecticides in aqueous sucrose baits. *J Vector Ecol* **2011,** *36* (1), 59-67.
23. Leiper, R. T., Report of the Helminthologist for the Half Year Ending 30 April, . Report of the Advisory Commission on Tropical Diseases Research Fund. **1913**, 1913-1914.
24. Benecke, M., A brief history of forensic entomology. *Forensic Sci Int* **2001,** *120* (1-2), 2-14.
25. Michaud, J. P.; Schoenly, K. G.; Moreau, G., Rewriting Ecological Succession History: Did Carrion Ecologists Get There First? *Q Rev Biol* **2015,** *90* (1), 45-66.
26. Amendt, J.; Richards, C. S.; Campobasso, C. P.; Zehner, R.; Hall, M. J., Forensic entomology: applications and limitations. *Forensic Sci Med Pathol* **2011,** *7* (4), 379-92.
27. Scudder, H. l.; Linda, D. R., Nonbiting flies and disease *Annu Rev Entomol* **1956,** *1*, 323-346.
28. Greenberg, B., Flies and Disease. 1973.
29. Franco, J. R.; Simarro, P. P.; Diarra, A.; Jannin, J. G., Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clin Epidemiol* **2014,** *6*, 257-75.
30. Aksoy, S.; Gibson, W. C.; Lehane, M. J., Interactions between tsetse and trypanosomes with

implications for the control of trypanosomiasis. *Adv Parasitol* **2003,** *53*, 1-83.
31. Francesconi, F.; Lupi, O., Myiasis. *Clin Microbiol Rev* **2012,** *25* (1), 79-105.
32. Morley, W. N., Body infestations. *Scottish medical journal* **1977,** *22* (3), 211-6.
33. Steenvoorde, P.; Jacobi, C. E.; Van Doorn, L.; Oskam, J., Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl* **2007,** *89* (6), 596-602.
34. Sun, X.; Jiang, K.; Chen, J.; Wu, L.; Lu, H.; Wang, A.; Wang, J., A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis* **2014,** *25*, 32-7.
35. Mumcuoglu, K. Y.; Davidson, E.; Avidan, A.; Gilead, L., Pain related to maggot debridement therapy. *J Wound Care* **2012,** *21* (8), 400, 402, 404-5.
36. Gilead, L.; Mumcuoglu, K. Y.; Ingber, A., The use of maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in hospitalised and ambulatory patients. *J Wound Care* **2012,** *21* (2), 78, 80, 82-85.
37. Whitaker, I. S.; Twine, C.; Whitaker, M. J.; Welck, M.; Brown, C. S.; Shandall, A., Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Med J* **2007,** *83* (980), 409-13.
38. Gregory, A. R.; Schatz, S.; Laubach, H., Ophthalmomyiasis caused by the sheep bot fly Oestrus ovis in northern Iraq. *Optom Vis Sci* **2004,** *81* (8), 586-90.
39. Lord, W. D.; Burger, J.; J., Collection and preservation of forensically important entomological materials. *Science* **1983,** *28*, 936-944.
40. Greenberg, B., Forensic entomology: case studies. *Bull Entomol Soc Am* **1985,** *31*, 25-28.
41. Greenberg, B.; Kunich, J. C., Entomology and the law. **2002**.
42. Chosidow, O., Scabies and pediculosis. *Lancet (London, England)* **2000,** *355* (9206), 819-26.
43. Zinsser, H., Rats, Lice and History. 1935.
44. Busvine, J. R., Insects, Hygiene, and History. *Athlone Press London* **1976**.
45. Do-Pham, G.; Monsel, G.; Chosidow, O., Lice. *Semin Cutan Med Surg* **2014,** *33* (3), 116-8.
46. Ko, C. J.; Elston, D. M., Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* **2004,** *50* (1), 1-12; quiz 13-4.
47. Roberts, R. J., Clinical practice. Head lice. *N Engl J Med* **2002,** *346* (21), 1645-50.
48. Osorio, C.; Fernandes, K.; Guedes, J.; Aguiar, F.; Silva Filho, N.; Lima, R. B.; D'Acri, A.; Martins, C. J.; Lupi, O., Plica polonica secondary to seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2015**.
49. Nara, A.; Nagai, H.; Yamaguchi, R.; Makino, Y.; Chiba, F.; Yoshida, K. I.; Yajima, D.; Iwase, H., An unusual autopsy case of lethal hypothermia exacerbated by body lice-induced severe anemia. *Int J Legal Med* **2015**.
50. Jahnke, C.; Bauer, E.; Hengge, U. R.; Feldmeier, H., Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis: visual inspection vs wet combing. *Arch Dermatol* **2009,** *145* (3), 309-13.
51. Ackerman, A. B., Crabs--the resurgence of Phthirus pubis. *The New England journal of medicine* **1968,** *278* (17), 950-1.
52. Feldmeier, H., Treatment of pediculosis capitis: a critical appraisal of the current literature. *Am J Clin Dermatol* **2014,** *15* (5), 401-12.
53. Burkhart, C. G.; Burkhart, C. N., Oral ivermectin for Phthirus pubis. *J Am Acad Dermatol* **2004,** *51* (6), 1037; author reply 1037-8.
54. Bohl, B.; Evetts, J.; McClain, K.; Rosenauer, A.; Stellitano, E., Clinical Practice Update: Pediculosis Capitis. *Pediatr Nurs* **2015,** *41* (5), 227-34.
55. Walsh, J.; Nicholson, A., Head lice in children--a modern pandemic. *Ir Med J* **2005,** *98* (5), 156-7.
56. Elston, D. M., Treating pediculosis--those nit-picking details. *Pediatr Dermatol* **2007,** *24* (4), 415-6.
57. Deeks, L. S.; Naunton, M.; Currie, M. J.; Bowden, F. J., Topical ivermectin 0.5% lotion for treatment of head lice. *Ann Pharmacother* **2013,** *47* (9), 1161-7.
58. Orion, E.; Matz, H.; Wolf, R., Ectoparasitic sexually transmitted diseases: scabies and pediculosis. *Clinics in dermatology* **2004,** *22* (6), 513-9.
59. Elgart, M. L., Current treatment for scabies and pediculosis. *Skin Therapy Lett* **2000,** *5*, 1-3.
60. Raoult, D.; Roux, V., The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **1999,** *29* (4), 888-911.
61. Palicelli, A.; Boldorini, R.; Campisi, P.; Disanto, M. G.; Gatti, L.; Portigliotti, L.; Tosoni, A.; Rivasi, F., Tungiasis in Italy: An imported case of Tunga penetrans and review of the literature. *Pathol Res Pract* **2016**.
62. Feldmeier, H.; Sentongo, E.; Krantz, I., Tungiasis (sand flea disease): a parasitic disease with particular challenges for public health. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2013,** *32* (1), 19-26.

63. Feldmeier, H.; Keysers, A., Tungiasis - A Janus-faced parasitic skin disease. *Travel Med Infect Dis* **2013,** *11* (6), 357-65.
64. Grunwald, M. H.; Shai, A.; Mosovich, B.; Avinoach, I., Tungiasis. *The Australasian journal of dermatology* **2000,** *41* (1), 46-7.
65. Heukelbach, J., Revision on tungiasis: treatment options and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2006,** *4* (1), 151-7.
66. Huntley, A. C., Cimex lectularius. What is this insect and how does it affect man? *Dermatology online journal* **1999,** *5* (1), 6.
67. Kolb, A.; Needham, G. R.; Neyman, K. M.; High, W. A., Bedbugs. *Dermatol Ther* **2009,** *22* (4), 347-52.
68. Farhang-Azad, A.; Traub, R.; Baqar, S., Transovarial transmission of murine typhus rickettsiae in Xenopsylla cheopis fleas. *Science (New York, N.Y.)* **1985,** *227* (4686), 543-5.
69. Jupp, P. G.; Purcell, R. H.; Phillips, J. M.; Shapiro, M.; Gerin, J. L., Attempts to transmit hepatitis B virus to chimpanzees by arthropods. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* **1991,** *79* (6), 320-2.
70. Chagas, C., Nova trypanozomiaze humans: estudos sobre a morfolojiia e o ciclo evalutivo do Schizotripanum cruzi. n genl n sp ajente etiolojico de nova entidade morbida do homen. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1909,** *1* 159-218.
71. Costa, C. H.; Costa, M. T.; Weber, J. N.; Gilks, G. F.; Castro, C.; Marsden, P. D., Skin reactions to bug bites as a result of xenodiagnosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1981,** *75* (3), 405-8.
72. Morel, C. M., Chagas' disease, from discovery to control and beyond: history, myths and lessons to take home. *Mem Inst Oswaldo Cruz 94 Suppl* **1999,** *1* 3-16.
73. Ebrahim, G. J., Eradication of American trypanosomiasis (Chagas' disease): an achievable goal? *Journal of tropical pediatrics* **2004,** *50* (6), 320-1.
74. Klotz, S. A.; Dorn, P. L.; Mosbacher, M.; Schmidt, J. O., Kissing bugs in the United States: risk for vector-borne disease in humans. *Environ Health Insights* **2014,** *8* (Suppl 2), 49-59.
75. Bern, C.; Kjos, S.; Yabsley, M. J.; Montgomery, S. P., Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* **2011,** *24* (4), 655-81.
76. Garcia, M. N.; Woc-Colburn, L.; Aguilar, D.; Hotez, P. J.; Murray, K. O., Historical Perspectives on the Epidemiology of Human Chagas Disease in Texas and Recommendations for Enhanced Understanding of Clinical Chagas Disease in the Southern United States. *PLoS Negl Trop Dis* **2015,** *9* (11), e0003981.
77. Stevens, L.; Dorn, P. L.; Schmidt, J. O.; Klotz, J. H.; Lucero, D.; Klotz, S. A., Kissing bugs. The vectors of Chagas. *Adv Parasitol* **2011,** *75*, 169-92.
78. Klotz, J. H.; Dorn, P. L.; Logan, J. L.; Stevens, L.; Pinnas, J. L.; Schmidt, J. O.; Klotz, S. A., "Kissing bugs": potential disease vectors and cause of anaphylaxis. *Clin Infect Dis* **2010,** *50* (12), 1629-34.
79. Tankersley, M. S.; Ledford, D. K., Stinging insect allergy: state of the art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* **2015,** *3* (3), 315-22; quiz 323.
80. Touchard, A.; Aili, S. R.; Fox, E. G.; Escoubas, P.; Orivel, J.; Nicholson, G. M.; Dejean, A., The Biochemical Toxin Arsenal from Ant Venoms. *Toxins (Basel)* **2016,** *8* (1).
81. Fitzgerald, K. T.; Flood, A. A., Hymenoptera stings. *Clin Tech Small Anim Pract* **2006,** *21* (4), 194-204.
82. Potiwat, R.; Sitcharungsi, R., Ant allergens and hypersensitivity reactions in response to ant stings. *Asian Pac J Allergy Immunol* **2015,** *33* (4), 267-75.
83. Shaker, M. S.; Hsu, D.; Gruenberg, D. A., An update on venom allergy. *Curr Opin Pediatr* **2013,** *25* (5), 629-34.
84. Winston, M. L., The biology and management of Africanized honey bees *Entomol 547* **1992,** *37 S*, 173-193.
85. Caplan, E. L.; Ford, J. L.; Young, P. F.; Ownby, D. R., Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. *The Journal of allergy and clinical immunology* **2003,** *111* (6), 1274-7.
86. Stafford, C. T., Hypersensitivity to fire ant venom. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* **1996,** *77* (2), 87-95; quiz 96.
87. Wong, H. C., Importance of proper identification of stinging insects. *Annals of internal medicine* **2000,** *132* (5), 418.
88. Hoffman, D. R., Insect venom allergy, immunology and immunotherapy. 1984; p 187-223.

# 39. Arácnidos

## Introducción

Los arácnidos comprenden una clase de artrópodos que incluye las garrapatas, ácaros, escorpiones y arañas. Las características de los arácnidos los diferencian claramente de la clase insectos. Todos los arácnidos no tienen alas, tienen cuatro pares de patas como adultos, y por lo general muestran sólo dos regiones distintas del cuerpo: un cefalotórax y un abdomen. La metamorfosis entre los arácnidos es del tipo incompleto. Los estados inmaduros, no reproductivos, son más pequeños pero morfológicamente similares a los adultos. En muchos grupos, los arácnidos en la primera etapa, o larval, pueden tener sólo tres pares de patas.

La clase Arachnida comprende tres órdenes: Acari, Araneae, y Scorpionida. El orden Acari incluye ácaros y garrapatas. Las garrapatas son exclusivamente hematófagas, mientras que los ácaros se alimentan de una variedad de sustancias, incluyendo huevos de insectos, células y sangre. Las arañas (orden Araneae) son principalmente insectívoras, alimentándose de fluidos corporales de insectos capturados. Algunas tarántulas más grandes pueden alimentarse de pequeños mamíferos o aves. Los escorpiones (orden Scorpionida) se alimentan de artrópodos o pequeños animales que han inmovilizado con su aparato punzante, que se encuentra en la punta del abdomen.

La mayoría de los miembros de estos tres órdenes no afectan directamente a la salud humana. Cada orden incluye algunos miembros de importancia médica. Las garrapatas y los ácaros lesionan a sus víctimas por sus hábitos alimenticios y sirven como vectores para una serie de enfermedades importantes (Tabla 39.1). Las arañas inyectan toxinas que pueden causar severas reacciones sistémicas o tisulares, y las toxinas inyectadas por las picaduras de ciertas especies de escorpiones pueden causar reacciones severas en los individuos afectados, rara vez conduciendo a la muerte.

# Acari (garrapatas y ácaros)

## Garrapatas

Las garrapatas comprenden dos grandes familias; Los Ixodidae (garrapatas duras) y los Argasidae (garrapatas blandas). Las garrapatas son responsables de los daños al ganado, causando considerables pérdidas de peso y de proporcionar oportunidades de infección secundaria por bacterias o infestación por moscas. Muchas especies son capaces de

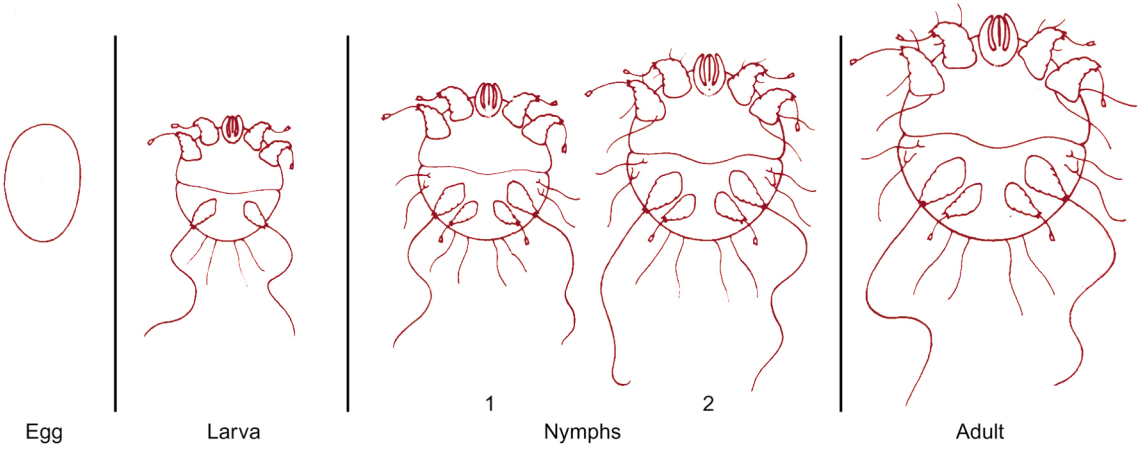



**Figura 39.1** Metamorfosis incompleta en los arácnidos. Las garrapatas y los ácaros sufren una metamorfosis incompleta, como se caracteriza por el ácaro de la sarna, *Sarcoptes scabiei*. Las larvas tienen tres pares de patas; los adultos y ninfas tienen cuatro pares de patas.

transmitir patógenos a los animales domésticos y humanos. Las secreciones salivales de algunas especies pueden causar parálisis (parálisis de garrapatas) e incluso la muerte en humanos u otros mamíferos.

Las consecuencias de las infestaciones por garrapatas son enormes en términos de pérdidas anuales en la producción lechera y de carne. En las zonas del mundo donde son escasas las fuentes de proteína, las infestaciones de garrapatas crean una situación de crisis. Los seres humanos rara vez son el huésped natural de cualquier especie de garrapata. Muchas especies se alimentan de sangre humana y tienen la oportunidad de convertirse en vectores de infecciones.

Homer registró la alimentación de garrapatas en seres humanos durante el siglo IX B. C., al igual que Aristóteles durante el siglo IV A. C. Una de las primeras referencias a las garrapatas como posible causa de enfermedad fue la sugerencia de un médico persa del siglo XII que una fiebre (probablemente fiebre hemorrágica de Crimea y del Congo) fue transmitida por garrapatas.

Theobald Smith y Frederick Kilbourne fueron los primeros en demostrar que las garrapatas podían transmitir la enfermedad.[2] reportaron que la garrapata *Boophilus annulatus* portaba el parásito de protozoos bovinos *Babesia bigemina*, un serio patógeno de ganado en el oeste de los Estados Unidos. Además demostraron que una sola garrapata infectada no pasó el parásito de vaca a vaca; más bien, se transmitió de una vaca infectada a través de una garrapata femenina a la descendencia de la garrapata, transóvaricamente. Este mecanismo, denominado transmisión vertical, resultó en la infección de garrapatas larvarias capaces de transmitir el parásito en el momento de la primera alimentación. Estos autores informaron de sus hallazgos en 1893, cuatro años antes de que Ronald Ross completara sus estudios sobre la transmisión de la malaria por los mosquitos. El papel de las garrapatas como vectores de espiroquetas

**Figura 39.2.** Garrapata de ciervo, *Ixodes scapularis*. Foto D. Scharf

se demostró primero con un parásito aviar de Émile Marchoux y Alexandre Salimbeni en 1903 y un año después con la espiroqueta causante de la fiebre recidivante humana por Ronald Ross y A. Milne.[3,4]

## Garrapatas duras: Familia Ixodidae

Las garrapatas duras (Fig. 39.2) (familia Ixodidae) se encuentran en todo el mundo como ectoparásitos de una variedad de animales. Su nombre deriva de su característica resistente, por su integumento, parecido a cuero, que cubre la mayor parte de su cuerpo. Sus partes bucales se incluyen en un gnatosoma (Fig. 39.2), pero no hay una cabeza definida.

Los miembros de ambos sexos se alimentan exclusivamente de sangre.

La típica garrapata dura se desarrolla por metamorfosis gradual desde el huevo a través

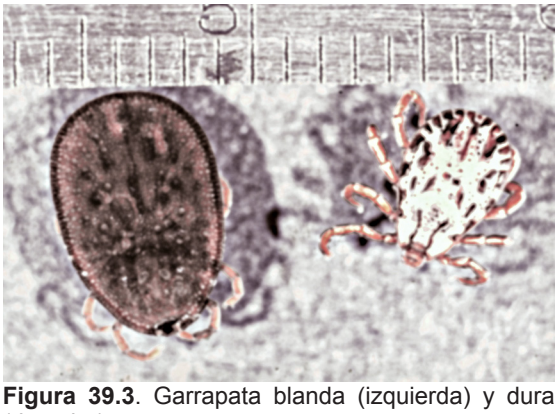


**Figura 39.3**. Garrapata blanda (izquierda) y dura (derecha)

**Tabla 39.1**. Artrópodos de importancia médica.

| Orden y especies representativas | Nombre común | Distribución Geográfica | Efectos en humanos |
|---|---|---|---|
| **Acari** (garrapatas y ácaros) | | | |
| Argasidae: varios géneros y especies | Garrapatas blandas | Todo el mundo | Reacciones cutáneas a la picadura, parálisis de garrapatas, vectores de fiebre recurrente |
| Ixodidae: varios géneros y especies | Garrapatas duras | Todo el mundo | Reacciones de la piel a la picadura; parálisis de garrapatas; vectores de rickettsia, virus bacterias y protozoos |
| Dermanyssidae | | | |
| *Allodermanyssus sanguineus* | Ácaro de ratón de casa | Todo el mundo | Vector de Rickettsia akari, la causa de la viruela rickettsial |
| varios géneros y especies | Ácaros | Todo el mundo | Dermatitis ocasional de las especies de picadura |
| Demodicidae | | | |
| *Demodex folliculorum* | Ácaro del folículo | Todo el mundo | Encontrado en las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, reacciones cutáneas ocasionales |
| Trombiculidae | | | |
| *Trombicula* spp. | Chigger, insecto rojo | Todo el mundo | Picazón intensa en el sitio de la fijación |
| *Leptotrombidium papale* | Ácaro | Sureaste Asiático, India, Islas, del Pacifico | Vector de *Orientsia tsutsugamushi*, la causa del tifo del matorral |
| Sarcoptiae | | | |
| *Sarcoptes scabiei* | Ácaro de la comezón humana | Todo el mundo | Madriguera en la piel causando picazón intensa |
| **Araneae** (arañas) | | | |
| *Latrodectus* spp. | Viuda araña | Todo el mundo | Mordedura generalmente indolora, retraso de la reacción sistémica |
| *Loxoceles* spp. | Araña reclusa | Norte y Sur América | Ampolla inicial en el sitio de la herida seguido de necrosis a veces extensa y cicatrización lenta |
| **Scorpiones** (escorpiones) | | | |
| Varios géneros | Escorpión | Trópicos and subtrópicos | Picazón inicialmente dolorosa a menudo seguida de reacciones sistémicas |

de la larva y la ninfa hasta el adulto. Las larvas tienen tres pares de patas; las ninfas y los adultos tienen cuatro pares. En cada etapa sólo se toma una sola ingesta de sangre. Las larvas y ninfas se alimentan antes de la muda y las hembras adultas antes de producir un solo lote de huevos. La hembra muere después de la oviposición.[5]

Las garrapatas duras exhiben uno de los tres ciclos de vida y pueden clasificarse como garrapatas de uno, dos o tres huéspedes. Una garrapata de un huésped pasa su vida en un solo animal. Se adhiere a la piel de su huésped como una larva, se alimenta, y luego muda a la etapa de ninfa. Después de alimentarse de nuevo, muda por segunda vez, desarrollándose en el adulto. Los adultos se aco-plan, después de lo cual la hembra atiborrada con sangre, cae al suelo, y pone sus huevos. Las larvas comienzan a eclosionar dentro de 30 días, y esperan a un nuevo anfitrión para comenzar el ciclo otra vez. Las garrapatas de dos huéspedes usualmente pasan sus estados de larva y ninfa en un huésped, caen al suelo, se mueven y esperan un segundo huésped de otra especie para completar la fase adulta del ciclo. Cada una de las tres etapas de una garrapata de tres huéspedes se desarrolla en un huésped separado. Los estados inmaduros se encuentran generalmente en pequeños roedores. Los adultos se alimentan y se aparean en animales más grandes.

Las garrapatas duras son notablemente longevas, con adultos de muchas especies

**Figura 39.4.** Hembra atiborrada de sangre, garrapata americana de perro, *Dermacentor variabilis*. Cortesía W. Burgdorfer.

sobreviviendo hasta dos años sin una ingesta de sangre. Las garrapatas de un solo huésped tienen los ciclos de vida de huevo a huevo más cortos, a veces duran menos de un año. Las garrapatas de tres huéspedes requieren 2-3 años para completar sus ciclos de vida.

Las garrapatas duras se alimentan lentamente, requiriendo de 7 a 9 días para engrosarse completamente. Después de unirse a un huésped adecuado, la garrapata busca un sitio de alimentación a menudo bien oculto entre el cabello. Una vez en su lugar, inserta sus piezas bucales armadas con dientes recurvados, secreta una sustancia parecida al cemento y comienza a alimentarse. Después de atiborrarse se desprende fácilmente y se aleja. En general, el acto de alimentación es indoloro para el huésped, quien a menudo no es consciente de la garrapata.[5,6]

Hay 11 géneros dentro de los Ixodidae, algunos de los cuales incluyen especies de garrapatas que se alimentan de seres humanos, y por lo tanto son de importancia médica. Las *Amblyomma americanum* y *A. cajennense* se alimentan de una variedad de animales, se alimentan con avidez en los seres humanos y son plagas graves en los estados del sur y suroeste de los Estados Unidos y en México. Son capaces de transmitir las rickettsias que causan la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (*Rickettsia rickettsii*).

La *Dermacentor variabilis* (Fig. 39.4), la garrapata americana, es el principal vector de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en el este y el centro de los Estados Unidos. Está involucrada en la transmisión de la tularemia y puede causar parálisis de garrapata en humanos y perros. La *D. variabilis* es una garrapata de tres huéspedes. Las larvas y las ninfas se alimentan de pequeños roedores, y los adultos se alimentan y se aparean en mamíferos más grandes. El perro es el huésped más común para los adultos de esta especie, pero los seres humanos son también

**Figura 39.5.** *Ixodes scapularis*. La adulta se alimenta de ciervos. Las ninfas transmiten espiroquetas y babesias a los seres humanos.

**Figura 39.6.** *Dermacentor andersoni*. Hembra adulta en la vegetación, esperando a un huésped. Cortesía W. Burgdorfer.

blanco fácil.

La *Dermacentor andersoni* (Fig. 39.5), la garrapata de madera de las Montañas Rocosas, es una especie común en el oeste y el norte de los Estados Unidos. Transmite la fiebre manculada de las Montañas Rocosas y la fiebre de la garrapata de Colorado (virus de la fiebre de la garrapata de Colorado), y causa parálisis de garrapatas en los seres humanos. Esta garrapata de tres huéspedes se alimenta de una variedad de pequeños mamíferos como larva o ninfa. Como adulto, se alimenta de grandes animales silvestres o domésticos y de los seres humanos. Tanto las ninfas como los adultos son capaces de invernar, y el ciclo de vida de esta especie suele ser mayor de dos años. Las *D. albipictus y D. occidentalis,* que se encuentran en el oeste de los Estados Unidos, son capaces de transmitir la fiebre manculada de las Montañas Rocosas y la fiebre de las garrapatas de Colorado, atacan a los humanos con poca frecuencia.[5,11]

*Ixodes scapularis* (Fig. 39.6) es una garrapata de tres huéspedes común en todo el este de los Estados Unidos. Ataca fácilmente a los seres humanos y puede infligir mordeduras dolorosas. En Nueva Inglaterra, se había sugerido que una especie distinta, la *I. dammini*, era responsable de la transmisión de la babesiosis humana y más tarde de ser el vector de la enfermedad de Lyme.[7,8] Los estudios subsiguientes determinaron que una sola especie, la *I. scapularis*, estaba involucrada en toda la zona.[9] La *I. pacificus* es una plaga común en ciervos y ganado en California. También mata rápidamente a los seres humanos y ha sido implicada en la transmisión de la espiroqueta de Lyme (*Borrelia burgdorferi*).[10] La *I. holocyclus* es una causa importante de parálisis de garrapata en Australia.

La *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata del perro marrón, es un ectoparásito cosmopolita de perros. Aunque esta especie no pica fácilmente a los seres humanos, puede ser una molestia seria alrededor de hogares. Las garrapatas femeninas recientemente atiborradas de sangre de los perros domésticos caen y depositan huevos en casas o perreras. Las larvas recién eclosionadas tienden a arrastrarse por superficies verticales, literalmente cubriendo paredes o muebles. *R. sanguineus* se considera el principal vector de la rickettsia que causa la fiebre boutonneuse (*Rickettsia conorii*).

*Hyalomma* y *Boophilus* son géneros de garrapatas cuyos miembros son ectoparásitos de animales y juegan un papel importante en la transmisión de patógenos en poblaciones animales. Ocasionalmente, estas garrapatas actúan como vectores de enfermedades humanas.

### Garrapatas blandas: Familia Argasidae

Las garrapatas de la familia Argasidae son artrópodos de capa blanda cubiertos por un tegumento arrugado, a menudo granulado (Fig. 39.3). No tienen una región de cabeza definida, y sus partes bucales se encuentran en la superficie ventral, no visible desde arriba. Las garrapatas blandas se encuentran en todo el mundo, generalmente como ectoparásitos de las aves, aunque algunas especies se alimentan normalmente de murciélagos y otros mamíferos pequeños. Varias especies atacan a los seres humanos si tienen la oportunidad.

Las garrapatas blandas difieren de las garrapatas duras en su comportamiento de alimentación, hábitat y ciclos de vida. Las garrapatas blandas normalmente habitan el sitio de anidación de sus anfitriones, pasan al huésped para alimentarse y regresan al nido cuando están satisfechas. Están completamente atiborradas en cuestión de minutos o unas pocas horas como mucho, por lo general se alimentación durante la noche, mientras que el anfitrión está dormido.

El ciclo de vida típico de una garrapata blanda consta de una única etapa larvaria de seis patas, dos o más etapas de ninfa de ocho patas, y la etapa de ocho patas adultas. Algunas especies requieren varias ingestas

de sangre antes de cada muda, y las hembras adultas se alimentan repetidamente, produciendo un pequeño lote de huevos después de cada comida.

Tres géneros de garrapatas blandas afectan a los seres humanos como plagas o como vectores de patógenos. La garrapata aviar *Argas persicus* es un importante ectoparásito cosmopolita que se alimenta de aves de corral. También pica a los humanos, particularmente si las aves sus anfitriones normales no están disponibles. Las garrapatas del género *Otobius* ocasionalmente infestan los oídos humanos.

Las garrapatas del género *Ornithodorus* son importantes plagas y vectores de las espiroquetas, causando fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas. La *O. moubata* ataca a una serie de animales salvajes y domésticos, pero los seres humanos son su principal anfitrión. Esta garrapata habita en chozas, alimentándose de noche de los habitantes dormidos. Se encuentra en todo el África meridional y central llegando hasta el norte, como Etiopía, y es el principal vector de la fiebre recurrente africana causada por varias *Borrelia spp.* La evidencia epidemiológica sugiere que la *0. moubata*, la garrapata tampan, puede estar implicada en la transmisión del virus de la hepatitis B en África, pero falta evidencia experimental directa.[11]

Varias especies de *Ornithodorus* son vectores de fiebres recurrentes tanto en el Nuevo Mundo como en el Viejo Mundo. La mayoría de estas especies, sin embargo, son ectoparásitos de roedores y otros mamíferos, alimentándose de seres humanos sólo ocasionalmente.

## Patogenia y tratamiento de las picaduras de garrapatas

La mayoría de las garrapatas se adhieren firmemente a la piel del huésped antes de comenzar la ingesta de sangre. Las partes bucales y las secreciones salivales inyectadas provocan inflamación del tejido circundante, caracterizada por hiperemia local, edema, hemorragia y engrosamiento del estrato córneo.[12] Aunque la mordida inicial y la inserción de las partes bucales pueden ser indoloras, la irritación a menudo se desarrolla más tarde, seguida por necrosis e infección secundaria en el sitio de la herida.

Es importante eliminar las garrapatas de la piel del huésped tan pronto como se detectan, ya que la remoción temprana a menudo impide la unión firme y hace menos probable la transmisión de patógenos. También limita la infusión de toxinas que causan la parálisis de la garrapata, ya que estas toxinas se liberan lentamente.

Numerosos métodos han sido sugeridos para la eliminación de las garrapatas firmemente unidas. Tradicionalmente, las garrapatas han sido tratadas con cloroformo, éter, benceno, trementina o vaselina, cada una de las cuales, se ha sugerido, irrita la garrapata, provocando su retirada. El U.S. Public Health Service recomienda la eliminación mecánica sin ayuda química. Muchos géneros de garrapatas, especialmente el *Dermacentor*, pueden ser removidos con suavidad pero firmemente, tirando de la garrapata lejos de su huésped. Los Ixodes y el amblyomma, que tienen partes bucales más largas que no se desprenden fácilmente, pueden requerir el uso de instrumentos para su extracción. Estas garrapatas se deben retirar suavemente del huésped para que la piel que rodea las partes bucales forme una carpa. Una aguja o un bisturí estéril se pueden insertar debajo de las piezas bucales y usarse para separarlos del tejido. En todos los casos, se debe tener cuidado para evitar dejar cualquier tejido de la garrapata, ya que inducirá inflamación intensa. La garrapata no debe ser triturada o dañada, evitando así la liberación de organismos patógenos en el sitio de la herida. Se recomienda una limpieza profunda posterior de la herida.[13]

### Parálisis de la Garrapata

Más de 40 especies en 10 géneros de garrapatas duras y blandas secretan toxinas salivales que causan parálisis en los seres humanos y una serie de otros animales. Sin embargo, no es una propiedad universal de alguna especie, lo que sugiere que las secreciones salivales son características individuales de las garrapatas.[14,18]

El paciente afectado se irrita, se inquieta y experimenta entumecimiento y hormigueo en las extremidades, cara, labios y garganta. Pronto, el paciente desarrolla una parálisis flácida simétrica ascendiendo en intensidad y puede conducir a la parálisis bulbar. La pérdida sensorial es rara. No hay fiebre. La muerte es consecuencia de la parálisis respiratoria. Los hallazgos del laboratorio (hemograma completo, análisis de orina y examen del líquido cefalorraquídeo) son normales. El diagnóstico diferencial incluye poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y tumores de la médula espinal. El diagnóstico depende de la historia clínica del paciente y de encontrar la garrapata. El tratamiento consiste en eliminar la garrapata. La recuperación sigue rápidamente. Las causas habituales de la parálisis de la garrapata humana son *D. andersoni* y *D. variabilis* en los Estados Unidos e *I. holocyclus* en Australia. Varias especies de *Dermacentor, Ixodes, Amblyomma, Rhipicephalus, Argas* y *Ornithodorus* a menudo causan parálisis en los animales, pero sólo ocasionalmente afectan a los seres humanos. Se está desarrollando una vacuna contra la parálisis de garrapata.[19,23]

### Enfermedades transmitidas por garrapatas en los seres humanos

Las garrapatas transmiten una amplia variedad de virus, rickettsias, bacterias y protozoos, que pueden causar enfermedades en sus huéspedes humanos.

#### Enfermedades Virales

La fiebre de garrapata de Colorado es la enfermedad viral más frecuente transmitida por garrapatas en humanos en los Estados Unidos. Una enfermedad benigna transmitida por la picadura de *D. andersoni,* se mantiene en la naturaleza como una infección enzoótica de roedores repartidos por el mismo vector. No se ha demostrado la transmisión transovariana (vertical) del virus (virus de la fiebre de la garrapata de Colorado). La fiebre de garrapata de Colorado se caracteriza por la aparición repentina de escalofríos, dolor de cabeza, mialgia grave y fiebre.[24]

En el Viejo Mundo, las garrapatas duras son vectores de una serie de enfermedades virales agrupadas como fiebres hemorrágicas o encefalitidas transmitidas por garrapatas. Entre ellos están la encefalitis rusa de primavera, la enfermedad de Kyasanur Forest, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la fiebre hemorrágica de Omsk.

#### Enfermedades de Rickettsia

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas es una enfermedad exantemática febril aguda, a veces fatal, causada por la *Rickettsia rickettsii*. Afecta con mayor frecuencia a los niños y se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético y una erupción generalizada que aparece primero en las muñecas y los tobillos y a menudo se convierte en hemorrágica.

Aunque inicialmente se describió en la región de las Montañas Rocallosas de los Estados Unidos y se distribuyó en gran parte de América del Norte y del Sur, la infección es de particular importancia en los estados de Maryland, Virginia, Carolina del Norte, Carolina del Sur y Georgia. En estos estados, la incidencia de la enfermedad ha ido aumentando constantemente en los últimos 10 años (ver www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rmsf.htm). El vector principal en el este de los Estados Unidos es la *D. variabilis,* la garrapata americana; en los estados occidentales

es la *D. andersoni*. Otras especies de garrapatas que se consideran vectores secundarios tienen la capacidad de transmitir el organismo a los seres humanos, pero pueden ser primordialmente importantes como vectores que infectan huéspedes del reservorio.

En las zonas donde la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas es frecuente, se debe realizar una inspección regular de garrapatas. Los niños especialmente deben ser examinados dos veces al día. La garrapata debe estar unida al huésped durante varias horas antes de que transmita el patógeno; por lo tanto su eliminación rápida puede prevenir la infección. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pero las infecciones pueden tratarse fácilmente con doxiciclina. Los casos no tratados tienen una tasa de mortalidad del 2 al 5%.[13,24,25]

El tifus transmitido por garrapatas en el Viejo Mundo tiene diferentes nombres regionales: fiebre boutonneuse, tifus de Kenia y fiebre sudafricana de picadura de garrapata. Es una enfermedad relativamente leve, que se presenta con escalofríos, fiebre y erupción cutánea generalizada. La *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata del perro marrón, es el principal vector de la fiebre boutonneuse en la región mediterránea; otras garrapatas duras están implicadas en otros lugares.

La fiebre Q es una infección autolimitada. La enfermedad consiste en fiebre, dolor de cabeza, síntomas constitucionales y, a menudo, neumonitis. Causada por la rickettsia *Coxiella burnetii*, suele contraerse por inhalación. Las garrapatas están involucradas en el mantenimiento de la infección en el huésped del reservorio animal y pueden transmitir el organismo a los seres humanos.

**Figura 39.7.** Hembra adulta y ninfa de *Ixodes scapularis*. Cortesía de A. Spielman y P. Rossignol.

La anaplasmosis es una rickettsiosis transmitida por garrapatas, descrita por primera vez en Japón en 1954, que se asemeja a otras enfermedades transmitidas por garrapatas, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Esta infección generalmente leve puede ser confundida con pielonefritis, hepatitis C o D, gastroenteritis o enfermedades febriles inexplicadas con leucopenia o trombocitopenia. El tratamiento es similar al de otras enfermedades rickettsiales.[26,27] Se ha reportado coinfección con más de un patógeno transmitido por garrapatas en un sólo individuo.[28]

## Enfermedades bacterianas

La Tularemia es una enfermedad bacteriana causada por la *Franciscella tularensis* y caracterizada por una úlcera focal en el sitio de entrada del organismo, agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales, fiebre, postración, mialgia y cefalea. Las *Dermacentor andersoni* y *D. variabilis* son las garrapatas más frecuentemente implicadas en la transmisión de esta infección de pequeños mamíferos, particularmente conejos, a seres humanos. Un número de especies de garrapatas mantienen la infección en la población del reservorio.

Las fiebres recurrentes forman un grupo de enfermedades con un patrón clínico similar; son causadas por espiroquetas del género *Borrelia*, todas transmitidas por vectores artrópodos. Los piojos transmiten la epidemia de fiebre recidivante con piojos y las garrapatas blandas transmiten fiebre recidivante endémica transmitida por garrapatas.[29] Las fiebres recurrentes humanas se describen como infecciones agudas con toxemia y períodos febriles que disminuyen y se repiten

durante un período de semanas. Las garrapatas del género *Ornithodoros* transmiten fiebres recurrentes transmitidas por estos vectores. En el hemisferio occidental, *O. hermsi, O. turicata* y *O. rudis* son los vectores más importantes. Una estrecha asociación entre los seres humanos, las garrapatas vectoriales y los roedores infectados con espiroquetas, por lo general en un entorno rural, es la condición típica necesaria para las infecciones humanas. En África, la *O. moubata*, que se alimenta principalmente de seres humanos y vive en viviendas humanas, mantiene la transmisión de la fiebre recurrente de humano a humano.

La artritis de Lyme y el eritema crónico migrans, o enfermedad de Lyme, como estas condiciones son conocidas colectivamente, es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que es transmitida por un número de garrapatas ixodid. La *I. scapularis* (Fig. 39.7) es el vector principal en el este de los Estados Unidos, mientras que la *I. pacificus* es el vector principal en la Costa Oeste, y la *I. ricinus* es el principal responsable de la transmisión en Europa.[30,34]

La espiroqueta se encuentra comúnmente en roedores, especialmente ratones de patas blancas. En sus etapas inmaduras, se alimenta en este huésped roedor del reservorio, y en ciervos en su etapa de adulto. El ámbito de la garrapata está limitado por el rango de las poblaciones de ciervos (ver www.medicalecology.org/diseases/lyme/lyme_disease.htm).

La infección humana con esta espiroqueta generalmente resulta de una picadura de la garrapata ninfal, aunque las garrapatas adultas también son capaces de transmitirla. Antes que la garrapata se haya alimentado, la espiroqueta se encuentra en su intestino. Después de que la garrapata se ha unido a un huésped y ha comenzado a alimentarse, las espiroquetas se diseminan a lo largo del hemocele, invaden las glándulas salivales e infectan al huésped.

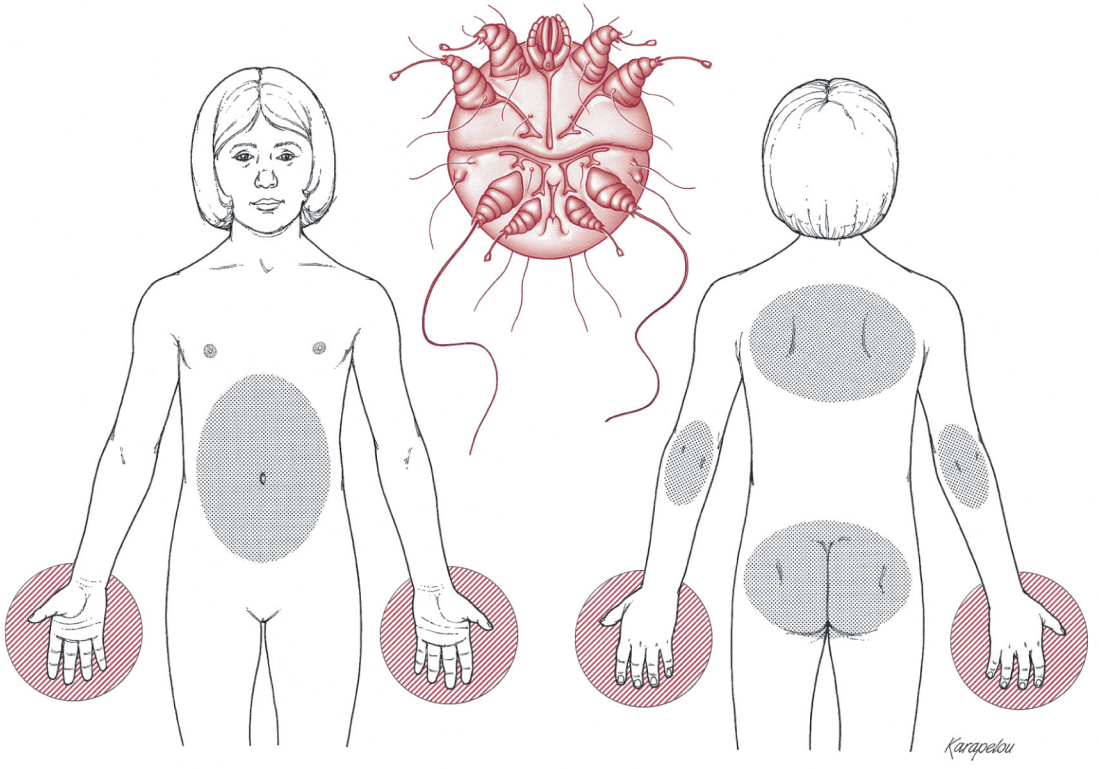



**Figura 39.8.** El ácaro de la comezón, *Sarcoptes scabiei*. Las áreas punteadas representan regiones del cuerpo donde se encuentra la erupción. Los ácaros se encuentran predominantemente entre los dedos y en las muñecas (áreas sombreadas).

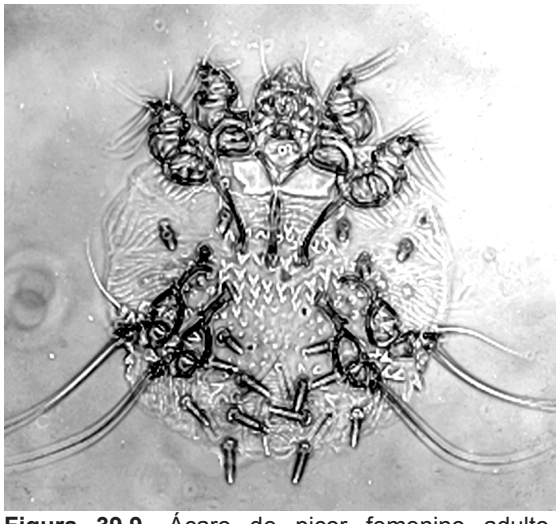


**Figura 39.9.** Ácaro de picor femenino adulto, *Sarcoptes scabiei*.

Este proceso toma alrededor de un día, por lo que la pronta eliminación de la garrapata reduce la posibilidad de infección.

## Enfermedades Protozoarias

La babesiosis, una enfermedad protozoaria, se ve en una variedad de animales, pero rara vez aparece en los seres humanos. El foco de los casos humanos en Nantucket y otras islas de Cape Cod, Massachusetts se ha extendido al continente.[14]

**Figura 39.10**. Sarpullido de la sarna.

## Prevención y control de la transmisión de garrapatas infecciones

La mejor medida del control de las garrapatas es evitar áreas donde se sabe que existen garrapatas. El control químico a gran escala de las poblaciones de garrapatas es poco práctico, aunque se han utilizado diversos compuestos. El control de garrapatas en perros puede lograrse con compuestos sistémicos, productos químicos aplicados tópicamente o en collares de garrapatas disponibles. Los polvos han demostrado ser útiles para prevenir la introducción de garrapatas marrones o americanas en los hogares. La permetrina, pulverizada sobre la ropa, parece ser más eficaz y puede durar al menos una semana o más.[35] La dietiltoluamida (DEET) ha demostrado ser generalmente ineficaz como repelente de garrapatas. Un examen cuidadoso de las garrapatas sigue siendo necesario después de viajar por áreas infestadas. Debido que los ciervos son los principales huéspedes del vector de garrapatas, el control de las poblaciones de ciervos excesivamente abundantes puede ser eficaz. La eliminación total de una población de ciervos en una isla aislada eliminó el vector de garrapatas y detuvo la transmisión del espirochaete de Lyme. La reducción significativa de las poblaciones de ciervos en otros sitios tuvo un efecto importante sobre la densidad de las poblaciones de garrapatas y la frecuencia de transmisión.[36,37] En un estudio, la alimentación de alimentos medicados

**Figura 39.11**. Paciente con sarna noruega que muestra numerosas lesiones. Millones de ácaros pueden estar presentes. Cortesía de Y. Mumcouglu.

**Figura 39.12.** Gran número de ácaros y lesiones de la sarna en un paciente inmunosuprimido.

con ivermectina tuvo un efecto significativo en una población de garrapatas vectoriales.[38]

## Ácaros

Dentro el Orden Acarina, el término "ácaro" se aplica a los miembros de varias familias grandes de artrópodos diminutos, la mayoría de vida libre, pero muchos existentes como ecto o endoparasitos de vertebrados e invertebrados. Los ácaros afectan a los seres humanos causando dermatitis. Sirven como vectores de una serie de enfermedades y como fuente de alérgenos que pueden conducir a reacciones de hipersensibilidad graves.

Los ácaros, como describe Aristóteles, eran bien conocidos por las civilizaciones antiguas. Su función como ectoparásitos no fue reconocida hasta aproximadamente el año 1000 D. C., cuando la sarna fue registrada por primera vez. Aunque la sarna continuó siendo descrita en la literatura médica temprana, y los médicos y los naturalistas observaron repetidamente la asociación de un ácaro con esta condición de la piel, la relación causal fue ignorada en gran parte por la profesión médica. La demostración inequívoca de que un ácaro fue de hecho la causa de la sarna tuvo lugar en 1834, cuando un estudiante de medicina corso recuperó los ácaros de los individuos afectados.[39]

### Ácaro de la comezón humana: *Sarcoptes scabiei*

La sarna es una enfermedad de la piel humana causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* (Fig. 39.1, 39.8). Por lo general, se asocia con condiciones de vida hacinadas, y sus brotes a menudo acompañan las guerras, el hambre y las migraciones humanas. Actualmente, la sarna ha alcanzado proporciones pandémicas.

Los síntomas primero se presentan como picazón nocturna, por lo general en la membrana y los lados de los dedos, más tarde se extiende a las muñecas, codos y el resto del cuerpo. Las nalgas, los senos de las mujeres y los genitales de los hombres se ven ocasionalmente afectados. Las lesiones aparecen como cortas, sinuosas, ligeramente elevadas madrigueras cutáneas.

Las infecciones comienzan cuando los ácaros fértiles femeninos (Fig. 39.9) son transferidos de individuos infectados por contacto directo. El ácaro femenino encuentra un sitio adecuado, se introduce en la piel, mediante túneles a través de las capas superiores de la epidermis, depositando los huevos fértiles. Las larvas de seis patas salen de estos

**Figura 39.13**. Etapa larvaria del nigua común *Trombicula alfreddugesi*. Es la larva, con tres pares de patas, que se alimenta de vertebrados. Foto de D. Scharf.

huevos, salen del túnel y vagan por la piel antes de volver a invadirlo y comenzar nuevas madrigueras. Una vez en su lugar, las larvas comen, se mueven y se transforman en ninfas de ocho patas. Las larvas destinadas a convertirse en hembras vuelven a sumergirse en una segunda etapa de ninfa. Los destinados a convertirse en machos mutan directamente a la forma adulta. Después de la fertilización, las hembras jóvenes comienzan la construcción de un nuevo túnel. El ciclo de vida de huevo a huevo puede ser tan corto como dos semanas. Una infección típica por lo general implica sólo 10-15 adultos ácaros femeninos.[40,43]

Con las infecciones primarias, la picazón y la erupción de la piel se retrasan por varias semanas. A medida que se desarrolla la sensibilización, la erupción típica de la sarna aparece en varias partes del cuerpo que no necesariamente corresponden a la ubicación de las ácaros hembra adultas activas, pero representan una respuesta generalizada a los alérgenos (Fig. 39.10).

La cara y el cuero cabelludo pueden verse afectados en lactantes y niños, mientras que los adultos rara vez presentan lesiones en estas áreas. Una rara condición conocida como sarna noruega o con costra puede resultar de una hiperinfección de miles a millones de ácaros (Fig. 39.11). La consecuencia es una dermatosis con costra de las manos y los pies y a menudo en gran parte del cuerpo. Esta condición es característica de las personas infectadas que no pueden cuidar de sí mismas y que a menudo se denuncian en instituciones de custodia como los hospitales mentales.[44,45] Es altamente contagiosa debido al gran número de ácaros ligeramente adheridos y fácilmente transferidos presentes en la piel exfoliante. También se ha reportado sarna con costra en personas tratadas con fármacos inmunosupresores (Fig. 39.12). Las infecciones secundarias de las lesiones, particularmente como resultado del rascado, son comunes; y se ha reportado glomerulonefritis poststreptocócica.[46]

El diagnóstico de la sarna puede ser confirmado recogiendo ácaros femeninos adultos en los extremos de sus madrigueras o raspando la piel afectada ligeramente cubierta de aceite mineral. Los raspados se examinan entonces al microscopio buscando ácaros inmaduros o adultos o huevos. La biopsia cutánea revela ácaros en secciones de tejido. La presencia de infección en varios miembros de una familia es una evidencia circunstancial razonable para un diagnóstico de sarna en aquéllos que aún no han sido examinados.

El lindano, el isómero γ del hexacloruro de benceno y la permetrina son los tratamientos más eficaces disponibles para el tratamiento de la sarna, pero el lindano puede tener una neurotoxicidad significativa. El lindano está disponible como una loción o crema, que se aplica una vez a las áreas afectadas. Permethrin 5% de crema se aplica y se deja durante 8 a 14 horas. El benzoato de benzilo en una emulsión al 25% es un medicamento alternativo, pero debe aplicarse en todo el cuerpo. El tratamiento de todos los miembros de una familia puede ser necesario para prevenir la reinfección. El tratamiento sistémico con ivermectina ha demostrado ser particularmente eficaz, pero todavía debe utilizarse con cuidado.[47,48]

## Sarna de animales

Los ácaros de la comezón y de la sarna de varios animales domésticos (caballos, cerdos, perros, gatos, camellos) pueden infestar a seres humanos. Estos ácaros son a menudo morfológicamente indistinguibles de los parásitos humanos y son plenamente capaces de penetrar la piel humana. La infección suele ser autolimitada porque estos ácaros no forman túneles y no pueden completar sus ciclos de vida. Los seres humanos pueden reaccionar con urticaria papular severa a estas infestaciones transitorias.

## Ácaros de Niguas

Las niguas (Fig. 39.13) de la familia Trombiculidae constituyen un importante grupo de irritantes ectoparásitos humanos. En algunas áreas geográficas, actúan como vectores del organismo, causando el tifus del matorral (*Orientalis tsutsugamushi*). En los Estados Unidos, las niguas incluyen tres especies de *Trombicula*. Entre las niguas, sólo las larvas de seis patas se alimentan de humanos y otros mamíferos, mientras que las ninfas y los adultos usualmente se alimentan de artrópodos o de óvulos de artrópodos. Las larvas de Niguas se recogen generalmente en el cepillo usado en roedores u otros pequeños mamíferos, que sirven como anfitriones normales de las larvas. Estos ácaros tienden a adherirse a la piel donde la ropa es estrecha o ceñida. Los tobillos, la cintura, las axilas y la piel perineal son áreas comunes de infestación. Las Niguas insertan media cabeza, pero no se hunden en la piel. El huésped reacciona a las partes bucales y a la saliva inyectada formando un "estilosoma" tipo tubo que engulle parcialmente los ácaros de la alimentación. La nigua no se alimenta de sangre, sino que ingiere una mezcla de células parcialmente digeridas y fluidos formados dentro del estilosoma. Después de la alimentación durante varios días, el nigua atiborrado se retira y cae al suelo.[49,50]

La intensa picazón y molestias asociadas con las picaduras de nigua a menudo comienza después que las niguas se han separado y se han ido. La irritación puede ser tan grave que causa fiebre y pérdida de sueño. Los anestésicos locales pueden ser útiles para aliviar la picazón y pueden ser necesarios usar antibióticos para tratar infecciones bacterianas secundarias de la piel.[51]

En áreas donde las niguas son comunes, los repelentes que contienen DEET aplicado a la piel y a la ropa pueden ser eficaces. Fregar las áreas expuestas o infestadas del cuerpo con jabón y agua elimina incluso las niguas bien adheridos.

El tifus de la malezas (*Orientalis tsutsugamushi*) es una enfermedad zoonótica del coccobacillus gram negativa aparecida en el sudeste asiático, ciertas islas en los océanos Índico y Pacífico, y Australia que es antigénicamente distinta de la rickettsiae. El agente causal es el *Orientalis tsutsugamushi*, y los vectores habituales son las larvas del chigger *Trombicula akamushi* y *T. deliensis*. Los roedores son los huéspedes normales del reservorio para este patógeno.[52]

## Ácaros foliculares

El omnipresente ácaro folicular *Demodex folliculorum* es habitante normal de nuestras glándulas sebáceas y folículos pilosos, particularmente alrededor de la nariz y los párpados. Los ácaros del folículo son minúsculos (<0,4 mm de largo), atípicamente artrópodos vermiformes que rara vez causan incomodidad.[53,55] En casos raros, la piel del cuero cabelludo se infecta fuertemente. Los ácaros foliculares han sido relacionados como la causa de algunas formas de rosácea y blefaritis. El tratamiento consiste en una aplicación tópica de crema de ivermectina.[56] Las especies estrechamente relacionadas de *Demodex*, que causan la sarna en perros y otros mamíferos, pueden causar una reacción ardiente transitoria en individuos muy infestados.

**Figura 39.14.** Araña viuda negra. Vista ventral.

**Figura 39.15**. *Loxoceles reclusa*, la araña solitaria marrón. Vista dorsal. Observe el patrón del violín.

## Ácaros y Dermatitis

Varias especies de ácaros, ya sea parasitarios de animales o de vida libre, ocasionalmente infestan los seres humanos y causan dermatitis. Los ácaros asociados con la paja, la harina, los granos, los frutos secos, la vainilla, la copra y el queso pueden producir irritación grave pero transitoria de la piel en personas que contraen un gran número de estos ácaros. Los ácaros de aves y roedores también pueden causar molestias graves cuando tratan de alimentarse de seres humanos, pero lo hacen sólo de vez en cuando. Los ácaros de los pájaros pueden ser particularmente molestos si sus anfitriones aviares normales se van y se ven obligados a buscar alimento.

El ácaro de la rata tropical, *Ornithonyssus bacoti*, es un parásito de los roedores que pueden atacar a los seres humanos y causar dermatitis.[41,57] El ácaro de la casa *Allodermanyssus sanguineus* es un ectoparásito común de los ratones, pero se alimenta fácilmente de los humanos. Se ha demostrado que estos ácaros transmiten la viruela rickettsial (*Rickettsia akari*), una enfermedad exantemática leve relacionada con la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, encontrada en el este de los Estados Unidos y Rusia.[52]

## Alergias causadas por ácaros

Algunos ácaros del género *Dermatophagoides* han sido relacionados como fuentes de antígenos asociados con alergias al polvo doméstico.[43] Los alérgenos del ácaro del polvo doméstico son una causa común de ataques de asma en individuos sensibilizados, particularmente niños. La desensibilización ha sido exitosa.[58,63]

## Araneae (Arañas)

Las arañas constituyen un gran orden distintivo de arácnidos cuyos cuerpos están divididos en dos regiones: cefalotórax y abdomen. Caminan con cuatro pares de patas, pedipalpos, y chelicerae con los colmillos venenosos que surgen todos del cefalotorax. Todas las arañas producen veneno en las glándulas anterior de veneno que es capaz de inmovilizar a las presas. Aunque la mayoría de las especies son incapaces de perforar la piel humana, varios grupos de arañas de vez en cuando pican a los seres humanos. Las consecuencias de estas picaduras pueden incluir dolor transitorio, lesiones necróticas, reacciones sistémicas o incluso la muerte.[64]

## Tarántulas

El nombre de tarántula se aplica imprecisamente a una serie de grandes, arañas peludas, algunos de los cuales pertenecen a

**Figura 39.16**. Mordedura de araña - *Loxoceles spp*. Picadura inicial en la punta del pulgar.

**Figura 39.17**. Escorpión.

la familia Theraphosidae. Estas arañas son comunes en las regiones tropicales y subtropicales. Aunque son muy temidas, se registran pocas mordeduras de tarántula a seres humanos. Las que lo hacen pueden infligir una herida dolorosa, pero los síntomas no son duraderos, y no se han reportado muertes. Las tarántulas son mantenidas como mascotas por muchas personas y se crían regularmente en cautiverio.

## Araña la viuda negra

Las arañas del género *Latrodectus* se encuentran en todo el mundo, principalmente en climas cálidos. Al menos seis especies que pican a seres humanos han sido reportadas. Ellas infligen heridas dolorosas y raramente fatales (sobre todo en niños).[65,67]

La *Latrodectus mactans*, la viuda negra, reloj de arena, o araña botón de zapato, (Fig. 39.14) está muy extendida en los Estados Unidos y el sur de Canadá. Las especies relacionadas se encuentran en todas las regiones templadas y tropicales de todos los continentes. La araña viuda negra femenina adulta suele ser negra con una marcado característico carmesí de reloj de arena en la parte inferior de su abdomen globoso. La coloración (varios tonos de negro, gris o marrón) y la forma del reloj de arena pueden variar. La hembra madura típica tiene unos 40 mm de largo con las piernas extendidas. Las arañas viudas negras suelen ser solitarias en el comportamiento, pero las hembras muerden si son perturbadas y son particularmente agresivas cuando están grávidas o defendiendo sus huevos. Estas arañas frecuentan pilas de madera, viejos edificios de madera, bodegas, troncos huecos y madrigueras vacías de roedores. Las letrinas son un sitio preferido para las arañas, y un número significativo de picaduras de araña humana han ocurrido estos lugares.

Las picaduras de la araña viuda negra pueden ser inicialmente sin dolor, apareciendo a veces solamente como dos pequeñas marcas rojas del pinchazo en el sitio. Posteriormente, el dolor en el sitio aumenta, se extiende, alcanzando un máximo en 1-3 horas, y luego se desvanece. El dolor generalizado muscular, rigidez abdominal, opresión en el pecho, dificultad para respirar y hablar, náuseas y sudoración pueden ocurrir a una hora de la picadura. La mayoría de los síntomas pasan después de 2 o 3 días sin tratamiento. En los casos graves, la parálisis y el coma pueden preceder a insuficiencia cardiaca o respiratoria. La toxina ha sido identificada como una proteína de bajo peso molecular. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la fusión de vesículas de neurotransmisor con membranas que conducen a la despolarización de sinapsis.[68,71] El tratamiento generalmente consiste en medidas destinadas a aliviar el dolor y reducir los espasmos musculares. Los antivenenos está disponibles en los lugares donde las picaduras son comunes.[72,73] El control de las arañas viuda negra con el uso de insecticidas como el malatión, en particular en las letrinas, es eficaz.

### Aracnidismo Necrotic

Cinco especies del género *Loxoceles* en el Nuevo Mundo atacan cuando son perturbadas. Sus picaduras pueden producir reacciones graves en los tejidos. La *Loxoceles reclusa* (Fig. 39.15) se encuentra en el sur y en el centro de los Estados Unidos; las *L. unicolor* y *L. arizonica* se encuentran en los estados occidentales; y las *L. laeta* y *L. intermedia* se ven en América del Sur. Estas arañas son de tamaño mediano, son de color amarillo a pardo y tienen una longitud corporal de 10 a 15 mm.[74]

*La Loxoceles reclusa*, la araña reclusa parda de los Estados Unidos, es un arácnido no agresivo encontrado al aire libre en leños y escombros en climas cálidos y en sótanos o áreas de almacenamiento en regiones más frías. Los seres humanos son picados típicamente solamente cuando las perturban (e, g., al entrar en un saco de dormir, o ponerse los zapatos o la ropa).[51]

Las arañas pardas sudamericanas, *L. laeta* y *L. intermedia*, son especies domésticas comunes que se encuentran en armarios, rincones de habitaciones o detrás de cuadros. Los seres humanos a menudo son picados mientras duermen o se visten, pero sólo cuando la araña está amenazada o perturbada La. *L. laeta* ha sido introducido en los Estados Unidos en al menos una ocasión.[75]

La picadura de loxoceles tiende a ser inicialmente indolora. Varias horas más tarde, picazón, hinchazón y sensibilidad pueden desarrollarse en el área de la mordedura. El sitio de la herida puede volverse violáceo y luego negro y seco. En otros casos, una ampolla se puede formar sobre la picadura. La necrosis puede comenzar entre 3 a 4 días, y la destrucción del tejido puede ser extensa (Fig. 39.16). La curación puede tardar ocho semanas o más. Algunas de las lesiones más graves requieren cirugía e injertos de piel. El veneno de los loxoceles parece funcionar inactivando los componentes hemolíticos del complemento.[76,82] Se está evaluando en Brasil un antisuero para el tratamiento de las mordeduras de loxoceles. Las arañas loxoceles pueden ser controladas en viviendas con compuestos insecticidas que contienen hexacloruro de γ-benceno o malatión.

La *Chiracanthium mildei* es la araña más común encontrada en las casas del este de los Estados Unidos; generalmente en baños, cocinas y dormitorios. Ataca cuando es perturbada y su picadura puede causar una leve lesión cutánea necrotizante.[83,90] Las arañas del género *Phoneutria* en Brasil y Chile son capaces de infligir picaduras severas, algunas veces con resultados fatales.

La araña de la fauna de Australia es particularmente robusta y comprende muchas especies peligrosas, pero sólo la araña Atrax macho es capaz de infligir una picadura letal en los seres humanos. El veneno es neurotóxico y provoca náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sudoración profusa, salivación y lagrimeo. También puede haber hipertensión grave y paro cardiaco.

## Scorpionida (Escorpiones)

Los escorpiones pertenecen al orden Scorpionida de la clase Arachnida, con todos los miembros generalmente de aspecto similar (Fig. 39.17). El escorpión típico es un artrópodo alargado con gruesas garras de tipo cangrejo (pedipalpas), para caminar cuatro pares de patas y un abdomen distintamente segmentado que termina en un aguijón enganchado.

Los escorpiones son solitarios, animales nocturnos en comportamiento que se alimentan principalmente de otros artrópodos ya veces de pequeños roedores. Mientras se alimenta, el escorpión sostiene su presa con sus pedipalpos y pica repetidamente a su víctima con golpes de su aguijón. Cuando el escorpión es perturbado, utiliza el aguijón para su defensa, que es la manera en que los seres humanos son picados. La mayoría de las espe-

cies de escorpiones son incapaces de penetrar en la piel humana o inyectar toxina suficiente para causar daño. Las pocas especies que pican a los seres humanos son capaces de infligir una herida dolorosa, precipitando una reacción severa y a veces causando la muerte. Estas especies representan un peligro significativo para la salud pública en muchas regiones tropicales y subtropicales.[92]

Los escorpiones producen dos tipos de veneno: hemolítico y neurotóxico. El primero induce reacciones locales caracterizadas por una sensación de ardor, hinchazón y necrosis en el sitio de la herida. El segundo produce dolor intenso en el lugar de la picadura y provoca escalofríos, transpiración fría, sed, salivación excesiva y vómitos. Otros síntomas sistémicos pueden incluir entumecimiento generalizado, dificultad para hablar y tragar, parálisis, convulsiones, taquicardia y miocarditis. La muerte puede resultar de parálisis respiratoria, a menudo dentro de las dos horas de la picadura.

Los menores de veinte años son particularmente susceptibles a los efectos adversos de las picaduras de escorpión, y se han reportado tasas de letalidad del 5% en México, del 25% en Trinidad y del 60% en Sudán. Las picaduras múltiples, las picaduras alrededor de la cabeza, y las picaduras de individuos debilitados también son particularmente graves. Las picaduras de escorpión no son infrecuentes en el oeste de EE.UU.[93]

Dado que el veneno se inyecta en los tejidos subcutáneos, el tratamiento inicial de picaduras de escorpión debe ser diseñado para retrasar la absorción de la toxina en los vasos linfáticos. La extremidad afectada debe inmovilizarse y la zona de la picadura se limpia con agua y jabón. El hielo debe aplicarse al sitio de la herida y el paciente debe mantener la calma. Los antisueros escorpión específicos están disponibles en áreas donde las picaduras son comunes.[94,97]

Los programas para reducir las poblaciones de escorpiones con aplicación a gran escala o focal de plaguicidas químicos persistentes han tenido un éxito limitado. La eliminación de las pilas de basura alrededor de las viviendas puede reducir el ocultamiento favorito y lugares de cría de escorpiones.

References


1. Bowman, A. S.; Nuttall, P. A., Ticks: Biology, Disease and Control. Cambridge University Press. **2009**.
2. Sonenshine, D. E., Biology of Ticks Volume 2. **2013**.
3. Smith, T.; Kilobourne, F. L., Investigations into the Nature, Causation, and Prevention of Texas or Southern Cattle Fever. **1893**.
4. Marchoux, E.; Salimbeni, A., La spirillose des poules. *Ann Inst Pasteur Paris* **1903,** *17*, 569-580.
5. Ross, P. H.; Milne, A. D., "Tick Fever.". *British medical journal* **1904,** *2* (2291), 1453-4.
6. Bratton, R. L.; Corey, R., Tick-borne disease. *Am Fam Physician* **2005,** *71* (12), 2323-30.
7. de la Fuente, J.; Estrada-Pena, A.; Venzal, J. M.; Kocan, K. M.; Sonenshine, D. E., Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci* **2008,** *13*, 6938-46.
8. Meagher, K. E.; Decker, C. F., Other tick-borne illnesses: tularemia, Colorado tick fever, tick paralysis. *Dis Mon* **2012,** *58* (6), 370-6.
9. Pujalte, G. G.; Chua, J. V., Tick-borne infections in the United States. *Prim Care* **2013,** *40* (3), 619-35.
10. Buckingham, S. C., Tick-borne diseases of the USA: Ten things clinicians should know. *J Infect* **2015,** *71 Suppl 1*, S88-96.
11. Anderson, J. F., The natural history of ticks. *Med Clin North Am* **2002,** *86* (2), 205-18.
12. Spielman, A.; Clifford, C. M.; Piesman, J.; Corwin, M. D., Human babesiosis on Nantucket Island, USA: description of the vector, Ixodes (Ixodes) dammini, n. sp. (Acarina: Ixodidae). *Journal of*

*medical entomology* **1979,** *15* (3), 218-34.
13. Colyar, M., Tick removal techniques. *Adv Nurse Pract* **2006,** *14* (5), 26-7.
14. Spielman, A.; Wilson, M. L.; Levine, J. F.; Piesman, J., Ecology of Ixodes dammini-borne human babesiosis and Lyme disease. *Annual review of entomology* **1985,** *30*, 439-60.
15. Oliver, J. H., Jr.; Owsley, M. R.; Hutcheson, H. J.; James, A. M.; Chen, C.; Irby, W. S.; Dotson, E. M.; McLain, D. K., Conspecificity of the ticks Ixodes scapularis and I. dammini (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* **1993,** *30* (1), 54-63.
16. Burgdorfer, W.; Lane, R. S.; Barbour, A. G.; Gresbrink, R. A.; Anderson, J. R., The western black-legged tick, Ixodes pacificus: a vector of Borrelia burgdorferi. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1985,** *34* (5), 925-30.
17. Jupp, P. G.; Purcell, R. H.; Phillips, J. M.; Shapiro, M.; Gerin, J. L., Attempts to transmit hepatitis B virus to chimpanzees by arthropods. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* **1991,** *79* (6), 320-2.
18. Sen, S. K., The mechanism of feeding in ticks. *Parasitology* **1935,** *27*, 355-368.
19. Greenstein, P., Tick paralysis. *Med Clin North Am* **2002,** *86* (2), 441-6.
20. Pecina, C. A., Tick paralysis. *Semin Neurol* **2012,** *32* (5), 531-2.
21. Vedanarayanan, V. V.; Evans, O. B.; Subramony, S. H., Tick paralysis in children: electrophysiology and possibility of misdiagnosis. *Neurology* **2002,** *59* (7), 1088-90.
22. Diaz, J. H., A Comparative Meta-Analysis of Tick Paralysis in the United States and Australia. *Clin Toxicol (Phila)* **2015,** *53* (9), 874-83.
23. Felz, M. W.; Smith, C. D.; Swift, T. R., A six-year-old girl with tick paralysis. *N Engl J Med* **2000,** *342* (2), 90-4.
24. Burgdorfer, W., Tick-borne diseases in the United States: Rocky Mountain spotted fever and Colorado tick fever. A review. *Acta tropica* **1977,** *34* (2), 103-26.
25. Burgdorfer, W.; J., A review of Rocky Mountain spotted fever (tick-borne typhus), its agent, and its tick vectors in the United States. *Entomol* **1979,** *12*, 269-278.
26. McDade, J. F.; Olson, J. G.; Ehrlichiosis, Q.; Gorbach, S. L.; Bartlett, J. G.; Blacklow, N. R., Erhlichiosis, Q fever, typhus, rickettsialpox, and other rickettsioses. 1998; p 1599-1611.
27. Ijdo, J. W.; Meek, J. I.; Cartter, M. L.; Magnerelli, L.; J., The emergence of another tick-borne infection in the 12-town area around Lyme, Connecticut: Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Dis 181* **2000,** *4*.
28. Diuk-Wasser, M. A.; Vannier, E.; Krause, P. J., Coinfection by Ixodes Tick-Borne Pathogens: Ecological, Epidemiological, and Clinical Consequences. *Trends Parasitol* **2016,** *32* (1), 30-42.
29. Burgdorfer, W.; Johnson, R. C.; Orlando, F. L., The epidemiology of relapsing fevers. 1976; p 191-200.
30. Burgdorfer, W.; Barbour, A. G.; Hayes, S. F.; Benach, J. L.; Grunwaldt, E.; Davis, J. P., Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science (New York, N.Y.)* **1982,** *216* (4552), 1317-9.
31. Burgdorfer, W.; Barbour, A. G.; Hayes, S. F.; Péter, O.; Aeschlimann, A., Erythema chronicum migrans--a tickborne spirochetosis. *Acta tropica* **1983,** *40* (1), 79-83.
32. Basler, E. M.; Coleman, J. L.; al, e., Natural distribution of Ixodes dammini spirochete *Science* **1983,** *220* 321-322.
33. Lane, R. S.; Piesman, J.; Burgdorfer, W., Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annual review of entomology* **1991,** *36*, 587-609.
34. Steere, A. C.; Grodzicki, R. L.; Kornblatt, A. N.; Craft, J. E.; Barbour, A. G.; Burgdorfer, W.; Schmid, G. P.; Johnson, E.; Malawista, S. E., The spirochetal etiology of Lyme disease. *The New England journal of medicine* **1983,** *308* (13), 733-40.
35. Pages, F.; Dautel, H.; Duvallet, G.; Kahl, O.; de Gentile, L.; Boulanger, N., Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis* **2014,** *14* (2), 85-93.
36. Kilpatrick, H. J.; LaBonte, A. M.; Stafford, K. C., The relationship between deer density, tick abundance, and human cases of Lyme disease in a residential community. *J Med Entomol* **2014,** *51* (4), 777-84.
37. Rand, P. W.; Lubelczyk, C.; Holman, M. S.; Lacombe, E. H.; Smith, R. P., Jr., Abundance of Ixodes

scapularis (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme Disease. *J Med Entomol* **2004,** *41* (4), 779-84.
38. Pound, J. M.; Miller, J. A.; George, J. E.; Oehler, D. D.; Harmel, D. E., Systemic treatment of white-tailed deer with ivermectin-medicated bait to control free-living populations of lone star ticks (Acari:Ixodidae). *J Med Entomol* **1996,** *33* (3), 385-94.
39. Busvine, J. R., Insects, Hygiene, and History. *Athlone Press London* **1976**.
40. Mellanby, K., Transmission of Scabies. *Br Med J* **1941,** *2* (4211), 405-6.
41. Rosamilia, L. L., Scabies. *Semin Cutan Med Surg* **2014,** *33* (3), 106-9.
42. Walton, S. F.; Holt, D. C.; Currie, B. J.; Kemp, D. J., Scabies: new future for a neglected disease. *Advances in parasitology* **2004,** *57*, 309-76.
43. Romani, L.; Steer, A. C.; Whitfeld, M. J.; Kaldor, J. M., Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis* **2015,** *15* (8), 960-7.
44. Hatter, A. D.; Soler, D. C.; Curtis, C.; Cooper, K. D.; McCormick, T. S., Case report of individual with cutaneous immunodeficiency and novel 1p36 duplication. *Appl Clin Genet* **2016,** *9*, 1-4.
45. Karthikeyan, K., Crusted scabies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2009,** *75* (4), 340-7.
46. Guldbakke, K. K.; Khachemoune, A., Crusted scabies: a clinical review. *J Drugs Dermatol* **2006,** *5* (3), 221-7.
47. Goldust, M.; Rezaee, E.; Hemayat, S., Treatment of scabies: Comparison of permethrin 5% versus ivermectin. *J Dermatol* **2012,** *39* (6), 545-7.
48. Romani, L.; Whitfeld, M. J.; Koroivueta, J.; Kama, M.; Wand, H.; Tikoduadua, L.; Tuicakau, M.; Koroi, A.; Andrews, R.; Kaldor, J. M.; Steer, A. C., Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. *N Engl J Med* **2015,** *373* (24), 2305-13.
49. Sasa, M., Biology of chiggers. *Annu Rev Entomol* **1961,** *6* 221-244.
50. Audy, J. R., Red Mites and Typhus. *Athlone Press London* **1968**.
51. Schulert, G. S.; Gigante, J., Summer penile syndrome: an acute hypersensitivity reaction. *J Emerg Med* **2014,** *46* (1), e21-2.
52. Fuller, H. S.; J., Studies of rickettsial pox: Life cycle of the mite vector Allodermanyssus sanguineus. *I Am* **1954,** *59*, 236-239.
53. Elston, C. A.; Elston, D. M., Demodex mites. *Clin Dermatol* **2014,** *32* (6), 739-43.
54. Chen, W.; Plewig, G., Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* **2014,** *170* (6), 1219-25.
55. Cheng, A. M.; Sheha, H.; Tseng, S. C., Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol* **2015,** *26* (4), 295-300.
56. Ali, S. T.; Alinia, H.; Feldman, S. R., The treatment of rosacea with topical ivermectin. *Drugs Today (Barc)* **2015,** *51* (4), 243-50.
57. Cafiero, M. A.; Raele, D. A.; Mancini, G.; Galante, D., Dermatitis by Tropical Rat Mite, Ornithonyssus bacoti (Mesostigmata, Macronyssidae) in Italian city-dwellers: a diagnostic challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2015**.
58. Arlien, L. G.; Morgan, M. S., Biology, ecology, and prevelance of dust mites. *Immunol Allergy Clin North Am* **2003,** *23*, 443-468.
59. Milian, E.; Diaz, A. M.; Sci, J.; R., P., Allergy to house dust mites and asthma. **2004,** *23* 47-57.
60. Bessot, J. C.; Pauli, G., Mite allergens: an overview. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* **2011,** *43* (5), 141-56.
61. Huss, K.; Adkinson, N. F., Jr.; Eggleston, P. A.; Dawson, C.; Van Natta, M. L.; Hamilton, R. G., House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* **2001,** *107* (1), 48-54.
62. Raulf, M.; Bergmann, K. C.; Kull, S.; Sander, I.; Hilger, C.; Bruning, T.; Jappe, U.; Musken, H.; Sperl, A.; Vrtala, S.; Zahradnik, E.; Klimek, L., Mites and other indoor allergens - from exposure to sensitization and treatment. *Allergo J Int* **2015,** *24* (3), 68-80.
63. Ken, K. M.; Shockman, S. C.; Sirichotiratana, M.; Lent, M. P.; Wilson, M. L., Dermatoses associated with mites other than Sarcoptes. *Semin Cutan Med Surg* **2014,** *33* (3), 110-5.
64. Juckett, G., Arthropod bites. *Am Fam Physician* **2013,** *88* (12), 841-7.

65. Vetter, R. S.; Isbister, G. K., Medical aspects of spider bites. *Annu Rev Entomol* **2008,** *53*, 409-29.
66. Isbister, G. K.; Fan, H. W., Spider bite. *Lancet* **2011,** *378* (9808), 2039-47.
67. Kang, J. K.; Bhate, C.; Schwartz, R. A., Spiders in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* **2014,** *33* (3), 123-7.
68. Nicholson, G. M.; Graudins, A., Spiders of medical importance in the Asia-Pacific: atracotoxin, latrotoxin and related spider neurotoxins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2002,** *29* (9), 785-94.
69. Maretic, Z.; North, I.; Bucherl, W.; Buckley, E. E., Venomous Animals and Their Venoms. 1971; p 299-309.
70. Russell, F. E., Venom Poisoning. *Rational drug therapy* **1971,** *5* (8), 1-7.
71. Sudhof, T. C., alpha-Latrotoxin and its receptors: neurexins and CIRL/latrophilins. . *Annu Rev Neurosci* **2001,** *24*, 933-62.
72. Monte, A. A., Black widow spider (Latrodectus mactans) antivenom in clinical practice. *Curr Pharm Biotechnol* **2012,** *13* (10), 1935-9.
73. Monte, A. A.; Bucher-Bartelson, B.; Heard, K. J., A US perspective of symptomatic Latrodectus spp. envenomation and treatment: a National Poison Data System review. *Ann Pharmacother* **2011,** *45* (12), 1491-8.
74. Furbee, R. B.; Kao, L. W.; Ibrahim, D., Brown recluse spider envenomation. *Clin Lab Med* **2006,** *26* (1), 211-26, ix-x.
75. Levi, H. W.; Spielman, A.; J., Biology and control of the South American brown spider Loxosceles laeta (Nicolet) in a North American focus. *Am Med Hyg* **1964,** *13*, 132-136.
76. Rhoads, J., Epidemiology of the brown recluse spider bite. *J Am Acad Nurse Pract* **2007,** *19* (2), 79-85.
77. Wendell, R. P., Brown recluse spiders: a review to help guide physicians in nonendemic areas. *South Med J* **2003,** *96* (5), 486-90.
78. Vetter, R. S.; Barger, D. K., An infestation of 2,055 brown recluse spiders (Araneae: Sicariidae) and no envenomations in a Kansas home: implications for bite diagnoses in nonendemic areas. *J Med Entomol* **2002,** *39* (6), 948-51.
79. Vetter, R., Identifying and misidentifying the brown recluse spider. *Dermatology online journal* **1999,** *5* (2), 7.
80. Swanson, D. L.; Vetter, R. S., Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *The New England journal of medicine* **2005,** *352* (7), 700-7.
81. Williams, S. T.; Khare, V. K.; Johnston, G. A.; Blackall, D. P., Severe intravascular hemolysis associated with brown recluse spider envenomation. A report of two cases and review of the literature. *American journal of clinical pathology* **1995,** *104* (4), 463-7.
82. Zeglin, D., Brown recluse spider bites. *Am J Nurs* **2005,** *105* (2), 64-8.
83. Spielman, A.; Levi, H. W., Probable envenomation by Chiracanthium mildei; a spider found in houses. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1970,** *19* (4), 729-32.
84. Nimorakiotakis, B.; Winkel, K. D., The funnel web and common spider bites. *Aust Fam Physician* **2004,** *33* (4), 244-51.
85. Isbister, G. K.; Graudins, A.; White, J.; Warrell, D., Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol* **2003,** *41* (3), 291-300.
86. Isbister, G. K.; Gray, M. R.; Balit, C. R.; Raven, R. J.; Stokes, B. J.; Porges, K.; Tankel, A. S.; Turner, E.; White, J.; Fisher, M. M., Funnel-web spider bite: a systematic review of recorded clinical cases. *Med J Aust* **2005,** *182* (8), 407-11.
87. Isbister, G. K.; Gray, M. R., Bites by Australian mygalomorph spiders (Araneae, Mygalomorphae), including funnel-web spiders (Atracinae) and mouse spiders (Actinopodidae: Missulena spp). *Toxicon* **2004,** *43* (2), 133-40.
88. Graudins, A.; Padula, M.; Broady, K.; Nicholson, G. M., Red-back spider (Latrodectus hasselti) antivenom prevents the toxicity of widow spider venoms. *Ann Emerg Med* **2001,** *37* (2), 154-60.
89. White, J., Envenoming and antivenom use in Australia. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology* **1998,** *36* (11), 1483-92.
90. Currie, B. J., Clinical toxicology: a tropical Australian perspective. *Therapeutic drug monitoring* **2000,** *22* (1), 73-8.

91. Keegan, H. L., Scorpions of medical importance. 1980.
92. Del Brutto, O. H., Neurological effects of venomous bites and stings: snakes, spiders, and scorpions. *Handb Clin Neurol* **2013,** *114*, 349-68.
93. LoVecchio, F.; McBride, C., Scorpion envenomations in young children in central Arizona. *J Toxicol Clin Toxicol* **2003,** *41* (7), 937-40.
94. Tuuri, R. E.; Reynolds, S., Scorpion envenomation and antivenom therapy. *Pediatr Emerg Care* **2011,** *27* (7), 667-72; quiz 673-5.
95. Bawaskar, H. S.; Bawaskar, P. H., Scorpion sting: update. *J Assoc Physicians India* **2012,** *60*, 46-55.
96. Bosnak, M.; Levent Yilmaz, H.; Ece, A.; Yildizdas, D.; Yolbas, I.; Kocamaz, H.; Kaplan, M.; Bosnak, V., Severe scorpion envenomation in children: Management in pediatric intensive care unit. *Hum Exp Toxicol* **2009,** *28* (11), 721-8.
97. Chippaux, J. P., Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Des Devel Ther* **2012,** *6*, 165-73.

**Charles Wardell Stiles, Ph.D. (1867-1941)**

En 1900, el sur de EE. UU. aún no se había recuperado económicamente de la Guerra Civil. John D. Rockefeller nombró una comisión especial para investigar el asunto. Ese grupo no pudo encontrar una causa específica para la alta tasa de desempleo, pero sí notó que la mayoría de la población parecía estar sufriendo de anemia. En 1909, Rockefeller reorganizó la comisión, ahora conocida como la Comisión Sanitaria Rockefeller, y nombró a Stiles como su jefe. Stiles estaba interesado en probar su hipótesis que la anemia podría deberse a una infección similar a la que Dubini había descrito para los trabajadores del túnel en el norte de Italia unos años antes. Las conclusiones de la comisión confirmaron la sospecha de Stiles. Una nueva especie de anquilostoma, junto con una dieta pobre en hierro, fueron responsables de la inducción de esa condición. Stiles nombró al gusano *Uncinaria americanus* (más tarde llamado *Necator americanus* - el asesino americano). También fundó la Comisión Sanitaria Rockefeller para la Erradicación del Anquilostoma, que recomendó una serie de medidas básicas en salud pública destinadas a prevenir la propagación de la enfermedad: como instalación de letrinas, uso de zapatos, uso de tetracloroetileno como tratamiento efectivo para infecciones graves, y programas educativos de salud pública. Durante los siguientes diez años, la incidencia y la prevalencia de la infección por anquilostomas disminuyeron bruscamente. El saneamiento también disminuyó la incidencia y las tasas de prevalencia de todas las enfermedades de transmisión fecal, mejorando aún más la salud de todos aquéllos que ahora podían realizar un día completo de trabajo.

# 40. Artrópodos de menor importancia médica

## Mariposas y polillas: Orden Lepidoptera

Varias especies de larvas u orugas del orden Lepidoptera están cubiertas con pelos huecos, muy afilados puntudos que contienen una toxina la cual puede causar dermatitis severa. El contacto ocurre cuando un individuo manipula las orugas o inhala los "pelos", que flotan en el aire después que la larva muda. En el noreste de Estados Unidos, la polilla gitana, *Lymantria dispar*, ha sido responsable de la defoliación de enormes áreas de bosque. La "explosión demográfica" de las orugas de esta especie ha provocado brotes periódicos de dermatitis prurítica, principalmente entre escolares.[1] Se han reportado brotes similares de dermatitis desde los estados del sureste y del centro sur, atribuidos a las orugas de la polilla *Megopyge Opercalis*. En un brote mexicano, la dermatitis severa se atribuyó inicialmente a la sarna, pero eventualmente asociada con el contacto con polillas adultas de la especie *Hylesia alinda*. Las poblaciones de esta especie normalmente rara se expandieron rápidamente después que sus depredadores naturales murieran por un huracán que barría la isla.[2]

Las personas que trabajan con lepidópteros pueden sensibilizarse a las polillas adultas o a las mariposas. La exposición repetida puede producir broncoespasmo severo e incluso asma. Existe una conciencia creciente de la ubicuidad y las serias consecuencias potenciales de la exposición a una amplia gama de estas larvas.[3,5]

## Escarabajos: Orden Coleoptera

Dentro de la orden Coleoptera, que comprende un gran grupo de insectos, sólo unas pocas familias contienen miembros de importancia médica. Algunos escarabajos de las familias Dermestidae, Silphidae y Staphylinidae se alimentan de heces y carroñas transmitiendo mecánicamente organismos patógenos. Escarabajos adultos de la familia Meloidae, los escarabajos de las ampollas, producen un vesicante (cantharidin) que puede causar ampollas o una sensación de ardor severo en contacto con la piel o las membranas mucosas. La ingestión inadvertida de larvas de escarabajo, una condición llamada cantariasis, puede producir molestias gastrointestinales transitorias.

Muchos escarabajos, particularmente los que se alimentan de heces, actúan como huéspedes intermedios para los parásitos helmínticos de los seres humanos y otros animales. Los miembros de la familia Scarabaeidae son huéspedes intermedios del gusano de cabeza espinosa *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, un parásito de cerdos, que rara vez infecta a los seres humanos. Las tenias *Hymenolepis nana* y *H. diminuta* se desarrollan en escarabajos de grano de la familia Tenebrionidae.

## Cucarachas: Orden Orthoptera

El Orthoptera es un grande y diverso orden de insectos primitivos y exitosos (más de 4.000 especies, en todo el mundo) que incluye los saltamontes y los grillos, así como las cucarachas. Las cucarachas están incluidas en una sola familia, la Blattidae, con varios miembros estrechamente asociados con las viviendas humanas. Todos los miembros de este grupo tienen partes bucales de masticación.

La cucaracha femenina encierra sus huevos en un compartimiento en forma de frijol llamado ooteca. Algunas especies conservan la ooteca internamente hasta que los huevos eclosionan, otras la llevan externamente durante varias semanas, y otras dejan caer la ooteca poco después de formarse. Después de la eclosión, las ninfas jóvenes, sin alas, que se alimentan, comienzan a sufrir un

desarrollo escalonado. Algunas especies progresan a través de hasta 13 etapas de ninfa, cada una sin alas y algo más grandes que su precursora, hasta que la muda final produzca al adulto con alas. Con su serie de estadios de ninfas sin alas, la cucaracha es un ejemplo clásico de un insecto que se desarrolla por metamorfosis incompleta.

La mayoría de las especies de cucarachas no invaden hogares, confinándose a los hábitats al aire libre, aunque en los Estados Unidos once especies de cucarachas invaden los hábitats humanos. La más común es la cucaracha alemana o cucaracha de Croton, *Blatella germanica*, una pequeña (<16 mm), de color marrón claro. La cucaracha estadounidense, *Periplaneta americana*, es de hecho una especie africana que ahora se encuentra en todo el mundo. Es un insecto grande (30-40 mm) marrón rojizo con largas alas. Se encuentra en y alrededor de hogares, granjas, restaurantes, tiendas y almacenes. Otras especies que pueden infestar hogares son la cucaracha oriental *Blatta orientalis*, la cucaracha australiana *P. australasiae*, y la cucaracha de bandas marrones, *Supella longipalpa*.La mayoría de estas especies son cosmopolitas, habiendo sido distribuidas por el tráfico de buques comenzando con los primeros viajes. En general, las especies domésticas son omnívoras. Se alimentan de una amplia variedad de nutrientes, papel, encuadernaciones de libros y heces humanas y animales. Sirven como vectores mecánicos de patógenos, transportando agentes infecciosos de las heces a la comida.[6]

La presencia de cucarachas suele estar asociada con un descuido del saneamiento general. Los alimentos expuestos o deficiente embalaje o almacenaje, la basura abierta, la oscuridad y la humedad son todos conducentes al desarrollo de grandes poblaciones de cucarachas. Las infestaciones iniciales se pueden introducir con alimentos o la migración de las viviendas adyacentes. En los edificios de apartamentos, el tratamiento con insecticida de un apartamento puede causar la migración de las cucarachas a apartamentos contiguos y no tratados.

Aunque las cucarachas son resistentes a una serie de insecticidas en algunas áreas, los compuestos para el control están disponibles comercialmente. Junto con una mejor limpieza, el tratamiento con estos agentes puede ser suficiente, aunque las infestaciones agudas requieren tratamientos repetidos por exterminadores profesionales.

Las cucarachas, debido a su estrecha relación con las aguas residuales y la basura, pueden servir como huésped paraténicos para varios patógenos.[6] La exposición a largo plazo a las cucarachas o a sus exoesqueletos puede inducir síntomas asmáticos.[7, 8]

### Ciempiés: Clase Chilopoda

Los ciempiés de la clase Chilopoda son gusanos, criaturas segmentadas con una cabeza separada y apéndices pareados en cada uno de sus 15-100 o más segmentos. Tienen un par de garras venenosas, o maxilópedos, en el primer segmento después de la cabeza, que se utilizan para capturar presas. La mayoría de los ciempiés son insectívoros predadores, y a veces muerden accidentalmente a los seres humanos. Las mordeduras del ciempiés pueden ser localmente dolorosas, causando la hinchazón transitoria en el sitio de la mordedura. Normalmente no se asocian complicaciones a largo plazo con estas mordeduras.[9]

## Crustáceos

Los crustáceos incluyen muchas especies que sirven como huéspedes intermedios de parásitos de humanos y otros animales. Estos organismos se discuten en los otros capítulos relevantes.

## Gusanos de lengua: Clase Pentastomida

Los pentastómidos, o gusanos de lengua, de la clase Pentastomida son un pequeño grupo de parásitos de afinidad y origen inciertos. Debido a que sus larvas se asemejan superficialmente a las larvas de los ácaros, han sido incluidas entre los Arthropoda, pero probablemente evolucionaron tempranamente de anélidos o artrópodos ancestrales. Se observaron por primera vez en las cavidades nasales de perros y caballos durante el siglo XVIII y posteriormente se describieron en material de autopsia humana como larvas de insectos.

Los gusanos adultos de lengua son chupadores la sangre, endoparásitos, habitantes vermiformes sin patas del sistema respiratorio de reptiles, de pájaros, y de mamíferos. Los huevos fertilizados dentro del huésped emergen a través del tracto respiratorio. Después de ser comido por un huésped intermedio, incuban en el intestino, produciendo una larva migratoria que atraviesa la pared del estómago y se enquista en el tejido del huésped. Cuando el anfitrión intermedio es comido por el huésped definitivo, las larvas maduran.[10]

Se han encontrado larvas enquistadas en los pulmones de humanos, el hígado, el intestino, el bazo y otros órganos internos.[11,12] Puede haber casos raros de enfermedad humana sintomática por infección con gusanos de lengua, pero en la mayoría de los casos se identifican normalmente en la autopsia sin síntomas atribuibles anteriores.[11,15]

References


1. Allen, V. T.; Miller, O. F., 3rd; Tyler, W. B., Gypsy moth caterpillar dermatitis--revisited. *J Am Acad Dermatol* **1991,** *24* (6 Pt 1), 979-81.
2. Fernandez, G.; Morales, E.; Beutelspacher, C.; Villanueva, A.; Ruiz, C.; Stetler, H. C., Epidemic dermatitis due to contact with a moth in Cozumel, Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1992,** *46* (5), 560-3.
3. Diaz, J. H., The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2005,** *72* (3), 347-57.
4. Hossler, E. W., Caterpillars and moths. *Dermatol Ther* **2009,** *22* (4), 353-66.
5. Hossler, E. W., Caterpillars and moths: Part II. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol* **2010,** *62* (1), 13-28; quiz 29-30.
6. Graczyk, T. K.; Knight, R.; Tamang, L., Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects. *Clin Microbiol Rev* **2005,** *18* (1), 128-32.
7. Gao, P., Sensitization to cockroach allergen: immune regulation and genetic determinants. *Clin Dev Immunol* **2012,** *2012*, 563760.
8. Pomes, A.; Arruda, L. K., Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. *Methods* **2014,** *66* (1), 75-85.
9. Sanaei-Zadeh, H., Centipede bite. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2014,** *18* (7), 1106-7.
10. Drabick, J. J., Pentastomiasis. *Rev Infect Dis* **1987,** *9*, 1087-1094.
11. Tappe, D.; Buttner, D. W., Diagnosis of human visceral pentastomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2009,** *3* (2), e320.
12. Tappe, D.; Dijkmans, A. C.; Brienen, E. A.; Dijkmans, B. A.; Ruhe, I. M.; Netten, M. C.; van Lieshout, L., Imported Armillifer pentastomiasis: report of a symptomatic infection in The Netherlands and mini-review. *Travel Med Infect Dis* **2014,** *12* (2), 129-33.
13. Latif, B.; Omar, E.; Heo, C. C.; Othman, N.; Tappe, D., Human pentastomiasis caused by Armillifer moniliformis in Malaysian Borneo. *Am J Trop Med Hyg* **2011,** *85* (5), 878-81.
14. Sulyok, M.; Rozsa, L.; Bodo, I.; Tappe, D.; Hardi, R., Ocular pentastomiasis in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS Negl Trop Dis* **2014,** *8* (7), e3041.
15. Tappe, D.; Sulyok, M.; Rozsa, L.; Muntau, B.; Haeupler, A.; Bodo, I.; Hardi, R., Molecular Diagnosis of Abdominal Armillifer grandis Pentastomiasis in the Democratic Republic of Congo. *J Clin Microbiol* **2015,** *53* (7), 2362-4.

**Rudolf Ludwig Carl Virchow, MD (1821-1902)**

Virchow es el ejemplo típico para el refrán: "Nadie es perfecto". A su larga lista de créditos, él sólo estableció el campo de la patología anatómica y fue un apasionado defensor del uso de la microscopía para describir las condiciones patológicas. Su insaciable curiosidad lo llevó a investigar el ciclo de vida de *Trichinella spiralis*. Virchow demostró que la infección se transmitía de animal a animal por la ingesta de carne cruda albergando las larvas infecciosas. Determinó además que, si la carne se calentaba a 58 °C durante diez minutos, las larvas infecciosas morían y la carne podía ser comida sin consecuencias patológicas. Demostró que los seres humanos se enfermaban cuando ingerían carne cruda o poco cocinada, y ayudó a establecer un programa de inspección de carne destinado a eliminar la infección. Describió numerosas condiciones patológicas en humanos, muchas de las cuales todavía llevan su nombre. Por el lado negativo, Virchow era un fuerte opositor de la teoría de la evolución Darwin. También fue un opositor de la teoría del germen de la enfermedad, a pesar de su trabajo en *Trichinella spiralis*. Murió aferrado a estas creencias.

## Apéndice A: Procedimientos para recolectar muestras clínicas para el diagnóstico de parásitos protozoarios y helmínticos

No hay sustituto para un bien entrenado técnico de diagnóstico de laboratorio, incluso con el advenimiento de métodos de diagnóstico serológico y molecular, sensibles y específicos, tales como ELISA, PCR y NAAT. Pero incluso el personal mejor entrenado no puede compensar una muestra inadecuada entregada al laboratorio en la expectativa de asegurar el diagnóstico. Las muestras de heces, sangre, orina y tejido deben ser tratadas como el vínculo más importante entre el paciente y el diagnóstico correcto de su enfermedad parasitaria. La siguiente recomendación describe un procedimiento estándar para asegurar que el laboratorio de diagnóstico reciba la cantidad y el tipo adecuados de muestra del paciente.

### Muestras de heces

La recolección y entrega apropiadas de muestras es un aspecto crítico de cualquier procedimiento de diagnóstico basado en el examen de heces. El clínico puede controlar la calidad de este aspecto y, al hacerlo, asegurará la fiabilidad y exactitud de cualquier prueba que recomiende, independientemente de si ésta se lleva a cabo internamente o en un centro de diagnóstico regional.

1. Se deben obtener heces frescas sin conservar y transportarlas inmediatamente al laboratorio. Se prefieren muestras frescas para los exámenes de trofozoítos, y se requieren cuando se van a realizar pruebas para las larvas de *Strongyloides stercoralis*.
2. Las heces no conservadas deben ser examinadas dentro de una hora después de la evacuación, especialmente si las heces están sueltas o acuosas y pueden contener trofozoítos de amebas patógenas. El examen de las heces formadas puede demorarse por un breve lapso, pero debe completarse en el día en que se recibe la muestra en el laboratorio. Si no se puede realizar un examen rápido o una fijación adecuada, las muestras formadas pueden refrigerarse durante 1 ó 2 días.
3. Si los especímenes se demoran en llegar al laboratorio, o si no pueden ser examinados con prontitud (como los recibidos por la noche, los fines de semana o cuando no hay parasitólogo), las porciones deben conservarse en fijadores tales como formalina acuosa al 8% o formol salina, o con alcohol polivinílico (PVA). Formalina conserva quistes, huevos y larvas para el examen en húmedo o para pruebas de concentración. El fijador de PVA preserva trofozoítos, quistes y huevos para la tinción permanente. Se recomienda una proporción de una parte de heces a tres partes de fijador. El espécimen puede colocarse en fijadores en el laboratorio, o el paciente puede recibir fijadores e instrucciones para la recolección y conservación de sus propias muestras.

### Examen de las heces

Las muestras de heces pueden ser examinadas con éxito por cualquiera de los tres métodos enumerados a continuación. Las ventajas y limitaciones de cada técnica deben ser reconocidas.

1. Los montajes salinos son de valor principalmente para demostrar la motilidad característica de amebas y flagelados. Además, ver células rojas dentro de un trofozoíto de una ameba es

indicativo de infección con *Entamoeba histolytica*. Estos organismos pueden encontrarse en heces frescas, u ocasionalmente en mucosidad sangrienta adherida a la superficie de las heces formadas. El material debe obtenerse de varias partes de la muestra. Una tinción de yodo (una gota de yodo al 1% en yoduro de potasio al 2%) mezclada con una suspensión de heces en solución salina facilita la identificación de quistes protozoarios, pero mata y distorsiona los trofozoítos.

2. Se pueden utilizar técnicas de concentración, útiles para detectar un pequeño número de quistes y huevos de helmintos, en muestras de heces no conservadas, conservadas en formalina acuosa o formol-salina, o en material fijado con PVA.
3. Tinción, se realizarán, si es posible, frotis finos de heces en todas las muestras frescas obtenidas o fijadas en PVA. Si se preparan adecuadamente, constituyen el examen de heces más productivo para los protozoos. Los frotis pueden ser teñidos con solución Tricrómica de Wheatly-Gomori o con hierro-hematoxilina (ver el Apéndice B para los colores de cada uno). Cualquier ejemplo sobresaliente de muestras positivas debe ser retenido en un archivo permanente y usado para referencia futura.

Número de ejemplares examinados e intervalos apropiados

1. Para detectar amibas, debe examinarse un mínimo de tres muestras; si estas muestras (obtenidas preferiblemente a intervalos de 2 ó 3 días) son negativas y la infección amebiana sigue siendo una consideración diagnóstica, se deben examinar muestras adicionales.
2. Con sospecha de giardiasis, las pruebas de amplificación nucleica y ELISA de captura de antígenos son las pruebas actualmente recomendadas. Cuando se emplea microscopía óptica, se deben examinar inicialmente tres especímenes. Si son negativos, se deben obtener muestras adicionales a intervalos semanales durante tres semanas.
3. Un solo concentrado de un día de heces es frecuentemente suficiente para detectar infecciones intestinales helmínticas de importancia clínica. Con infecciones muy ligeras debidas a *Schistosoma spp*., pocos o ningún huevo puede encontrarse en las heces u orina. *Strongyloides stercoralis* también puede requerir la concentración de la muestra para el diagnóstico, pero este método no siempre es confiable; pueden usarse también diversos métodos de cultivo fecal.
4. El examen después del tratamiento, en la mayoría de las circunstancias, debe retrasarse hasta un mes después de finalizar la terapia (tres meses después del tratamiento para la esquistosomiasis o tenias).

Examen de Sangre

1. Los frotis para la malaria deben consistir en ambas películas gruesas y finas. Es importante que todo el personal de laboratorio involucrado esté enterado de la técnica para hacer las películas gruesas pues son inútiles si se hacen incorrectamente. Los frotis deben ser teñidos con solución de Giemsa y un mínimo de 100 campos microscópicos contiguos examinados antes de que una muestra sea reportada como "negativa". Si la primera muestra es negativa, se deben tomar otras películas gruesas y delgadas cada seis horas durante las primeras 24 horas después de la admisión.
2. Cuando se examina la infección filarial,

debe tenerse en cuenta la posibilidad de periodicidad diurna o nocturna de las microfilarias en la sangre periférica y se deben tomar muestras cada seis horas durante las primeras 24 horas después de la admisión, al igual que con la malaria. Los frotis gruesos o los métodos de concentración de sangre son más probables para demostrar la infección. Los frotis deben realizarse conjuntamente con la prueba Knott (ver Apéndice B).

## Métodos serológicos

Una variedad de métodos de inmunodiagnóstico puede servir como auxiliares útiles para el diagnóstico clínico de infecciones parasitarias. En algunos casos, los métodos serológicos pueden ser el único recurso de laboratorio para hacer un diagnóstico. Ciertas pruebas serológicas proporcionan un alto grado de precisión diagnóstica; sin embargo, las infecciones mixtas, los antígenos de reacción cruzada por parásitos relacionados y no relacionados, y otras enfermedades o condiciones fisiológicas pueden interferir con la precisión diagnóstica de una prueba dada.

El análisis Western blot y el ELISA continuarán indudablemente ofreciendo al clínico métodos sensibles y confiables para diagnosticar infecciones parasitarias. Pruebas positivas que revelan la presencia de anticuerpos específicos son evidencia indirecta de infección, no importa cuán bueno sea el método. Los ensayos que emplean técnicas de captura de anticuerpos, en los que se usan anticuerpos monoclonales para seleccionar una única clase de inmunoglobulina, aumentan la probabilidad de un resultado verdaderamente positivo.

La mayoría de las muestras de suero sanguíneo pueden ser enviadas congeladas o conservadas con timerosal hasta una concentración final de 1:10.000 a un laboratorio estatal de salud pública para enviarlos a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta, Georgia. El recipiente, que contiene al menos 2 ml de suero, debe indicar el conservante utilizado.

## Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El advenimiento de la amplificación del ADN del parásito en muestras de heces, sangre y tejido ha ampliado la gama de métodos de detección de parásitos. Se han desarrollado pruebas NAAT fiables para la malaria, la mayoría de las especies que causan leishmaniasis, toxoplasmosis, giardiasis, amebiasis (*Entamoeba histolytica* y *E. dispar*), tripanosomiasis y muchas otras. Estas pruebas ya se han convertido en las principales pruebas diagnósticas en muchos centros clínicos.

**Otto Edward Henry Wucherer, MD (1820-1873)**

Wucherer es mejor recordado por su descripción clínica de la anemia severa causada por la infección por anquilostomiasis y por su descripción de las microfilarias del nemátodo parásito *Wuchereria bancrofti* que obtuvo de la orina de algunos de sus pacientes infectados. Él comparte el nombre del parásito filarial con Joseph Bancroft.

## Apéndice B: Métodos de diagnóstico de laboratorio

En los últimos años, ha surgido una batería de modalidades diagnósticas de vanguardia, que hacen que la identificación de muchas enfermedades infecciosas sea sencilla, sin requerir más habilidad que el poder leer las instrucciones y ejecutarlas. El entrenamiento de microscopía no es necesario en estos casos. Cada uno de los capítulos anteriores atestigua este hecho, con un sólido muestreo de las modernas estrategias de diagnóstico serológico y molecular.

La gran mayoría de los laboratorios de parasitología en hospitales y clínicas ambulatorias de todo el mundo continúan dependiendo de enfoques más tradicionales para el diagnóstico de parásitos eucarióticos. En estos casos, la microscopía sigue siendo el referente para la identificación de patógenos. Este capítulo sirve como una referencia estándar para estos procedimientos de laboratorio tradicionales.

La Parte I trata de especímenes no conservados y la Parte II con especímenes preservados. No existe un único método que permita que todas las etapas de todos los parásitos estén disponibles para la identificación microscópica; a menudo se deben realizar varias pruebas para obtener resultados óptimos.

Muestras de heces no conservadas

Idealmente, las muestras de heces deben tener menos de una hora de antigüedad cuando se examinan por primera vez, aunque esto no siempre es posible. Las heces de hasta 24 horas pueden ser útiles para la recuperación de quistes protozoarios, larvas y huevos de helmintos, pero los trofozoítos rara vez sobreviven tanto tiempo. Un factor de confusión cuando se examinan especímenes dejados a temperatura ambiente durante más de 24 horas es que algunos parásitos pueden crecer y desarrollarse. La refrigeración ayuda a prevenir este problema. Las heces no deben congelarse, ya que esto alteraría la morfología de los organismos examinados.

Debido a la variabilidad diaria en la cantidad de las varias etapas del parásito en un individuo infectado, los parásitos podrían no estar presentes en una muestra en particular, especialmente cuando la infección es ligera. Se sugiere un total de tres especímenes recogidos en días consecutivos cuando se intenta detectar la mayoría de las infecciones entéricas por microscopía visual. Algunos parásitos (por ejemplo, los esquistosomas y *Giardia lamblia*) a menudo requieren más muestras para la detección o el uso de modalidades diagnósticas más sensibles.

El bario o el aceite mineral interfieren con la identificación de los parásitos. Los pacientes no deben someterse a estudios radiográficos que incluyan bario ni a laxantes que contengan aceite mineral hasta que se hayan obtenido las muestras de heces.
Examen directo

**Examen general:**

1. Observe y registre la apariencia de toda la muestra, observando el color, la consistencia y el olor.
2. Examinar la muestra para detectar la presencia de parásitos vivos.
3. Realizar un examen microscópico.
4. Examine un frotis directo del material.

El examen directo es eficaz para diagnosticar parásitos vivos (por ejemplo, *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis*) y debe realizarse en heces sueltas, diarreicas o purgadas. Cuando las amebas móviles se encuentran en un frotis directo, también se debe examinar un preparado teñido para el diagnóstico definitivo. Si la ameba contiene eritrocitos

dentro del citoplasma, es indicativo de una infección causada por *E. histolytica*.

Si la muestra parece negativa, como puede ocurrir con infecciones ligeras, la muestra debe ser concentrada.

1. Sumerja un palo de aplicador de madera en el espécimen para cubrir la punta del mismo con las heces.
2. Mezcle las heces en un portaobjetos de vidrio transparente en el que se ha colocado una gota de solución salina normal y cubra con un cubreobjetos. Los frotis deben ser lo suficientemente delgados para facilitar el examen microscópico.

**Manchado del frotis directo**

El tricrómico de Wheatly-Gomori (WGT) tiñe los núcleos protozoarios de color rojo a azul oscuro, el citoplasma de un azul más claro, y el material de fondo verde. Los trofozoítos y quistes tienden a encogerse lejos del material de fondo y por lo tanto son relativamente fáciles de localizar.

El reactivo WGT consiste en 6,0 g de cromotropo 2R, 0,5 g de anilina azul CI42755 y 0,25 g de ácido dodecatungstofosfórico AR en 3 ml de ácido acético glacial. La mancha de WGT se aplica a una fina capa de heces en un cubreobjetos y el cubreobjetos se sumerge secuencialmente en las soluciones enumeradas a continuación durante los tiempos prescritos.

| **Solución** | **Tiempo** |
|---|---|
| El fijador de Schaudinn | 5 minutos en |
| 50+˚C, o 1 hora a temperatura ambiente | |
| Etanol-yodo 70% | 1 minuto |
| Etanol 70% | 1 minuto |
| Etanol 70% | 1 minuto |
| Tinción de tricromo | 2-8 minutos |
| Etanol 90% | 10-20 segundos |
| (Acidificado) | |

Para eliminar el exceso de teñido, sumerja brevemente el cubreobjetos en la solución de decoloración una o dos veces. Enjuague con etanol al 90% para detener el proceso. Los frotis finos se descomponen rápidamente; los más gruesos pueden requerir tres o cuatro inmersiones para obtener una diferenciación óptima. El proceso es el siguiente:

| **Solución** | **Tiempo** |
|---|---|
| Etanol 95% o 100% | Dos enjuagues |
| Etanol 100% | 1 minuto |
| Xylol | 1 minuto |

Monte el cubreobjetos en un medio de montaje apropiado y examine bajo un microscopio.

Métodos de Concentración

**Sedimentación por Centrifugación: Método de Formaldehído-Acetato de Etilo.**

La sedimentación por concentración y exposición a formaldehído-acetato de etilo concentra los quistes y los huevos de los parásitos, pero los restos y los materiales solubles en éter se localizan en la interfase formaldehído-éter o en la capa de éter en la parte superior del tubo. Este proceso destruye los trofozoítos, ya que se desintegran en acetato de etilo.

1. Mezcle las heces 1:10 con $H_2O$.
2. Coloque una sola capa de gasa en un tubo de centrífuga de 15 ml.
3. Centrifugar las heces fecales (1 minuto a 2.000 rpm) y desechar el material flotante.
4. Lavar el sedimento una vez con $H_2O$.
5. Repita los pasos 3 y 4.
6. Deseche el material flotante y guarde el sedimento.
7. Añadir 10 ml de formaldehído al 7,5% al sedimento.
8. Dejar reposar 10-30 minutos.
9. Añadir aproximadamente 3 ml de aceta-

to de etilo, tapar los tubos con tapones y agitar vigorosamente la mezcla.
10. Retire los tapones y centrifugue los tubos a 1.500 rpm durante 1 minuto.
11. Suavemente afloje los restos de la pared del tubo con una varilla de aplicación, teniendo cuidado de no perturbar el gránulo.
12. Desechar el material flotante
13. Examinar microscópicamente el sedimento.
14. Añadir una gota de solución de etanol-yodo al 70% (solución de Lugol) y examinar de nuevo si las estructuras internas de los quistes no se reconocen en el primer examen.

**Sedimentación por gravedad:**

La prueba de sedimentación de agua se utiliza principalmente para la concentración y recuperación de los huevos de *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum*, y es eficaz para determinar su viabilidad. Un día entero de las heces deben examinarse en una sola prueba porque los huevos de esquistosoma se desprenden esporádicamente.

1. Emulsionar toda la muestra de heces en $H_2O$.
2. Colar el espécimen a través de una sola capa de gasa en matraces cónicos de sedimentación.
3. Dejar reposar el sedimento (aproximadamente 20 minutos) y desechar el material flotante.
4. Vuelva a suspender el sedimento en agua.
5. Repita los pasos 3 y 4 hasta que el material flotante esté despejado.
6. Deseche el material flotante final y guarde el sedimento.
7. Examinar microscópicamente todo el sedimento.

Todo el procedimiento de sedimentación de agua debe realizarse dentro de las dos horas siguientes al inicio, ya que la exposición prolongada de los huevos de esquistosoma al agua estimula su eclosión. Si se produce la eclosión, las cáscaras vacías permanecen en el sedimento y las miracidias ciliadas se pueden ver moviéndose rápidamente.

**Método de sedimentación Baerman.**

Este método es extremadamente útil para concentrar y recuperar larvas de *Strongyloides stercoralis*. La prueba requiere un embudo con un trozo de tubo de goma unido a él. Se aplica una abrazadera ajustable a través de la tubería y todo el aparato se suspende de un soporte de anillo en una incubadora de 37ºC. Las larvas se concentran en el sedimento que se acumula en la base del tubo de caucho conectado al embudo y el fluido que las contiene se conduce en un tubo de ensayo para la identificación microscópica.

1. Emulsionar toda la muestra de heces en $H_2O$.
2. Colar el espécimen a través de una sola capa de gasa en matraces cónicos de sedimentación.
3. Dejar reposar el sedimento (aproximadamente 20 minutos) y desechar el material flotante.
4. Vuelva a suspender el sedimento en agua.
5. Repita los pasos 3 y 4 hasta que el material flotante esté despejado.
6. Deseche el material flotante final y guarde el sedimento.
7. Examinar microscópicamente todo el sedimento.

**Flotación por Centrifugación:**

Los métodos de flotación concentran

varias etapas de los parásitos aprovechando su gravedad específica. Los sedimentos no deseados de residuos en el fondo del tubo durante la centrifugación, pero las formas de diagnóstico flotan a la superficie. Los quistes y la mayoría de los huevos se pueden recuperar en grandes cantidades por este método, pero los trofozoítos, los huevos operculados y los huevos de esquistosoma se destruyen o se sedimentan en el fondo del tubo.

**Método de Flotación de Sulfato de Zinc**

1. Mezcle 1 parte de heces en 15 ml de $H_2O$ en un tubo de centrífuga de 15 ml.
2. Centrifugar durante 1 minuto a 2.500 rpm; decantar el material flotante.
3. Añada la solución de sulfato de zinc (densidad 1.18) hasta que el tubo esté medio lleno y poner nuevamente en suspensión el sedimento con una varilla de aplicación de madera.
4. Llene el tubo hasta la parte superior con más solución de sulfato de zinc.
5. Centrifugar la suspensión durante 1 minuto a 2.500 rpm. No aplique el freno a la centrífuga o el frasco del tubo, ya que cualquiera de las maniobras hace que los huevos o quistes acumulados en la superficie de la superficie del líquido se hundan.
6. Utilizando un bucle bacteriológico, retire dos partes de la superficie y colóquelas en un portaobjetos de vidrio limpio.
7. Examinar microscópicamente. Se puede añadir una pequeña gota de solución de yodo de Lugol para proporcionar contraste.

**Método de flotación de azúcar (Sheather).**

La recuperación de los oocistos de *Cryptosporidium parvum* es facilitada por este método.

1. Filtrar las heces a través de tres pedazos de gasa.
2. Coloque 2 ml de filtrado de heces en un tubo cónico.
3. Llene el tubo hasta la parte superior con solución de sacarosa.
4. Coloque un cubreobjetos en la parte superior del tubo.
5. Centrifugar a 1.000 rpm durante 5 minutos. Si la muestra de heces es acuosa, no es necesario centrifugar. Deje reposar el cubreobjetos en la parte superior de la solución de sacarosa durante 20 minutos.
6. Examine el cubreobjetos microscópicamente a 400 X. El plano focal es importante, ya que los oocistos están situados en la superficie interna del cubreobjetos, y no en el propio portaobjetos. Los ooquistes aparecen ligeramente de color rosa sin la adición de alguna mancha. Son entre ovales a esféricos, varían en tamaño de 5 a 6 μm de diámetro y no suelen ser esporulados.

Sangre

Las muestras de sangre fresca, heparinizada o citratada son las mejores para el examen. Las demoras reducen las posibilidades de encontrar los parásitos. Coloque una gota de sangre en una diapositiva, se superponen con un cubreobjetos y examine microscópicamente las microfilarias o tripanosomas vivos. Ambos grupos de parásitos son móviles y pueden verse nadando entre los elementos sanguíneos formados. La motilidad disminuye significativamente si la muestra de sangre es refrigerada. Si se observa un organismo, los frotis deben prepararse y teñirse, preferiblemente con solución de Giemsa.

Orina

**Examen en bruto**

Observe y registre el grado de turbidez y el color de la muestra.

**Examinación microscópica**

1. Tomar una gota de orina con una pipeta Pasteur, preferiblemente desde el fondo del recipiente, y transferirla a un portaobjetos de vidrio.
2. Examinar microscópicamente.

Si se sospecha *Trichomonas vaginalis*, la muestra debe estar fresca (<1 hora de edad), ya que los trofozoítos pierden rápidamente su morfología y motilidad características.

**Sedimentación por centrifugación**

1. Divida toda la muestra de orina en tubos de centrifugación de vidrio cónico de 15 ml.
2. Sedimento a 1.000 rpm durante 5 minutos.
3. Deseche el material flotante.
4. Vuelva a suspender los gránulos con una pipeta Pasteur y examine microscópicamente.

Esputo

**Examen en bruto**

Observe y registre la apariencia de la muestra.

**Examinación microscópica**

1. Transferir una pequeña cantidad de esputo con una varilla de aplicación de madera a un portaobjetos de vidrio limpio.
2. Añadir una gota de solución salina normal.
3. Examinar microscópicamente.

**Sedimentación por Centrifugación**

1. Mezclar el esputo con partes iguales de NaOH al 3%.
2. Dejar reposar 5 minutos.
3. Sedimento a 1.000 rpm durante 5 minutos y examinar microscópicamente.

Tejidos

Coloque un pequeño trozo de tejido entre dos diapositivas de vidrio limpio con una pinza, presione para aplastar, luego examine bajo un microscopio.

**Para examinar los raspados de piel:**

1. Coloque las raspaduras en un portaobjetos de vidrio limpio.
2. Añadir una gota de solución salina normal y cubrir con un cubreobjetos.
3. Dejar reposar 30 minutos.
4. Presione el cubreobjetos suavemente para romper las piezas de la piel y luego examinar microscópicamente.

Las tenias enteras se deben examinar cuidadosamente por la presencia de un escólex. Se encuentra en el extremo más estrecho de la estrobila. Si sólo se dispone de proglótides para su observación, primero deben conservarse en formaldehído al 10%. Luego, el útero central se inyecta con tinta India utilizando una aguja de calibre 25. Luego se coloca entre dos diapositivas de vidrio, se comprime y se examina con ayuda de un microscopio de disección. Con los segmentos de la tenia, se cuentan las ramas laterales de un lado del tronco uterino principal (ver *Taenia saginata* y *T. solium*).

Los artrópodos preservados se identifican mejor. La muestra debe colocarse en etanol al 70% y transferirse a una placa de Petri para su examen cuando deje de ser móvil.

Líquidos Aspirados

**Sedimentación por Centrifugación**

1. Centrifugue líquido aspirado claro a 1.000 rpm durante 5 minutos en un tubo de centrífuga cónico.
2. Decantar el material flotante.
3. Examinar microscópicamente el gránulo.
4. Teñir por el procedimiento tricrómico de Wheatly-Gomori.

Pruebas diversas

**Prueba de cinta para *Enterobius vermicularis* (Lombriz intestinal)**

Las preparaciones de cinta adhesiva de diversos tipos, disponibles comercialmente, se usan rutinariamente en el diagnóstico de infección por oxiuros. La cinta se coloca con el lado pegajoso hacia abajo en el perineo, y los huevos o gusanos adultos se adhieren a ella. La cinta se examina entonces microscópicamente. Los gusanos adultos también se encuentran ocasionalmente en la superficie de las muestras de heces formadas. Ocasionalmente, los huevos de *Taenia spp*. se ven en las pruebas de cinta adhesiva.

Muestras conservadas

Siempre que se anticipa una demora de 24 horas o más, se debe conservar la muestra. El conservante a emplear depende del tipo de ensayo seleccionado.

**Heces: Tinción directa**

Método mertiolato-yodo-formaldehído (MIF). Una solución de mertiolato, yodo y formaldehído (MIF) conserva y tiñe trofozoítos y quistes. Los organismos desarrollan un color naranja, pero esta mancha no dura. Por lo tanto, una mancha permanente también debe hacerse en la misma muestra de heces. El MIF no es aceptable para otros procedimientos de tinción, tales como la tinción tricrómica de WheatlyGomori.

1. Emulsionar 1 g de muestra de heces en 10 ml de solución de MIF.
2. Coloque una gota de heces-MIF- en emulsión en un portaobjetos de cristal limpio y examine microscópicamente.

Las heces conservadas en MIF se pueden concentrar por sedimentación utilizando el método formaldehído-acetato de etilo.

**Tinte tricrómico Wheatly-Gomori para heces conservadas en PVA**

Las muestras de heces conservadas en alcohol polivinílico (PVA) pueden ser teñidas por el tricromo de Wheatly-Gomori, que es el mismo que para las heces no conservadas, excepto que el fijador de Schaudinn no es necesario y el tiempo de tinción difiere.

| Solución | Tiempo |
|---|---|
| Etanol-yodo 70% | 10 - 20 minutos |
| Etanol 70% | 3-5 minutos |
| Etanol 70% | 3-5 minutos |
| Tinción con tricrómico | 8-10 minutos |
| Etanol 90% (Acidificado) | 1-10 segundos |

Sumerja la cubreobjetos en la solución de decoloración una o dos veces. Enjuague con alcohol al 95% para detener el proceso. Los frotis finos se descomponen rápidamente; los frotis más gruesos requieren de tres a cinco inmersiones.

| Solución | Tiempo |
|---|---|
| Etanol 95% | Enjuague |
| Etanol 95% | 5 minutos |
| Xylol | 10 minutos |

Montar el cubreobjetos manchado y examinar microscópicamente.

Sangre

**Examen microscópico**

Un frotis espeso consiste en varias gotas de sangre en un portaobjetos, se seca al aire y se hemoliza por inmersión en una solución hipotónica. Este proceso concentra los parásitos. Un frotis fino se prepara haciendo una película de sangre análoga a la utilizada para un recuento diferencial de los glóbulos blancos. Se recomienda la tinción con Giemsa para ambos preparados.

1. Sumerja la lámina en etanol al 100% o metanol durante 2-3 minutos.
2. Hacer una solución consistente en 1 gota de tinción Giemsa concentrada por 1 ml de agua destilada (pH 7,4) y llenar una Jarra de Copeland con 50 ml de la mezcla.
3. Teñir durante 10-30 minutos.
4. Lavar en agua destilada.
5. Secar al aire la diapositiva.
6. Examinar microscópicamente bajo inmersión en aceite. Vista 100 campos contiguos de un frotis fino.

**Concentración por sedimentación: Knott Test**

La técnica de Knott concentra y conserva las microfilarias filarias, que pueden ser teñidas por la solución Giemsa e identificadas morfológicamente.

1. Mezclar 1 ml de sangre heparinizada con 9 ml de formaldehído al 2%.
2. Centrifugar a 2.000 rpm durante 10 minutos.
3. Decantar el material flotante.
4. Examinar microscópicamente el sedimento.

Si las microfilarias están presentes, se tiñen como sigue.

1. Separe el sedimento sobre un portaobjetos de vidrio limpio.
2. Secar durante la noche.
3. Teñir con solución de Giemsa (1 ml de tinción concentrada de Giemsa en 50 ml de agua destilada a pH 7,4).
4. Desmanchar 10-15 minutos en $H_2O$.
5. Secar al aire.
6. Examinar microscópicamente.

Soluciones

**Fijador de Schaudinn**

• $HgCl_2$, solución acuosa saturada: 666 ml (añadir 80 g de $HgCl_2$ a 1 litro de $H_2O$ desionizada, agitar 3-4 horas y luego filtrar)
• Alcohol etílico 95%: 333 ml
• Solución etanol-yodo al 70%. Añadir suficiente yodo cristalino a 70% de etanol para convertir la solución de color ámbar-marrón; Filtrar antes de usar.

**Tinción Tricrómico Wheatly-Gomori**

Cromotropo 2R 0,6 g
Verde claro SF 0,3 g
Ácido fosfotúngstico 0,7 g
Mezclar con 1 ml de ácido acético glacial y agitar suavemente durante 20 minutos. Añadir 100 ml de $H_2O$ destilada, luego almacenar en botella de color marrón oscuro.

**Formaldehído tamponado**

Solución de formaldehído 37-40% 100 ml de fosfato sódico (monobásico, 4,0 g anhidro)
Fosfato sódico (dibásico, 6,5 g anhidro)
$H_2O$ 900 ml
Ajustar el pH de la solución a 7,0

**Sulfato de cinc**

Sulfato de cinc 333 g
Agua (50˚-55˚C) 1.000 ml

Ajuste el peso específico a 1,18 añadiendo más $H_2O$ o más cristales de sulfato de cinc.

**Solución de azúcar (método de Sheather)**

Sacarosa 500 g
Agua 320 ml

Fenol 6,5 g

**Solución de mertiolato de yodo formaldehído**

Tintura de Mertiolato No. 99 (Lilly) 1: 1.000 100 ml
Solución de formaldehído 37-40% 25 ml
Glicerol 5 ml
$H_2O$ 250 ml

Almacene la solución en una botella oscura.

**Solución de yodo de Lugol**

| | |
|---|---|
| Yodo | 5 g |
| Yoduro de potasio | 10 g |
| $H_2O$ | 100 ml |

**Alcohol de polivinilo**

El alcohol polivinílico es comercialmente disponible.

| | |
|---|---|
| Fijador de Schaudinn | 935 ml |
| Glicerol | 15 ml |
| Ácido acético glacial | 50 ml |
| Alcohol Polivinílico (polvo) | 50 g |
| $H_2O$ | 1000 ml |

# This Week in Parasitism

Esta Semana de Parasitismo (TWiP) es un podcast sobre parásitos eucarióticos iniciado por Vincent Racaniello y Dick Despommier. Daniel Griffin, MD se unió al equipo en enero de 2015 y agregó no sólo su experiencia en enfermedades infecciosas, sino que comenzó una nueva característica de TWiP, el estudio de caso. Cada semana Daniel presenta los síntomas y signos de un caso interesante que ha investigado durante su trabajo, sin identificar el agente infeccioso. Se anima a los oyentes a enviar sus conjeturas a este misterio semanal de la enfermedad infecciosa. Llamamos a este nuevo cambio 'TWiP reboot'.

El trio TWiP se esfuerza por una conversación informal e informativa sobre los parásitos que es accesible a todos, sin importar cuál sea su origen científico. Como profesores de ciencias en la Universidad de Columbia, Dickson y Vincent han dirigido laboratorios de investigación enfocados en parásitos y virus. Su entusiasmo por la enseñanza les impulsó a ir más allá del aula con los nuevos medios de comunicación. TWiP es para todos los que quieran aprender acerca de los parásitos de una manera relajada.

Encuéntranos en iTunes, descárgalo con su pod-catcher favorito o visite nuestro sitio web.

www.microbe.tv/twip

## Apéndice C: Atlas de color de diagnóstico protozoos y helmintos

Este atlas pretende ser una referencia pictórica para el laboratorio de diagnóstico. Es importante recordar que el laboratorio obtiene la información más importante sobre una determinada infección parasitaria. El médico debe actuar de acuerdo con los hallazgos del laboratorio. El reconocimiento de patrones es la clave para convertirse en un técnico de diagnóstico parasitológico competente. El espacio sólo permite que se muestre un sólo ejemplo de cada etapa importante de los principales parásitos que infectan al huésped humano. Nuestro atlas sólo puede servir como guía para una gama mucho más amplia de variación en tamaño y forma para cualquier etapa de diagnóstico. Cuando un objeto se encuentra bajo el microscopio, la fase parásita suele verse como se representa aquí. Ocasionalmente, incluso el técnico de laboratorio más experimentado puede estar seguro o expresar alguna duda sobre la identidad de algunos objetos. Se muestran algunos artefactos comúnmente encontrados para comparación. Las lecturas sugeridas a los atlas más comprensivos se enumeran, en caso que más ejemplos visuales se desean para la comparación con el objeto de la pregunta. Los recursos de Internet para cada etapa del parásito se han convertido en un recurso invaluable para ayudar con la identificación. No hay atajo para familiarizarse con cada parásito. Sólo mediante la observación conjunta de las muestras de pacientes con un técnico experimentado pueden desarrollarse las habilidades necesarias para avanzar a las líneas de frente del diagnóstico de laboratorio.

Es muy útil tener una cámara (preferiblemente un dispositivo de captura de imágenes digitales) unida al microscopio de diagnóstico. Las imágenes se pueden almacenar en una computadora y se pueden recuperar bajo demanda. Esto permite la acumulación de un registro permanente de objetos interesantes encontrados bajo el microscopio a lo largo del año. Tales imágenes son extremadamente útiles durante las sesiones de entrenamiento para los técnicos principiantes en parasitología. Las imágenes digitales se pueden enviar por

Anton van Leeuwenhoek, extraordinario microscopista. Descubridor del trofozoíto de la *Giardia lamblia*.

correo electrónico, lo que permite la consulta instantánea con cualquier grupo de expertos, como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, en Atlanta, Georgia.

La mayoría de los protozoarios descritos aquí se han teñido con hierro-hematoxilina (mancha azul-gris) o con Trichrome de Wheatly y Gomori (mancha verde y roja). Los huevos de helmintos son como aparecen en muestras de heces no concentradas y concentradas. Sus tintes amarillo-marrones atestiguan el hecho de que han encontrado los pigmentos de la bilis. Las microfilarias han sido teñidas con Giemsa (mancha azul y roja), al igual que los parásitos de la malaria. La sección tisular del complejo célula enfermera-parásito- de *Trichinella spiralis* se tiñó con hematoxilina y eosina.

# Protozoos

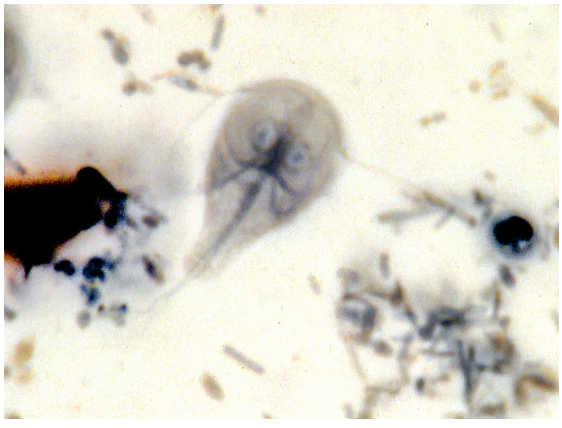


**Figura C.1.** *Giardia lamblia* trofozoíto 15 µm

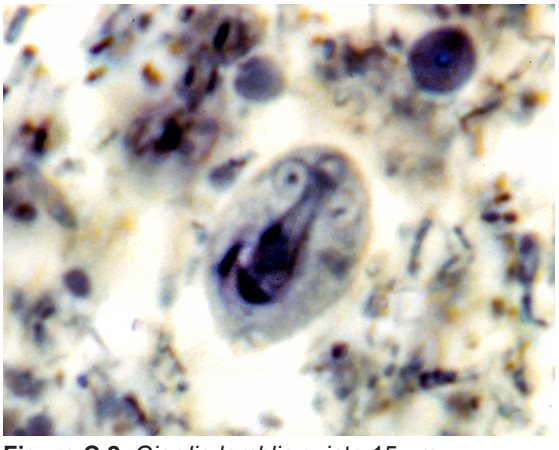


**Figura C.2.** *Giardia lamblia* quiste 15 µm

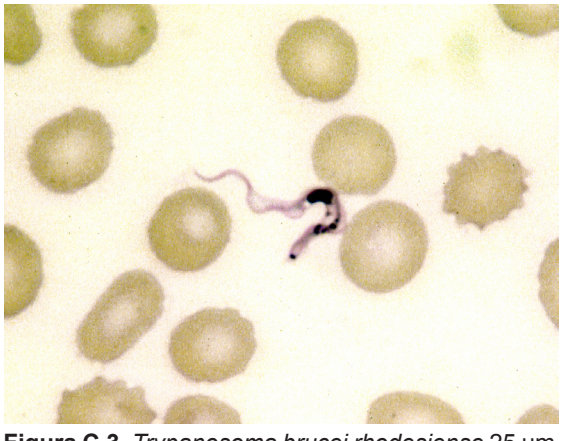


**Figura C.3.** *Trypanosoma brucei rhodesiense* 25 µm x 3 µm

**Figura C.4.** *Trypanosoma cruzi 20* µm x 3 µm

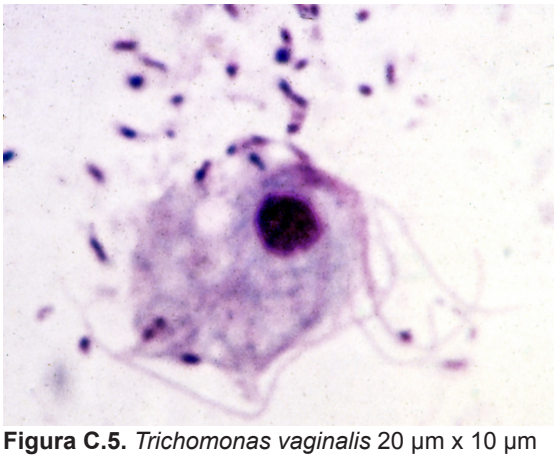


**Figura C.5.** *Trichomonas vaginalis* 20 µm x 10 µm

C.6. Etapa del anillo de *Plasmodium falciparum*

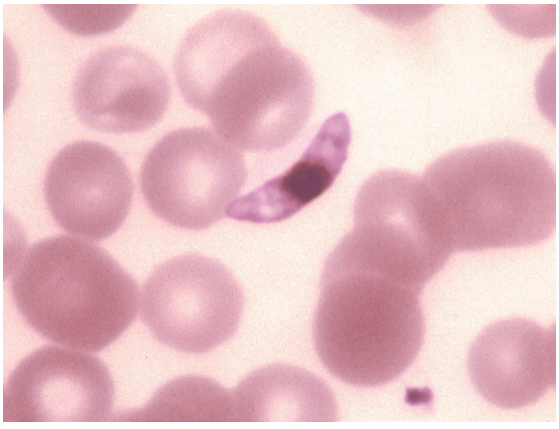


**Figura C.7.** *Plasmodium falciparum* macrogametocito

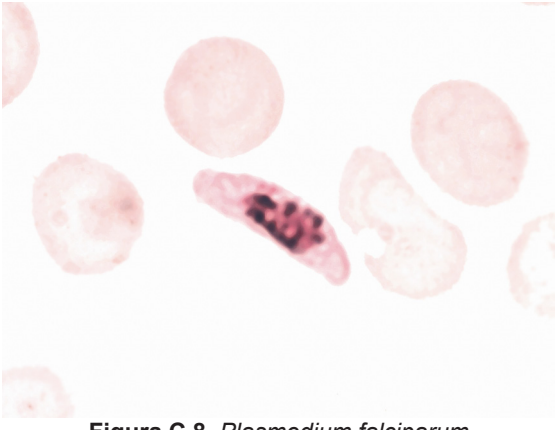


**Figura C.8.** *Plasmodium falciparum* microgametocito

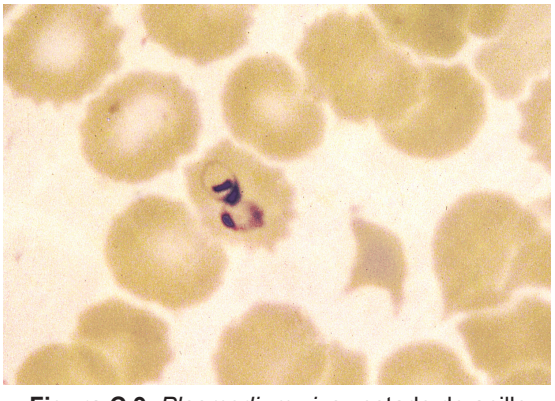


**Figura C.9.** *Plasmodium vivax* estado de anillo

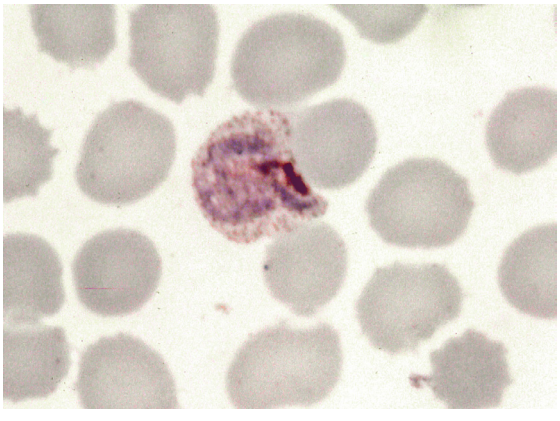


**Figura C.10.** *Plasmodium vivax* trofozoito

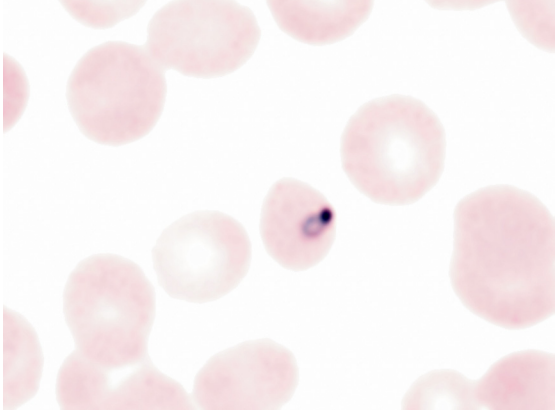


**Figura C.11.** *Plasmodium malariae* estado de anillo

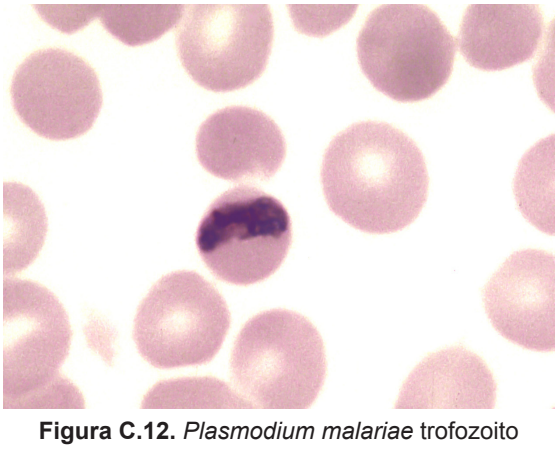


**Figura C.12.** *Plasmodium malariae* trofozoito

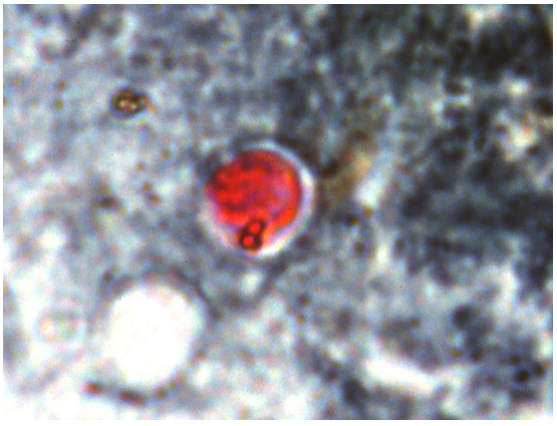


**Figura C.13.** Ooquiste de *Cryptosporidium parvum* (mancha de acido-rápido) 5µm

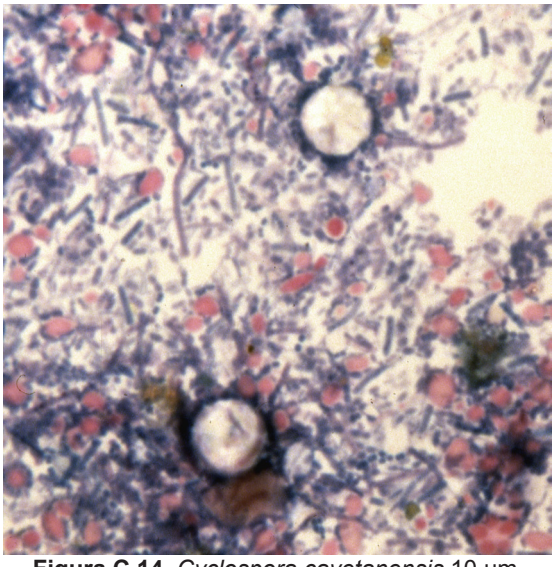


**Figura C.14.** *Cyclospora cayetanensis* 10 µm

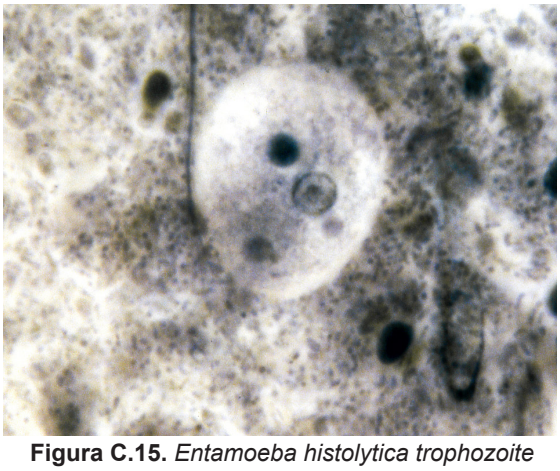


**Figura C.15.** *Entamoeba histolytica trophozoite* (Observe la célula roja en el citoplasma)

**Figura C.16a.** Quiste de *Entamoeba histolytica* Observe la barra de cromatoide de extremo liso 15 µm

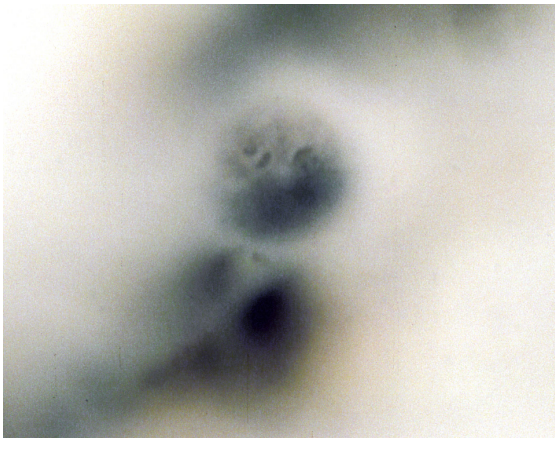


**Figura C.16b.** Quiste de *Entamoeba histolytica* (A través del foco # 1) : observe dos núcleos 15 µm

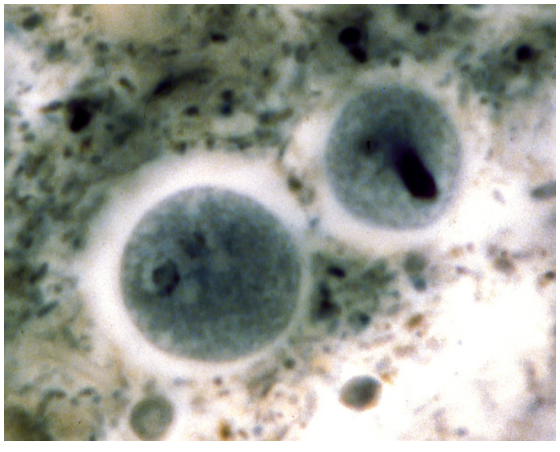


**Figura C.16c.** Quiste de *Entamoeba histolytica* (A través del foco # 2): Observe barra de cromatoidal de extremo liso

**Figura C.17.** Trofozoito de *Balantidium coli* 150 µm (sin manchas)

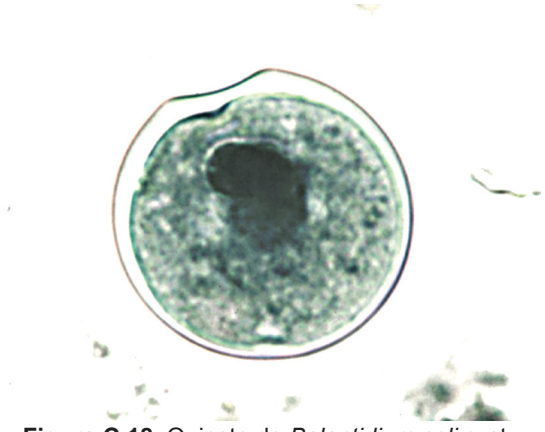


**Figura C.18.** Quieste de *Balantidium coli* cyst 65 µm

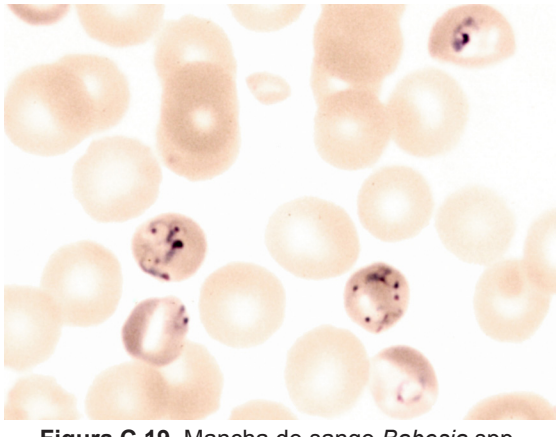


**Figura C.19.** Mancha de sange *Babesia* spp.

**Figura C.20.** *Cytoisospora belli* sin esporulación ooquiste 25 µm x 15 µm

**Figura C.21.** *Cytoisospora belli* esporulación ooquiste 25 µm x 15 µm

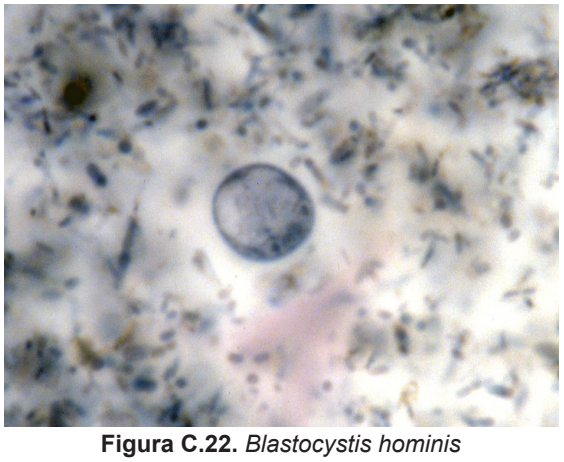


**Figura C.22.** *Blastocystis hominis* 6 µm

**Figura C.23.** *Trichomonas hominis*
10 µm x 8 µm

**Figura C.24.** *Trichomonas tenax*
7 µm x 3 µm

**Figura C.25.** *Retortamonas hominis*
6 µm x 2 µm

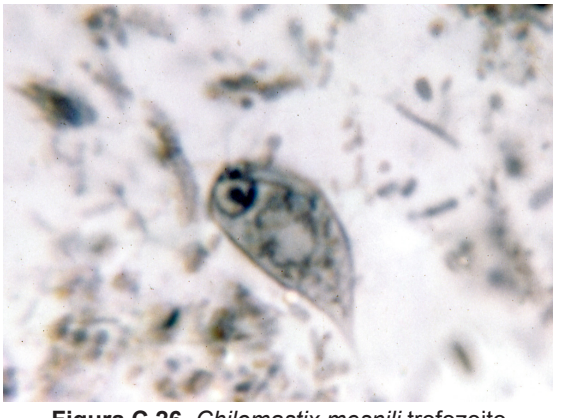


**Figura C.26.** *Chilomastix mesnili* trofozoito
15 µm x 12 µm

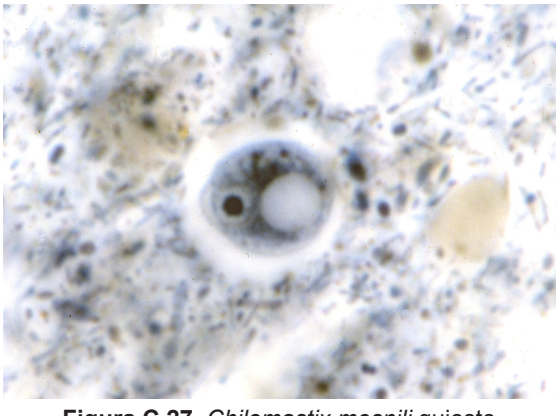


**Figura C.27.** *Chilomastix mesnili* quieste
8 µm x 5 µm

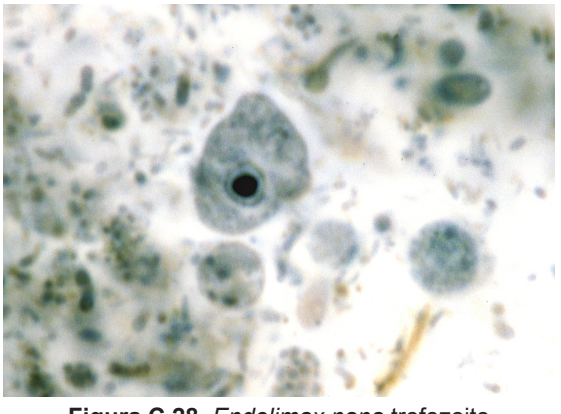


**Figura C.28.** *Endolimax nana* trofozoito
10 µm x 4 µm

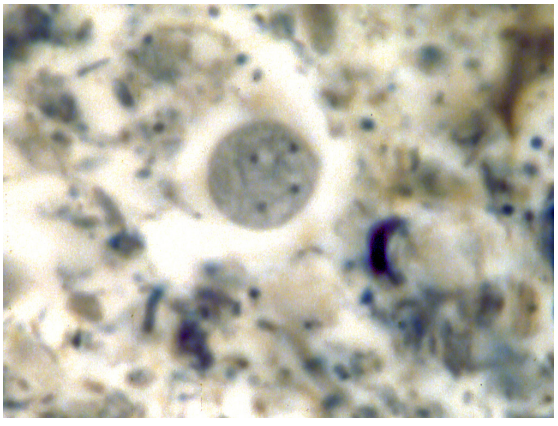


**Figura C.29.** Quistes de *Endolimax nana*
Observe cuatro núcleos
8 µm x 6 µm

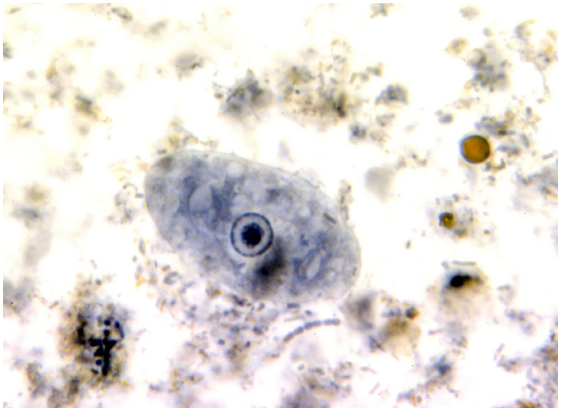


**Figura C.30.** *Iodamoeba bütschlii* trofozoito
18 µm

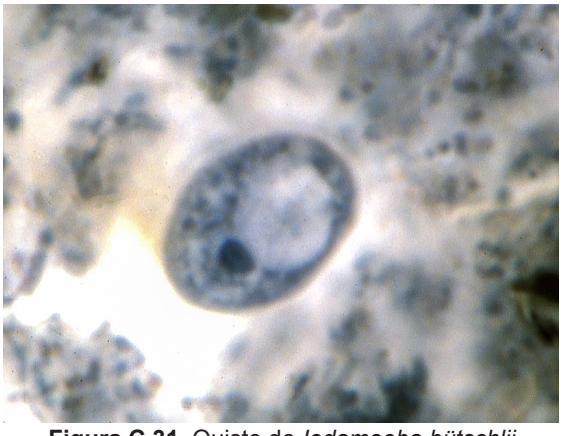


**Figura C.31.** Quiste de *Iodamoeba bütschlii*
12 µm x 8 µm

**Figura C.32.** *Entamoeba gingivalis* trofozoito
30 µm

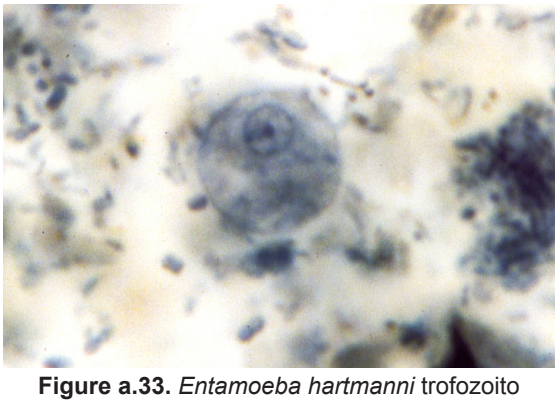


**Figure a.33.** *Entamoeba hartmanni* trofozoito
10 µm

**Figura C.34.** *Entamoeba coli* trofozoito
35 µm

**Figura C.35a.** Quiste de *Entamoeba coli*
(Con foco # 1): se pueden ver dos núcleos
30 µm

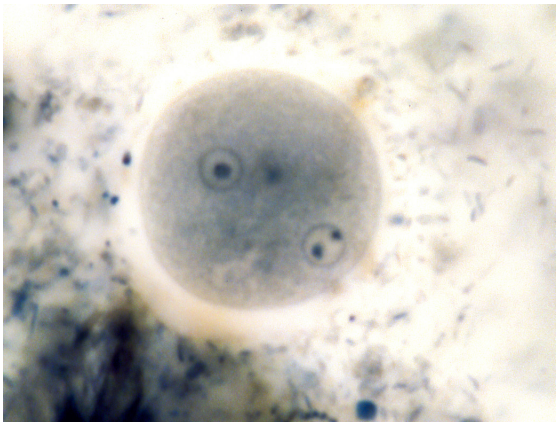


**Figura C.35b.** Quiste de *Entamoeba coli*
(Con foco # 2): se pueden ver dos núcleos

**Figura C.35c.**Quiste de *Entamoeba coli*
(Con foco # 3): Se pueden ver tres núcleos

**Figura C.35d.** Quiste de *Entamoeba coli*
(Con foco # 4): Se puede ver un núcleo
Un total de ocho núcleos están presentes en el quiste

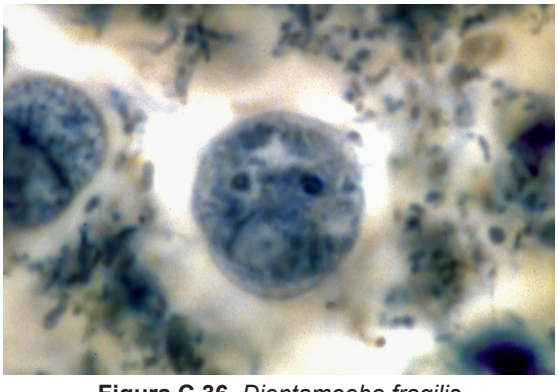


**Figura C.36.** *Dientamoeba fragilis*
10 µm

# Nemátodos

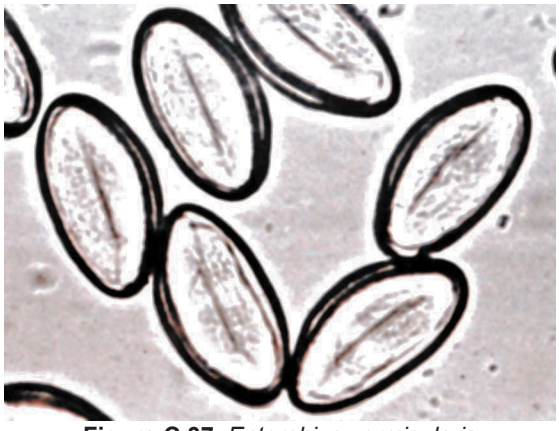


**Figura C.37.** *Enterobius vermicularis*
55 µm x 25 µm

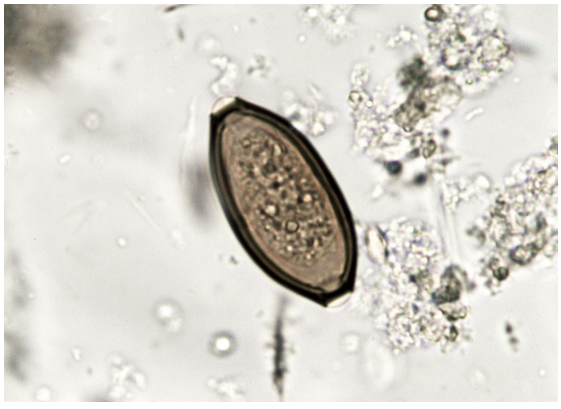


**Figura C.38.** *Trichuris trichiura*
50 µm x 20 µm

**Figura C.39.** *Ascaris lumbricoides*
(fertilizada)
60 µm x 35 µm

**Figura C.40.** *Ascaris lumbricoides*
(fertilizada, decorticada)
50 µm x 30 µm

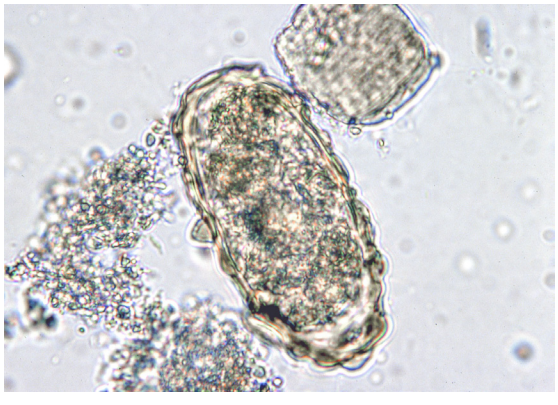


**Figura C.41.** *Ascaris lumbricoides*
(No fecundada)
Tamaño variable; 70 µm x 30 µm

**Figura C.42.** Huevo de una anquilostoma
70 µm x 40 µm

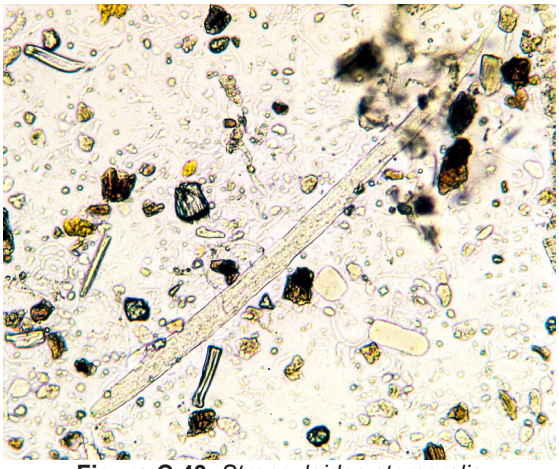


**Figura C.43.** *Strongyloides stercoralis*
(larvas rhabditiformes)
500 µm x 15 µm

**Figura C.44.** *Strongyloides stercoralis*
(larvas rhabditiformes)
Observe la cavidad bucal corta (flecha)

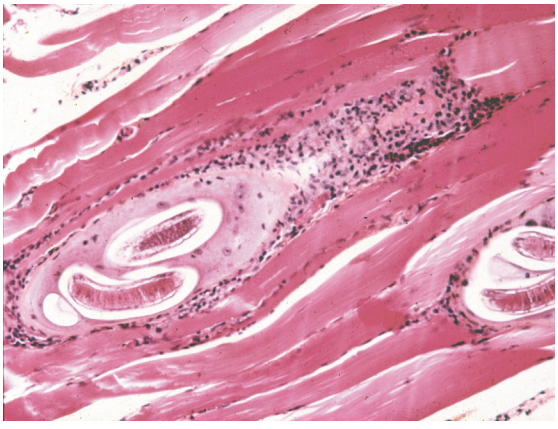


**Figura C.45.** *Trichinella spiralis*
Larva en músculo

**Figura C.46.** *Wuchereria bancrofti* microfilaria
260 µm x 9 µm

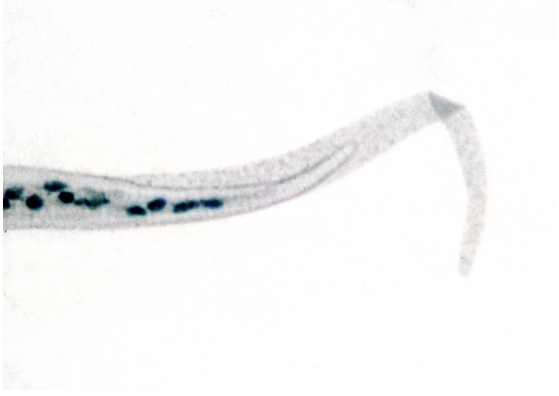


**Figura C.47.** *Wuchereria bancrofti* microfilaria
Observe la envoltura y los núcleos, que no se extienden hasta el extremo de la cola

**Figura C.48.** *Brugia malayi* microfilaria
200 µm x 6 µm

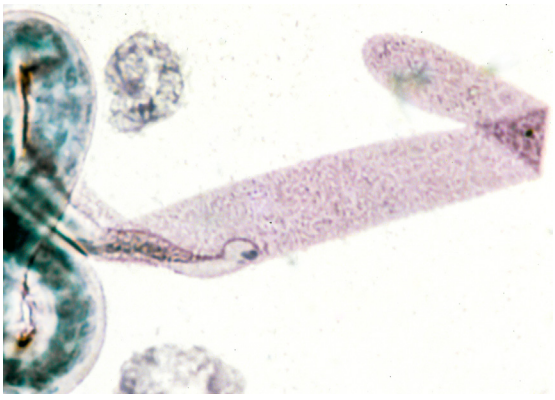


**Figura C.49.** *Brugia malayi* microfilaria
Observe el núcleo en la punta de la cola y la vaina

**Figura C.50.** *Loa loa* microfilaria
Observe la vaina
35 mm x 40 µm

**Figura C.51.** *Loa loa* microfilaria
Observe la vaina y los núcleos, que se extienden hasta el extremo de la cola

**Figura C.52.** *Mansonella ozzardi*
190 µm x 4 µm

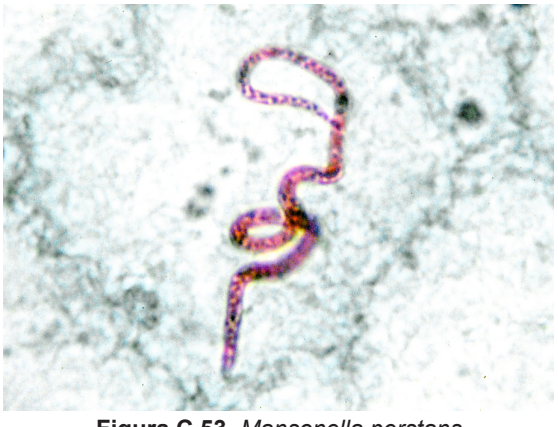


**Figura C.53.** *Mansonella perstans*
200 µm x 4 µm

**Figura C.54.** *Capillaria philippinensis*
40 µm x 20 µm

**Figura C.55.** *Capillaria hepatica*
60 µm x 30 µm

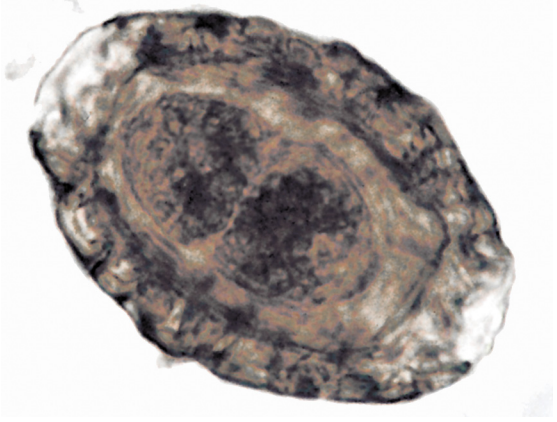


**Figura C.56.** *Dioctophyma renale*
70 µm x 45 µm

## Céstodos

**Figura C.57.** *Taenia* spp. ovum
40 µm x 30 µm

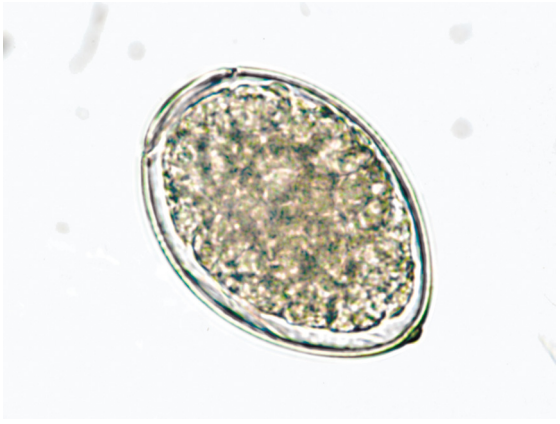


**Figura C.58.** *Diphyllobothrium latum*
65 µm x 45 µm

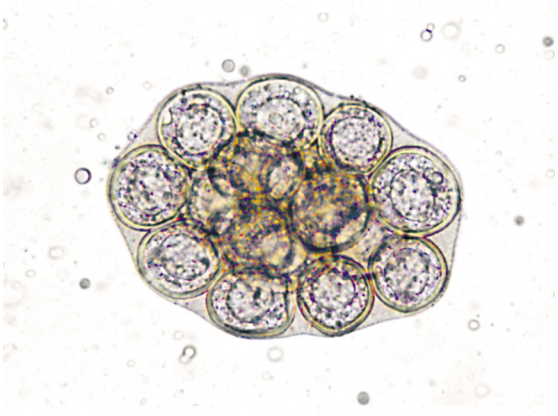


**Figura C.59.** *Dipylidum caninum* egg cluster
Each egg measures 35 µm

**Figura C.60.** *Hymenolepis nana*
45 µm x 30 µm

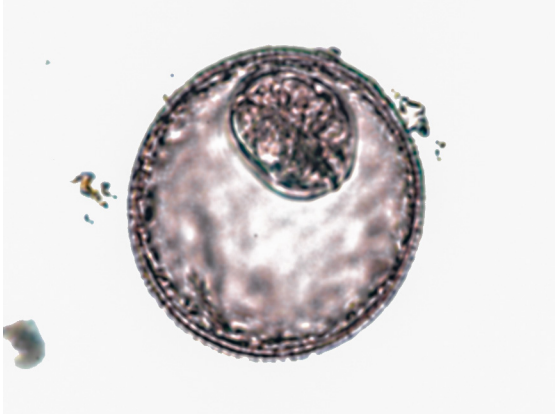


**Figura C.61.** *Hymenolepis diminuta*
75 µm x 70 µm

## Trematodos

**Figura C.62.** *Schistosoma mansoni*
160 µm x 60 µm

**Figura C.63.** *Schistosoma mansoni*
Huevos de incubación

**Figura C.64.** *Schistosoma japonicum*
85 µm x 60 µm

**Figura C.65.** *Schistosoma haematobium*
170 µm x 60 µm

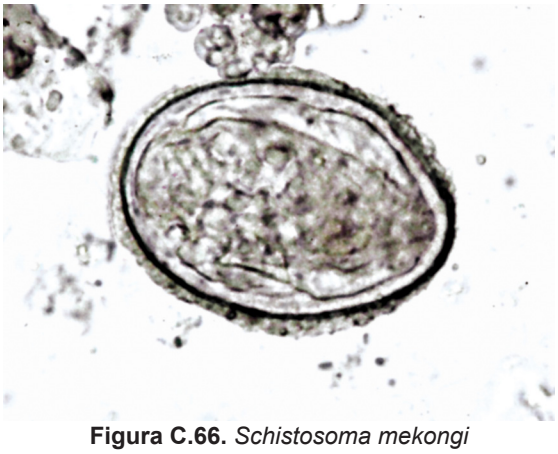


**Figura C.66.** *Schistosoma mekongi*
60 µm x 45 µm

**Figura C.67.** *Fasciolopsis buski*
135 µm x 80 µm

**Figura C.68.** *Fasciola hepatica*
140 µm x 75 µm

**Figura C.69.** *Paragonimus westermani*
110 µm x 60 µm

**Figura C.70.** *Clonorchis sinensis*
30 µm x 16 µm

**Figura C.71.** *Echinostoma ilocanum*
130 µm x 60 µm

**Figura C.72.** *Heterophyes heterophyes*
20 µm x 15 µm

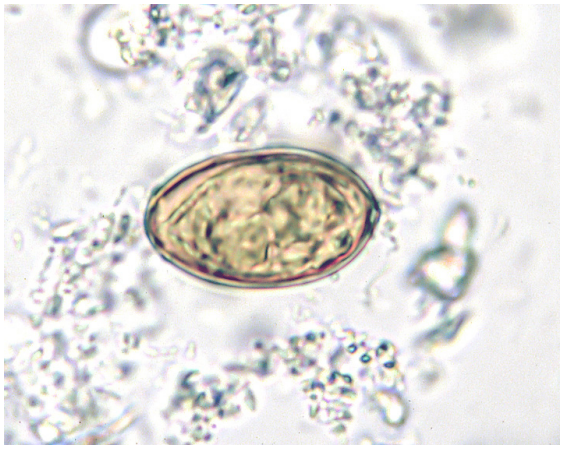


**Figura C.73.** *Metagonimus yokogawai*
30 µm x 15 µm

# Varios

**Figura C.74.** *Macrocanthorynchus hirudinaceus*
60 µm x 20 µm

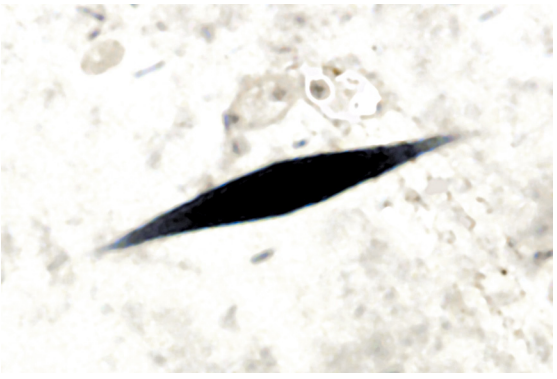


**Figura C.75.** Charcot-Leyden crystal
10 µm x 2 µm

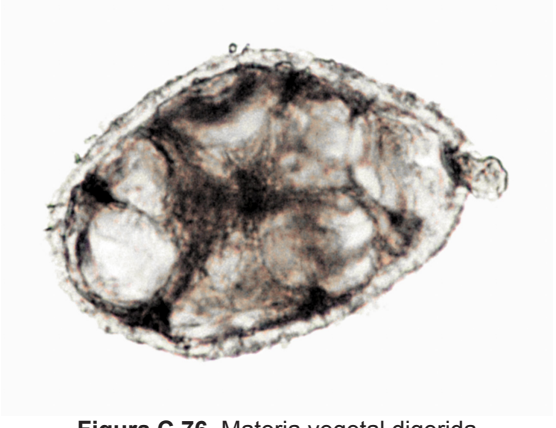


**Figura C.76.** Materia vegetal digerida
(Artefacto)

**Figura C.77.** Fibra vegetal
(Artefacto)

**Figura C.78.** Grano de polen
(Artefacto)

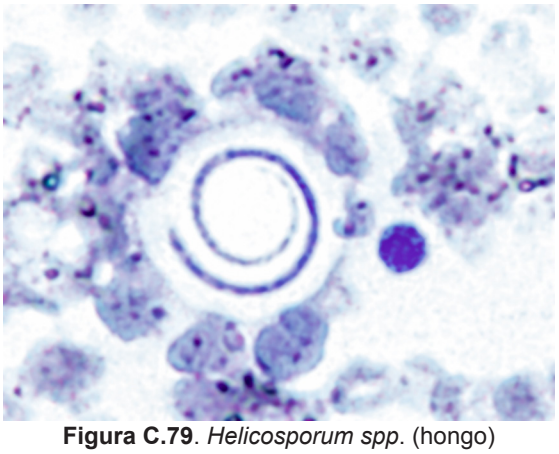
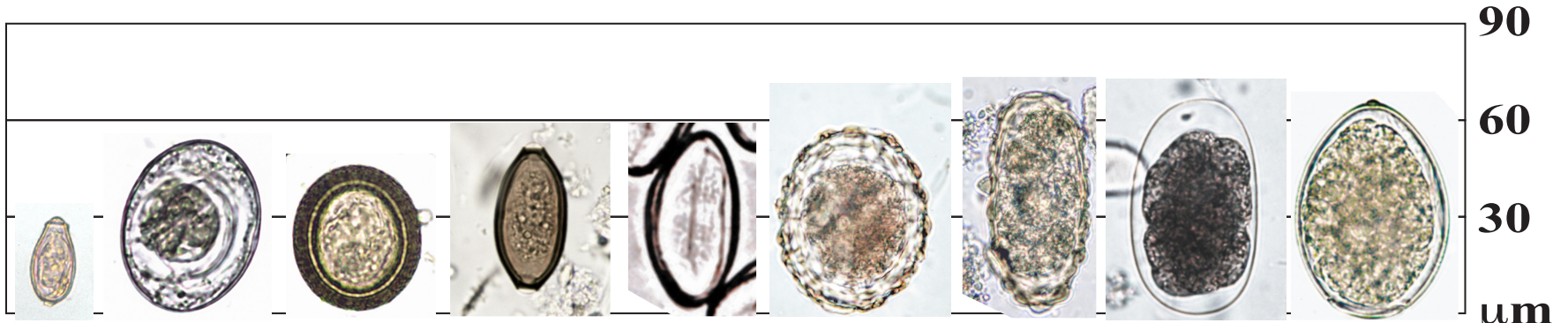


**Figura C.79**. *Helicosporum spp*. (hongo)
(Artefacto)

Parasites Without Borders (Parásitos Sin Fronteras ) se fundó como una respuesta directa a la pregunta: ¿Qué puedo hacer para ayudar a eliminar el sufrimiento humano debido a infecciones parasitarias? Una respuesta es llevar a los puntos fuertes. Para nosotros la elección fue fácil; Más y mejor educación para todos aquellos que estén en condiciones de aplicar el conocimiento médico directamente a las poblaciones que más necesitan soluciones para aliviar la carga de las enfermedades parasitarias. Los tres hemos tenido una vida de experiencia en la enseñanza de enfermedades parasitarias a los estudiantes de medicina, tanto dentro de los Estados Unidos como en el extranjero. La declaración de misión es clara; Queremos ayudar a traer la información médica y biológica básica más reciente relacionada con enfermedades causadas por parásitos eucariotas a todo médico practicante y estudiante de medicina dentro de los Estados Unidos. El altruismo entre los médicos estadounidenses formados médicamente es leyenda y goza de una rica historia de interacciones en los trópicos alrededor del mundo. El principal problema es que, mientras muchos médicos estadounidenses ofrecen sus servicios en el mundo menos desarrollado, encuentran entonces entidades infecciosas de las que nunca antes habían oído hablar. Queremos abordar esta omisión flagrante en su educación, proporcionándoles un libro de texto completo sobre el tema de las enfermedades parasitarias y su gestión.

http://www.parasiteswithoutborders.com




*Clonorchis sinensis*
30 µm x 16 µm

*Hymenolepis nana*
45 µm x 30 µm

*Taenia* spp.
ovum
40 µm x 30 µm

*Trichuris trichiura*
50 µm x 20 µm

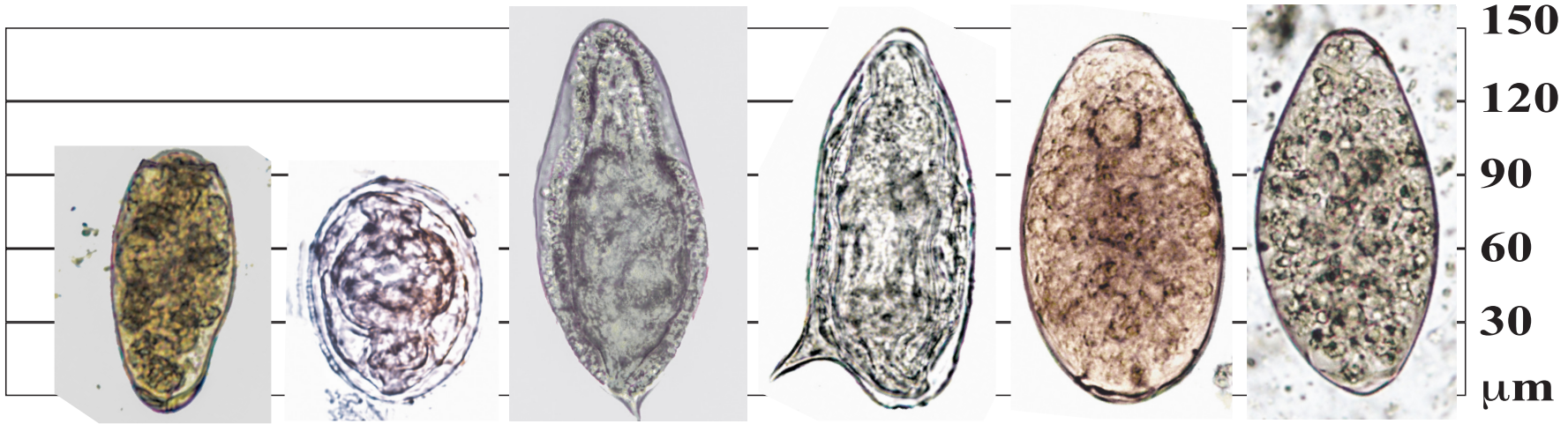
*Enterobius vermicularis*
55 µm x 25 µm

*Ascaris lumbricoides*
(fertilizado
60 µm x 35 µm

*Ascaris lumbricoides*
(no fecundada)
Tamaño variable
70 µm x 30 µm

Huevo de una anquilostoma
70 µm x 40 µm

*Diphyllobothrium latum*
65 µm x 45 µm




*Paragonimus westermani*
110 µm x 60 µm

*Schistosoma japonicum*
85 µm x 60 µm

*Schistosoma haematobium*
170 µm x 60 µm

*Schistosoma mansoni*
160 µm x 60 µm

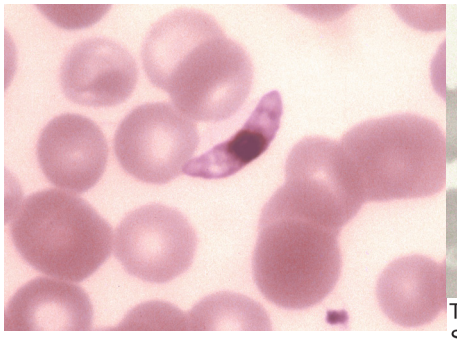
*Fasciola hepatica*
140 µm x 75 µm

*Fasciolopsis buski*
135 µm x 80 µm

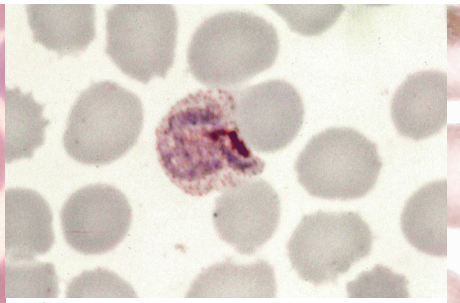
*Wuchereria bancrofti* microfilaria
260 µm x 9 µm

*Wuchereria bancrofti* microfilaria. Observe la envoltura y los núcleos, que no se extienden hasta el extremo de la cola

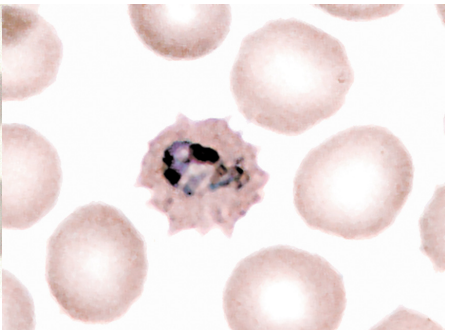
*Loa loa* microfilaria. Observe la vaina y los núcleos, que se extienden hasta el extremo de la cola



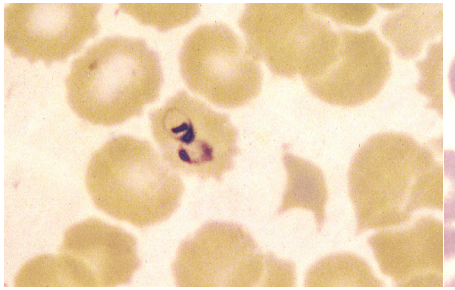
Gametocito del *Plasmodium falciparum*



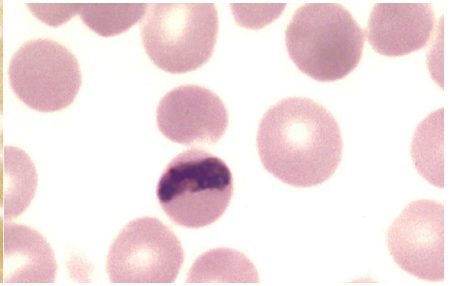
Trofozoíto de *P. vivax*. Nótese los puntos de Schüffner en el parásito, y los glóbulos rojos circundantes que son más pequeños que el infectado.



Trofozoíto de *P. ovale*. Observe el aspecto "arrugado" de la célula roja infectada. Cortesía de M. Guelte.

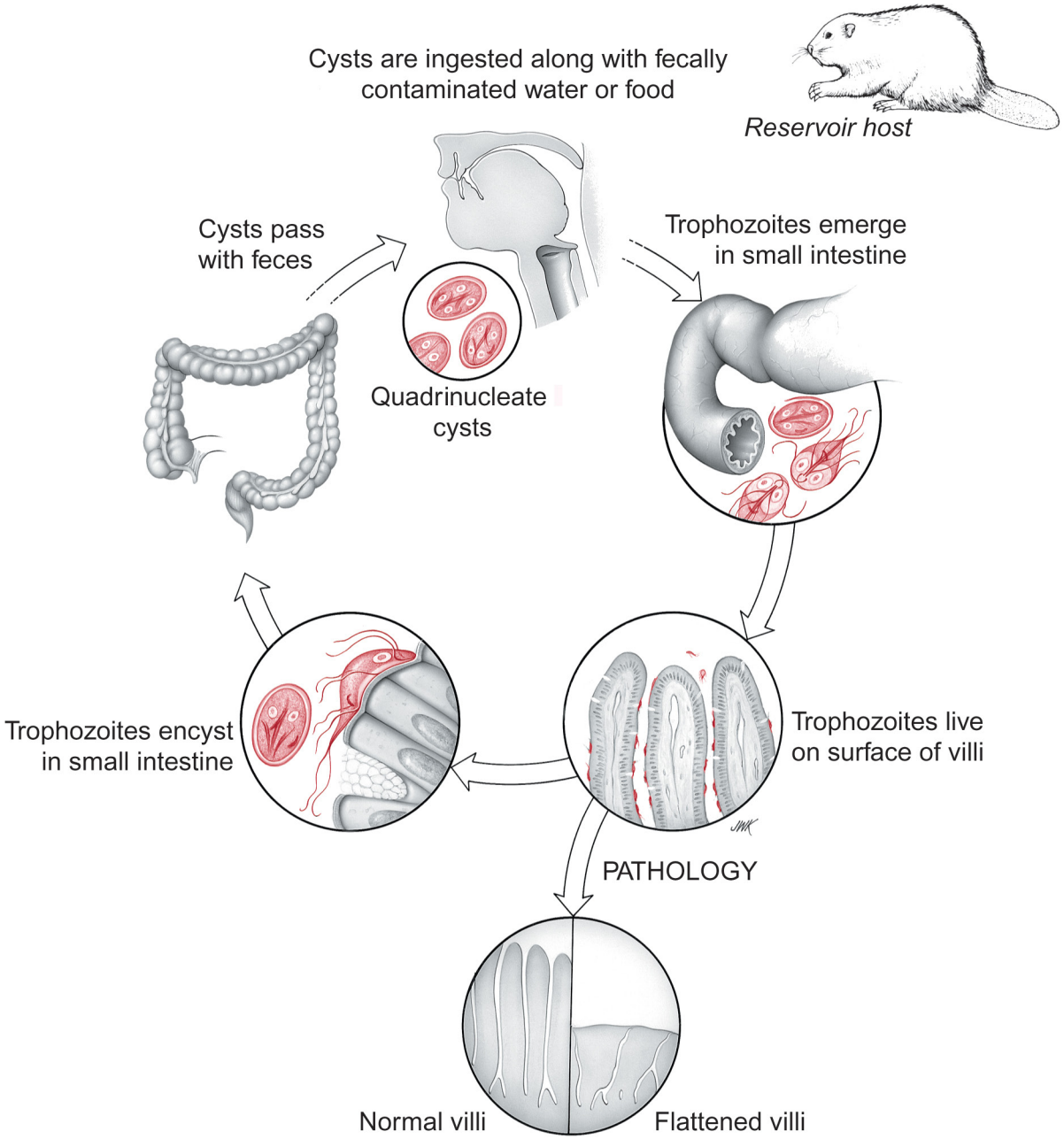


Etapa del anillo de sello de *Plasmodium spp.*



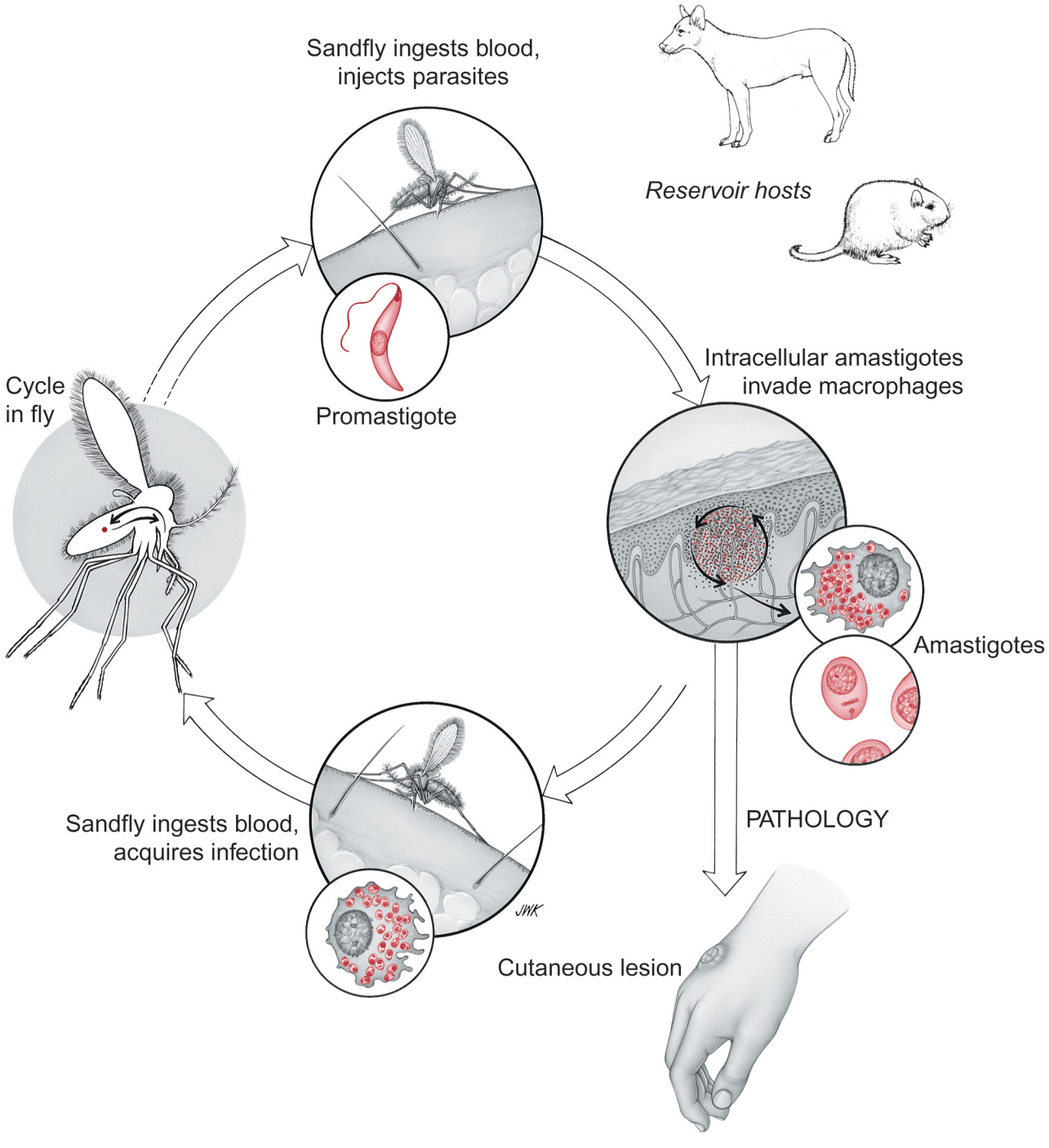
*Plasmodium malariae* trofozoito.

# *Giardia lamblia*

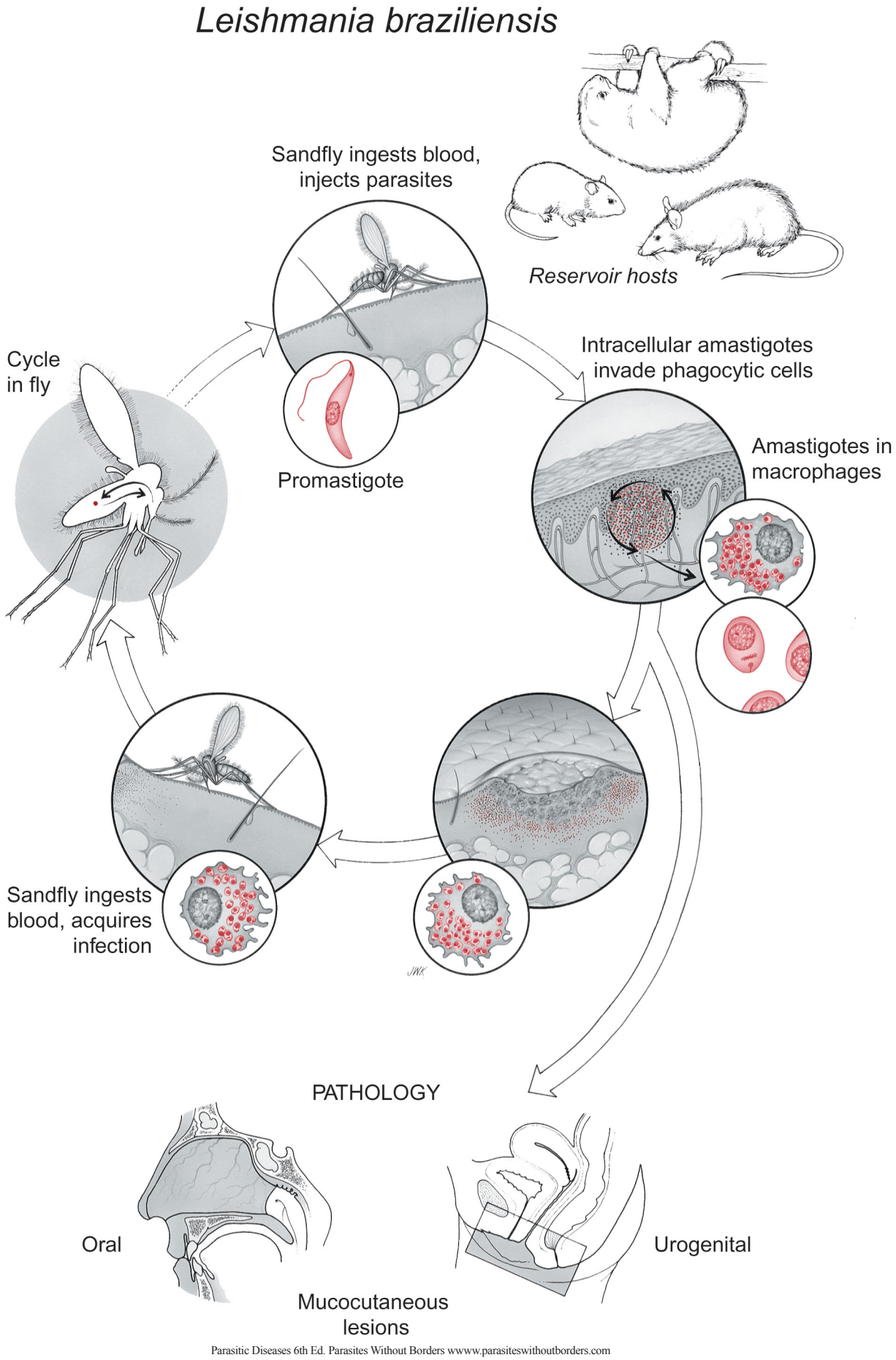



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

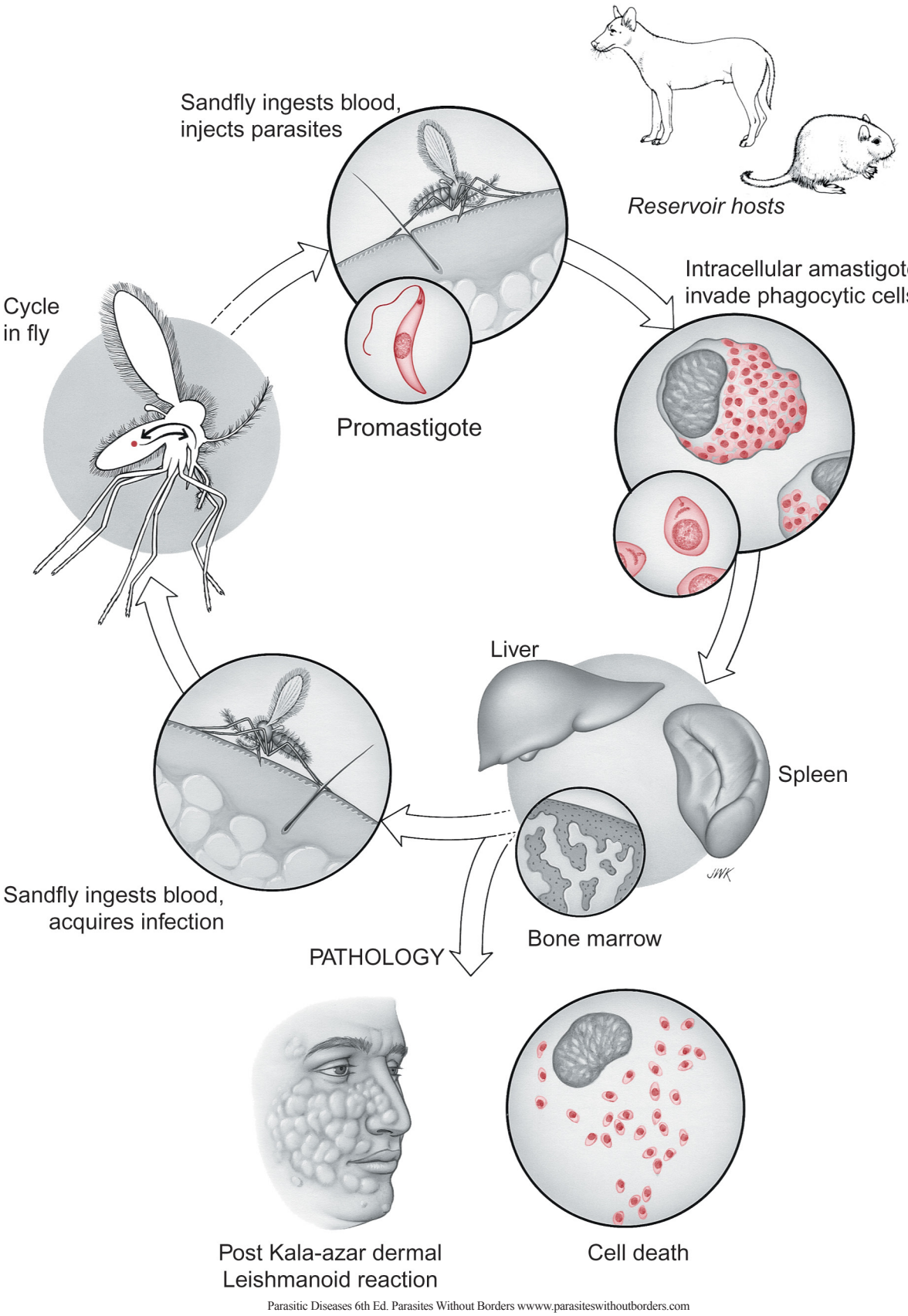
# *Leishmania tropica*



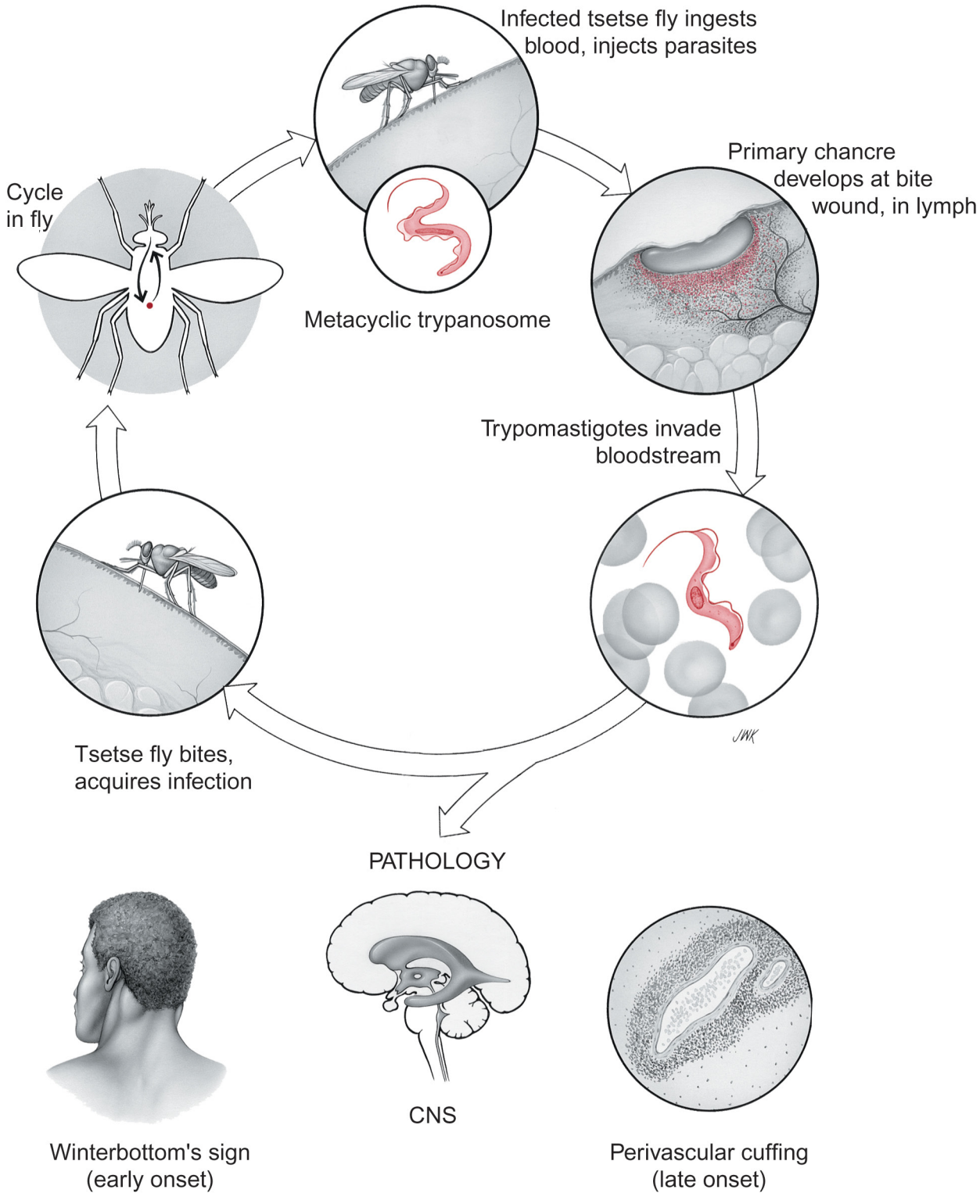

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com


Leishmania braziliensis
Reservoir hosts
Sandfly ingests blood, injects parasites
Promastigote
Cycle in fly
Intracellular amastigotes invade phagocytic cells
Amastigotes in macrophages
Sandfly ingests blood, acquires infection
PATHOLOGY
Oral
Urogenital
Mucocutaneous lesions

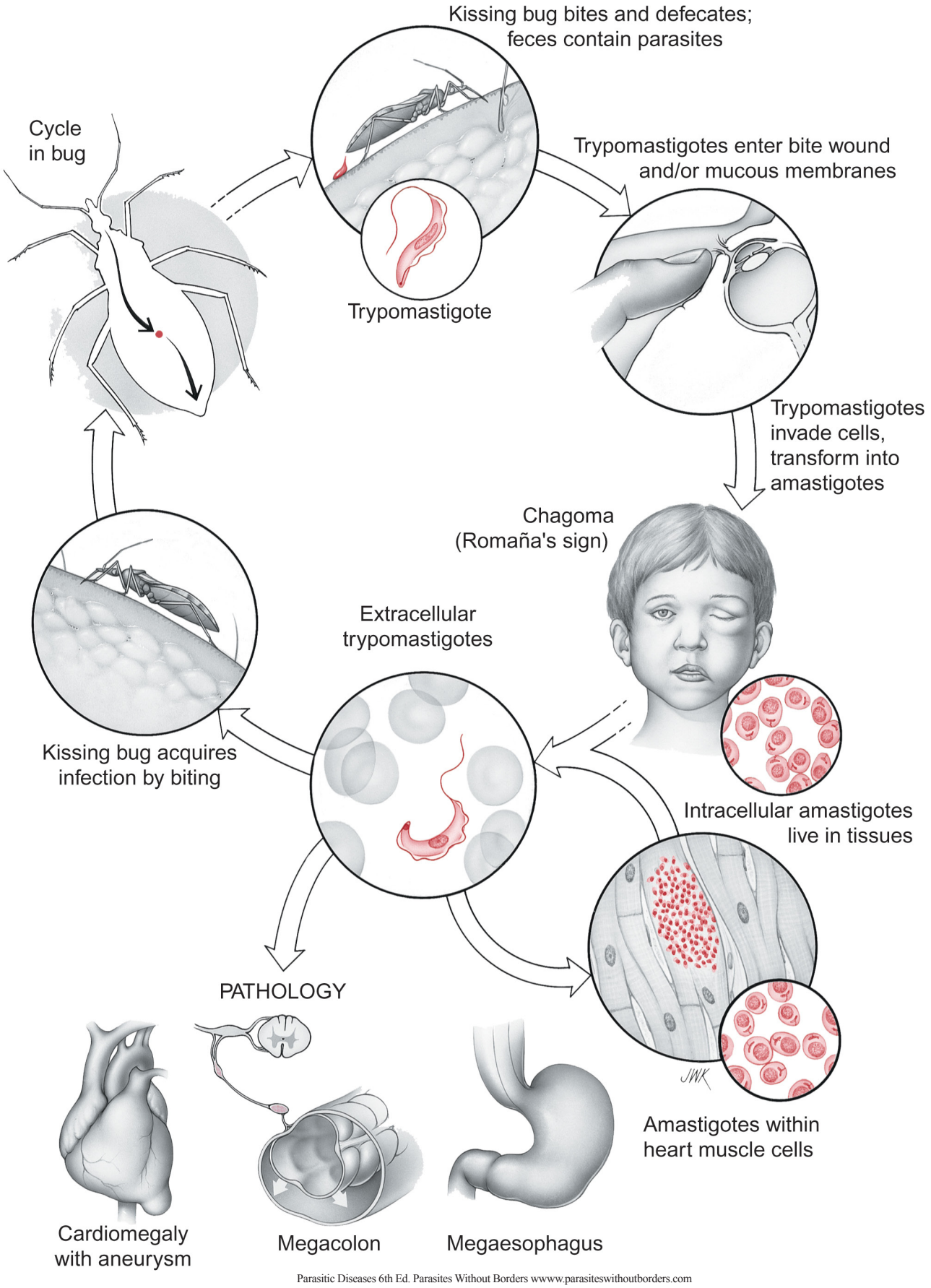
# *Leishmania donovani*



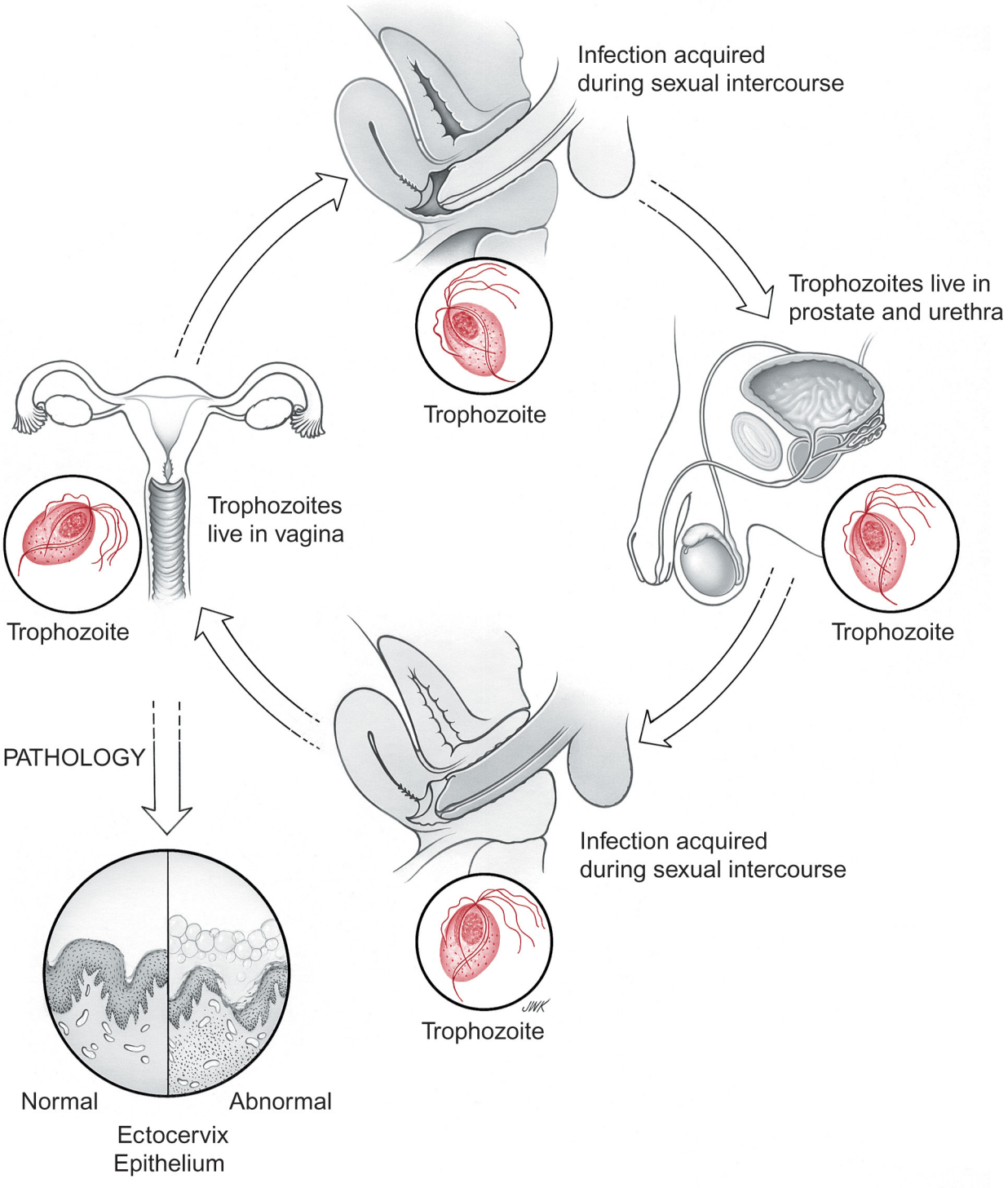
# *Trypanosoma brucei gambiense and T. b. rhodesiense*



# *Trypanosoma cruzi*

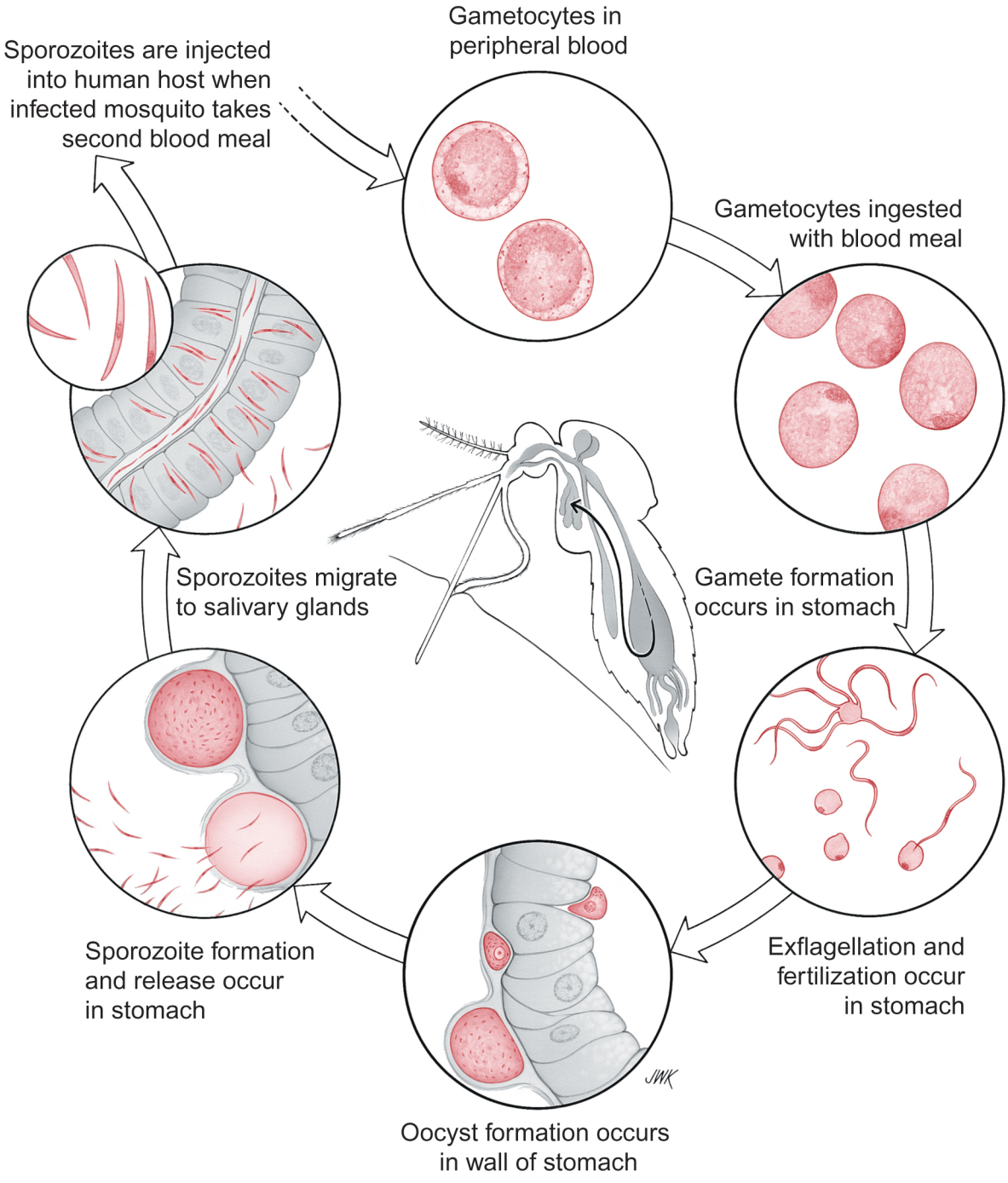


# *Trichomonas vaginalis*



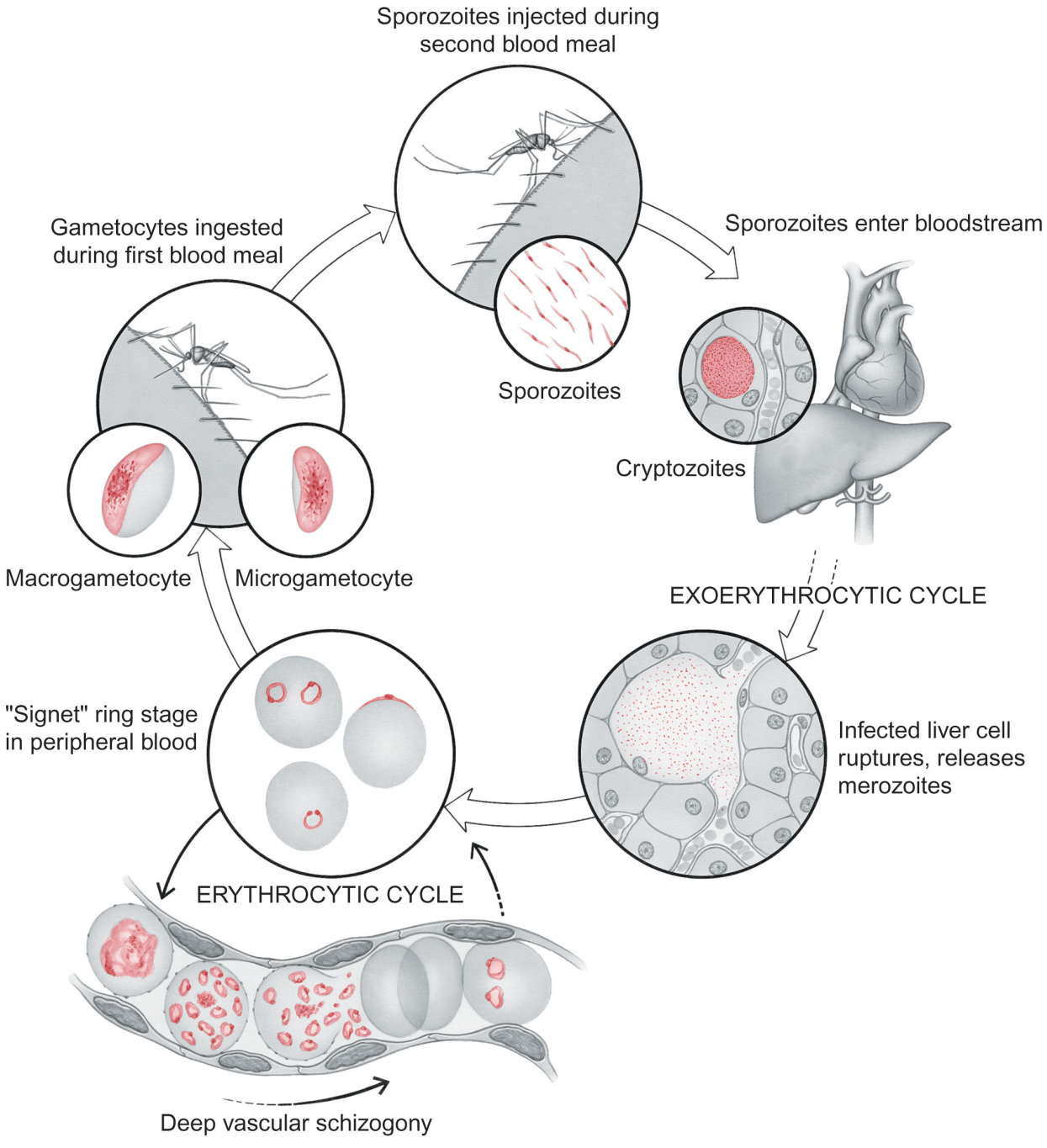

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Mosquito Cycle (Sporogony)*



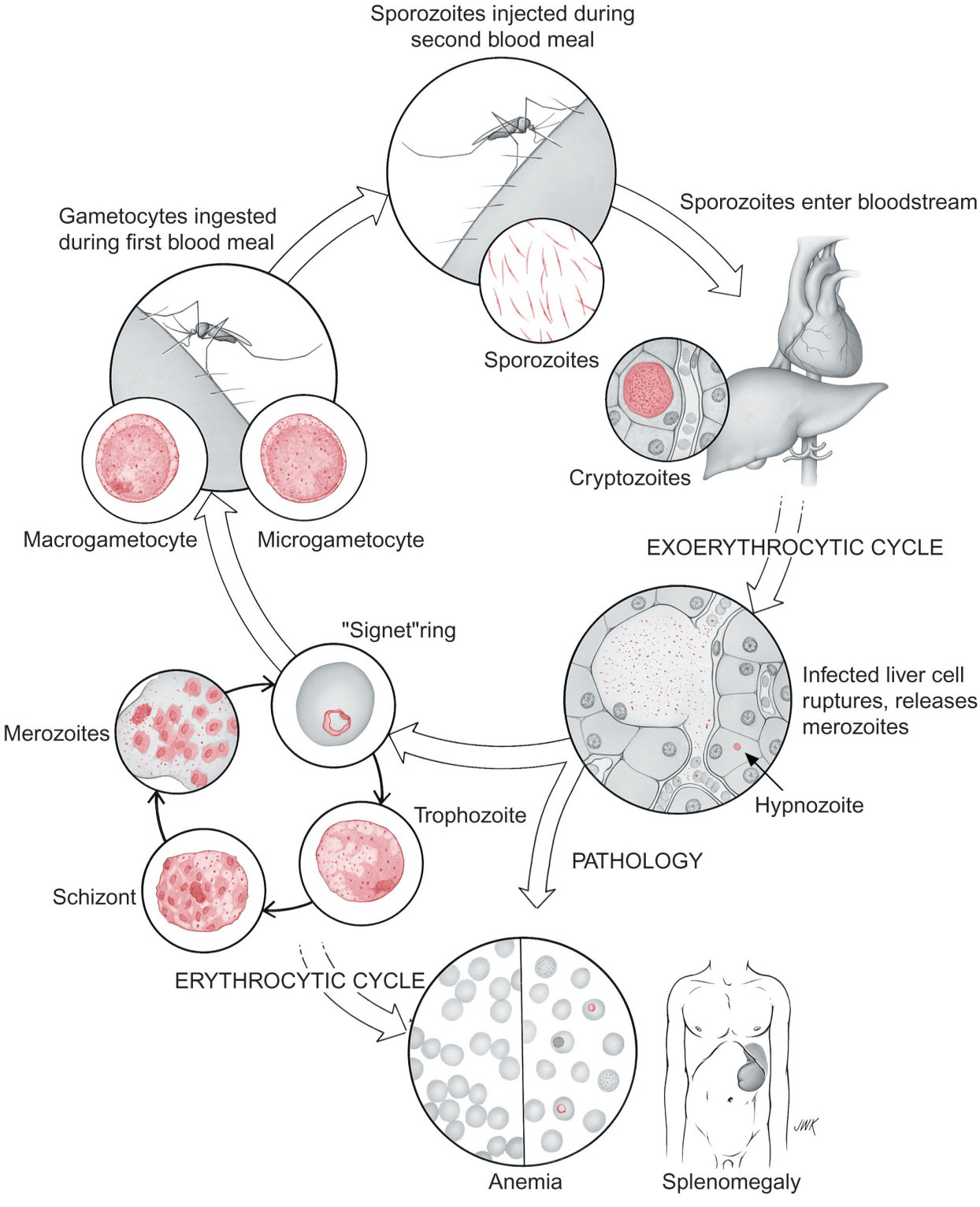

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Plasmodium falciparum*



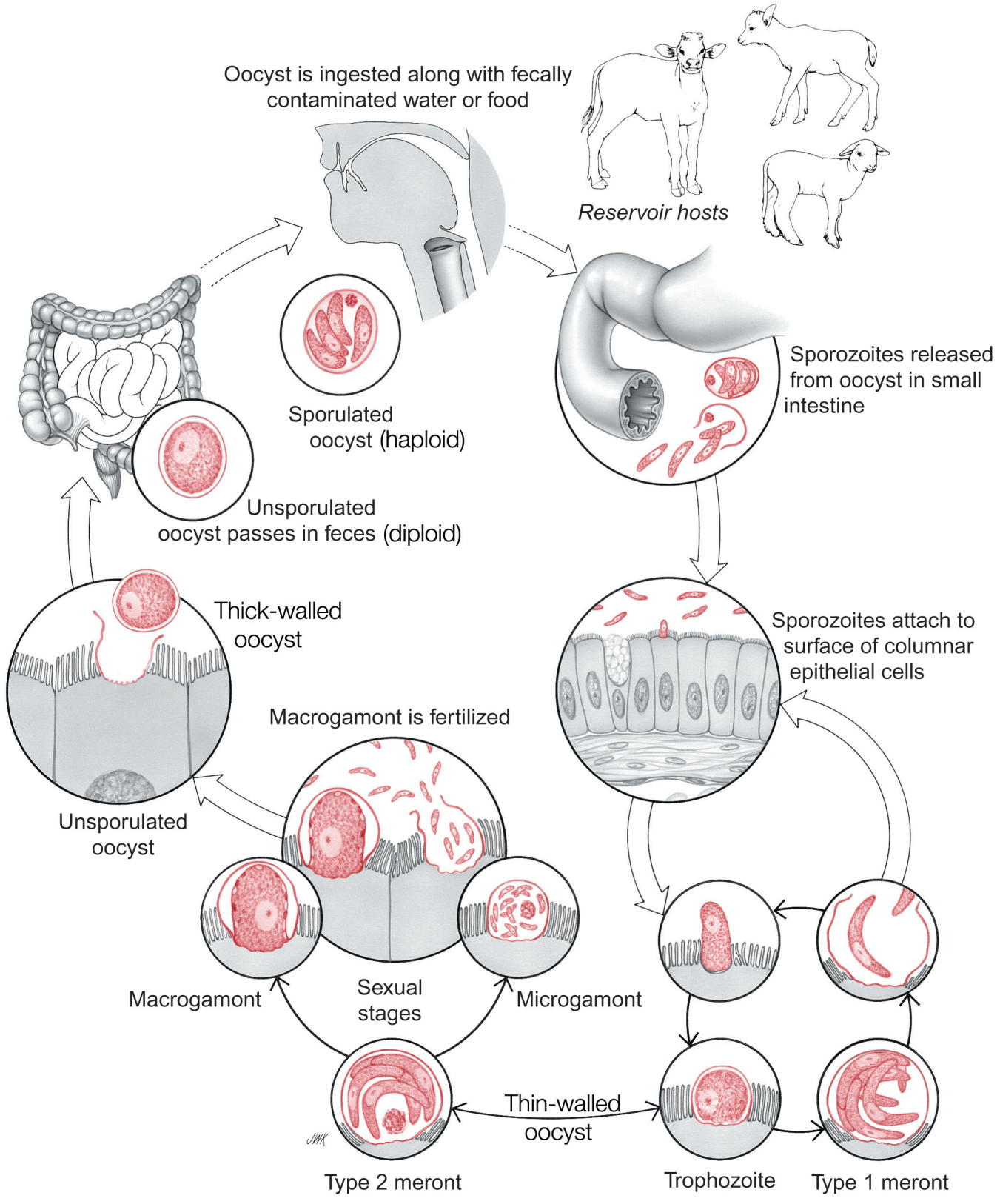

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Plasmodium vivax*

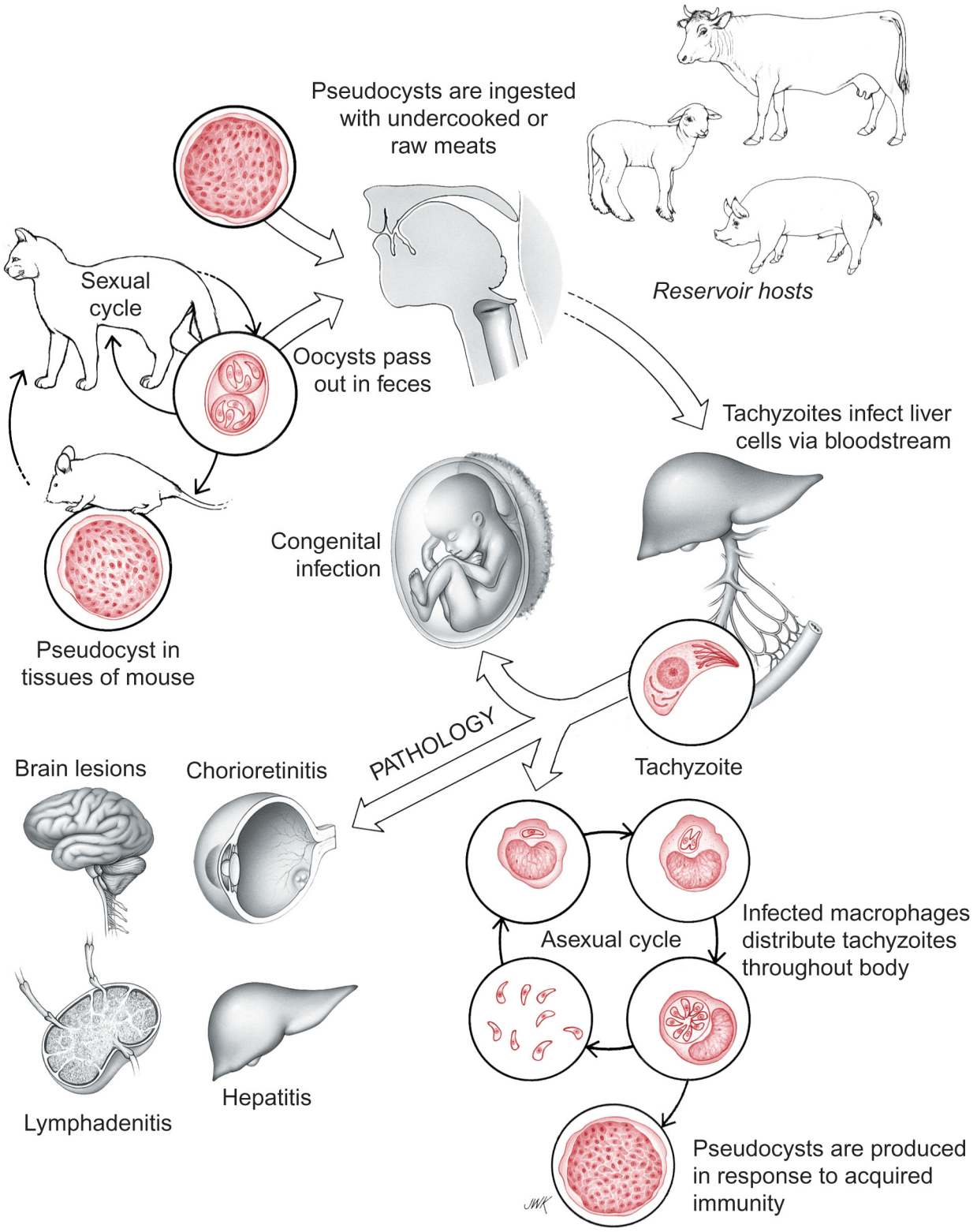



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

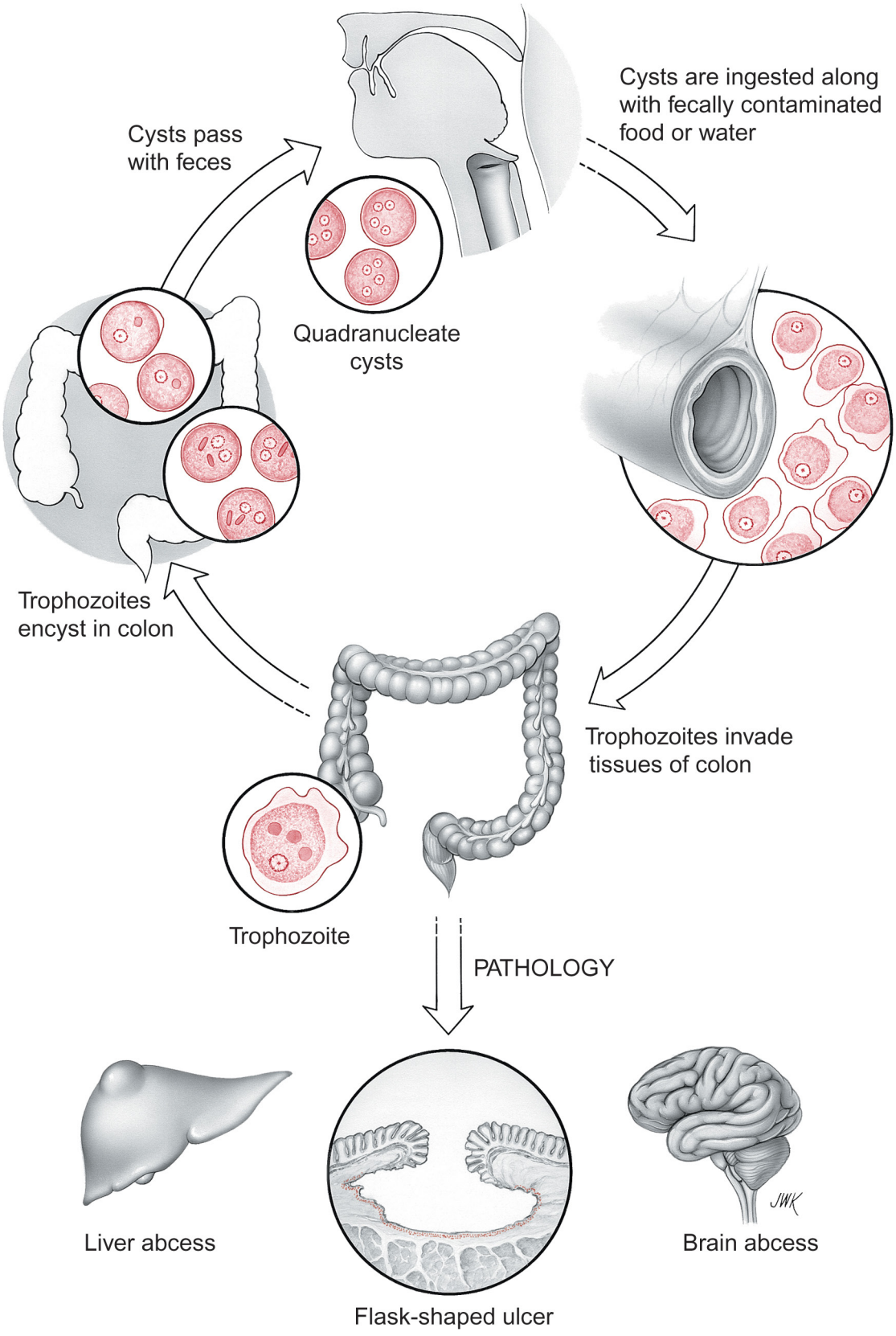
# *Cryptosporidium parvum*

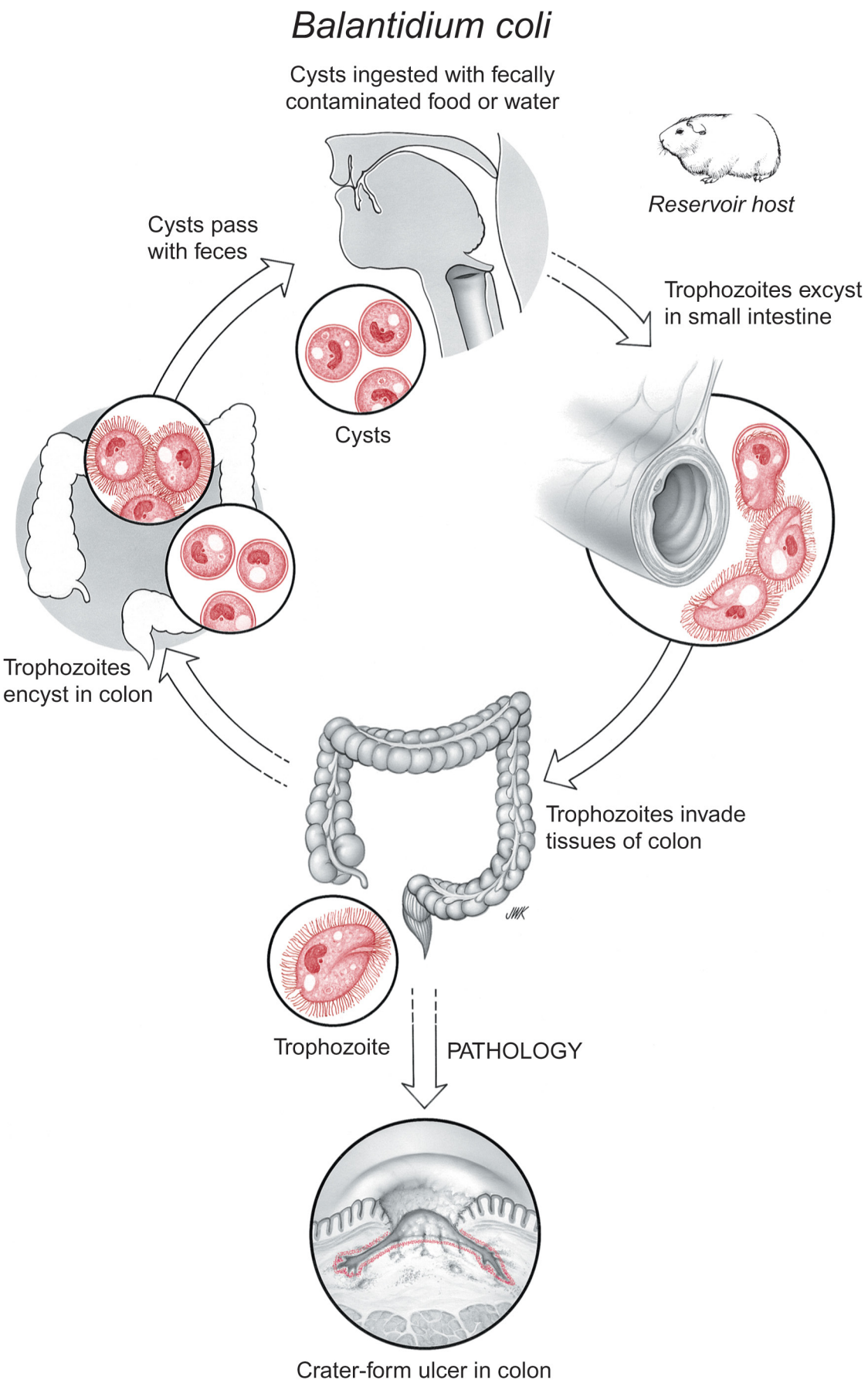


# *Toxoplasma gondii*

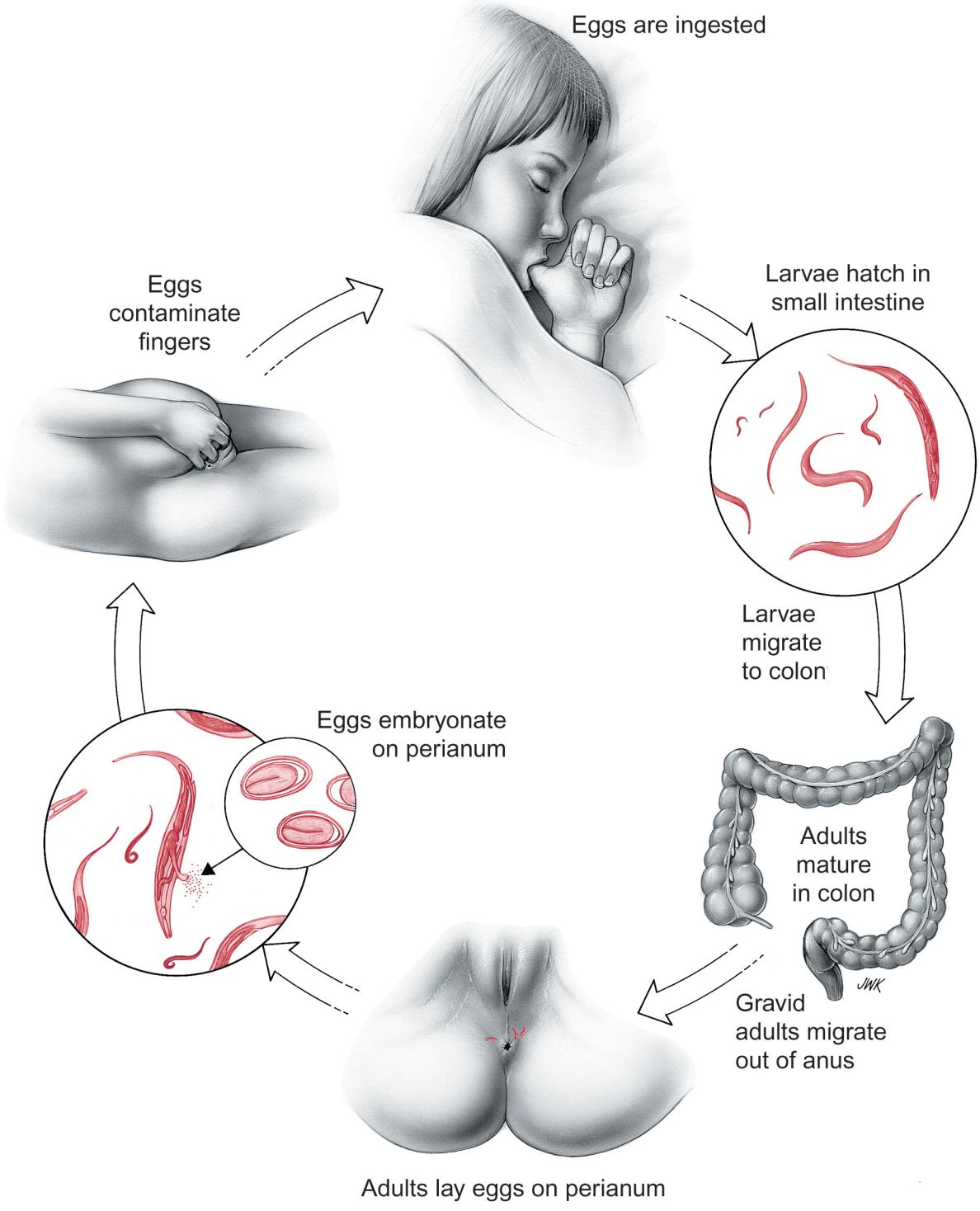


# *Entamoeba histolytica*



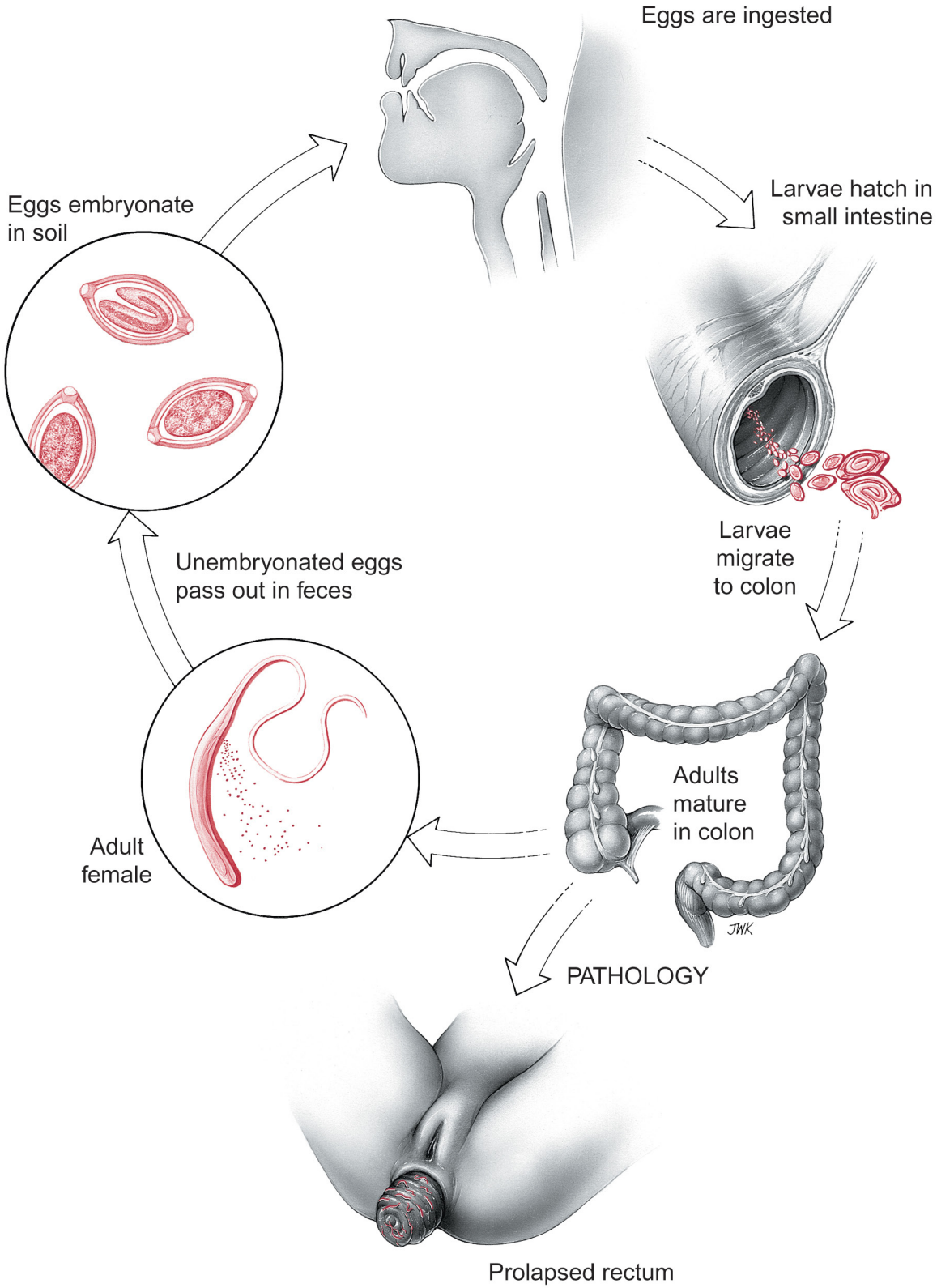

Balantidium coli
Cysts ingested with fecally contaminated food or water
Reservoir host
Cysts pass with feces
Trophozoites excyst in small intestine
Cysts
Trophozoites encyst in colon
Trophozoites invade tissues of colon
Trophozoite
PATHOLOGY
Crater-form ulcer in colon

# *Enterobius vermicularis*



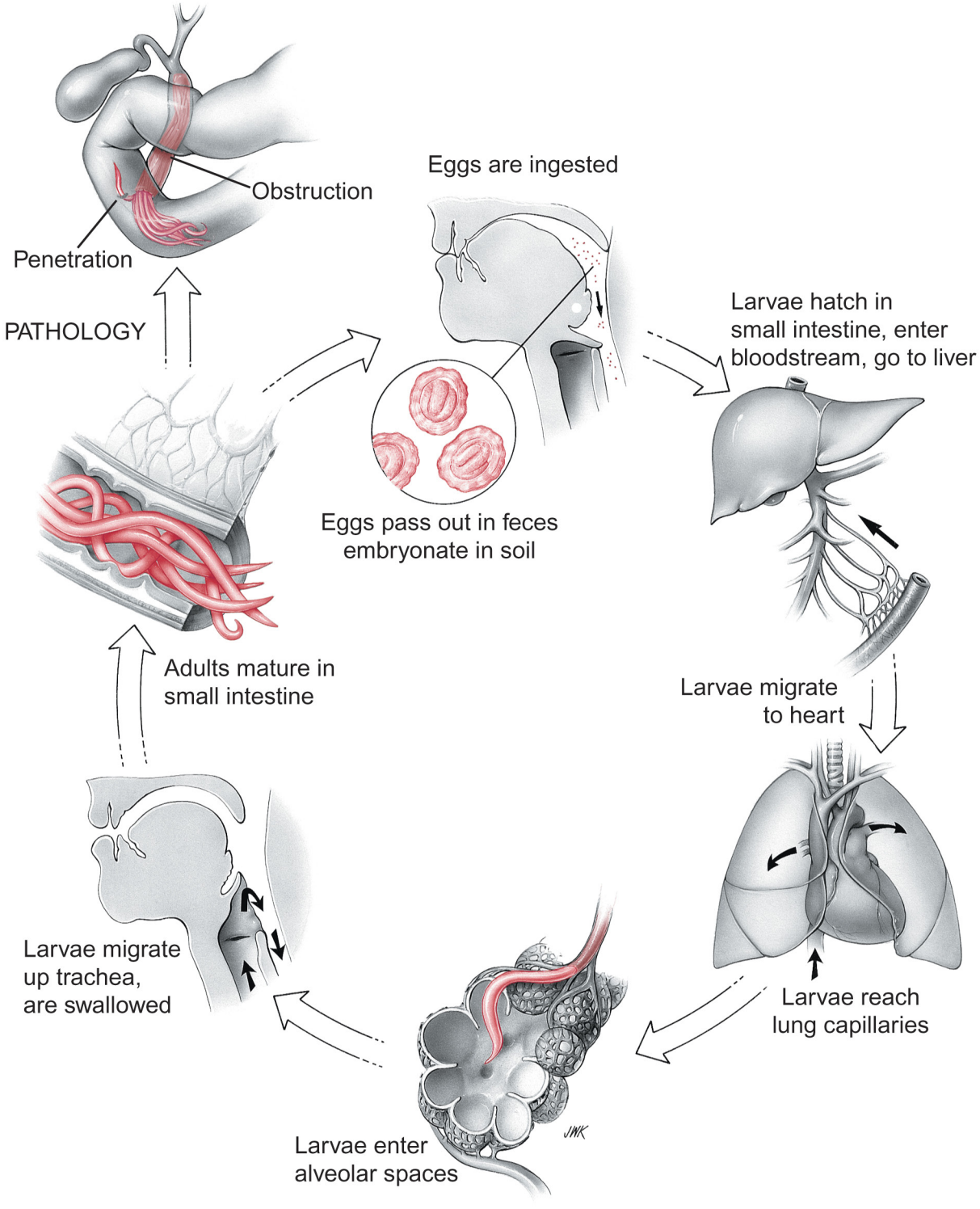

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

# *Trichuris trichiura*

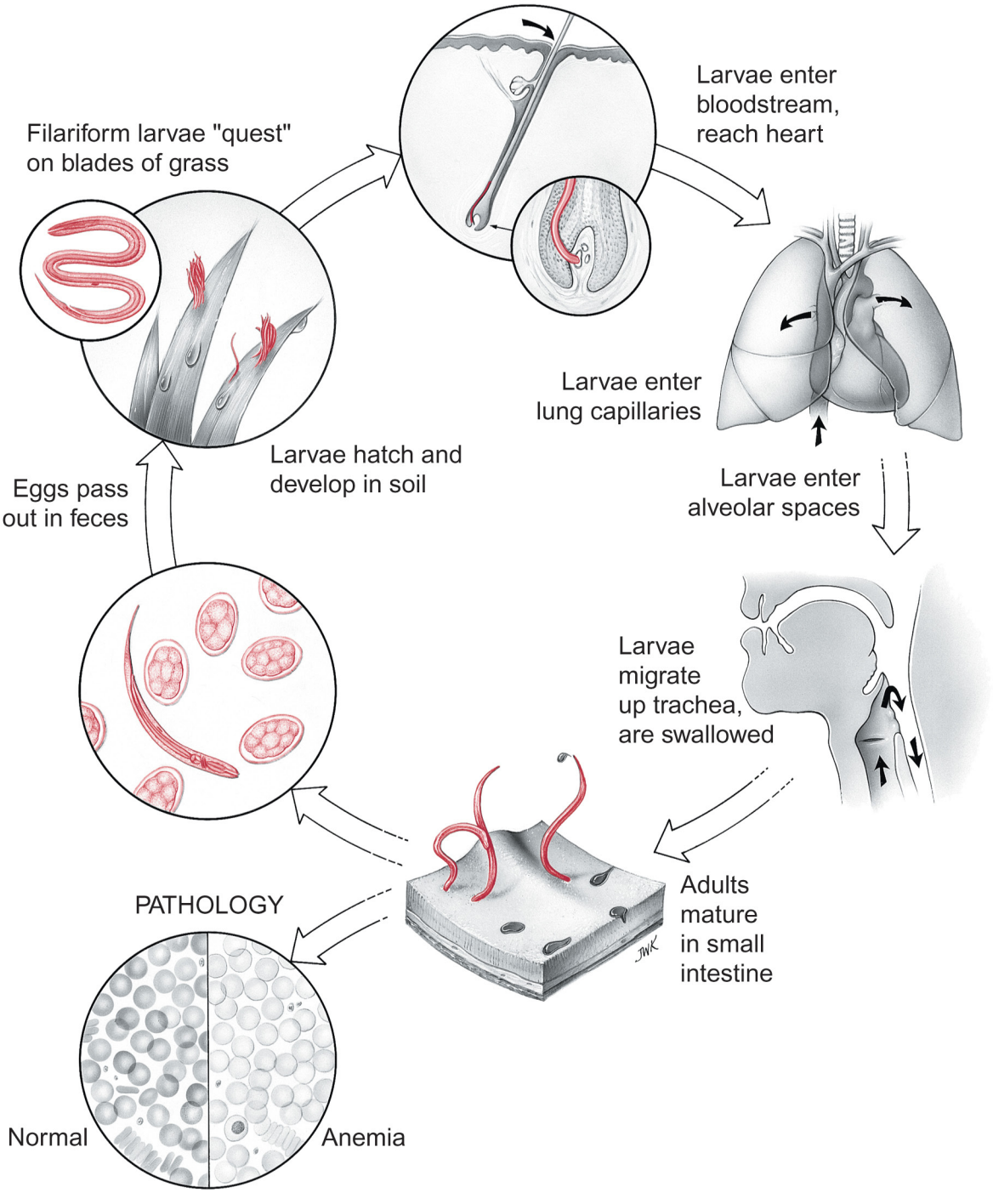



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Ascaris lumbricoides*

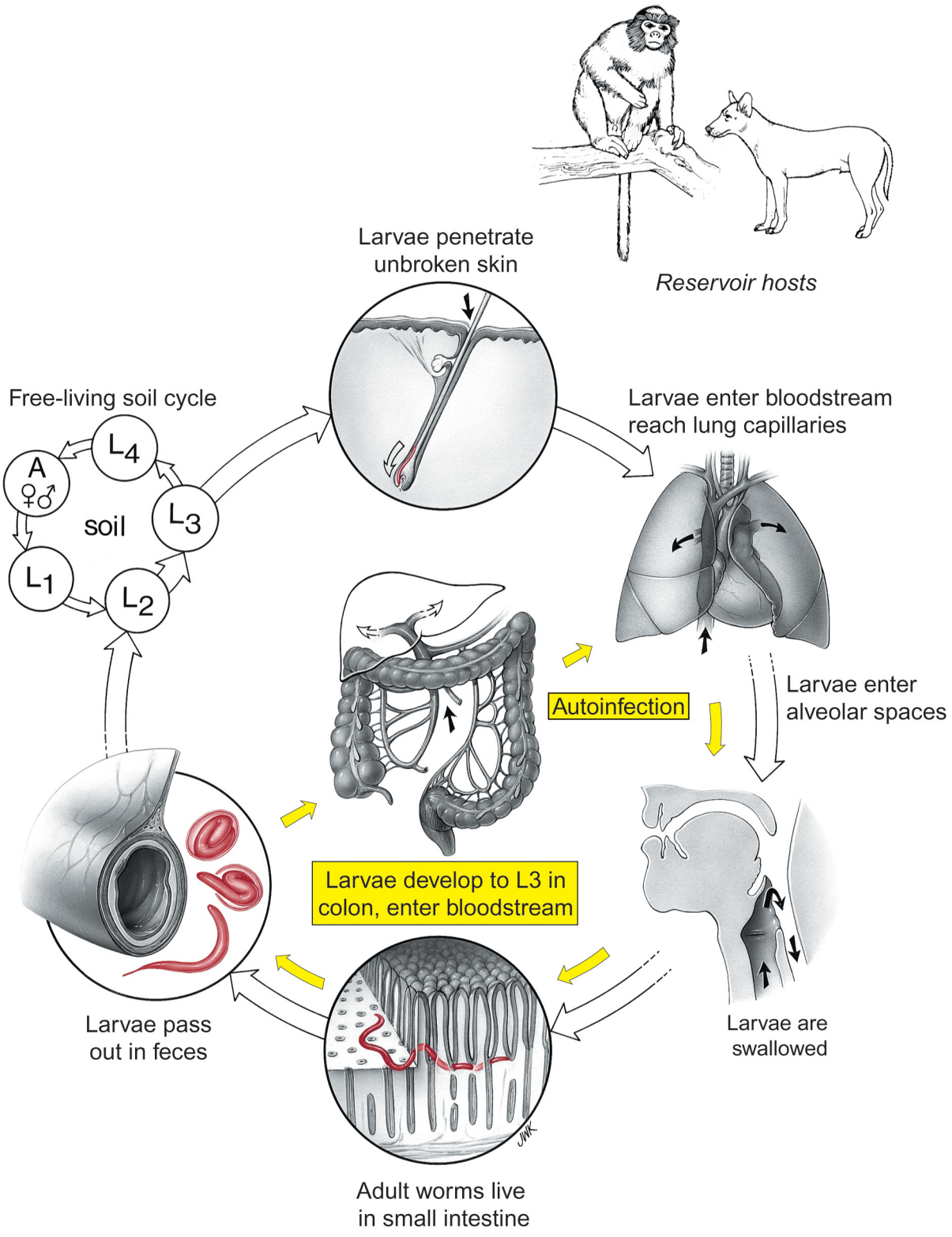


# *Necator americanus*

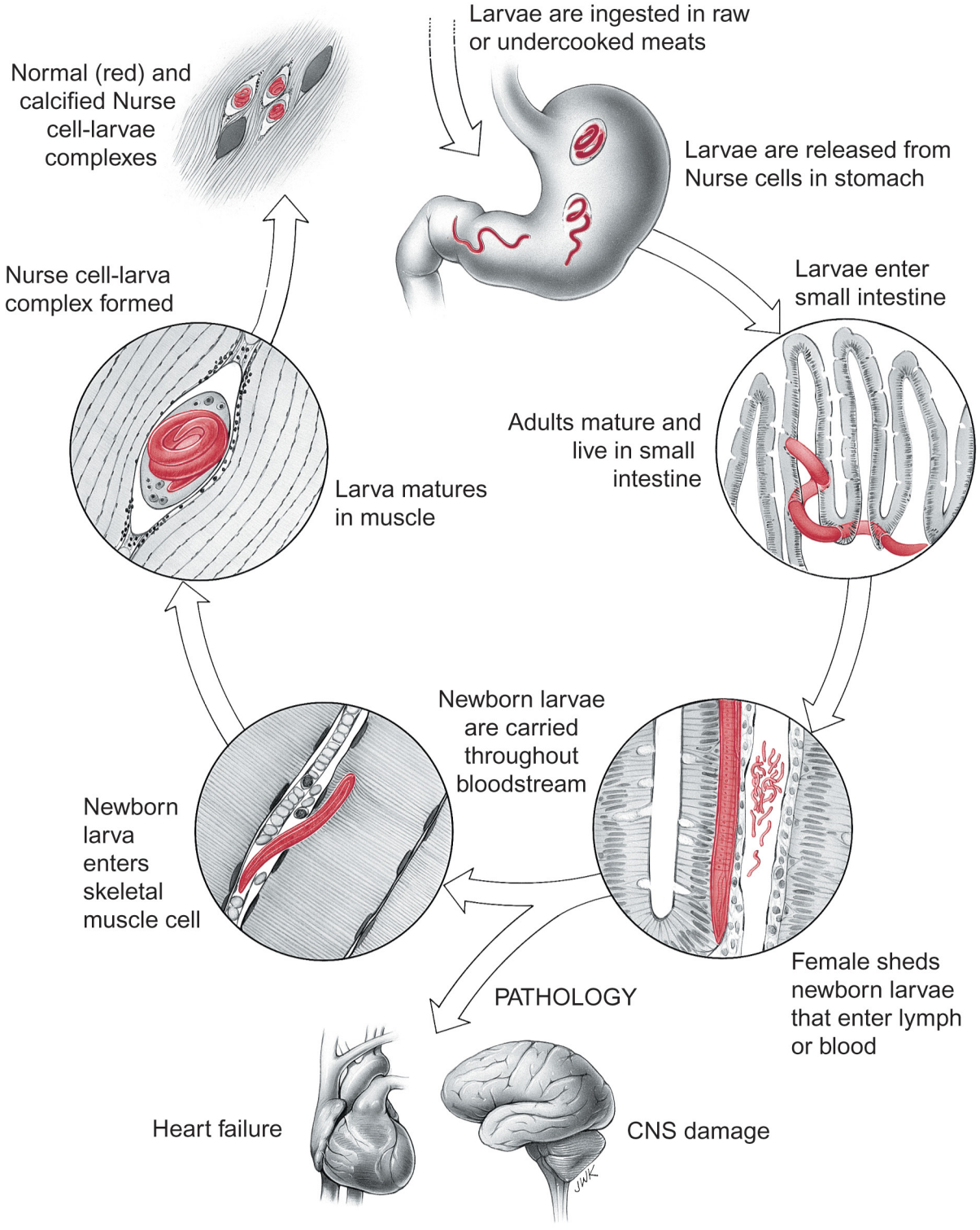



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Strongyloides stercoralis*

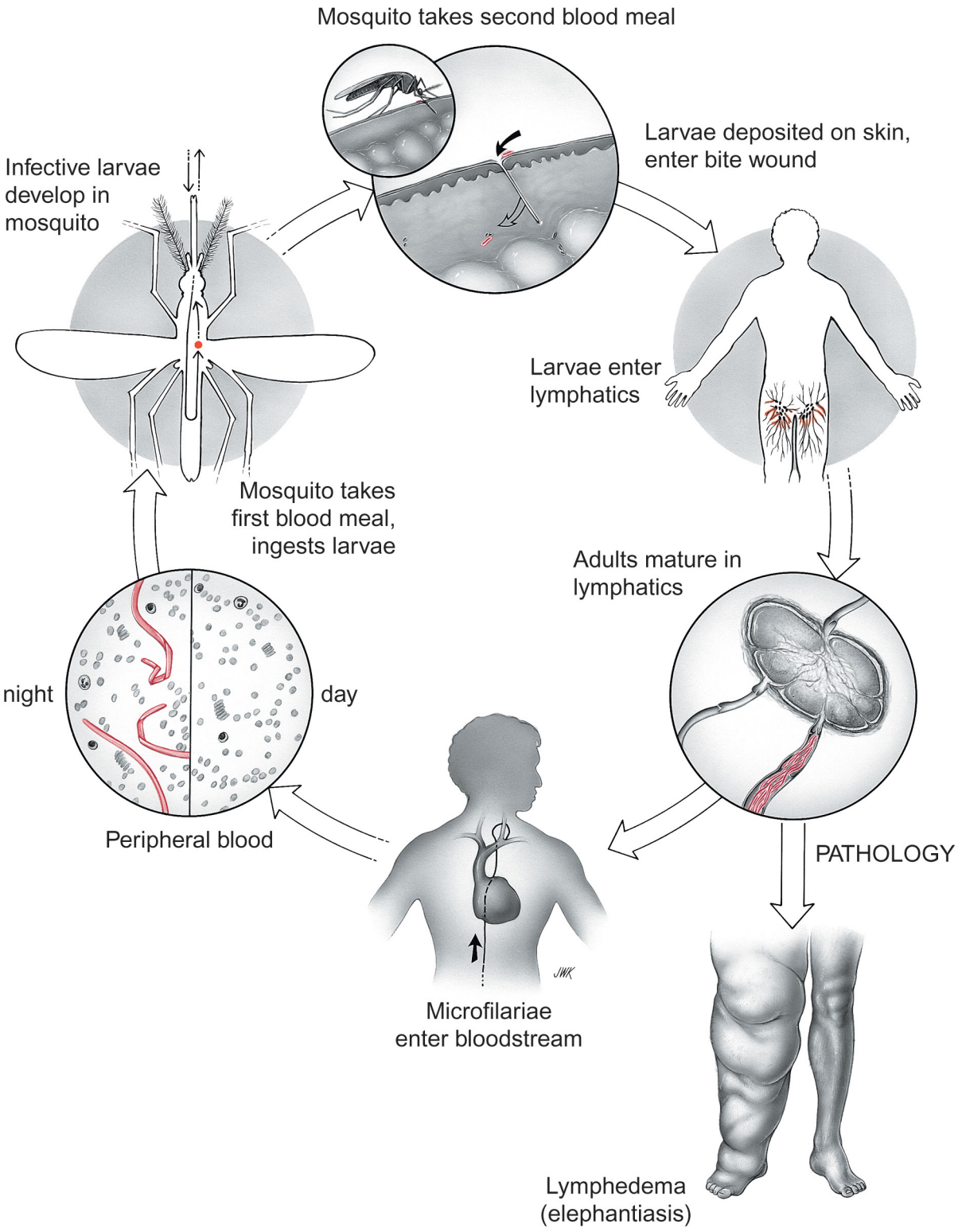


# *Trichinella spiralis*



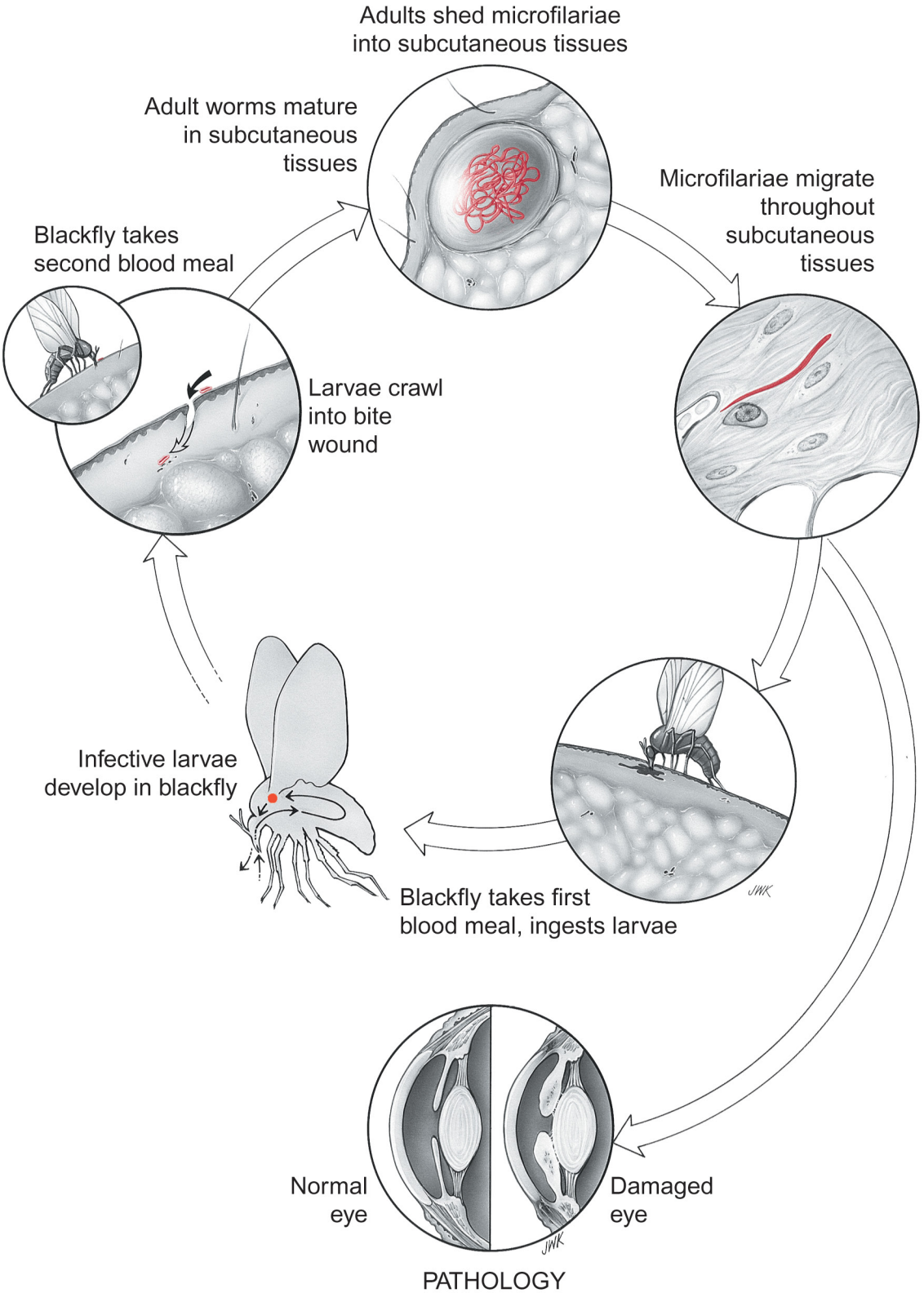

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

# *Wuchereria bancrofti*



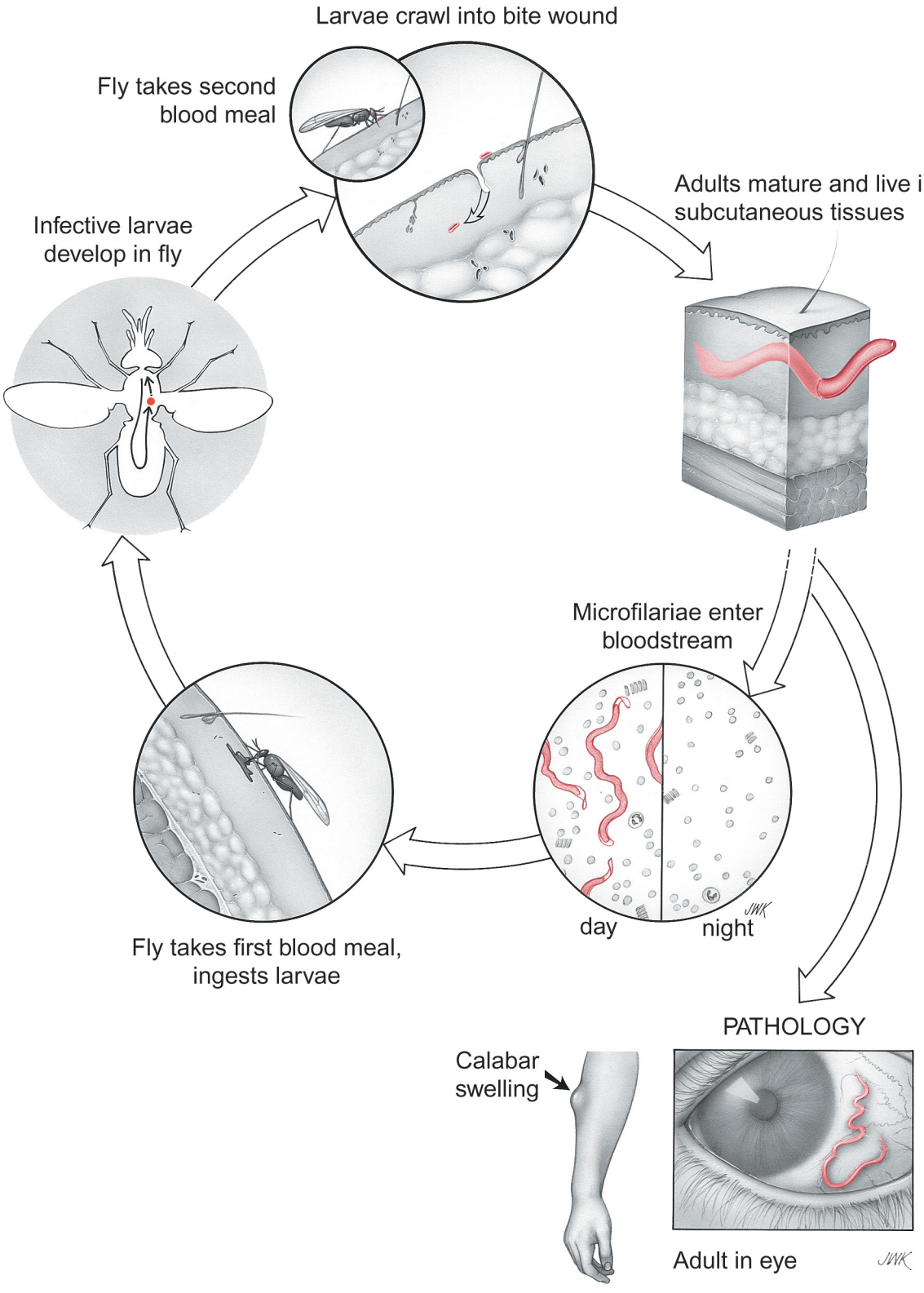

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

# *Onchocerca volvulus*



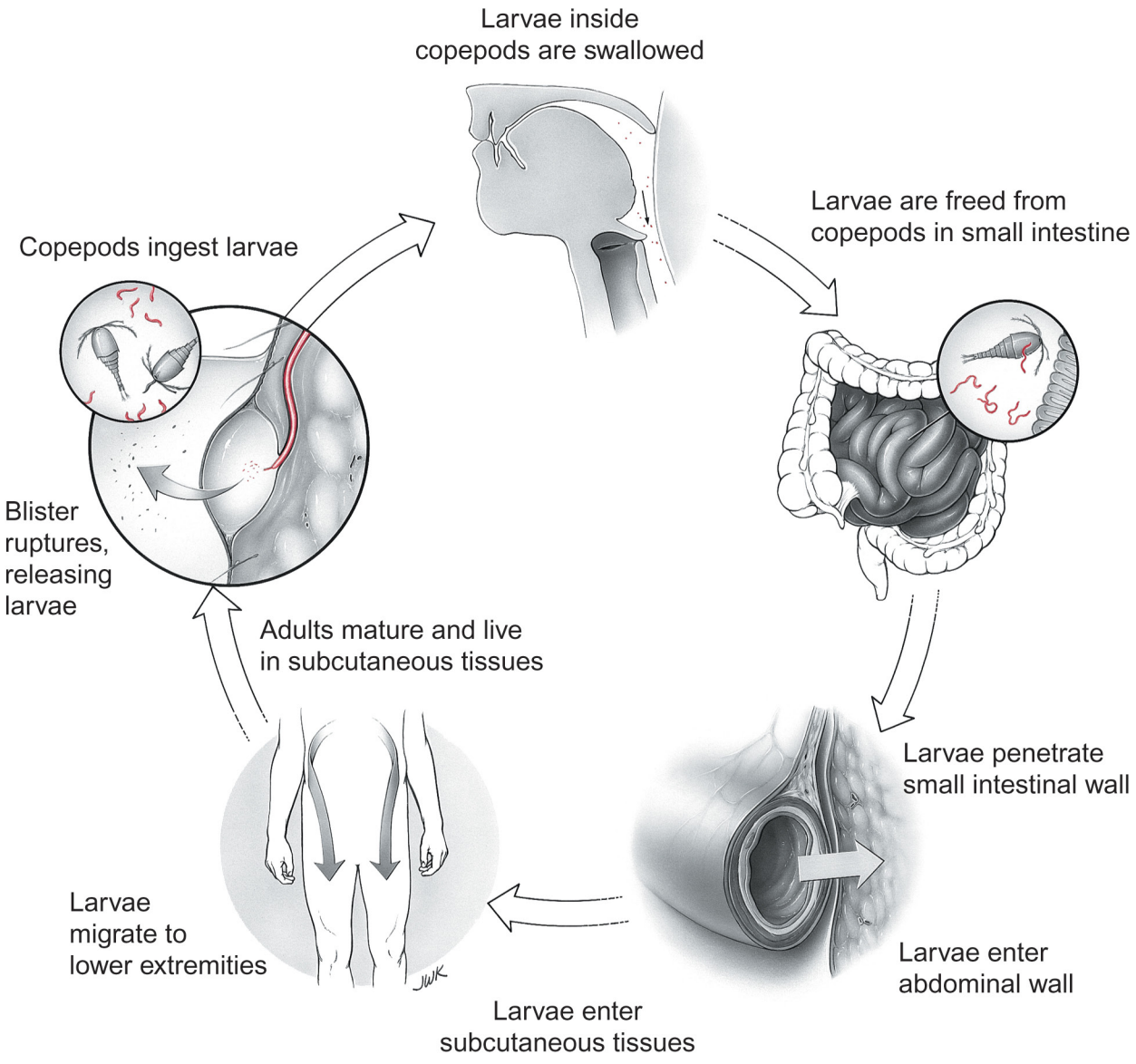

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Loa loa*



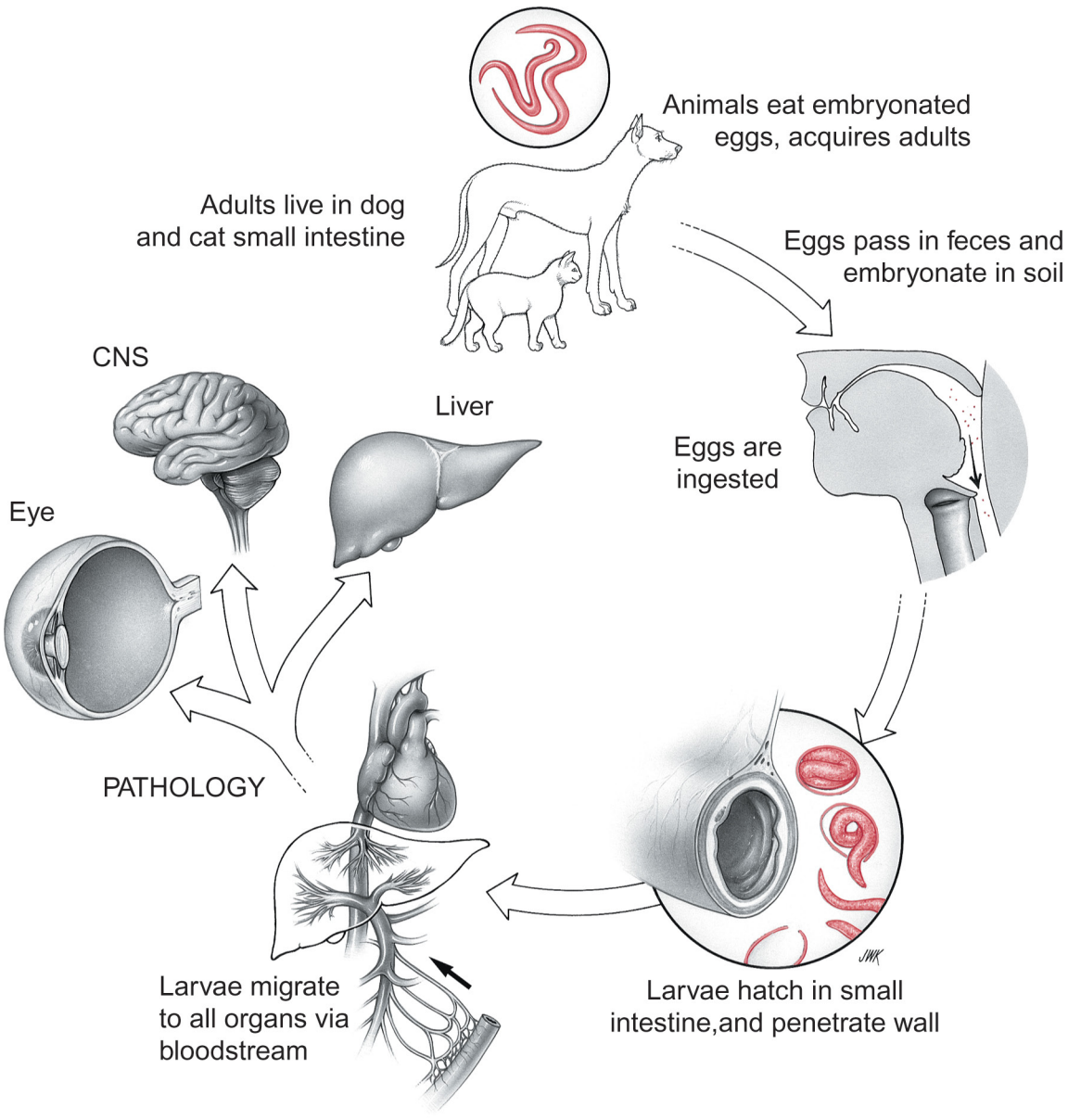

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders www.parasiteswithoutborders.com

# *Dracunculus medinensis*



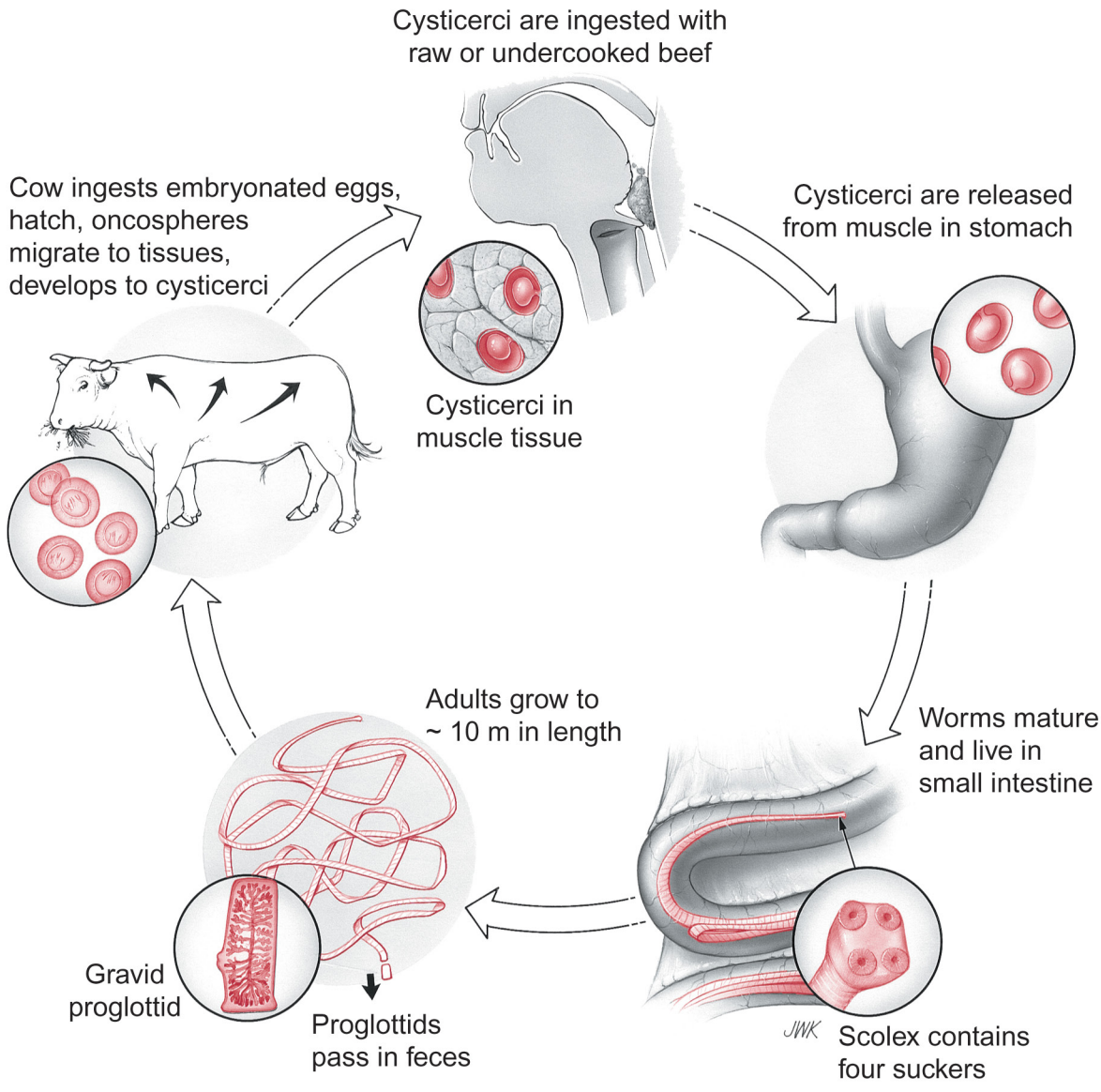

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Toxocara canis and Toxocara cati*



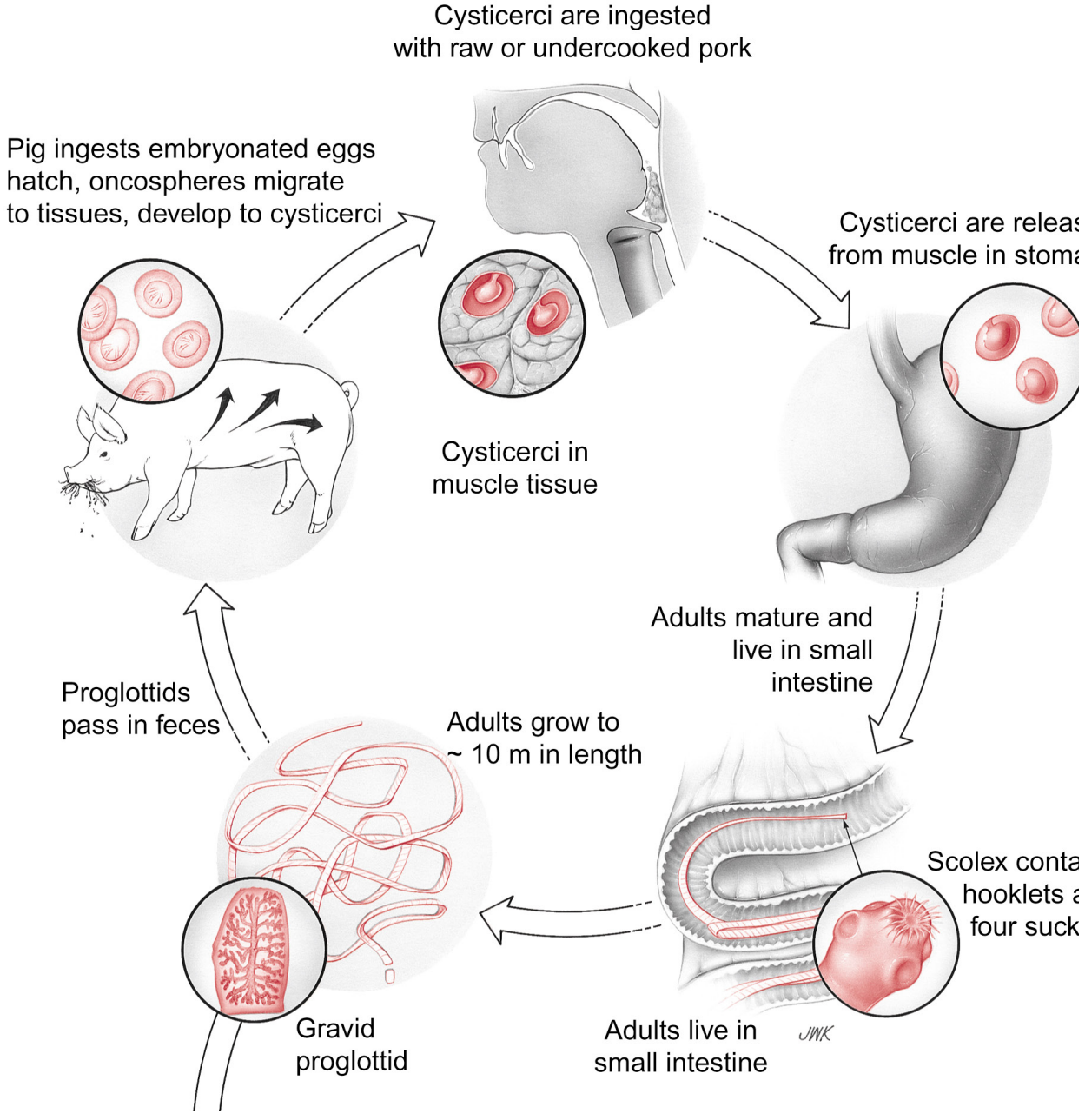

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Taenia saginata*



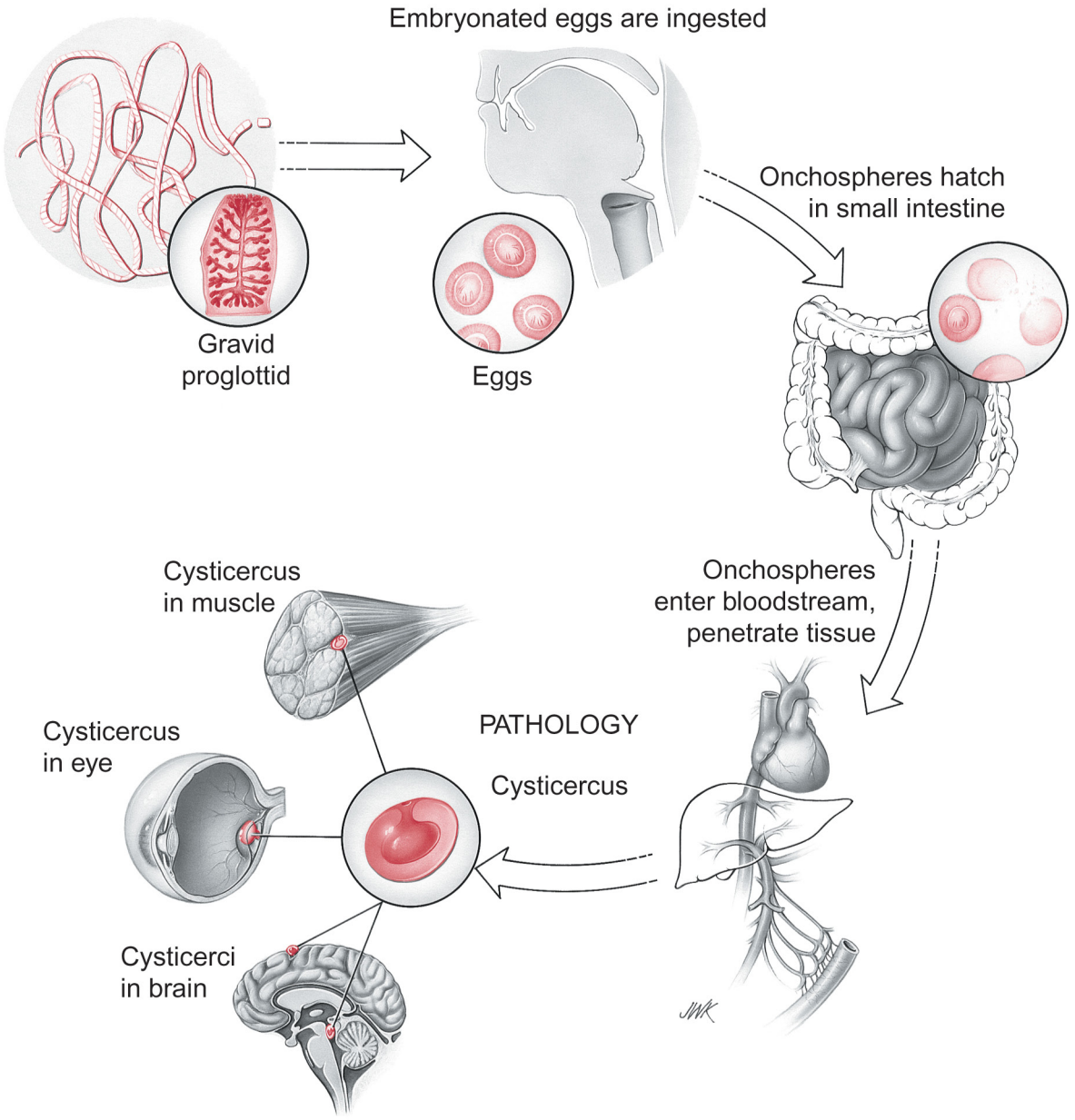

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Taenia solium*



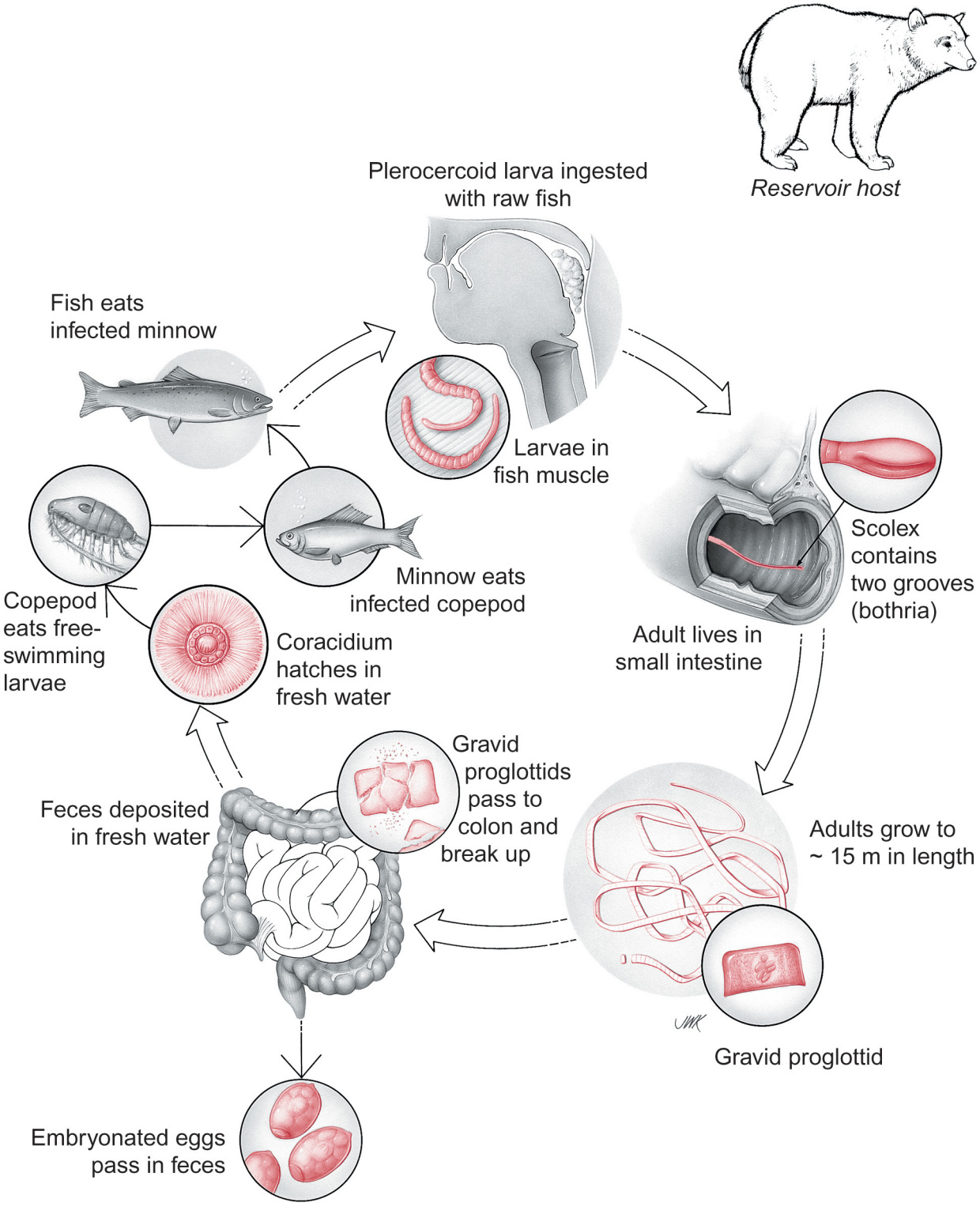

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Cysticercosis*
## *(Taenia solium)*



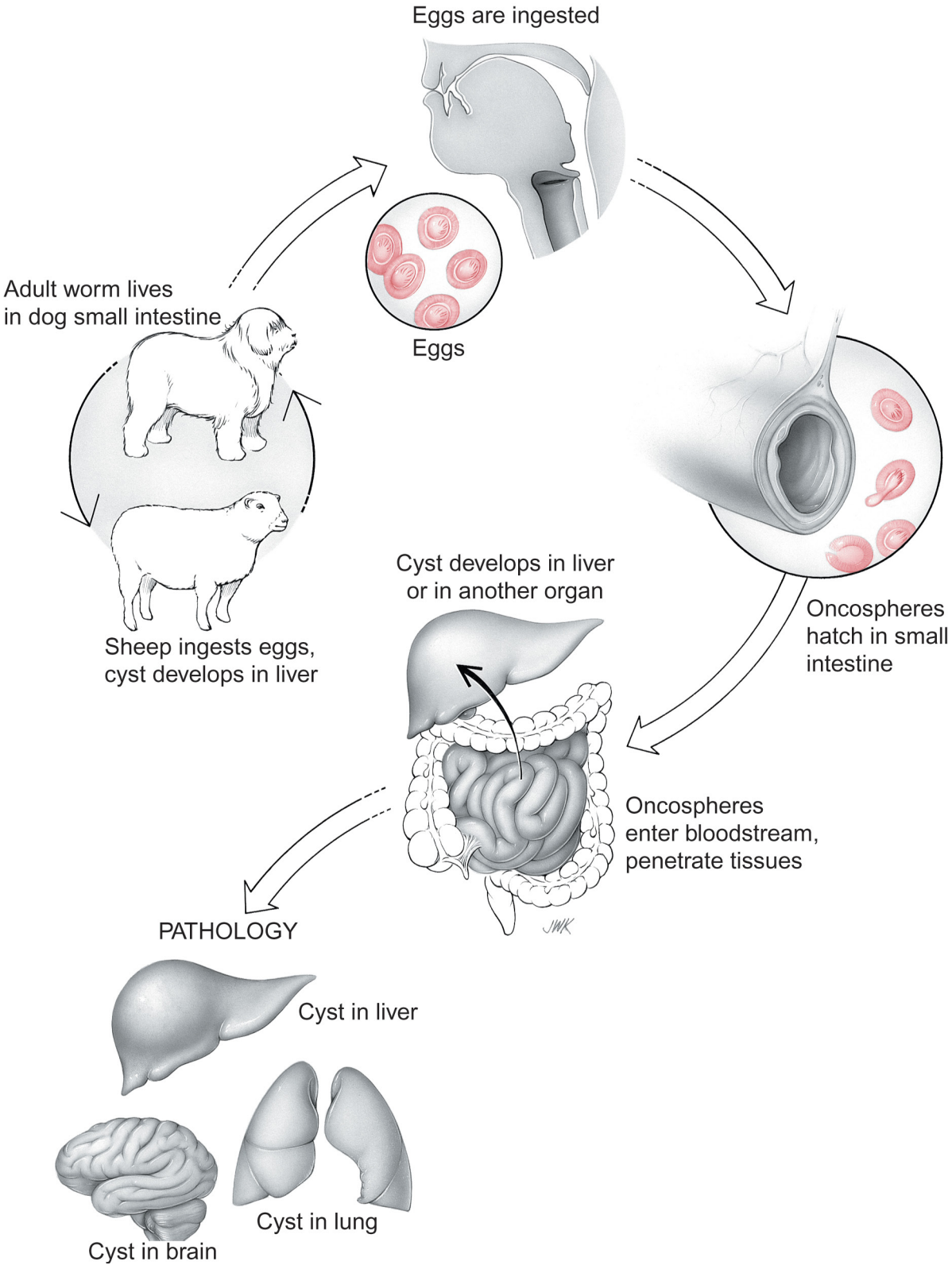

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Diphyllobothrium latum*

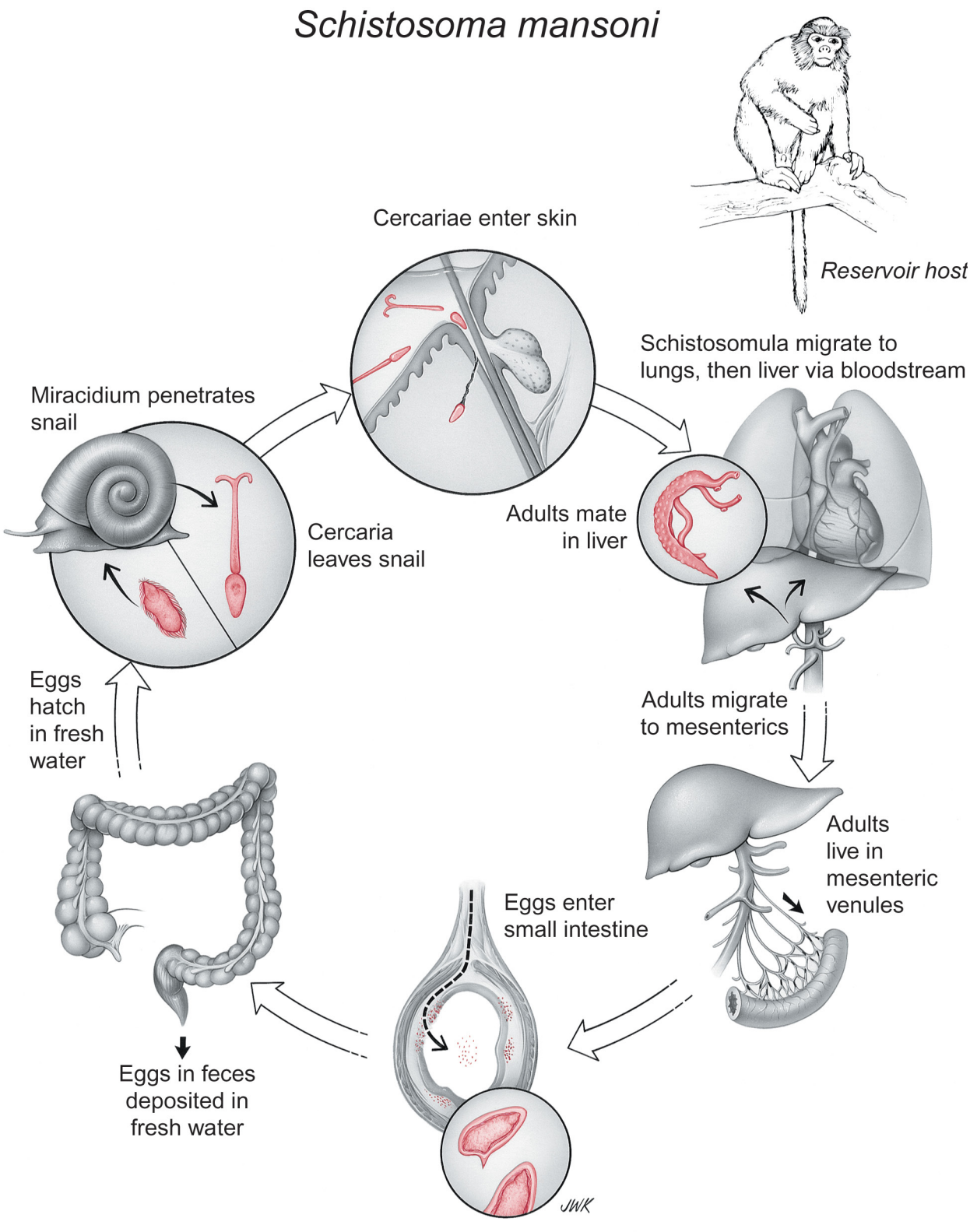



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

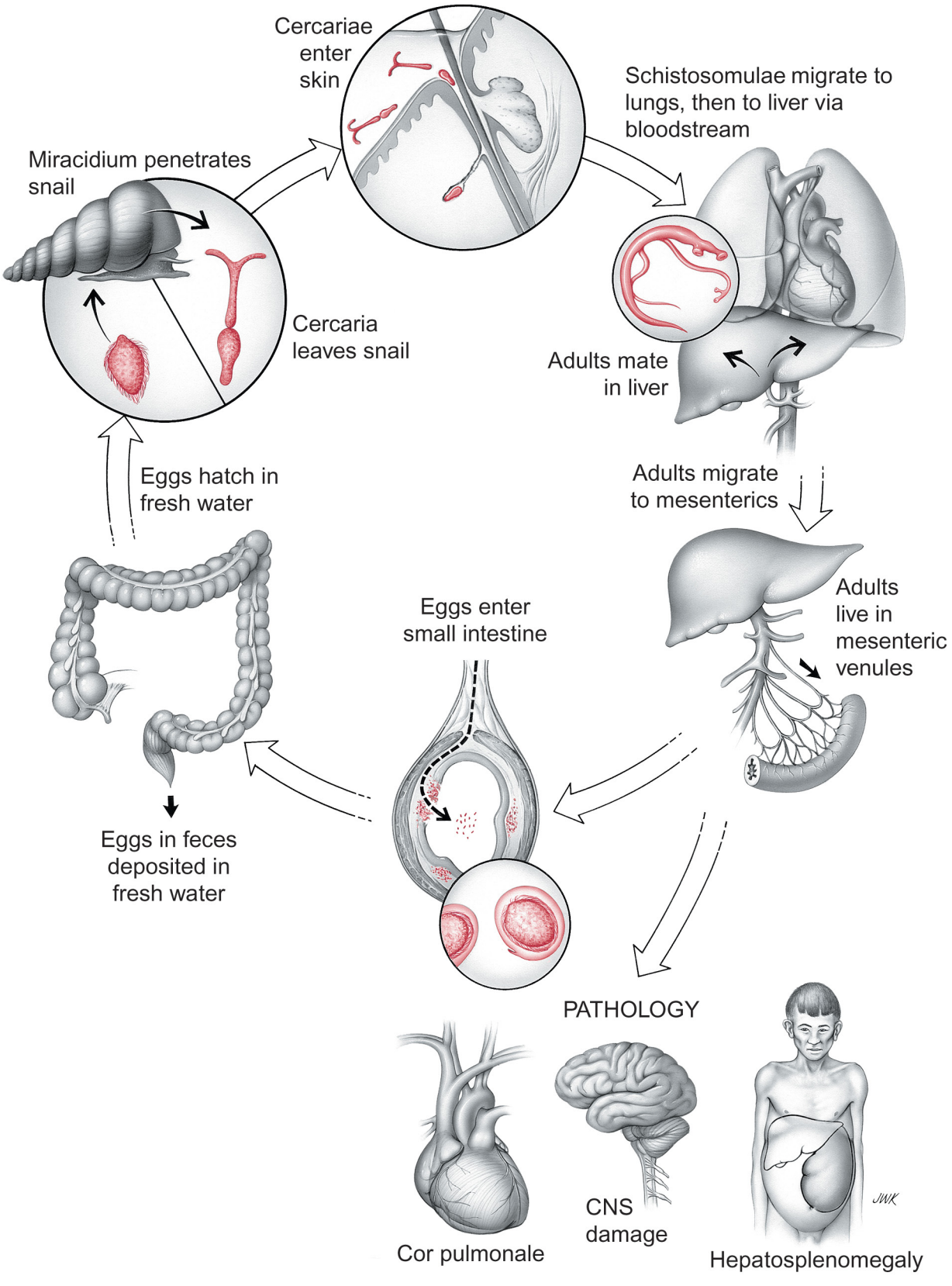
# *Echinococcus granulosus*



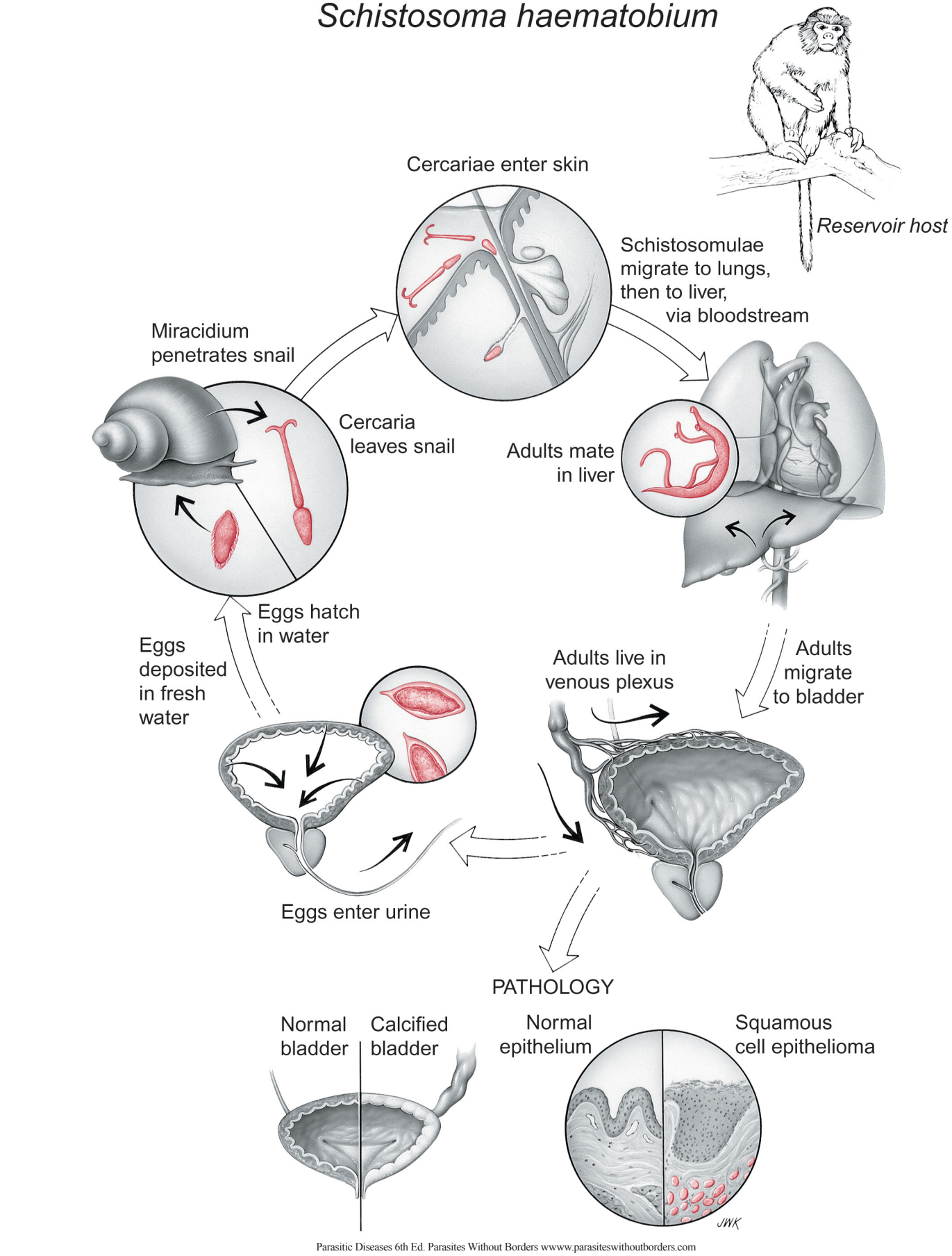

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com


Schistosoma mansoni
Reservoir host
Cercariae enter skin
Schistosomula migrate to lungs, then liver via bloodstream
Miracidium penetrates snail
Cercaria leaves snail
Adults mate in liver
Eggs hatch in fresh water
Adults migrate to mesenterics
Adults live in mesenteric venules
Eggs enter small intestine
Eggs in feces deposited in fresh water
JWK

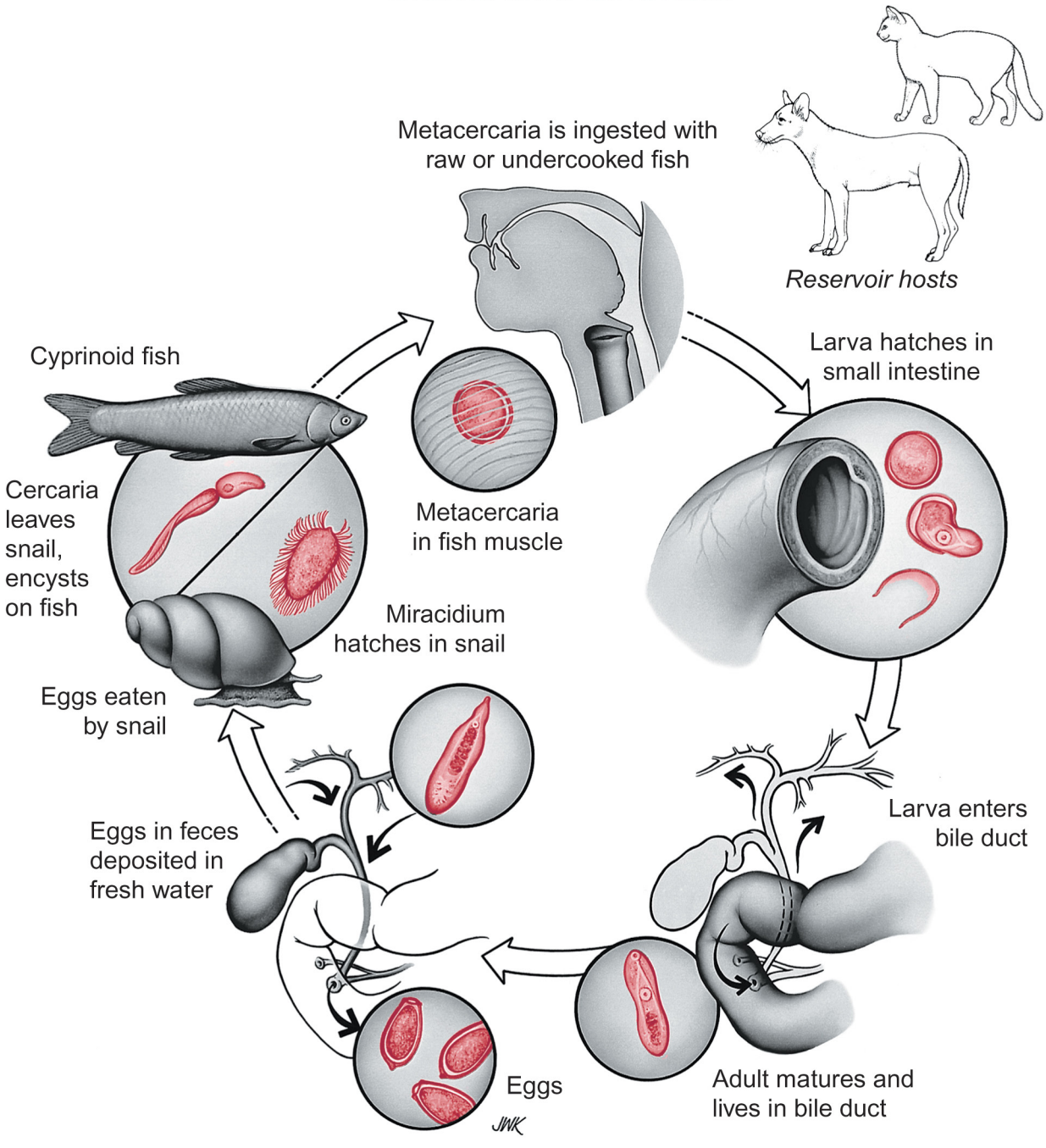
# *Schistosoma japonicum*



# *Schistosoma haematobium*

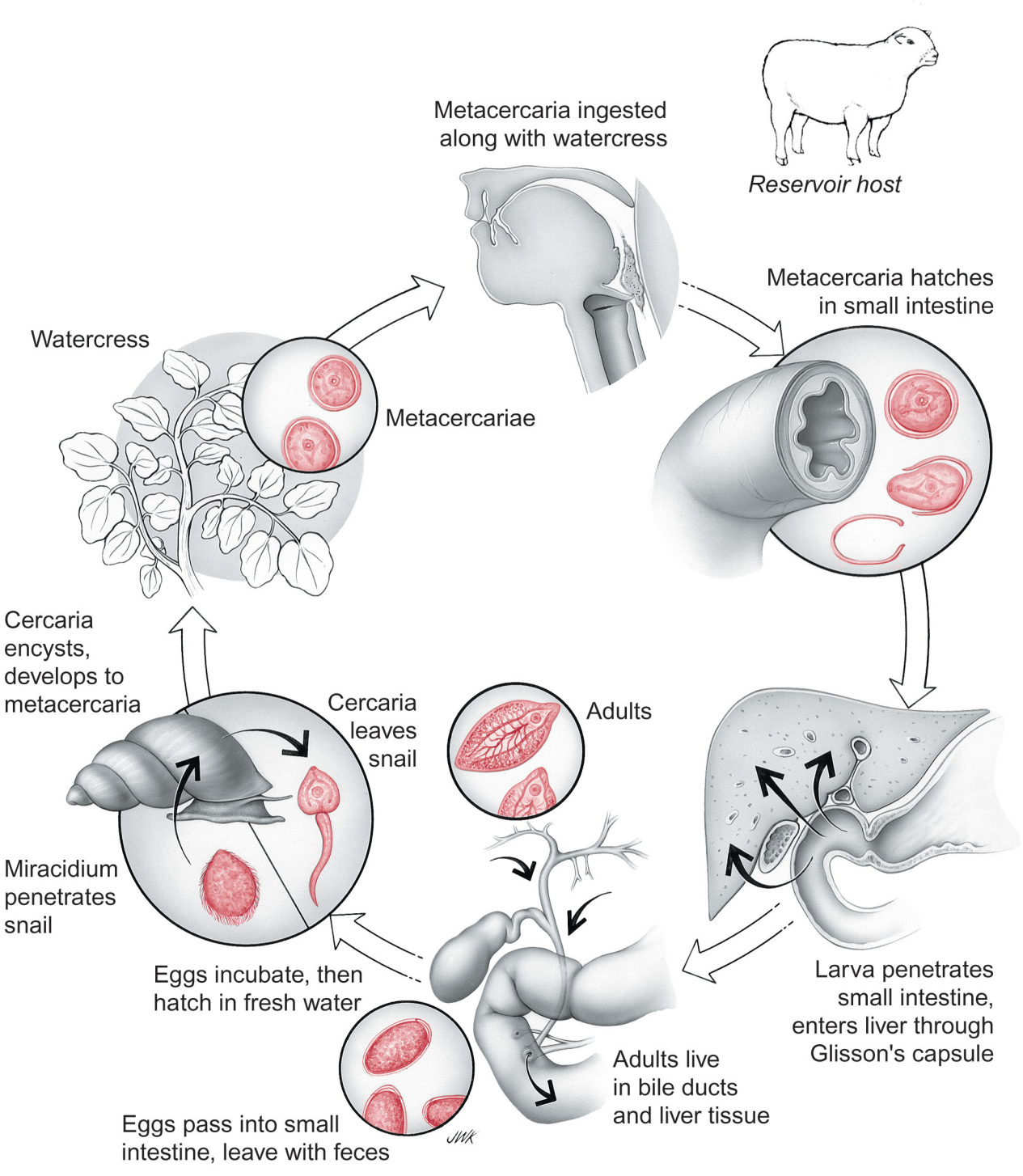


# *Clonorchis sinensis*



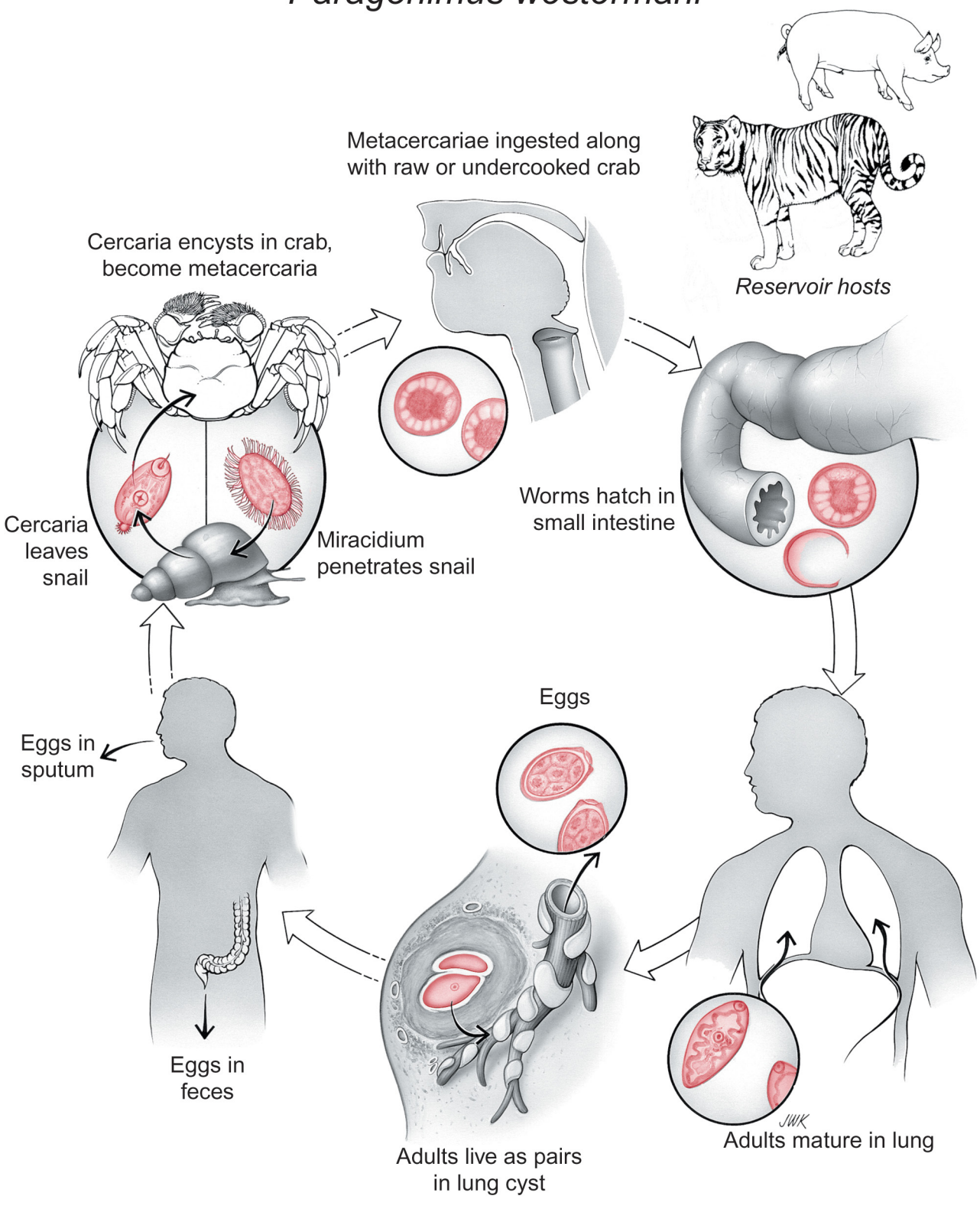

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Fasciola hepatica*



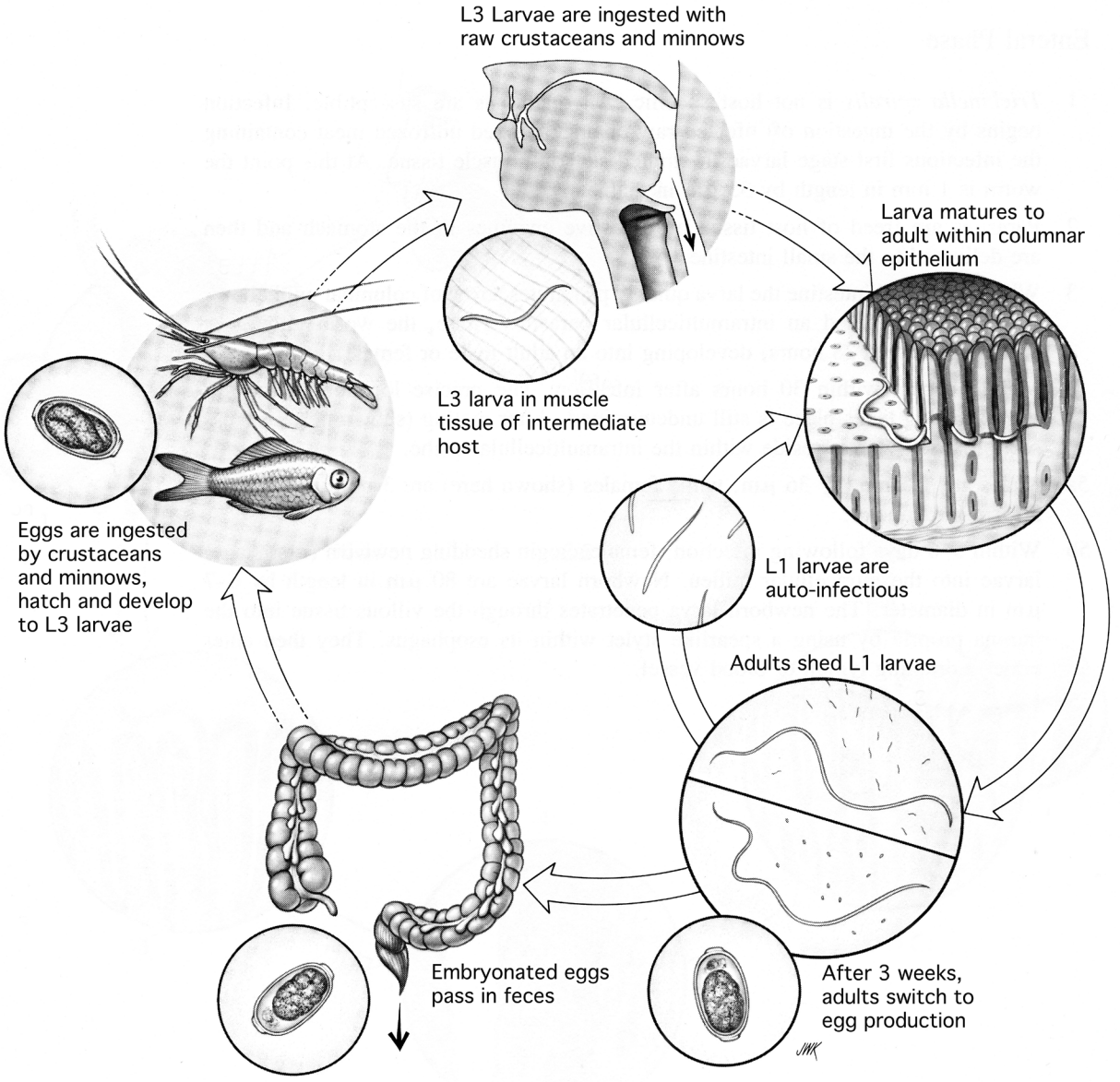

Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

# *Paragonimus westermani*

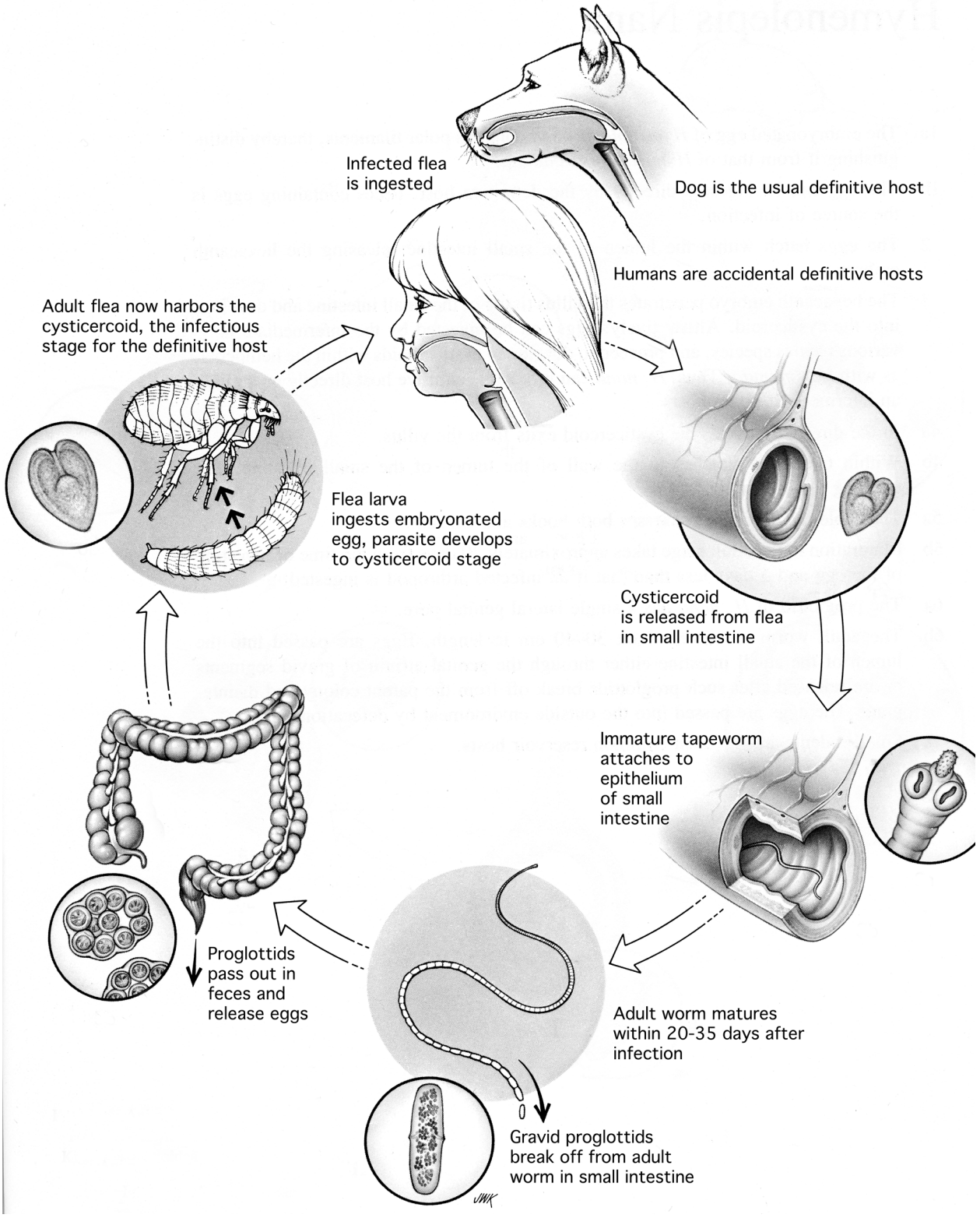



Parasitic Diseases 6th Ed. Parasites Without Borders wwww.parasiteswithoutborders.com

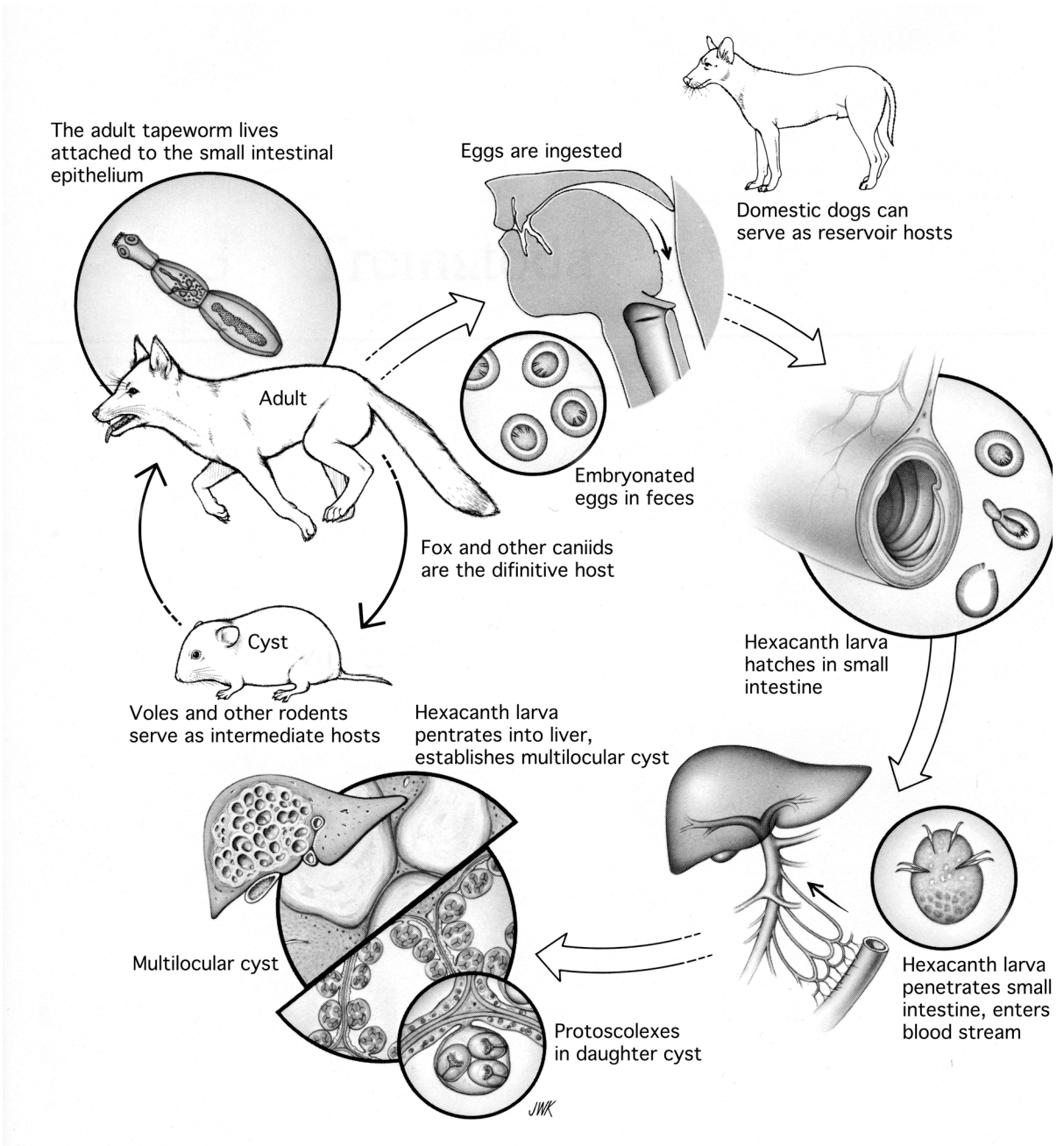
# *Capillaria philippinensis*



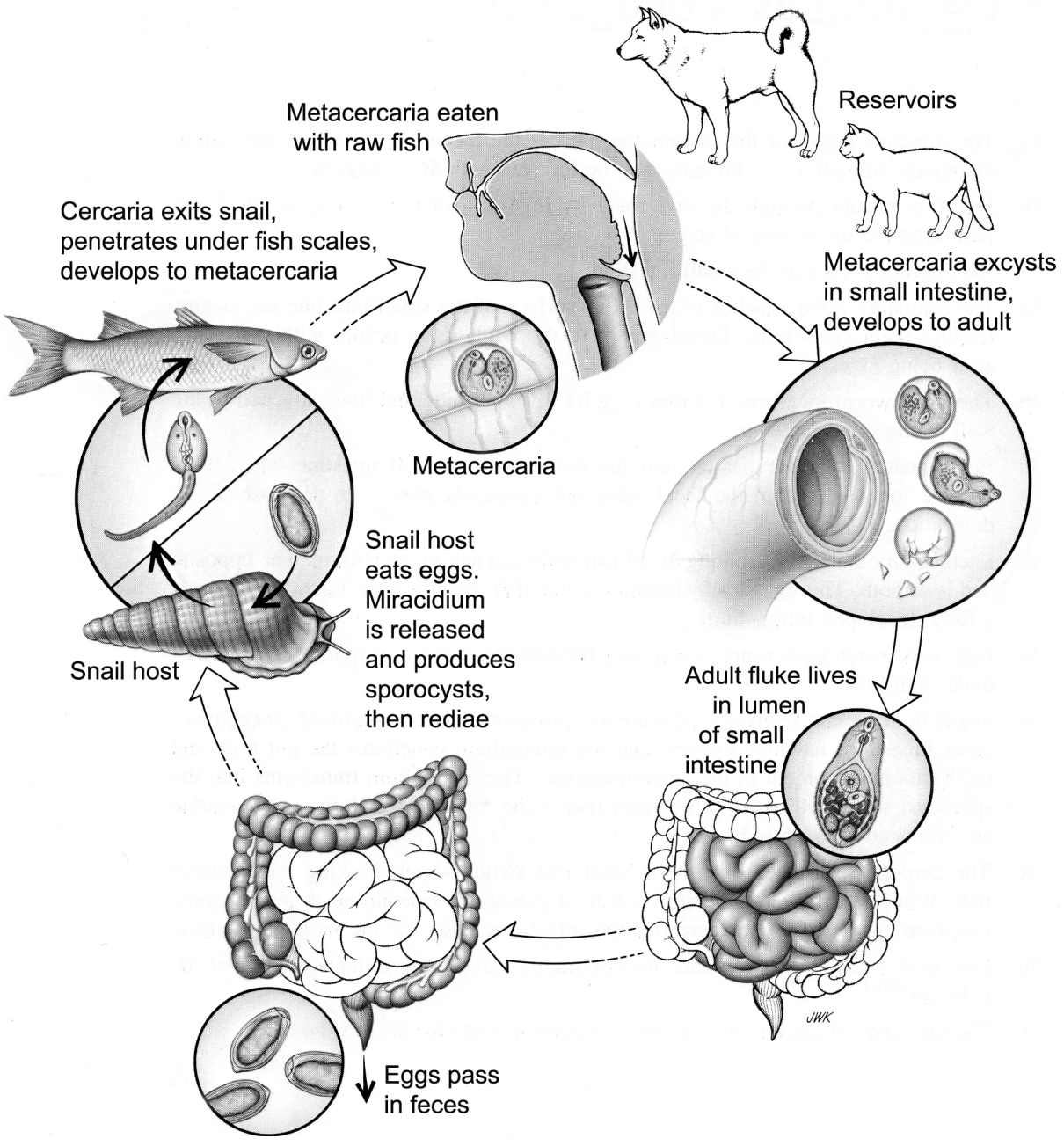
# *Dipylidium caninum*



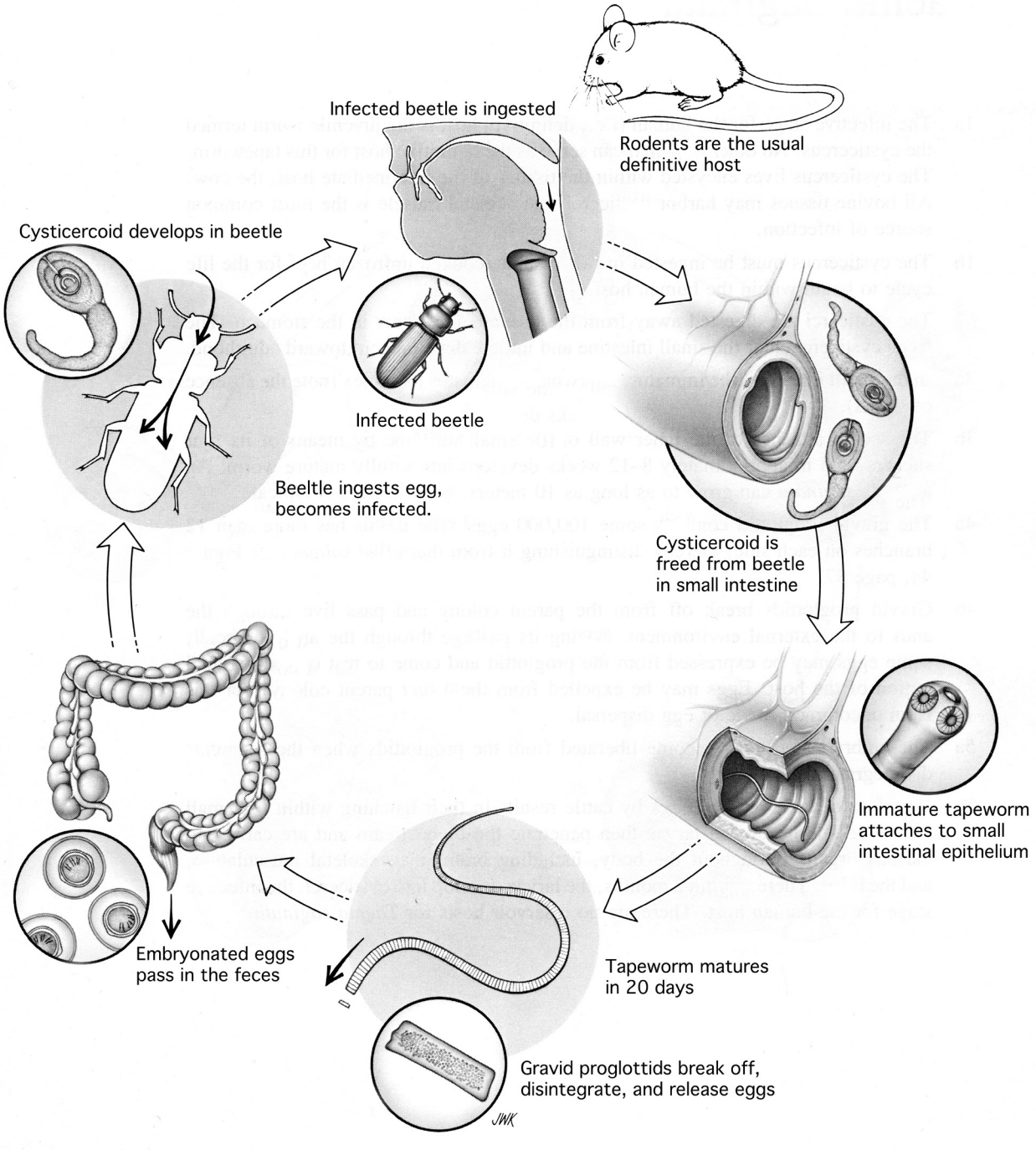
# *Echinococcus multilocularis*



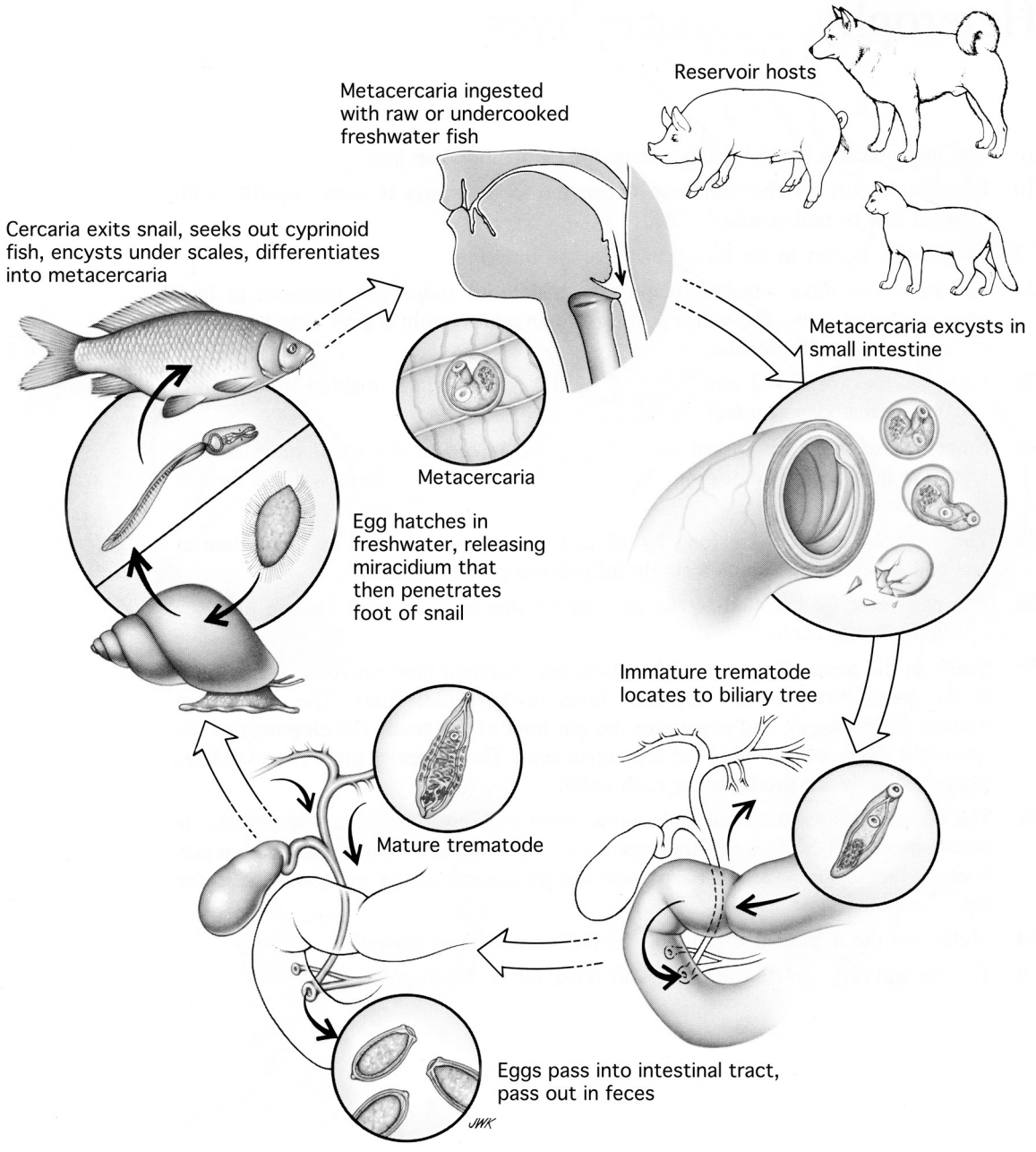
# *Heterophyes heterophyes*



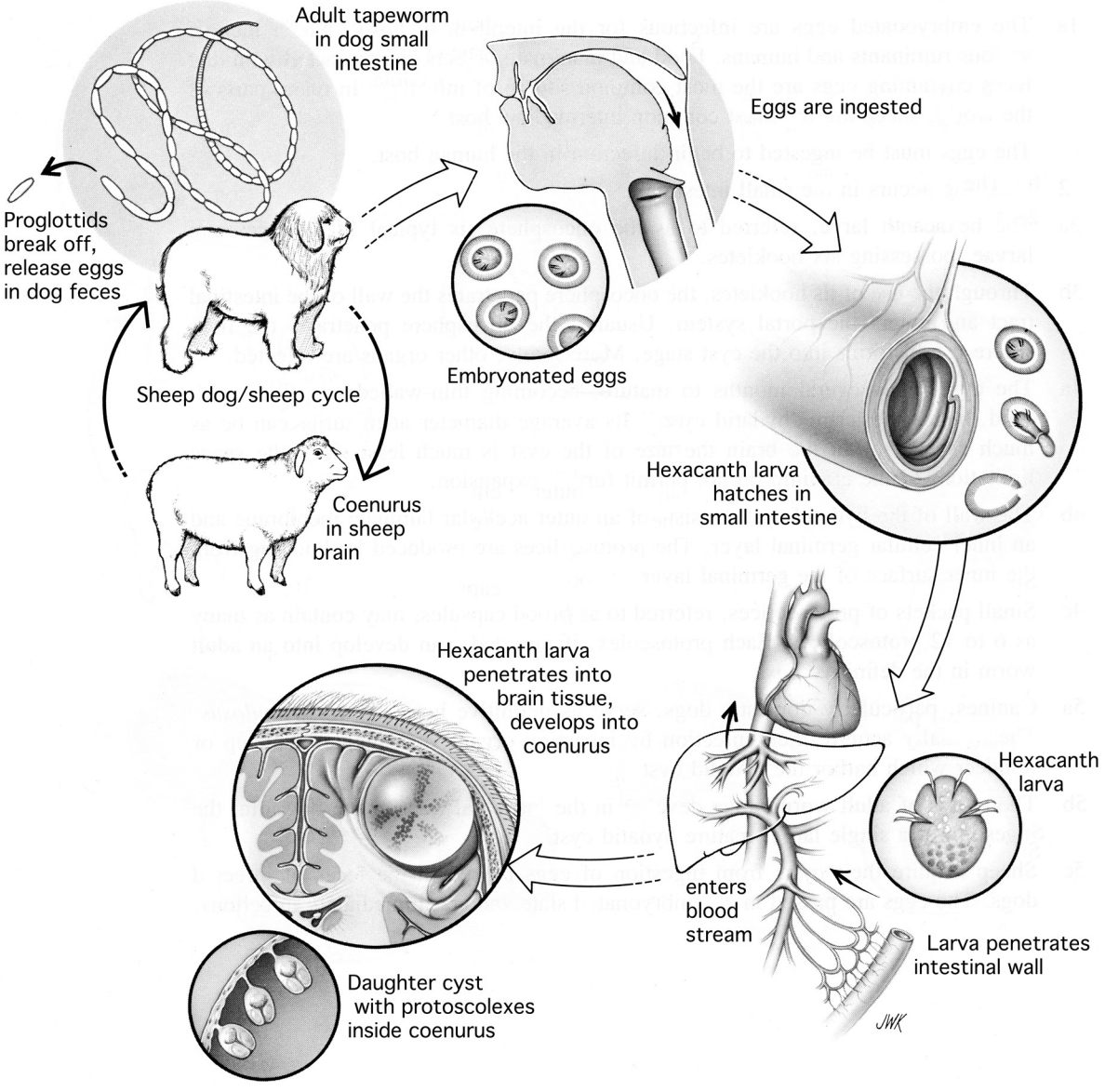
# *Hymenolepis diminuta*



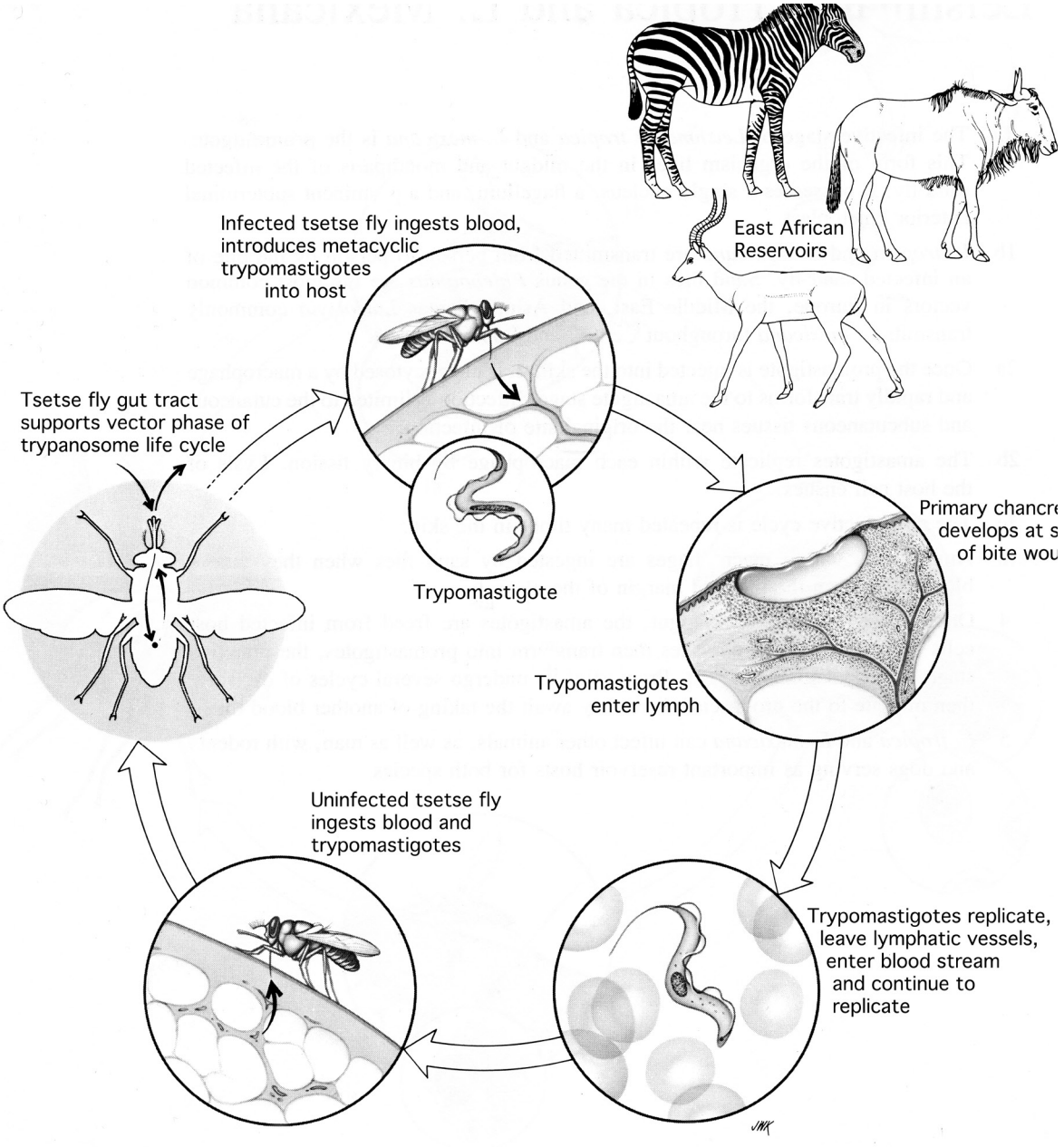
# *Opisthorchis viverini*



# *Taenia multiceps*



# *Trypanosoma brucei rhodesiense*



# Index

## Symbols

β-talasemia 114

## A

abejas 484
Acanthamoeba spp. 181, 182
Acari 491
Acarina 491
ácaros 491
Ácaros foliculares 503
acidofásica 179
ácido-rápida 335, 439
ACT 117
ADEM 464
Aedes aegypti 462
Aedes albopictus 462
a fiebre Oroya 455
agua caliente 182
albendazol 276
Allodermanyssus sanguineus 504
Amblyomma americanum 494
Amebiasis intestinal 159
ameboma 160
Amibiasis extraintestinal 160
ampolla de Vater 421, 444
anafiláctica, reacción 376
anafiláctico 377
Ancylostoma braziliense 313
Ancylostoma caninum 313
Ancylostoma duodenale 227
anemia ferropénica 233
anemia megaloblástica 359
aneurisma e insuficiencia cardíaca 78
Angiostrongylus cantonensis 320
Angiostrongylus costaricensis 320
Anglo-Boer, Guerra 395
anisakiasis 322
Anopheles 458
Anoplura 472
antimoniales pentavalentes 36
Arachnida 491
Aracnidismo Nectrotic 506
arácnidos 491
Araña la viuda negra 505
arañas 504
Araneae 504
Araneida 491
Argyll-Robertson, Douglas 291
Aristóteles 340, 492, 501
artemisinina 116
artrópodos 451
Ascariasis hepatobiliar (HPA) 222
Ascariasis neonatal 222
Ascaris lumbricoides 217
  Ciclo de vida 219
  Diagnóstico 222
  Enfermedad Clínica 221
  Información histórica 217
  Patogenia Celular y Molecular 220
  Prevención y control 223
  Tratamiento 223
Asclepio 299
Ashford, Bailey 180
Askanazy, Max 241
Atkins, John 63
atrofia 283
Autoinfección 244
autoinfeccioso 308
avispas 484
avispones 484

## B

B12 359
Babesia bigemina 175, 492
Babesia divergens 175
Babesia microti 175
Babesia spp 175
  Ciclo de vida 175
  Diagnóstico 177
  Enfermedad Clínica 176
  Información histórica 175
  Prevención y control 177
  Tratamiento 177
babesiosis 175
Babes, Victor 175
Baelz, Erwin Von 435
Balamuthia mandrillaris 183
Balamuth, William 183
Balantidium coli 169
  Ciclo de vida 169
  Diagnóstico 171
  Enfermedad Clínica 171
  Información histórica 169
  Patogenesis 171
  Prevención y control 172
  Tratamiento 172
Balantidium suis 169
Bancroft, Joseph 269
Bartonella bacilliformis 455
Bartonella quintana 476
Bastian, Henry 301
Bath, Inglaterra 181
Bavay, Arthus 241
Baylisascaris procyonis 320
benznidazol 80
Bichos 480
Bichos asesinos 482
Bilharz, Theodor 395
Bilharz, Theodore 363
Blacklock, Donald 281
Blastocystis hominis 185
Blatella germanica 514
Blattidae 513
Boeck, William 155
Boisregard, Nicolás Andry de 331
Borrelia burgdorferi 495
bradizoíto 143
Braun, Max 435
Bremser, Johann 201
Brie, Jean de 427
Brill-Zinsser 476
Bruce, David 63
Brugia malayi 267
Brugia timori 267
búfalos 411
Busk, George 301

## C

Caduceo 299
Calabar, hinchazones de 291
Calliphoridae 468
cangrejo peludo borracho 440
Cape Cod 500
Capillaria hepatica 307
Capillaria philippinensis 308
cápsula de Glisson 421, 427
Carcinoma de la vejiga 407
Carini, Antonio 43
Carter Center 287, 303
CATT 67
Catto, John 395
Caventou, Joseph-Bienaimé 98
Cayetano Heredia 180
CD36 112
CD68 104
CE 380
ceguera 279
Ceratopogonidae: Los mosquitos picadores 454
cercarias 400
ceviche 357
Chad 301

Chagas aguda 78
Chagas, Carlos 53, 74
Chagas Congénita 80
Chagas Crónica 79
Chagasin 76
Chandler, Asa C. 229
Charcot-Leyden, cristales de 162
Chikungunya 463
Chilopoda 514
chinches 480
Chipre 373
Chiracanthium mildei 506
Chrysops 291, 465
Ciempiés 514
Cimicidae 480
cinchona 98
cinchonina 98
CLM 313
Clonorchis sinensis 419
  Ciclo de vida 421
  Diagnóstico 423
  Enfermedad Clínica 422
  Información histórica 419
  Patogenia Celular y Molecular 422
  Prevención y control 423
  Tratamiento 423
cloroquina 98
cobalamina 359
Cobbold, Spencer 269
Cochliomyia 470
colangiocarcinoma 422
colangiopancreatografía endoscópica (ERCP) 431
colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) 423
colangitis 422
Coleoptera 513
colgante de la ingle 283
colitis eosinofílica 201
colpitis macularis 92
Comisión Sanitaria Rockefeller 229
convulsiones 345
Convulsiones 346
copépodos 301
coprolitos 201
cópula 397
Cordylobia anthropophaga 469
coriorretinitis 146, 148
Cort, William 229
Cosme Bueno 33
Councilman, William 155
Coxiella burnetii 498
CPRE 423
cribiforme 181
cristales de Charcot-Leyden 438
Crustáceos 514
Cruz de Malta 177
Cruzipain 76
Cryptosporidium hominis 129
Cryptosporidium parvum 129
  Ciclo de vida 130
  Diagnóstico 134
  Enfermedad Clínica 133
  Información histórica 129
  Patogenia Celular y Molecular 132
  Prevención y control 134
  Tratamiento 134
Ctenocephalides canis 368, 478
Ctenocephalides felis 478
Ctenodactylus gondii 141
Cucarachas 513
cuello de fresa 92
Culbertson 181
Culex 461
Culex Pipiens pipiens 461
Culex Pipiens quinquefasciatus 461
Culicidae: Los Mosquitos 457
Culicinae 460
Cunha 53
Cunningham, David 33
Cuterebridae 468
Cyclospora cayetanensis 179
  Ciclo de vida 180
  Diagnóstico 180
  Enfermedad Clínica 180
  Información histórica 180
  Tratamiento, control y prevención 181
Cystoisospora belli 178
  Ciclo de vida 178
  Diagnóstico 179
  Enfermedad Clínica 178
  Patogenesis 178
  Prevención y control 179
  Tratamiento 179

## D

DALYs 227
Darwin, Charles 76
Das Gupta 102
DDT 98, 464
Demarquay, Jean-Nicolas 269
Demodex folliculorum 503
dengue 462
Dermacentor andersoni 495
Dermacentor variabilis 494
Dermatobia hominis 469
Dermestidae 513
dexametasona 350
diarrea de Cochinchina 241
Dientamoeba fragilis 185
dietilcarbamazina (DEC) 274, 294
Dioctophyma renale 307
Diphyllobothrium latum 355
  Ciclo de vida 358
  Diagnóstico 360
  Enfermedad Clínica 359
  Información histórica 358
  Patogenia Celular y Molecular 359
  Prevención y control 360
Diptera 451
Dípteros: Las moscas 451
Dipylidium caninum 367
  Ciclo de vida 368
  Diagnóstico 368
  Enfermedad Clínica 368
  Prevención y control 368
  Tratamiento 368
Dirofilaria immitis 306
Dirofilaria spp. 306
Dirofilaria tenuis 306
Dobell 185
Dobell, Clifford 156
Donné, Alfred 89
Donovan, Charles 53
dos alas 454
Dracunculus medinensis 299
  Ciclo de vida 301
  Diagnóstico 302
  Enfermedad Clínica 302
  Información histórica 299
  Patogenia Celular y Molecular 301
  Prevención y control 302
  Tratamiento 302
Dubini, Angelo 229
Duffy 114
Dujardin 89

## E

Echinococcus granulosus 373
  Ciclo vital 375

Diagnóstico 377
Enfermedad Clínica 376
Información histórica 375
Patogenia Celular y Molecular 376
Prevención y control 381
Tratamiento 379
Echinococcus multilocularis 373
Echinostoma spp. 444
eflornitina 68
Egipto 393
elefantiasis 272
Elefantiasis 273
encefalitis. 148
encefalitis amebiana granulomatosa (GAE) 183
encefalitis de St. Louis (SLE) 463
encefalitis equina occidental (WEE) 463
encefalitis equina oriental (EEE) 463
encefalitis japonesa 463
encefalitis víricas 463
encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) 464
encefalopatía 294
enfermedad de Carrión 455
Enfermedad de Chagas aguda 78
Enfermedad del Vagabundo 473
enfermedad hemorrágica 462
enfermedad hidatídica 376
Entamoeba dispar 155
Entamoeba histolytica 155
Ciclo de vida 156
Diagnóstico 161
Enfermedad Clínica 159
Información histórica 155
Patogenia Celular y Molecular 158
Prevención y control 164
Tratamiento 163
Entamoeba moshkovskii 155
Enterobius vermicularis 201
Ciclo de vida 201
Diagnóstico 204
Enfermedad Clínica 204
Información histórica 201
Patogenia Celular y Molecular 203
Prevención y control 205
Tratamiento 205
enucleación 318
eosinofilia 179, 260, 273, 307, 314, 319, 359, 379, 430
Eosinofilia Pulmonar Tropical (TPE) 273
eosinofílica, colitis 201
eosinofílica del miocardio 294
eosinofílicas 422
eosinófilos 345, 438, 447
epilepsia 346
epinefrina 487
ERCP 431
erupción repentina 313
Escarabajos 513
escólex 329, 340
escorpiones 491
Escorpiones 506
espiramicina 149
espundia 45
Esquistosomas 391
Ciclo de vida 395
Diagnóstico 408
Enfermedad Clínica 405
Información histórica 393
Patogenia Celular y Molecular 401
Prevención y control 410
Tratamiento 409
esquistosomas aviares 405
Esquistosomiasis aguda 406
Esquistosomiasis crónica 406
Esquistosomiasis del SNC 408
esquistosomiasis genital femenina 404
esquistosomiasis genital femenina (FGS) 407
esteroides 261

## F

Fantham, Harold 63
faringitis y edema laríngeo 430
Fasciola gigantica 427
Fasciola hepatica 427
Ciclo de vida 427
Diagnóstico 430
Enfermedad Clínica 430
Información histórica 427
Patogenia Celular y Molecular 429
Prevención y control 431
Tratamiento 431
Fasciolopsis buski 443
Ciclo de vida 443
Diagnóstico 444
Enfermedad Clínica 444
Prevención y control 444
Tratamiento 444
Fedchenko, Aleksej 301
FGS 407
fibrosis de la pipeta 403
Fibrosis de Symmer 403
fiebre amarilla 458, 462
fiebre cotidiana (ciclo de 24 horas 102
Fiebre de Katayama 406
fiebre de las trincheras 476
fiebre del cabo Elokomin 447
fiebre del Valle del Rift (FVR) 463
Fiebre Filarial 273
fiebre hemorrágica de Crimea y del Congo 492
fiebre maculosa de las Montañas Rocosas 494
fiebre quiebra huesos 462
fiebre recurrente 476
Filarias filiformes 267
Ciclo de vida 269
Diagnóstico 273
Enfermedad Clínica 272
Información histórica 269
Patogenia celular y molecular 271
Prevención y control 275
Tratamiento 274
Fioossaria modicella 429
foie gras d'homme 429
Forbes, D. 301
Forde, Robert 63
Foster, Auriel O. 229
frambuesas 179
Franciscella tularensis 498
Frenkel, John 141
Fuelleborn, Friedrich 241
Fujinami, Kan 395
Fundación Rockefeller 229
furoato de diloxanida 163

## G

GAE 183
Garnham, Cyril 98
garrapatas 491
Garrapatas blandas 495
garrapatas duras 492
Gates, Frederick 229
gatos 142
GEMS 129
genitales 437
Giardia lamblia 11

Ciclo vital 11
Diagnóstico 16
Enfermedad Clínica 15
Información histórica 11
Introducción 11
Patogénesis Celular y Molecular 14
Prevención y control 17
Tratamiento 16
glicoproteína de superficie variante (VSG) 65
Global Enteric Multicenter Study (GEMS) 129
Glossina 468
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) 114
glutationa transferasa 3 secretora de clase omega 282
Gnathostoma spinigerum 321, 322
Goeze, Johann 331, 340
gondi 141
gonimos 437
Grassi, Giovanni 98, 363
gravlax 360
Griesinger, Wilhelm 395
Groenlandia 373
Guatemala 179
Guillain-Barré 464
gusano de Guinea 299
gusanos de la vejiga 331
Gusanos de lengua 515
Guyot, Francois 291

## H

Halzoun 430
Hawking, Francis 269
Hawking, Stephen 269
Hemiptera 480
hemoglobinas A y S 114
Henderson, W. R. 141
hepatoesplenomegalia 403
Heterophyes heterophyes 445
hexacanto o larva de seis hongos 333
hidatídico, quiste 375
hidatidosis hepática 378
hidrocefalia 346
hidrógeno 91
hidrogenosoma 91
hinchazones de Calabar 291
hipereosinofilia 294
hiperinfección 244
hipnozoíto 98
Hipócrates 155
HO-1 114
Homer 492
Hooke, Robert 11
Hopkins, Donald 303
hormiga de fuego 486
hormigas 486
Hutchinson, William M. 141
Hylesia alinda 513
Hymenolepis diminuta 513
Hymenolepis dimunuta 366
Ciclo vital 366
Diagnóstico 367
Enfermedad Clínica 367
Información histórica 366
Patogenia Celular y Molecular 367
Prevención y control 367
Tratamiento 367
Hymenolepis microstoma 363
Hymenolepis nana 363, 513
Ciclo de vida 363
Diagnóstico 365
Enfermedad Clínica 365
Información histórica 363
Patogenia Celular y Molecular 365
Prevención y control 366
Tratamiento 365
Hymenoptera 484

## I

ICAM1 112
Ijima, Isao 419
infección diseminada 244
insectos 451
insectos picadores 484
intoxicación por salmón 447
iodoquinol (diidohidroxiquina) 163
Irlanda 373
Islandia 373
Isospora belli 178
ivermectina 276, 285, 295
Ixodes ricinus 175
Ixodes scapularis 175, 495
Ixodidae 492

## J

Janicki, Constantine 358
Janku, Josef 141
Jepps 185
Johann Goeze 375
jumping salad 308

## K

Kala-azar 54
Kala-azar congénito 55
Katayama, la fiebre de 395
Katsurada, Fujiro 395
Kawanishi, Kenji 395
Kerbert, Coenraad 435
Kessel, John 89
Kilbourne, Frederick L. 175
kinetoplastmitochondrion 63
Kinghorn, Allan 63
kitfo 150, 331
Kligler, Israel 43
Kobayashi, Haraujiro 419
Koch 301
koilonychia 234
Koino, Shimesu 219
Krotoski, Wojciech 98
Kuchenmeister, Friedrich 333, 340
Küpffer, células de 104
Kwell 474
Kyasanur Forest 497

## L

Lafleur, Henri 155
Lambl, Vilem 11
la mosca de ciervo 291
larva currens 246
larva migrans cutánea (CLM) 313
larva migrans visceral (VLM) 313
larva migratoria ocular (OLM) 318
larva migratoria visceral 317
la serpiente ardiente 299
Las Malarias 97
Ciclos de vida 104
Diagnóstico 115
Enfermedad Clínica 113
Información histórica 97
Patogenia Celular y Molecular 111
Prevención y control 117
Tratamiento 115
Las Pulgas 476
la trinidad impía 199
Latrodectus 505
Latrodectus mactans 505
lavado broncoalveolar 439
Laveran, Charles 98

leche 468
Leeuwenhoek, Antony Van 11
Leiper, Robert 291, 395
Leishmania (L) donovani 51
Leishmania (L) infantum 51
leishmaniasis cutánea 31
  Ciclo vital 33
  Diagnóstico 35
  Enfermedad Clínica 33
  Información histórica 33
  Prevención y control 36
  Tratamiento 36
Leishmaniasis dérmica post-Kala-azar 55
Leishmaniasis mucocutánea 43
  Ciclo de vida 43
  Diagnóstico 45
  Enfermedad Clínica 45
  Información histórica 43
  Prevención y control 46
  Tratamiento 46
Leishmaniasis visceral 51
  Ciclo de vida 53
  Diagnóstico 55
  Enfermedad clínica 54
  Información histórica 53
  Prevención y control 56
  Tratamiento 56
leishmanina, prueba de 55
leishmanización 33
Leishman, William 53
Lepidoptera 513
lesión de monedas 306
Lesiones oculares 284
Leuckart, Friedrich 333, 427
Leuckart, Rudolf 281
Leuckart, Rudolph 169
Lewis, Timothy 269
lindano 474
Linfadenitis Aguda 273
Linfadenopatía 284
linfáticos 271
Linnaeus, Carl 201, 209, 217, 358, 427
liquenificada 283
Loa loa 291
  Ciclo de vida 291
  Diagnóstico 294
  Enfermedad Clínica 293
  Información histórica 291
  Patogenia Celular y Molecular 293
  Prevención y control 295
  Tratamiento 294
Löeffler, síndrome de 221
Looss, Arthur 419
Los anquilostomas 227
  Ciclo de Vida 229
  Diagnóstico 234
  Enfermedad Clínica 233
  Información histórica 229
  Patogenia Celular y Molecular 232
  Prevención y control 235
  Tratamiento 234
Low, George 291
Loxoceles 506
Loxoceles intermedia 506
Loxoceles laeta 506
Loxoceles reclusa 506
LST 55
Lutz, Adolfo 427
Lutzomyia verrucarum 455
LV del Viejo Mundo 54
Lymantria dispar 513
Lyme 500
Lymnea truncatula 429

## M

Macracanthorhynchus hirudinaceus 513
macronúcleo 169
Majima, Tokuho 395
malaria cerebral 112
malaria cuartana 102
malaria terciana benigna 100
maligna 363
Malmsten, Pehr 169
Manceaux, Louis 141
manchas azules 473
mandril 183
Mansonella ozzardi 305
Mansonella perstans 305
Mansonella streptocerca 305
Manson, Patrick 269, 281, 291, 395, 435
Mao 395
Mariposas 513
Markus, Miles 98
Mazzotti Test 285
McConnell, James 419
McKnzie, Stephen 291
Mectizan® Donation Program 286
Megacolon 78
megaesófago 78
Megopyge Opercalis 513
Meisel, J. L. 129
Meloidae 513
meningitis bacteriana 246
meningitis eosinofílica 320
meningoencefalitis amebiana primaria (PAM) 181
meningoencefalitis eosinofílic 317
mepacrina 98
Merck & Co. 286
Merck Mectizan Donation Program (MMDP) 286
Mesocestoides spp. 383
Metagonimus yokogawai 445
metástasis de células 363
metronidazol 93, 172
miasis 468
microfilarias 271
Migone, Lewis. E. 53
miltefosina 36, 182, 184
Minchin, Edward A. 363
miocardiopatía chagásica 78
miracidia 400
Miyagawa, Yoenji 395
Miyairi, Keinosuke 395
Mongin, M. 291
Morgagni, Giovanni 209
mosca doméstica 466
mosca negra 279
moscas 451
Moscas de establos 467
Mosca tse-tsé 468
mosquito tigre asiático 462
Mott, células 67
Muerte Negra 477
Musca domestica 466
Muscidae 466
Muto, Masatomo 421
Mycoplasma hominis 92

## N

Naegleria fowleri 181
Nakagawa, Koan 435
Nakamura, Hatchitaro 395
Nanophyetus salmincola 447
Nantucket 175, 500
Nantucket, fiebre de 175
Napoleón 393
Naunyn, Bernhard 375
Necator americanus 227
Neorickettsia helmintheca 447
neurocisticercosis 345
Nicholl, Charles 363

Nicolle, Charles 53, 141
nifurtimox 68, 80
Nishigoii, Masao 243
nitazoxanida 134
nitazoxinida 163
Noguchi, Hadeyo 43
Normand, Louis 241
Nueva Zelanda 373

## O

Oesophagostomum 307
Oesophagostomum bifurcum 309
Oestrus ovis 471
Old Calabar 291
Oliver, John 333
OLM 318
Onchocerca volvulus 279
  Ciclo de vida 281
  Diagnóstico 285
  Enfermedad Clínica 283
  Información histórica 281
  Patogenia Celular y Molecular 282
  Prevención y Control 286
  Tratamiento 285
Oncodermatitis 283
Oncomelania 395
Oncomelania spp. 395
oncosfera 333, 375
oncosferas 340
O'Neill, John 281
O'nyong-nyong 459
Opisthorchis felineus 419
Opisthorchis viverrini 419
Orientalis tsutsugamushi 503
ornidazol 163
Ortega, Ynes R. 180
Orthoptera 513
Ov-103 287
OvGST 282
Ov-RAL-2 287
Owen, Richard 254

## P

Paget, James 254
PAIR (Punción, Aspiración, Inyección, Re-aspiración) 380
Paleoparasitólogos 393
Pallas, Pierre 375
PAM 181
pamaquina 98
pamoato de pirantel 205
papillon d'amour 472
Paragonimus
  Ciclo de vida 437
  Diagnóstico 439
  Enfermedad Clínica 438
  Información histórica 435
  Patogenia Celular y Molecular 438
  Prevención y control 440
  Tratamiento 439
Paragonimus kellicotti 435
Paragonimus westermani 435
Parálisis de la Garrapata 497
parches de arena 407
paromomicina 163
pastorcito mentiroso 306
pastores 471
Pediculus humanis capitis 472
Pediculus humanus humanus 472
Pelletier, Pierre-Joseph 98
pentamidina 68
Pentastomida 515
Periplaneta americana 514
pescado gefilte 360
Phlebotomus papatasii 456
Phoneutria 506
Phthirus pubis 472
piel de leopardo 283
Pinkerton, H 141
pirimetamina 98, 149
plagas de Egipto 467
Plasmodium falciparum 97
Plasmodium knowlesi 97
Plasmodium malariae 97
Plasmodium ovale 97
Plasmodium vivax 97
Plater, Felix 331
Plater, Félix 340, 358
Platyhelminthes 329
polillas 513
ponzoñosos 484
primaquina 98
prisioneros condenados 340
proglótido 329
proguanil 98
prolapso rectal 212
protoescólex 375
pruritis ani 203
prurito oriental 33
Psychodidae: Polilla o moscas de la arena 455
Pulex irritans 477
pulgas 451
Pulgas 476
puntos débiles 410
punto y el guión 35
púrpura de la huella dactilar parasitaria periumbilical 246

## Q

queratitis 282
Quimioprofilaxis para la malaria 117
Quincke, E. Heinrich 155
quinina 98

## R

ramas uterinas 335, 347
Ransom, Brayton 219
rata oriental 477
Redi, Francesco 427
reduviidae 74
Reduviidae 482
relia recurrentis 476
Renoult, A. J. 393
retinoblastoma 317
Rhipicephalus sanguineus 495, 498
Rickettsia akari 504
Rickettsia prowazeki 475
rK39 55
Robles, Rodolfo 281
Rochalimaea quintana 475
Rockefeller Senior, John D. 229
Roederer, Johannes 209
Romaña, signo de 78
Roos, Ernst 155
Roptrías 146
Rosen, Felix 358
Ross, Ronald 53, 98
Rudolphi, Carl 299
Rudolphi, KArl 366
Ruiz-Tiben, Ernesto 303
ruptura 377
Russell, Alexander 33

## S

Sabin, Alfred 141
Saeki, Y. 363
Salmonella 402
Sambon, Louis 395
San Diego Wildlife Park 183
Sarcophagidae 468
Sarcoptes scabiei 501
Schad, Gerald 229
Schaudinn, Fritz 155

Schistosoma haematobium 391
Schistosoma intercalatum 391
Schistosoma japonicum 391
Schistosoma mansoni 391
Schistosoma mekongi 391
Schüffner, puntos de 100
Scorpionida 491, 506
Scott, J. Allen 229
SEAs 402
Sergent, Edouard 33, 455
Sergent, Etienne 33, 455
serpiginosas 313
Shortt, Henry 98
Siebold, Carl Von 331, 375
Siebold, Ernest von 395
Sierra Leone Company 67
signo de la danza filarial 274
Silphidae 513
Silva, Piraja de 395
Simon, C.E. 11
Simuliidae: Moscas negras 456
Simulium spp. 279
Síndrome de Asentimiento 284
síndrome hiperreactivo 294
Siphonaptera 451, 476
sistema biliar 421
Slavin, D 129
Smith, Theobald 175
Soave, Rosemary 180
sowda 283
Spirometra mansonoides 383
Spirometra spp. 383
Splendore, Alfonso 141
squistosomiasis genital femenina 407
Staphylinidae 513
Stein, F 169
Stephens, John 63
Stiles, Charles W. 229
Stoll, Norman 229
Stomoxys calcitrans 467
Strongyloides procyonis 313
Strongyloides stercoralis 241
  Ciclo de vida 243
  Diagnóstico 246
  Enfermedad Clínica 245
  Información histórica 241
  Patogenia Celular y Molecular 245
  Prevención y control 248
  Tratamiento 248
sulfadiazina 149
sulfato de condroitina A (CSA) 112
Superestrellas de la Parasitología
  Ashford, Bailey K. 8
  Bancroft, Joseph 22
  Bignami, Amico 42
  Bilharz, Theodor Maximilian 50
  Bruce, David 88
  Brumpt, Alexandre Joseph Émil 128
  Campbell, William Cecil 140
  Carter, Jimmy iii
  Chagas, Carlos Justiniano Rubeiro 174
  Donovan, Charles 194
  Dubini, Angelo 198
  Garnham, Percy Cyril Claude 208
  Grassi, Giovanni Battista 226
  Leishman, William Boog 266
  Leuckart, Karl Georg Friedrich Rudolf 298
  Looss, Arthur 328
  Manson, Patrick 330
  Paget, James 338
  Redi, Francesco 362
  Ross, Ronald 372
  Siebold, Karl Theodor Ernst von 418
  Smith, Theobald 426
  Stiles, Charles Wardell 512
  Virchow, Rudolf Ludwig Carl 516
  Wucherer, Otto Edward Henry 520
suramina 68
sushi 360
Suzuki, Masatsugu 395
Swaminath, C.S. 53
Syngamus laryngeus 307

## T

Tabanidae: moscas del caballo y del ciervo 465
Taenia brauni 384
Taenia multiceps 384
Taenia saginata 331
  Ciclo de vida 333
  Diagnóstico 335
  Enfermedad Clínica 334
  Información histórica 331
  Patogenia Celular y Molecular 334
  Prevención y control 336
  Tratamiento 335
Taenia serialis 384
Taenia solium 339
  Ciclo de vida 340
  Diagnóstico 347
  Enfermedad clínica 345
  Información histórica 340
  Patogenia Celular y Molecular 342
  Prevención y control 350
  Tratamiento 349
Taenia spp. 384
Taeniastatina 344
taquizoítos 143
Tarántulas 504
Tenebrio molitor 366
Tenebrio spp. 366
termófilo 181
Ternidens diminutus 307, 309
tetraciclina 172
TGTP1 344
TGTP2 344
Theraphosidae 505
Thomas, Algernon 427
tifus de la malezas 503
tifus epidémico 475
tifus murino 479
tigre de Bengala 435
Tinidazole 93
Toti-viridae 92
Toxocara canis 314
Toxocara cati 314
toxoplasma gondii 141
  Ciclo de vida 142
  Diagnóstico 148
  Enfermedad Clínica 147
  Información histórica 141
  Patogenia Celular y Molecular 144
  Prevención y control 150
  Tratamiento 149
Toxoplasmosis Aguda Adquirida en el Paciente Inmunocompetente 148
Toxoplasmosis Congénita 147
Toxoplasmosis en el Paciente Inmunocomprometido 148
tractos hipoatenuantes 430
Triatominae 482
Trichinella spiralis 253
  Ciclo de vida 254
  Diagnóstico 260
  Enfermedad Clínica 259

Información histórica 254
Patogenia celular y molecular 257
Prevención y control 261
Tratamiento 261
Trichomonas vaginalis 89
Ciclo de vida 89
Diagnóstico 92
Enfermedad Clínica 92
Información histórica 89
Patogenia Celular y Molecular 91
Prevención y control 93
Tratamiento 93
Trichomonasvirus 92
Trichostrongylus spp. 307
Trichuris trichiura 209
Ciclo de vida 209
Diagnóstico 213
Enfermedad Clínica 212
Información histórica 209
Patogenia Celular y Molecular 211
Prevención y control 214
Tratamiento 213
Triclabendazol 431
trimetoprim- sulfametoxazol 181
Tripanosomiasis africana 61
Ciclo de vida 63
Diagnóstico 67
Enfermedad Clínica 66
Información histórica 63
Patogenia Celular y Molecular 65
Prevención y control 68
Tratamiento 68
Tripanosomiasis americana 73
Ciclo de vida 74
Diagnóstico 80
Información histórica 74
Patogenia Celular y Molecular 77
Prevención y control 81
Tratamiento 80
triquinosis 259
trofozoíto 156
trofozoítos 171
Trombicula 503
Trypanosoma brucei gambiense 61
Trypanosoma brucei rhodesiense 61
Trypanosoma cruzi 73
tse-tsé 466
Tularemia 498
tumbú 469
Tunga penetrans 478
Turkhud, Dyneshvar 301
Tyson, Edward 217, 331, 340
Tyzzer, Ernest 129

## U

Uncinaria stenocephala 313
Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, Perú 180
uta 33

## V

vegetación litoral 427
venas mesentéricas inferiores 397
venas mesentéricas superiores 397
verruga peruana 455
vespidae 486
Vianna, Gaspar 43, 74
VIH y la malaria 113
Virchow, Rudolph 254
virus del Nilo Occidental (VNO) 463
virus LaCrosse 463
vitamina B12 359
VLM 313
VNO 463
Von Siebold, Carl 331
VSG 65

## W

Weinland, David 366
Wenyon 178
Wilder, Helenor 314
Winterbottom, El signo de 67
Winterbottom, Thomas Masterman 67
WNV 463
wolbachia 283, 293
Wolf, Abner 141
Wuchereria bancrofti 267
Wucherer, Otto 269

## X

xenodiagnóstico 80
Xenopsylla 478
Xenopsylla cheopis 477

## Y

Yersinia pestis 476, 479
Yokogawa, Sadamu 435
Yorke, Washington 63

## Z

Zenker, Friedrich 254
zooplancton 359