

★ **EMANCIPACION OBRERA**

*¡Unidos de los Oprimidos... Contra los Oprimidos!*



**Emancipación, Soberanía, Democracia y Socialismo**

**LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD**

**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

# PARASITOLOGÍA MÉDICA

SEGUNDA EDICIÓN

Marco Antonio Becerril



**Colección Emancipación Obrera**

**IBAGUÉ-TOLIMA 2014**

**GMM**

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

# PARASITOLOGÍA MÉDICA

SEGUNDA EDICIÓN

**Dr. Marco Antonio Becerril Flores** Maestría y  
Doctorado en Ciencias Biomédicas (Parasitología), Facultad de  
Medicina, UNAM.

Profesor Investigador titular "A" de tiempo completo, Instituto  
de Ciencias de la Salud, área académica de Medicina,  
Universidad Autónoma Del Estado de Hidalgo.

Miembro de la Sociedad Mexicana de Parasitología, A.C.

Miembro de la Sociedad Mexicana de Medicina Tropical, A.C.



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA  
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO AUCKLAND •  
LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI  
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**





Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

© Libro No.1097. Parasitología Médica. Becerril Flores, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014.

**Título original:** © Parasitología Médica. Marco Antonio Becerril Flores

**Versión Original:** © Parasitología Médica. Marco Antonio Becerril Flores

**Circulación conocimiento libre, Diseño y edición digital de Versión original de textos:**

<http://www.cosaslibres.com/search/pdf/becerril-parasitologia-medica>

**Licencia Creative Commons:**

**Emancipación Obrera** utiliza una licencia Creative Commons, puedes copiar, difundir o remezclar nuestro contenido, con la única condición de citar la fuente.

La Biblioteca Emancipación Obrera es un medio de difusión cultural sin fronteras, no obstante los derechos sobre los contenidos publicados pertenecen a sus respectivos autores y se basa en la circulación del conocimiento libre. Los Diseños y edición digital en su mayoría corresponden a Versiones originales de textos.

**Autoría-atribución:** *Respetar la autoría del texto y el nombre de los autores*

**No comercial:** *No se puede utilizar este trabajo con fines comerciales*

**No derivados:** *No se puede alterar, modificar o reconstruir este texto.*

**Portada E.O. de Imagen original:**

<http://www.cosaslibres.com/search/pdf/becerril-parasitologia-medica>

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Director editorial: Dr. Marco Antonio Tovar Sosa  
Editor sponsor: Camilo Heras Martínez  
Supervisor de edición: Ansberto Horacio Contreras Colín  
Supervisor de producción: José Luis González Huerta  
Composición y formación: Overprint, S.A. de C.V.  
Diseño de portada: Eleazar Maldonado

### Nota

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor (es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

### PARASITOLOGÍA MÉDICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin la autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2008, respecto a la segunda edición por: McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES S.A. DE C.V.

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.  
Prolongación Paseo de la reforma 1015, Torre A, Piso 17,  
Colonia Desarrollo Santa Fe,  
Delegación Álvaro Obregón,  
C.P. 01376, México D.F.  
Miembro de la Cámara Nacional de la industria Editorial Mexicana, reg. Núm. 736

ISBN 10: 970-10-6528-X  
ISBN 13: 978-970-10-6528-0

1234567890  
impreso en México

09765432108  
Printed in Mexico



# Colaboradores

## Dra. Magdalena Aguirre García

Doctora en Ciencias en Patología Experimental, Laboratorio de inmunoparasitología, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

*Leishmaniosis*

infantil de México Federico Gómez (HiMFG) de 1971 a 2005. investigadora del Depto. de infectología en el HiMFG. Profesor titular de parasitología, Fac. de Medicina, UNAM.

*Microsporidiosis*

## Dra. Belkisyolá Alarcón de Noya

M. C. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Ph. D. Universidad de Tulane, USA. Profesor Titular de Parasitología, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina de la UCV. Jefe de la Sección de inmunología del instituto de Medicina Tropical de la UCV.

*Schistosomosis*

## Dr. Javier Ambrosio Hernández

Doctor en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la UNAM; Profesor titular A de tiempo completo, Facultad de Medicina, UNAM; Profesor de asignatura y titular, posgrado en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, UNAM.

*Dipylidiosis; Diphyllobothriosis*

## Dr. Marco Antonio Becerril Flores

Profesor investigador titular A de tiempo completo, Área académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. *Historia de la parasitología; Aspectos generales de la parasitología; Efectos de la parasitación en el aparato digestivo; Amebiasis; Blastocystosis; Balantidiosis; Cryptosporidiosis; Isosporosis; Sarcocystosis; Hymenolepiosis; Ascariosis; Trichuriasis; Enterobiosis; Desarrollo de nuevos fármacos en parasitología*

## Dr. Eduardo Becerril Flores

Médico Cirujano, especialista en Gastroenterología, Hospital General regional 1° de Octubre, ISSSTE; Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General; Miembro de la Asociación Mexicana Endoscópica.

*Efectos de la parasitación en el aparato digestivo*

## Dra. Ingeborg Bécker Fáuser

Doctora en Ciencias Biomédicas, Laboratorio de inmunoparasitología, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

*Leishmaniosis*

## Dra. Rosa María Bernal Redondo

Biol. de la Fac. de Ciencias, UNAM, especialidad en Parasitología Médica de la Fac. de Medicina, UNAM; M. en C. y D. en Ciencias Biomédicas de la Fac. de Medicina, UNAM. Jefe del Servicio de Parasitología, del Laboratorio Clínico del Hospital

#### [Dra. Patricia Bonilla Lemus](#)

Doctora en Ciencias (Biología), Facultad de Ciencias de la UNAM; Jefa del Proyecto de Conservación y Mejoramiento del Ambiente (CyMA), División de investigación y Posgrado, Facultad de Estudios Superiores iztacala, UNAM; investigadora en el Laboratorio de Microbiología Ambiental del Proyecto CyMA.

*Amebas de vida libre asociadas a patologías en humanos*

#### [Dra. Martha Irene Bucio Torres](#)

Maestra en Ciencias Biomédicas, especialidad en Parasitología; Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Trichomonosis urogenital, intestinal y bucal*

#### [Dra. Margarita Cabrera Bravo](#)

Maestra en Ciencias Biomédicas, especialidad en Parasitología; Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Hidatidosis*

#### [Dr. Olger Calderón Arguedas](#)

Doctor en Microbiología y Química Clínica; M. Sc. en Parasitología, Universidad de Costa Rica; Máster en Enfermedades Parasitarias Tropicales, Universidad de Valencia, España; Catedrático del Depto. de Parasitología, Fac. Microbiología y en el Posgrado de Universidad de Costa Rica; Prof. Artropodología Médica y Parasitología General; Miembro del Centro de investigación en Enfermedades Tropicales (CiET), Universidad de Costa Rica, Centro de investigación en Enfermedades Tropicales (CiET), Depto. Parasitología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica; Miembro de la Asociación Costarricense de Microbiología y Parasitología (ACMP); Miembro de la Systematic and Applied Acarology Society.

*Artrópodos de importancia médica*

#### [M. en C. Aurora E. Candil Ruiz](#)

Parasitóloga, Profesora de la Universidad Autónoma de Sinaloa; Profesora de la Facultad de Medicina, UNAM.

*Diagnósticos de las parasitosis*

#### [Dr. Horacio Dorantes Peña](#)

M. C. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Prof. asociado, Especialidad en salud pública y en Docencia. M. en ciencias de la Salud en enfermedades infecciosas, Prof. Parasitología en licenciatura y posgrado Enfermedades infecciosas.

*Isosporosis; Sarcocystosis*

#### [Dra. Irene de Haro Arteaga](#)

Maestra y Doctora en Ciencias Biomédicas (Parasitología); Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; Pro-



Profesora titular de los cursos de posgrado internacionales entre las Universidades Complutense de Madrid, Autónoma de Madrid y de Granada, España, y la UNAM; Asesora de posgrado, Facultad de Ciencias, UNAM; Ex Coordinadora de Posgrado, Micología y Parasitología, División de Estudios de Posgrado e investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

*Fasciolosis; Strongyloidosis; Diagnóstico de las parasitosis*

#### Dr. José Luis Imbert Palafox

D. en C. Microbiología, iPN, México. Maestría en Ciencias Biomédicas. Biomedicina (inmunología y virología). UNAM. QFB en la BUAP. Prof. inv. Titular, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias de la Salud. Área académica de medicina.

*Isosporosis; Sarcocystosis*

#### Jorge Luis de la Rosa Arana

Maestro en investigación Biomédica Básica; Estudiante del Doctorado en Ciencias Biológicas, UNAM; Subdirector B de Diagnóstico, Servicios e investigación, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SSA; Laboratorio de Helmintiosis Tisulares y Departamento de Zoonosis, INDRIFE, SSA.

*Trichinellosis; Onchocercosis*

#### Dra. Dulce María Delgadillo

Investigadora del Centro de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional.

*Paludismo*

#### Dra. Sylvia Paz Díaz Camacho

Doctora en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, UNAM; Profesora investigadora titular "D" de tiempo completo y Directora de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa; Jefa de la Unidad de Investigaciones en Salud Pública "Louis Pasteur"; Miembro del SNI.

*Gnathostomosis*

#### Q. F. B. Yolanda García Yáñez

Profesora asociada C de tiempo completo; Coordinadora de enseñanza, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Ancylostomosis y necatorosis*

#### Dr. Juan Vicente Gómez Gómez

M.C, especialidad en parasitología clínica; Prof. inv. Asociado en Microbiología y Parasitología médica. Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Ex-presidente de la Asociación Nacional de Maestros de Microbiología y Parasitología en Escuelas de Medicina.

*Isosporosis; Sarcocystosis*

#### Dr. Alberto Gómez Priego

Profesor titular de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Trichinellosis; Onchocercosis*

#### Dra. Laila Gutiérrez Kobeh

Doctora en Ciencias Biomédicas; Laboratorio de inmunoparasitología, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

*Leishmaniosis*

#### Dr. Manuel Gutiérrez Quiroz

Profesor de carrera titular A de tiempo completo; Jefe del Laboratorio de inmunoparasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; Profesor de Parasitología, División de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM; Presidente de la Asociación Mexicana de Profesores de Microbiología y Parasitología en Escuelas de Medicina, A.C.

*Hymenolepiosis*

#### Dra. Rosaura Hernández Rivas

investigadora del Centro de Estudios Avanzados, instituto Politécnico Nacional.

*Paludismo*

#### Dr. Joselín Hernández Ruiz

Maestro en Ciencias Biológicas; Doctorado Depto. de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

*Leishmaniosis*

#### Dr. Ignacio Martínez Barbabosa

Profesor de Micología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; Profesor de tiempo completo, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, México, D.F.

*Trichuriasis; Enterobiosis*

#### Dr. Juan Francisco Martínez Campos

M. C. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Maestría en Epidemiología, instituto de Medicina Tropical, Pedro Kouri Habana, Cuba; Jefe de Epidemiología, Hospital General Tulancingo, Hidalgo. Prof. Titular en parasitología, Escuela de Medicina, instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

*Sarcocystosis*

#### Biol. Mario Noé Martínez-Gordillo

investigador asociado B, Laboratorio de Parasitología Experimental, instituto Nacional de Pediatría; Profesor titular de Parasitología, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, UNAM.

*Giardiosis; Cyclosporiasis; Tinciones y cultivos para el estudio de los parásitos*

#### Dr. Carlos Méndez Cuesta

QFB, Maestro en Ciencias Químicas especialidad en Química Medicinal; Prof. Química Orgánica, Fac. Química y Fac. de Ciencias de la UNAM.

*Desarrollo de nuevos fármacos en parasitología*

#### Dra. Dvorak Montiel Condado

investigadora del Centro de Estudios Avanzados, instituto Politécnico Nacional.

*Paludismo*

#### Dr. José Luis Molinari Soriano

Doctorado en Ciencias Biomédicas (Microbiología), Facultad de Medicina, UNAM; investigador titular C, Departamento de Genética Molecular, instituto de Fisiología Celular, UNAM; SiN, Nivel ii, Facultad de Medicina, UNAM.

*Taeniosis y cisticercosis*



**Dr. Óscar Noya**

M.C. Fac. de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Ph D. Universidad de Louisiana, USA; Prof. Titular de Parasitología, Escuela Luis Razetti, Fac. de Medicina, UCV. Jefe del Laboratorio de Estudios sobre Malaria; Jefe de la Sección de Biohelmintiasis del instituto de Medicina Tropical de la UCV.

*Schistosomosis*

**Q. F. B. Gabriela Pedrero Huerta**

Química Farmacéutica Bióloga, Facultad de Química, UNAM; Técnica colaboradora en proyectos de investigación en Parasitología, instituto de Ciencias de la Salud, UAEH.

*Balantidosis*

**Dra. Martha Ponce Macotela**

Doctora en Ciencias Biomédicas; Jefa del Laboratorio de Parasitología Experimental, instituto Nacional de Pediatría; Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Profesora titular de Parasitología, Departamento de Biología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Giardiosis; Cyclosporiasis; Tinciones y cultivos para el estudio de los parásitos*

**Dra. Elizabeth Ramírez Flores**

Maestría en Ciencias (Biología), Facultad de Ciencias, UNAM; investigadora en el Laboratorio de Microbiología Ambiental, Proyecto de Conservación y Mejoramiento del Ambiente (CyMA), División de Estudios de Posgrado, FES-iztacala, UNAM.

*Amebas de vida libre asociadas a patologías en humanos*

**Dr. Omar K. Ruvalcaba Salazar**

investigador del Centro de investigación de Estudios Avanzados, instituto Politécnico Nacional.

*Paludismo*

**Dra. Adela Luisa Ruiz Hernández**

Médico Cirujano, candidata al grado de Maestría en Ciencias, Facultad de Medicina, UNAM; Profesora asociada B de tiempo completo, Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Amebas comensales en el ser humano; Paragonimosis*

**Dr. Rafael Saavedra Durán**

Doctorado en inmunología, Universidad Libre de Bruselas, Bélgica. investigador titular de tiempo completo, Departamento de inmunología, instituto de investigaciones Biomédicas, UNAM; Miembro del SNI.

*Toxoplasmosis; Respuesta inmunitaria a parásitos*

**Dra. Norma L. Salaiza Suazo**

Doctora en Ciencias Biomédicas; Laboratorio de inmunoparasitología, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

*Leishmaniosis*

**Dra. Paz María Salazar Schettino**

Doctora en Ciencias Biomédicas, especialidad en Parasitología; Profesora titular de Parasitología y Micología, Departamento de

Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.  
*Trichomonosis urogenital, intestinal y bucal; Hidatidosis*

#### Dr. Mario C. Salinas Carmona

Doctor en inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Jefe del Departamento de inmunología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González”, UANL, Monterrey, N.L. Sistema Nacional de investigadores, Nivel 2.

*Técnicas para el estudio de antígenos parasitarios*

#### Dra. Patricia Tato Zaldívar

Doctorado en Ciencias Biomédicas (inmunología), Facultad de Medicina, UNAM; Profesora titular “B”, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; SiN, Nivel i.

*Taeniosis y cisticercosis*

#### Dr. Jorge Tay Zavala

Profesor de carrera titular C de tiempo completo y Jefe del Laboratorio de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; Profesor titular de Parasitología, cursos de maestría y doctorado, División de Estudios Superiores, Facultad de Medicina, UNAM; Miembro activo y ex presidente de la Sociedad Mexicana de Parasitología en Escuelas y Facultades de Medicina, A.C; Miembro del Sistema Nacional de investigadores; Ex Presidente y Fundador de la Sociedad Mexicana de Parasitología, A.C.

*Ascariosis*

#### Dra. Adriana Troyo

Doctora en Microbiología y Química Clínica; Ph. D. en Epidemiología, Geografía y Enfermedades infecciosas, Universidad de Miami, USA; Prof. Tiempo Completo, Depto. de Parasitología, Fac. de Microbiología, Universidad de Costa Rica; Prof. de Artrópodosología Médica; Miembro del Centro de investigación en Enfermedades Tropicales (CiET), Universidad de Costa Rica; Miembro de la Asociación Costarricense de Microbiología y Parasitología (ACMP); Miembro de la Systematic and Applied Acarology Society; Miembro del American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

*Artrópodos de importancia médica*

#### Dr. Óscar Vázquez Tsuji

Profesor de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; Profesor de Micología, Universidad La Salle; Jefe del Servicio Clínico de Parasitología y Micología, División de Medicina, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

*Trichuriasis; Enterobiosis*

#### Dr. Jorge E. Zavala Castro

Doctor en Ciencias, CiNVESTAV-IPN, Unidad de Zacatenco; Profesor investigador titular B de tiempo completo, Universidad Autónoma de Yucatán; responsable del Laboratorio de Biología Celular.

*Enfermedad de Chagas y otras trypanosomosis; Técnicas moleculares para el estudio de parásitos*





# Contenido

## 1. Historia de la parasitología ..... 1

*Marco A. Becerril Flores*

introducción .....	1
Antecedentes históricos.....	1
Principales descubrimientos .....	2
Bibliografía .....	6

## 2. Aspectos generales de la parasitología ..... 7

*Marco A. Becerril Flores*

introducción .....	7
Simbiosis.....	7
Mutualismo .....	7
Comensalismo .....	7
Foresis .....	8
Parasitismo.....	8
Parasitología .....	8
interacción parásito-huésped .....	9
Bibliografía .....	11

## 3. Efectos de la parasitación en el aparato digestivo ..... 12

*Eduardo Becerril Flores*

*Marco A. Becerril Flores*

introducción .....	12
Consideraciones generales.....	12
Acción de los parásitos en el tracto digestivo .....	12
respuesta del huésped a la infección .....	13
respuesta inmune .....	13
Manifestaciones clínicas.....	13
Bibliografía .....	13

## 4. Amebiasis ..... 15

*Marco A. Becerril Flores*

introducción .....	15
Características generales del parásito .....	15
Ciclo biológico .....	16
Mecanismos patogénicos.....	17
Manifestaciones clínicas.....	18
Amebiasis intestinal.....	18

Amebiasis extraintestinal.....	19
--------------------------------	----



respuesta del huésped a la infección .....	19
Mecanismos del parásito que contrarrestan	
la respuesta del huésped .....	19
Diagnóstico.....	20
Tratamiento .....	20
Prevención .....	20
Epidemiología.....	21
Bibliografía .....	21

## 5. Amebas de vida libre asociadas a patologías en seres humanos ..... 22

**Patricia Bonilla Lemus**

**Elizabeth Ramírez Flores**

introducción .....	23
Características generales del parásito.....	23
<i>Naegleria fowleri</i> .....	23
<i>Acanthamoeba</i> spp .....	23
<i>Balamuthia mandrillaris</i> .....	23
<i>Sappinia diploidea</i> .....	24
Mecanismos de infección .....	24
Meningoencefalitis amebiana primaria.....	24
Encefalitis amebiana .....	25
Queratitis amebiana.....	25
infecciones nasofaríngeas y cutáneas.....	25
Manifestaciones clínicas.....	27
Meningoencefalitis amebiana primaria.....	27
Encefalitis amebiana .....	27
Queratitis amebiana.....	27
respuesta del huésped a la infección .....	27
Mecanismos del parásito para contrarrestar	
la respuesta del huésped.....	27
Diagnóstico.....	27
Meningoencefalitis amebiana primaria.....	27
Encefalitis amebiana .....	28
Queratitis amebiana.....	28
Tratamiento .....	28
Meningoencefalitis amebiana primaria.....	28
Encefalitis amebiana.....	28
Queratitis amebiana.....	28
Prevención .....	29
Situación epidemiológica nacional	
e internacional .....	29
Bibliografía .....	29

## 6. Blastocystosis..... 31

**Marco A. Becerril Flores**

introducción .....	31
Características generales del parásito .....	31
Otras características biológicas .....	32
Mecanismos patogénicos.....	32
Manifestaciones clínicas.....	32
Diagnóstico.....	32
Tratamiento .....	33
Prevención .....	33
Epidemiología.....	33
Bibliografía .....	33

Tóxico .....	45
Barrera mecánica.....	46
ruptura de uniones celulares .....	46

## 7. Amebas comensales en el ser humano ..... 34

**Adela Luisa Ruiz Hernández**

introducción .....	34
Clasificación y géneros de amebas .....	35
Mecanismo de transmisión .....	35
Ciclo biológico .....	35
Características y morfometría de amebas	
comensales.....	36
<i>Entamoeba gingivalis</i> .....	36
<i>Entamoeba dispar</i> .....	36
<i>Entamoeba hartmanni</i> .....	36
<i>Entamoeba coli</i> .....	37
<i>Endolimax nana</i> .....	37
<i>Iodamoeba bütschlii</i> .....	38
Aspectos clínicos.....	39
Mecanismos de adaptación e inmunidad.....	39
Diagnóstico.....	39
Tratamiento .....	40
Profilaxis .....	40
Epidemiología.....	40
Bibliografía .....	40

## 8. Giardiosis..... 42

**Martha Ponce Macotela,**

**Mario Noé Martínez Gordillo**

introducción .....	42
Características generales del parásito .....	43
Ciclo biológico .....	43
Mecanismos patogénicos.....	44
Traumático .....	44
Enzimático .....	45

Apoptosis .....	46
Competencia con el huésped.....	46
Manifestaciones clínicas.....	46
Respuestas del huésped a la infección .....	46
Mecanismos del parásito que contrarrestan	
la respuesta del huésped .....	47
Diagnóstico .....	47
Estudios coproparasitológicos.....	47
Sondeo duodenal .....	47
Estudio inmunológico.....	47
Estudio molecular .....	47
Tratamiento .....	47
Tratamientos alternativos .....	48
Prevención .....	48
Epidemiología.....	48
Bibliografía .....	49

**Joselín Hernández Ruiz**

introducción .....	58
Características generales del parásito .....	58
Ciclo biológico .....	59
Mecanismos patogénicos.....	59

**9. Trichomonosis urogenital, intestinal y bucal ..... 51**

*Paz María Salazar Schettino,*

*Martha Irene Bucio Torres*

introducción .....	51
Características generales de los parásitos	
y ciclos biológicos .....	52
<i>Trichomonas tenax</i> .....	52
<i>Trichomonas hominis</i> .....	52
<i>Trichomonas vaginalis</i> .....	52
Mecanismos patogénicos de <i>Trichomonas</i>	
<i>vaginalis</i> y patología de la trichomonosis	
urogenital.....	53
Cuadro clínico.....	54
Respuesta del huésped a la infección .....	55
Mecanismos del parásito que contrarrestan	
la respuesta del huésped.....	55
Diagnóstico.....	55
Tratamiento .....	55
Prevención .....	55
Epidemiología.....	56
Bibliografía .....	56

**10. Leishmaniosis..... 58**

*Ingeborg Becker, Norma Salaiza,*

*Magdalena Aguirre, Laila Gutiérrez Kobe,*

Manifestaciones clínicas..... 59  
 Respuesta del huésped a la infección ..... 61  
 Mecanismos de evasión del parásito  
 a la respuesta inmune del huésped ..... 62  
 Diagnóstico..... 63  
 Tratamiento ..... 63  
 Prevención ..... 63  
 Epidemiología..... 64  
 Bibliografía ..... 64

Diagnóstico..... 80  
 Tratamiento ..... 80  
 Prevención ..... 80

## 11. Enfermedad de Chagas y otras trypanosomosis .....66

*Jorge E. Zavala Castro*

Trypanosomosis americana..... 66  
 Agente causal ..... 67  
 Ciclo de vida y transmisión..... 68  
 Patogenia ..... 69  
 Cuadro clínico ..... 70  
 Reacción inmunitaria..... 71  
 Mecanismos para contrarrestar la reacción  
 inmunitaria ..... 71  
 Diagnóstico ..... 72  
 Tratamiento ..... 72  
 Prevención ..... 72  
 Epidemiología ..... 73  
*Trypanosoma rangeli* ..... 73  
 Trypanosomosis africana ..... 73  
 Agente causal ..... 74  
 Ciclo biológico y transmisión ..... 74  
 Patogenia y mecanismos para contrarrestar  
 la reacción inmunitaria ..... 74  
 Cuadro clínico ..... 74  
 Diagnóstico ..... 74  
 Tratamiento ..... 75  
 Prevención ..... 75  
 Epidemiología ..... 75  
 Bibliografía..... 76

## 12. Balantidiosis.....77

*Marco A. Becerril Flores,*

*Gabriela Pedrero Huerta*

introducción ..... 77  
 Características generales del parásito ..... 77  
 Ciclo biológico ..... 78  
 Mecanismos patogénicos..... 79  
 Manifestaciones clínicas..... 80



Epidemiología.....	81	Patogenia .....	93
Bibliografía .....	81	Manifestaciones clínicas.....	94
<b>13. Cryptosporidiosis.....</b>	<b>82</b>	Diagnóstico.....	94
<i>Marco A. Becerril Flores</i>		Tratamiento .....	94
introducción .....	82	Prevención .....	94
Características generales y ciclo biológico del parásito.....	82		
Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas.....	83		
infección extraintestinal.....	84		
respuesta del huésped a la infección.....	84		
Diagnóstico.....	85		
Métodos inmunológicos.....	85		
Tratamiento .....	85		
Prevención .....	86		
Epidemiología.....	86		
Bibliografía .....	86		
<b>14. Isosporosis .....</b>	<b>87</b>		
<i>Juan Vicente Gómez Gómez,</i>			
<i>Horacio Dorantes Peña,</i>			
<i>José Luis Imbert Palafox,</i>			
<i>Marco A. Becerril Flores</i>			
introducción .....	87		
Morfología.....	87		
Ciclo biológico .....	87		
Patogenia .....	88		
Cuadro clínico.....	88		
Diagnóstico.....	88		
Tratamiento .....	89		
Epidemiología.....	89		
Bibliografía .....	89		
<b>15. Sarcocystosis.....</b>	<b>91</b>		
<i>Juan Vicente Gómez Gómez,</i>			
<i>Horacio Dorantes Peña,</i>			
<i>José Luis Imbert Palafox,</i>			
<i>Juan Francisco Martínez Campos,</i>			
<i>Marco A. Becerril Flores</i>			
introducción .....	91		
Características generales del parásito.....	91		
Ciclo biológico .....	92		

Epidemiología.....	94
Bibliografía .....	94

introducción .....	108
Características generales del parásito.....	108
Ciclo biológico .....	108

## 16. Toxoplasmosis.....96

*Rafael Saavedra Durán*

introducción .....	96
Características generales y ciclo biológico del parásito.....	96
Manifestaciones clínicas.....	99
Diagnóstico.....	100
Respuesta del huésped a la infección .....	100
Tratamiento .....	101
Epidemiología.....	101
Bibliografía .....	101

## 17. Paludismo..... 102

*Rosaura Hernández Rivas*

*Omar K. Ruvalcaba Salazar,*

*Dvorak Montiel Condado*

*Dulce María Delgadillo*

Características generales del agente causal .....	102
Ciclo biológico .....	102
Factores de virulencia .....	103
Ligandos de citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales .....	104
Manifestaciones clínicas.....	104
Anemia grave.....	104
Paludismo cerebral .....	104
Complicaciones metabólicas .....	105
insuficiencia renal .....	105
Edema pulmonar .....	105
Paludismo maternal .....	105
Sistema inmunitario: mecanismos de supervivencia del parásito y enfermedad .	105
Variación antigénica.....	105
Diagnóstico.....	105
Tratamiento .....	106
Profilaxis .....	106
Distribución geográfica .....	106
Bibliografía .....	106

## 18. Cyclosporiasis..... 108

*Martha Ponce Macotela,*

*Mario N. Martínez-Gordillo*

Mecanismos patogénicos.....	109
Manifestaciones clínicas.....	110
Diagnóstico.....	110
Tratamiento .....	110
Prevención .....	111
Epidemiología.....	111
Bibliografía .....	111

Diagnóstico .....	124
Tratamiento .....	124
Prevención .....	124
Epidemiología .....	124
Bibliografía .....	125

## 19. Microsporidiosis ..... 113

**Rosa María Bernal Redondo**

introducción .....	113
Características generales y ciclo biológico del parásito.....	113
Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas.....	114
infección extraintestinal.....	114
respuesta del huésped a la infección .....	115
Diagnóstico.....	115
Tratamiento .....	116
Prevención .....	117
Epidemiología.....	117
Bibliografía .....	118

## 20. Hymenolepiosis..... 120

**Manuel Gutiérrez Quiroz,**

**Marco A. Becerril Flores**

introducción .....	120
<i>Hymenolepis nana</i> .....	120
Características generales del parásito .....	120
Morfología .....	121
Ciclo biológico .....	121
Mecanismos patogénicos .....	122
Manifestaciones clínicas .....	122
respuesta del huésped a la infección .....	122
Diagnóstico .....	123
Tratamiento .....	123
Prevención .....	123
<i>Hymenolepis diminuta</i> .....	123
Características generales del agente causal ..	123
Ciclo biológico .....	124
Mecanismos patogénicos .....	124
Manifestaciones clínicas .....	124

## 21. Taeniosis y cisticercosis ..... 127

*Patricia Tato Zaldívar,*

*José Luis Molinari Soriano*

introducción .....	127
Características generales del parásito .....	127
Ciclo biológico .....	128
Mecanismos patogénicos.....	129
Manifestaciones clínicas.....	129
respuesta del huésped a la infección .....	129
Mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped.....	130
Diagnóstico.....	130
Tratamiento .....	131
Prevención .....	131
Medidas sanitarias.....	131
Mejorar las condiciones higiénicas en el medio rural .....	131
Educación para la salud .....	131
Tratamiento oportuno de los individuos con taeniosis .....	132
Vacunación .....	132
Epidemiología.....	132
Bibliografía .....	132

## 22. Hidatidosis..... 134

*Paz María Salazar Schettino,*

*Margarita Cabrera Bravo*

introducción .....	134
Características generales del parásito .....	134
Ciclo biológico .....	135
Mecanismos patógenos .....	136
Manifestaciones clínicas.....	136
respuesta del huésped a la infección .....	137
Diagnóstico.....	138
Tratamiento .....	138
Prevención .....	138
Epidemiología.....	138
Bibliografía .....	139

## 23. Dipylidiosis ..... 140

*Javier Ambrosio Hernández*

introducción .....	140
Características generales del parásito .....	140
Ciclo biológico y respuesta del huésped a la infección.....	141
Manifestaciones clínicas.....	143

Diagnóstico.....	143
Tratamiento .....	143
Prevención .....	144



Epidemiología.....	144
Bibliografía .....	144
<b>24. Diphyllbothriosis.....</b>	<b>145</b>
<i>Javier Ambrosio Hernández</i>	
introducción .....	145
Características generales del parásito.....	145
Ciclo biológico y manifestaciones clínicas.....	147
Diagnóstico.....	148
Tratamiento .....	148
Prevención .....	148
Epidemiología.....	148
Bibliografía .....	148
<b>25. Fasciolosis .....</b>	<b>150</b>
<i>Irene de Haro Arteaga</i>	
introducción .....	150
Características generales del parásito.....	150
Ciclo biológico .....	150
Mecanismos patogénicos.....	151
Manifestaciones clínicas.....	152
respuesta del huésped a la infección .....	153
Diagnóstico.....	153
Tratamiento .....	154
Prevención .....	154
Epidemiología.....	154
Bibliografía .....	154
<b>26. Paragonimosis .....</b>	<b>156</b>
<i>Adela Luisa Ruiz Hernández</i>	
introducción .....	156
Características generales del parásito:	
fuente de infección y mecanismo	
de transmisión.....	157
Morfología del parásito y ciclo biológico .....	157
Mecanismos patogénicos.....	158
Manifestaciones clínicas.....	159
Localizaciones extrapulmonares	
de <i>Paragonimus</i> .....	160
respuesta inmune .....	160
Diagnóstico.....	161
Diagnóstico diferencial .....	161
Tratamiento .....	161
Profilaxis .....	161

Bibliografía .....	161
--------------------	-----

## **27. Schistosomosis.....163**

*Belkisyolé Alarcón de Noya, Óscar Noya*

introducción .....	163
--------------------	-----

Características generales del parásito: su huésped intermediario .....	163	introducción .....	181
Ciclo biológico .....	164	Características generales del parásito .....	181
Mecanismos de acción patógena y de evasión del parásito, y respuesta inmunitaria del huésped vertebrado.....	165	Ciclo biológico .....	182
Fisiopatología .....	165		
Respuesta inmunitaria protectora .....	166		
Mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria.....	166		
Manifestaciones clínicas.....	167		
Diagnóstico.....	168		
Tratamiento .....	169		
Epidemiología y control .....	169		
Bibliografía .....	170		
<b>28. Ascariosis .....</b>	<b>172</b>		
<i>Jorge Tay Zavala, Marco A. Becerril Flores</i>			
introducción .....	172		
Características generales del parásito .....	172		
Ciclo biológico .....	173		
Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas.....	173		
Diagnóstico.....	175		
Tratamiento .....	175		
Prevención .....	175		
Epidemiología.....	175		
Bibliografía .....	176		
<b>29. Trichuriasis.....</b>	<b>177</b>		
<i>Marco A. Becerril Flores,</i>			
<i>Óscar Vázquez Tsuji,</i>			
<i>Ignacio Martínez Barbabosa</i>			
introducción .....	177		
Características generales del parásito .....	177		
Ciclo biológico .....	178		
Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas.....	178		
Respuesta del huésped ante la infección .....	178		
Diagnóstico.....	179		
Tratamiento .....	179		
Epidemiología.....	179		
Bibliografía .....	180		
<b>30. Enterobiosis .....</b>	<b>181</b>		
<i>Marco A. Becerril Flores, Óscar Vázquez</i>			
<i>Tsuj, Ignacio Martínez Barbabosa</i>			

Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas.....	182
Diagnóstico.....	184
Tratamiento .....	184
Prevención .....	184
Epidemiología.....	184
Bibliografía .....	185

Tratamiento .....	199
Tratamiento específico.....	199
Tratamiento complementario .....	199
Prevención .....	199
Epidemiología.....	199
Bibliografía .....	199

### 31. Strongyloidosis ..... 187

**Irene de Haro Arteaga**

introducción .....	187
Características generales del parásito .....	187
Ciclo biológico .....	188
infectividad y mecanismos de infección .....	188
resistencia al parasitismo.....	189
Mecanismos patogénicos.....	189
Lesiones cutáneas .....	189
Lesiones pulmonares .....	189
Lesiones intestinales .....	190
Manifestaciones clínicas.....	190
respuesta del huésped a la infección .....	190
Mecanismos del parásito para evadir	
la respuesta del huésped.....	191
Diagnóstico.....	191
Exámenes parasitológicos.....	191
Pruebas inmunológicas .....	191
Tratamiento .....	191
Prevención .....	192
Epidemiología.....	192
Bibliografía .....	193

### 32. Ancylostomosis y necatorosis..... 194

**Yolanda García Yáñez**

introducción .....	194
Características generales del parásito .....	194
<i>Ancylostoma duodenale</i> .....	194
<i>Necator americanus</i> .....	195
Ciclo biológico .....	195
Mecanismos patogénicos.....	197
Manifestaciones clínicas.....	197
respuesta del huésped ante la infección .....	197
Mecanismos del parásito para evadir	
la respuesta del huésped.....	198
Diagnóstico.....	198

### 33. Gnathostomosis ..... 201

*Sylvia Paz Díaz Camacho*

introducción .....	201
Características generales del parásito .....	202
Ciclo biológico .....	203
Mecanismos patogénicos.....	204
Manifestaciones clínicas.....	204
Diagnóstico.....	205
Tratamiento .....	205
Prevención .....	206
Bibliografía .....	206

### 34. Trichinellosis..... 208

*Jorge Luis de la Rosa Arana, Alberto*

*Gómez Priego* Características

generales del género	
<i>Trichinella</i> .....	208
Ciclo biológico .....	208
Mecanismos patogénicos del parásito	
y manifestaciones clínicas .....	209
Respuesta inmunitaria del huésped ante	
la infección .....	211
Mecanismos de evasión .....	211
Diagnóstico.....	212
Tratamiento .....	213
Prevención de la infección .....	213
Situación epidemiológica de la trichinellosis ....	213
Bibliografía .....	214
Agradecimientos .....	214

### 35. Onchocercosis..... 215

*Alberto Gómez Priego,*

*Jorge Luis de la Rosa Arana*

introducción .....	215
Características generales .....	215
Ciclo biológico .....	216
Mecanismos patogénicos.....	216
Manifestaciones clínicas.....	217
Respuesta del huésped ante la infección .....	218
Mecanismos de evasión .....	218
Diagnóstico.....	218
Tratamiento .....	219
Prevención, control, eliminación	
y erradicación .....	220

Epidemiología.....	220
Bibliografía .....	222
Agradecimientos .....	223



### 36. Artrópodos de importancia médica ..... 224

*Olger Calderón Arguedas, Adriana Troyo*

Generalidades .....	225
Morfología general .....	225
Desarrollo y crecimiento .....	227
Orden Blattodea.....	227
Orden Siphonaptera.....	228
Orden Phthiraptera .....	229
Orden Hemiptera .....	230
Familia <i>Reduviidae</i> , subfamilia <i>Triatominae</i> .....	231
Familia <i>Cimicidae</i> .....	231
Orden Diptera: Nematocera.....	232
Familia <i>Culicidae</i> .....	233
Familia <i>Psychodidae</i> .....	236
Familia <i>Simuliidae</i> .....	237
Familia <i>Ceratopogonidae</i> .....	237
Moscas no picadoras	
(Diptera: Cyclorrhapha) .....	238
Miasis .....	238
Moscas picadoras.....	240
Familia <i>Tabanidae</i> .....	240
Familia <i>Muscidae</i> .....	240
Familia <i>Glossinidae</i> .....	240
Clase Arachnida (arañas y escorpiones) .....	241
Orden Araneida (arañas) .....	241
Orden Scorpionida .....	242
Subclase Acari .....	243
Orden Acariformes .....	243
Orden Parasitiformes.....	244
Artrópodos de importancia menor.....	245
Orden Hymenoptera.....	245
Orden Coleoptera .....	245
Orden Lepidoptera .....	245
Superclase: Myriapoda .....	245
Subfilum Crustacea .....	246
Bibliografía .....	246

### 37. Respuesta inmunitaria a parásitos ..... 248

*Rafael Saavedra Durán*

Generalidades del sistema inmunitario.....	248
Parásitos y el sistema inmunitario .....	248
Bibliografía .....	249

### 38. Diagnóstico de las parasitosis ..... 251

*Irene de Haro Arteaga,*

*Aurora Elvira Candil Ruiz*

introducción .....	251
--------------------	-----

Diagnóstico parasitológico .....	251
Exámenes coproparasitoscópicos (CPS) .....	251
Exámenes parasitoscópicos de cavidades .....	251
Tamizado.....	251
CPS directo en fresco.....	251
Examen de flotación con salmuera.....	251
CPS de concentración por centrifugación/flotación .....	252
CPS de concentración por sedimentación-centrifugación o de Ritchie .....	252
CPS de sedimentación simple en copas .....	252
Métodos cuantitativos .....	252
Métodos diversos.....	252
Métodos para diagnosticar parasitosis cavitarias y tisulares .....	253
Diagnóstico inmunológico .....	255
Biología molecular .....	255
Exámenes de gabinete .....	255
Bibliografía .....	255

tecnologías para el desarrollo de fármacos antiparasitarios.....	270
---	-----

### 39. Tinciones y cultivos para el estudio de los parásitos... 256

*Mario Noé Martínez-Gordillo,*

*Martha Ponce-Macotela*

Un nuevo mundo por descubrir .....	256
Estrategias para analizar la estructura de protozoarios .....	257
Fijadores .....	257
Tinciones .....	259
Cultivo de parásitos .....	262
Tripanosomátidos.....	263
Amebas.....	263
Protozoarios intracelulares.....	265
Cultivos de <i>Cryptosporidium parvum</i> .....	265
Bibliografía .....	265

### 40. Desarrollo de nuevos fármacos en parasitología ..... 267

*Carlos Méndez Cuesta, Javier*

*Ambrosio Hernández* importancia del  
desarrollo de nuevos

fármacos antiparasitarios .....	267
Escenario actual de fármacos contra infecciones parasitarias.....	268
importancia de la aplicación de nuevas	

Fármacos antiparasitarios basados en moléculas del bencimidazol y nitroheterociclos .....	272
Perspectivas para la producción de fármacos antiparasitarios híbridos.....	275
Bibliografía .....	276

Antígenos específicos .....	284
Proteínas recombinantes.....	284
inmunodetección .....	284
radioinmunoensayo .....	285

## 41. Técnicas inmunológicas para el estudio de antígenos parasitarios ..... 278

<i>Mario César Salinas Carmona</i>	
introducción .....	278
Clasificación de los antígenos parasitarios...	278
Utilidad médica diagnóstica de los antígenos parasitarios .....	279
Fundamento de las técnicas inmunológicas para estudiar antígenos parasitarios.....	279
Técnicas para identificar anticuerpos	
antiparásitos .....	280
inmunodifusión .....	280
Aglutinación .....	280
Contrainmunolectroforesis .....	280
Pruebas inmunoenzimáticas .....	280
Prueba Western blot o de inmunolectrotransferencia .....	280
Problemas y limitaciones de las técnicas para estudiar antígenos parasitarios.....	280
Ejemplos clínicos de la aplicación de las técnicas modernas para estudiar antígenos y anticuerpos.....	281
Triquinosis.....	281
Neurocisticercosis .....	281
infección por <i>Toxoplasma gondii</i> .....	281
Amebosis humana .....	282
Bibliografía .....	282

## 42. Técnicas moleculares para el estudio de parásitos ..... 283

<i>Jorge E. Zavala Castro</i>	
introducción .....	283
Sondas de DNA .....	284
Hibridación .....	284
Hibridación <i>in situ</i> .....	284

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ..... 286  
 PCR *in situ* ..... 287  
 Herramientas moleculares y otras técnicas ..... 287  
     Bancos genómicos y de DNA  
         complementario (DNAc) ..... 287  
 Análisis de polimorfismos génicos ..... 288  
 Secuenciación ..... 288  
 Transcripción inversa/PCR (RT-PCR) ..... 290

Expresión diferencial ..... 290  
 Detección de fluorescencia ..... 291  
 Bibliografía ..... 291

**Siglarío** ..... 293

**Índice alfabético** ..... 295





# Prefacio a la segunda edición

Durante siglos la humanidad sobrevivió luchando contra la naturaleza gracias al conocimiento empírico pues su experiencia cotidiana le permitía adquirir habilidades para sobrevivir; posteriormente el hombre buscó riquezas y dominio territoriales mediante el empleo de las guerras. La revolución industrial y la enciclopedia marcaron la pauta para buscar el conocimiento para mejorar las condiciones de vida de la gente de acuerdo con las necesidades que se tenían. Hoy en día el conocimiento científico es la base para sobrevivir ante catástrofes, desastres ecológicos y enfermedades que se convierten en pandemias que pueden conducir a la extinción humana. Esto nos permitirá aumentar y mejorar nuestras condiciones de vida.

Al igual que el resto de las áreas biológicas, la Parasitología constituye un universo de conocimientos cuyos avances científicos van en aumento y ello nos obliga a entender las enfermedades parasitarias que afectan al ser humano y al medio ambiente para alcanzar los medios para protegernos, así como prevenirlas y controlarlas. Esta segunda edición de *Parasitología médica* está corregida y aumentada. Al libro se le han adicionado tres capítulos de suma importancia: Microsporidiosis, Schistosomosis y un capítulo dedicado a lo más nuevo relacionado al estudio de fármacos antiparasitarios. El primero de ellos es esencial pues las enfermedades parasitarias se deben a microorganismos ubicados en el grupo de Microsporidia sin sospecha de ello por desconocimiento del personal de salud. El segundo capítulo es de suma importancia pues es de las enfermedades parasitarias más frecuentes en todo el mundo. El tercer capítulo nos sumerge a lo más reciente en el estudio de fármacos antiparasitarios pues es el reto para una adecuada terapéutica antiparasitaria sin que el paciente sufra de efectos secundarios y efectivamente radique al parásito.

En la segunda edición se uniforma la nomenclatura de las enfermedades parasitarias con base al nombre del agente causal. Se agregan más imágenes a colores para que el lector pueda facilitar su comprensión de cada capítulo. El capítulo de *Efectos de la parasitación en el tracto digestivo* ha sido mejorado con una explicación más detallada pero sin dejar el lenguaje estricto pero sencillo con base a las sugerencias de los lectores que han hecho tales observaciones. En el capítulo de *Amebas de vida libre* se agrega una nueva especie de ameba que ha producido infección humana. En el capítulo de *Blastocystosis* el parásito se ubica en un nuevo grupo de parásitos pues se han descubierto nuevas características de él. El capítulo de *Taeniosis y cisticercosis* también ha sido ampliado para mejorar la comprensión del mismo. El capítulo de *Artrópodos de importancia médica* ha sido ampliado por expertos investigadores ubicando a todos los artrópodos cuidando aspectos estrictos del tema y ha sido completado con imágenes que facilitarán su estudio. Los últimos seis capítulos presentan los aspectos referentes al estudio de parásitos con relación a la biología, relación huésped parásito, diagnóstico, tratamiento e investigación epidemiológica, pues es la base para entender las enfermedades parasitarias.

En esta segunda edición, tengo la certeza de cubrir los aspectos que permiten el claro, preciso y completo conocimiento sobre la Parasitología médica que el estudiante y el profesional del área de la salud deberán saber para comprender y manejar con mejor calidad su área, pues cada capítulo está actualizado y ha sido manejado por expertos investigadores en parasitología que dominan la docencia y la investigación; a todos mis colaboradores una felicitación y mi más sincero agradecimiento por su dedicación y empeño.

**Marco A. Becerril Flores**



# Dedicatorias

A mi esposa, Gaby, y a mis hijos: Marco Antonio y Paola Oliva.

A mis padres: Antonio y Ángela, y a mis hermanos: Eduardo, Gustavo y Rebeca.

Quienes siempre han sido mi gran motivación para luchar por la vida.

A todos mis estudiantes, en quienes pensé al momento de elaborar esta obra.



# Historia de la parasitología

Marco A. Becerril Flores

# 1

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Antecedentes históricos
- Principales descubrimientos
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿En qué época de la historia se descubrió la mayor parte de los helmintos?
2. ¿En qué período histórico empezaron los descubrimientos de las enfermedades secundarias a protozoarios?
3. ¿Qué es la paleoparasitología?
4. Mencione uno de los primeros protozoarios observados al microscopio.

## Introducción

La historia permite conocer el pasado, comprender el presente y prever hasta cierto punto el futuro. En este capítulo se muestra la secuencia en que surgieron los conocimientos de la parasitología actual. No se incluyen todos los sucesos relevantes, con fechas y nombres de los personajes que llevaron a cabo los descubrimientos de los parásitos, ni los ciclos biológicos o las técnicas de diagnóstico. Esa información puede encontrarse en tratados completos que los detallan (Grove, 1990; Ackernecht, 1965; Chernin, 1977). Sin embargo, en este capítulo se sintetiza, de manera global y con base en una perspectiva crítica y significativa, la manera en que se desarrolló la parasitología y algunos ejemplos de sus experiencias más representativas.

A medida que el ser humano se fue desplazando en diferentes direcciones, tuvo que adaptarse a las condiciones ambientales de una zona particular y alimentarse de sus fuentes naturales. Hoy se sabe que existe una amplia gama de microorganismos en diferentes orígenes y que forman parte de la biosfera. Conforme el hombre se extendía en nuevas regiones, entraba en contacto no sólo con la flora y la fauna de esa zona, sino también con los microorganismos presentes en vegetales, animales, tierra o agua; de igual modo, algunos animales infectados se convertían en fuente de contaminación para el hombre cuando éste interactuaba con ellos. Los insectos que portaban algún patógeno lo transmitían, sea que el hombre se alimentara o se protegiera de ellos. Así, cuando un grupo contraía la infección por un parásito, lo adoptaba y transportaba a otros sitios o lo diseminaba a otras personas o animales. En otras palabras, la migración del ser humano conducía

a la transportación del microorganismo infeccioso hacia nuevas áreas en las que habitualmente no se encontraba.



Cuando los individuos padecían un problema de salud por la infección de un microorganismo, una preocupación evidente era la aparición de síntomas. En ese momento el ser humano trataba de conocer las causas de la enfermedad, el origen de sus síntomas y la forma de curarse. Las primeras observaciones de enfermedades parasitarias proceden con toda seguridad del mismo inicio de la historia, cuando el hombre advirtió que la materia fecal contenía gusanos en forma de lombrices de tierra (*Ascaris lumbricoides*), o que eliminaba en sus heces organismos en forma de cinta de varios metros de longitud (tenias). Sin embargo, no fue sino hasta que el microscopio hizo posible reconocer los parásitos no observables a simple vista, cuando el hombre pudo identificar las causas de los signos y síntomas de la afección, como diarrea mucosa y sanguinolenta, fiebre o vómitos.

## Antecedentes históricos

La aparición de la parasitología se relaciona con la historia misma de la humanidad; por lo tanto, se puede dividir como sigue: *a*) Edad Antigua (4000 a.C. a 476 d.C.), desde el descubrimiento de la escritura en el Oriente hasta la caída del Imperio Romano; *b*) Edad Media (476 a 1453 d.C.), que concluye con la capitulación del Imperio Bizantino al caer Constantinopla; *c*) Edad Moderna (1473 a 1789 d.C.), que se extiende desde el Renacimiento hasta la Revolución Francesa, y *d*) Edad Contemporánea, desde esas fechas hasta la actualidad.

Los hallazgos parasitológicos en la Edad Antigua se refieren a la presencia de gusanos que pueden observarse a simple vista y que están presentes o se eliminan con las heces. Se conocen varios registros al respecto. El papiro de Ebers es de los más antiguos (1500

a.C.) y en él se hallan las primeras descripciones de parásitos que afectan al hombre, además de detalles de enfermedades de posible origen parasitario, tal vez gusanos intestinales. Uno de éstos es sin duda el nematodo *Dracunculus medinensis*, del que se describe su naturaleza infecciosa y la manera de extraerlo de la piel.

Los estudios de Hipócrates (460-375 a.C.) también contienen descripciones de gusanos presentes en peces, animales domésticos y seres humanos. De igual modo, Lucrecio notificó la palidez en los mineros, quizá consecutiva a infecciones por uncinarias. Los documentos de médicos latinos también son valiosos. Celso (25 a.C. a 50 d.C.) y Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.) comunicaron la existencia de helmintos, como *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* y *Taenia*.

Al parecer, los médicos árabes Rhazes (850-923 d.C.) y Avicena (980-1073 d.C.) describieron a *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius*, *Taenia* y *Dracunculus medinensis*. Una estatua del faraón Mentuhotep II en Egipto, hacia el año 2000 a.C., sugiere que sufrió elefantiosis. La esquistosomiosis es otra parasitosis que se detalla desde esa época en el papiro de Ebers, en el que se encuentra la palabra “aaa” que pudiera referirse a la “descarga del pene” relacionada con la presencia de sangre en la orina y cuyos remedios se basaban en el antimonio, o quizás a la esquistosomiosis hematobia.

Aunque los primeros parásitos observados fueron helmintos, en virtud de su tamaño macroscópico, también se registraron enfermedades causadas por protozoarios, si bien no se logró reconocer el agente causal. Por ejemplo, un documento escrito en sánscrito alrededor del año 1000 a.C. se refiere a la presencia de diarrea con moco y sangre en un individuo, posiblemente una infección amebiana. A este mismo padecimiento se alude en textos de Babilonia y Asiria, en los que se refieren problemas de sangre en heces (antes del siglo vi a.C.). En sus trabajos, Hipócrates informa de abscesos hepáticos y perianales. Galeno y Celso describieron los abscesos hepáticos, tal vez consecutivos a amebas. A fines del siglo xi d.C., Avicena mencionó casos de disentería relacionada con absceso hepático. En cuanto a la leishmaniosis se han hallado descripciones de las lesiones en lápidas del siglo vii a.C. De igual manera, hay documentos de médicos orientales y árabes, como Avicena, que hacen referencia a lesiones ulcerosas, secundarias a infección por *Leishmania*. En relación con el paludismo se tiene noticia de las fiebres periódicas en China (2700 a.C.) e Hipócrates la menciona en el siglo v a.C.

Muchos de estos grandes hallazgos se conservan en la forma en que se registraron; por ejemplo, la fabricación del papiro en el antiguo Egipto a partir de la planta *Cyperus papyrus*. En otras culturas, como las de India, China y Japón, la escritura fue esencial para consignar tales informaciones. Otro suceso importante fue el descubrimiento de productos naturales que permitían expresar en tinta los pensamientos. Todo esto explica que los primeros registros parasitológicos procedan de esas civilizaciones. Sin embargo, el papel, los colorantes y la escritura no fueron los únicos requisitos para iniciar los estudios en parasitología; era necesario que el hombre se preguntara por el origen de las cosas. Sólo en ese sentido se explica la aparición de filósofos y otros pensadores, como Hipócrates, Aristóteles, Sócrates y Platón, y luego Avicena, Rhazes, Galeno y otros más. Durante el imperio de Alejandro Magno la cultura helénica extendió sus territorios al Oriente, hasta que en

el año 146 a.C. la eclipsó la invasión romana. La Edad Antigua finaliza con el colapso del Imperio Romano; este período tuvo carácter militar y la historia de la parasitología aún no registraba hechos decisivos.

El conocimiento de las parasitosis en la Edad Media como problema de salud no avanzó demasiado. Sólo en la Biblia hay referencias sobre la existencia de *Dracunculus medinensis*, que se describe como una “serpiente dragón” que eliminó a los judíos en el Mar Rojo después del éxodo de Egipto (1250 a 1200 a.C). En los siglos x y xi, los trabajos de médicos árabes, basados en los textos romanos y griegos, ya se referían a este mismo helminto y al padecimiento lo denominaban “vena podrida” o “vena de Medina”. En esa época el hombre trataba de apoyarse en ideas que espiritualmente tienen mucha fuerza: el poder lo ejercía la iglesia y se corría el riesgo de que la explicación de la vida en razón de la naturaleza condujera a la calificación de hereje y a la hoguera, como lo ordenó la Santa Inquisición en el siglo xiii. Numerosos libros, quizá registros de fenómenos naturales, irrumpieron en el conocimiento científico.

## Principales descubrimientos

En el Renacimiento de los grandes descubrimientos, Carl von Linné (Linneo) describió seis gusanos: *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris vermicularis* (*Enterobius vermicularis*), *Gordius medinensis* (*Dracunculus medinensis*), *Fasciola hepatica*, *Taenia solium* y *Taenia lata* (*Diphyllobothrium latum*). En el siglo xvii, el médico inglés Edward Tyzon detalló la anatomía de *Ascaris lumbricoides*, igual que el italiano Frances Corredi. En 1674, Georgius Velschius estudió a *Dracunculus medinensis* (cuadros 1-1 y 1-2).

A partir del Renacimiento, alrededor de los siglos xv y xvi, se observaron grandes adelantos acerca de las enfermedades parasitarias. Un factor determinante que permitió difundir la información fue el invento de la imprenta, en 1435, por Gutenberg. Tal vez el poder de la iglesia que detentaron los papas León X y Julio II influyó para la consolidación del Renacimiento y el surgimiento de pensadores como Voltaire, quien promovió “la razón y el progreso”, y Michelet, el cual afirmó que el Renacimiento era la comunión del hombre con el mundo y promovió la aparición de la Ilustración. También debe señalarse la época de la Enciclopedia que crearon los filósofos franceses Diderot y D’Alambert, entre 1771 y 1772. Surgieron artistas como Leonardo, Rafael y Miguel Ángel, quienes fueron metódicos e ilustraron el cuerpo humano como parte de la belleza de la naturaleza.

Maquiavelo y su obra “El Príncipe”, así como otros escritores, dieron consejos para mantener el poder en las naciones monárquicas, y de hecho éstas surgieron y retentaron el poder absoluto. Otros intelectuales como Montesquieu y Rousseau promovieron ideas que sirvieron de fermento para la revolución francesa. En el ámbito microbiológico, Girolamo Fracastoro, en 1546, propuso la existencia de microorganismos invisibles como causa de enfermedades, y en el siglo xvi se registró la filariasis linfática.

En 1681, Antonj van Leeuwenhoek descubrió al protozoario *Giardia lamblia* en heces diarreicas de él mismo. Francesco Redi expuso su teoría de la generación espontánea, en la que sostiene que los organismos derivan de material inerte. Estos hallazgos fueron apoyados por el pensamiento filosófico y humanista de Andreas Vesalio, a quien el descrédito del dogma escolástico lo

llevó a la experimentación. En esa época se supuso que el hombre es un creador de ideas, no tanto un manipulador de material, y que por ello es capaz de esculpir, pintar, escribir y experimentar. Entre 1765 y 1776, Lazzaro Spallanzani refutó la teoría de la generación espontánea y señaló que el aire puede transmitir microorganismos que luego se desarrollan en un medio adecuado. Sin duda, el hombre tiende a conocerse a sí mismo y al mundo;

Cuadro 1-1. Relación cronológica de los acontecimientos más relevantes de la parasitología

Parásitos	Fecha	Hechos relevantes y otras denominaciones
<i>Trichinella spiralis</i>	1828	Se encontró como larva enquistada en músculos de cadáveres humanos en necropsias en Londres (Peacock); Hilton (1833) y Paget (1835)
	1835	Richard Owen la describió por primera vez y le dio su denominación
	1844	Von Siebold y Dujardin (1845) propusieron que en el ser humano se encontraba la fase larvaria del parásito
	1846	Joseph Leidy (Filadelfia) la encontró en carne de cerdo y la relacionó con su aparición en el hombre
	1853-1860	Leuckart y Virchow (1856-1860) demostraron parte del ciclo biológico al infectar diversos animales y probar que en pocos días los quistes se convierten en adultos después de la infección
	1860	Friedrich von Zenker demostró la presencia del parásito en relación con síntomas (practicó una necropsia en una mujer que al parecer había muerto de tifoidea, y en ambas fases intestinales halló larvas en los músculos; se hizo evidente una relación de la infección con la ingestión de salchicha)
	1897 Finales de 1800 y principios de 1900	Brow refirió la eosinofilia en la triquinosis Virchow calculó 90% de infecciones en Alemania
<i>Trichuris trichiura</i>	1916	Ranson estimó 6% de infecciones en Estados Unidos
	1978	Los CDC informaron 11 brotes de origen común
	1771	Linneo la describió
	1887	Grassi notificó su ciclo biológico
	1923 1934	Fülleborn detalló su ciclo biológico Hasegawa también describió su ciclo biológico
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1876	Normand lo identificó en heces de soldados franceses que presentaban diarrea frecuente. En la necropsia de cinco de ellos se encontró en la pared del íleon, en conductos pancreáticos y biliares. (Bavay le dio el nombre de <i>Angillula stercoralis</i> y el de <i>A. intestinalis</i> al encontrarlo en los tejidos.)
	1879	Grassi y Perroncito (1880) y Leuckart (1882) demostraron que los desperdicios eran fases distintas del mismo parásito y reconocieron un ciclo parásito y otro de vida libre
	1900	Askanazy demostró que las hembras depositan las larvas en la pared del intestino y no en la luz intestinal
	1899-1914 1933	Loos, Durme, Ranson y Fülleborn demostraron el ciclo vital desde la entrada en el ser humano hasta su establecimiento en el intestino Faust descubrió todas las fases de desarrollo y diferenciación sexual de la generación parasitaria
<i>Strongyloides</i>	1914	Fülleborn sugirió que las larvas rabditoides en la región perianal pueden convertirse en infectantes (autoinfección)
	1928 (1932-1936)	Nishigoni y Faust señalaron que es posible la autoinfección interna desde el intestino

<i>Ancylostoma duodenale</i>	1600 a.C.	Papiro de Ebers; lo describió por primera vez el médico persa Avicena (980-1037 d.C.)
	1843	Dubini lo describió con precisión
	1878	Grassi y Parona notificaron la forma de diagnosticar la infección a partir de las heces
	1880	Perroncito señaló el desarrollo desde el primer estadio hasta la larva filariforme
	1886-1887	Leichtenstein demostró que las larvas filariformes se desarrollan en el intestino delgado hasta ser adultas
1896-1897	Arthur Loos trabajó en el laboratorio de Salud Pública de Alejandría, Egipto; ahí se infectó accidentalmente por contacto de su piel. Explicó la ruta completa al experimentar con <i>A. caninum</i> en perros y describió las fases completas del parásito desde la infección cutánea	

(continúa)

Cuadro 1-1. Relación cronológica de los acontecimientos más relevantes de la parasitología (continuación)

Parásitos	Fecha	Hechos relevantes y otras denominaciones
<i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma caninum</i>	1902	Stiles lo describió como nueva especie
<i>Enterobius vermicularis</i>	1758	Lo describió Linneo
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1758 1954	Lo describió Linneo Takata detalló la infección humana
<i>Onchocerca volvulus</i>	1893 1915 1926	Leuckart la describió a partir de ejemplares colectados de un nativo de Ghana, en África Robles la describió en Guatemala; también la relacionó con la ceguera Blalock demostró que lo transmite <i>Simulium</i>

observa y experimenta, y es capaz de debatir ideas. También es la razón por la cual triunfó la revolución francesa.

La Edad Contemporánea, que comenzó en 1789 con la toma de la Bastilla, fue el inicio de hallazgos muy importantes para la ciencia, en especial para la parasitología. Schwann y Schleiden desarrollaron su teoría celular entre 1838 y 1839. En 1798, el cirujano de la armada francesa, A.J. Renoult, describió los primeros casos de hematuria en la esquistosomiosis manifestada entre los soldados, y en ese mismo año Edward Jenner probó su vacuna contra la viruela.

A finales del siglo xviii, Edward Tyson explicó la morfología de las tenias y su fisiología. Entre 1847 y 1850, Semmelweis sugirió el uso de antisépticos para evitar que las madres que daban a luz sufrieran fiebre puerperal. En 1858, Virchow sostuvo que todas

las células proceden de una misma célula. En 1861, Pasteur demostró que los organismos no surgen por generación espontánea, y en 1859 Darwin publicó “El origen de las especies”. Entre 1881 y 1882, Pasteur descubrió el bacilo de la tuberculosis y preparó la vacuna contra el carbunco. En 1884 se publicaron los postulados de Koch, y en 1885 Pasteur preparó la vacuna contra la rabia. Además, en 1862, el médico francés Joseph Davaine demostró, con el uso de parásitos, que la transmisión de *Ascaris lumbricoides* se debía a la ingestión de sus huevos; el italiano Giovanni Battista Gras se infectó a sí mismo con huevos de *Ascaris lumbricoides*, y después de varias semanas los halló en su excremento. Hacia 1922, el médico japonés Shimesu Koino, quien también se incubó el parásito, describió su ciclo biológico.

Cuadro 1-2. Relación cronológica de los descubrimientos de platelmintos y trematodos

Parásitos	Fecha	Hechos relevantes y otras denominaciones
<i>Schistosoma japonicum</i>	1847	Fujii lo mencionó por primera vez
	1890	Yamagiwa (1893), Kurimoto y Fujinami (1904) encontraron en pacientes los huevos del parásito como causa de la enfermedad
	1903	Kasai identificó los huevos en las heces de los pacientes
	1904	Fujinami halló la hembra en la vena porta de pacientes
	1905	Logon diagnosticó el primer caso en China
	1909	Fujinami y Miyagawa (1912-1913) y Miyairi y Suzuki (1913-1914) demostraron el ciclo biológico
	1924	Faust y Melany aportaron detalles de la biología y patogenia del parásito



<i>S. haematobium</i> y <i>S. mansoni</i>	1851	Bilharz encontró los gusanos en venas mesentéricas de un nativo de El Cairo. Después se demostró que el nativo eliminaba los huevos en la orina
	1894-1914	Loos contribuyó con el ciclo biológico, pese a que otros, como Harley y Cobbold, aseguraban que había moluscos que actuaban como huéspedes
	1915-1918	Leiper demostró las dos especies y diferenció los huevos morfológicamente; describió la infección cutánea y reconoció un molusco como huésped intermediario
<i>Fasciola hepatica</i>	1879	La describió De Brie
	1882	Su ciclo vital lo detallaron Levokort y Thomas (1883)
	1957	Reinhord enumeró sus antecedentes históricos

Por el año 1838, el médico italiano Angelo Dubini notificó la presencia de uncinarias en seres humanos, y en 1854 Wilhelm Griesinger explicó esta enfermedad. Más adelante, en 1879, el veterinario italiano Edoardo Perroncito describió la infección en mineros. Arthur se infectó de manera accidental a finales de 1800 y demostró que la transmisión tiene lugar a través de la piel. En 1821 se reconoció el papel de *Trichinella spiralis* en las infecciones en cerdos, y en 1835 James Piaget descubrió que el gusano infecta al hombre, aunque el informe lo redactó Richard Owen. En 1859, Rudolf Virchow detalló la fase adulta de este organismo y Zenker propuso que el humano se infecta al comer carne cruda de cerdo.

En 1876, el médico francés Louis Alexis Normand dio a conocer la fase larvaria de *Strongyloides stercoralis* y la enfermedad que produce, y la fase adulta lo fue por el profesor Arthur René Jean Baptiste Bavay. En 1883, Karl Georg Friedrich Rudolf Leuckart notificó las generaciones alternantes de la fase parasitaria y de la vida libre del parásito. Durante 1901 y 1902, el médico belga Paul van Durme descubrió que la infección se desarrolla a través de la piel, y Loos se infectó a sí mismo para demostrar que la ruta de entrada es a través de la piel y la presencia de las larvas a los 60 días de infección. Más adelante, en la década de 1940, se demostró que en las personas inmunosuprimidas es notablemente mayor la diseminación del parásito. En 1836, Forbes identificó a *Dracunculus medinensis* en el agua y lo describió, y en 1870 se reconoció su ciclo biológico a partir de crustáceos. El ciclo completo de *Dracunculus* fue descrito por el bacteriólogo Dyneshvar Atmarán Turkhud en 1913, quien inoculó a voluntarios humanos con *Cyclops* infectados.

Patrick Manson, en 1877, detalló el ciclo biológico de los nematodos que causan la filariosis; éste es uno de los mayores hallazgos en la historia de la parasitología. Sus investigaciones se basaron en los trabajos de Fedchenko con la dracunculosis y abrieron la puerta a los ciclos del paludismo y el arbovirus. En 1863, Jean Nicolas Demarquay descubrió las filarias en el hidrocele, y en 1866, Otto Henry Wucherer, en la orina. El adulto de estas filarias que producen elefantosis lo describió Joseph Bancroft en 1876. No obstante, Manson pensó que el mosquito se depositaba en el agua, y que al escapar las larvas el ser humano las adquiría al beberla. En 1900, el parasitólogo Thomas Bancroft localizó filarias en las partes bucales del mosquito. A principios del siglo xx se describió la infección y la enfermedad por esquistosomiosis causadas por las tres especies.

En cuanto a los trematodos, su descubrimiento (ocurrido entre 1874 y 1918) se relacionó con *Paragonimus westermani*, que Ringer reconoció en pulmones humanos en 1879; en 1880, Manson y von Baelz encontraron los huevos de este parásito en el esputo, así como de *Clonorchis sinensis* y especies de *Opisthorchis*. Entre 1916 y 1922, varios japoneses describieron la participación y los ciclos de caracoles, en particular *Semisulcospira*. A mediados del siglo xix, Küchenmeister informó las diferencias entre *T. solium* y *T. saginata*, y en 1784, Johan August mencionó la relación con protozoarios y sus enfermedades.

El médico ruso Friedrich Lösch descubrió el agente causal de la amebosis mediante experimentos en perros. En Egipto, entre los años 1885 y 1896, el médico griego Stephanus Kartulis identificó las amebas en las úlceras de pacientes con disentería y reprodujo este padecimiento digestivo en gatos cuando les inoculó los

parásitos por vía rectal.

En 1859, Vilém Lambl describió morfológicamente a *Giardia*, y en 1902 el parasitólogo estadounidense Charles Wardell Stiles la relacionó con la diarrea. Entre 1914 y 1918 se descubrieron

quistes de *Giardia* en las heces de soldados caídos en la Primera Guerra Mundial, los cuales fueron capaces de infectar animales de experimentación e inducir síntomas similares. En 1926, el médico Reginald Miller demostró que los niños infectados con *Giardia* padecen malabsorción y otros son portadores. El médico inglés John Atkins, en 1721, reconoció por vez primera la actual enfermedad del sueño que producen los tripanosomas africanos, y Thomas Winterbottom, en 1803, la denominó enfermedad del “letargo negro”. Griffith Evans, en 1881, observó tripanosomas en caballos y camellos y los refirió como causantes de la afección. En 1894, el cirujano de la armada inglesa David Bruce investigaba un brote de nagana, enfermedad semejante al “sura” en el ganado, y encontró los tripanosomas en la sangre de las reses, así como de perros infectados. En 1891, Gustave Nepveu reconoció los parásitos en la sangre humana, y Friedrich Kleine demostró, en 1909, el papel transmisor de las moscas tsé-tsé en el ciclo biológico.

Ronald Ross y David Thompson, en 1911, describieron las olas sucesivas de la parasitemia. La enfermedad de Chagas se remonta a 1907, cuando el médico brasileño Carlos Chagas describió el parásito, la transmisión y la enfermedad. En 1824 se notificó el kala-azar en la India. Antes de estas fechas se confundía el kala-azar con el paludismo. En 1900, el médico militar escocés William Leishman y el profesor de fisiología Charles Donovan descubrieron este patógeno en el bazo de pacientes infectados. En 1921, los hermanos Edouard y Etienne Sergent demostraron que los mosquitos del género *Phlebotomus* transmiten a *Leishmania*. Fue hasta 1941 cuando se demostró que la picadura es el modo de transmisión. En 1911, Gaspar Vianna encontró en Sudamérica parásitos distintos de los hallados en África y Medio Oriente y les dio el nombre de *Leishmania braziliensis*. En 1922 se descubrió que el transmisor es *Lutzomyia*.

Los parasitólogos franceses Charles Nicolle y Louis Hebert Manceaux descubrieron *Toxoplasma gondii* al buscar un reservorio de *Leishmania* en el roedor *gondi*. Por otro lado, Alfonso Splendore lo encontró en conejos en Brasil en el mismo año de 1909. El médico checo Josef Janku estableció, en 1923, un nexo entre la infección y la presencia de este parásito. Fue hasta 1937 cuando Arne Wolf y David Cowen descubrieron *Toxoplasma* en un caso congénito. Su ciclo biológico fue descrito en 1970 por William McPhee, Hutchinson, Jack Frenkel, Harley Sheffield, Gerhard Piekarsky y J.P. Overdulve en un trabajo colectivo.

En 1912 se dio a conocer *Cryptosporidium parvum*, cuando el parasitólogo estadounidense Edward Ernest Tyzzer lo encontró en las glándulas gástricas de un ratón de laboratorio; el crédito del primer registro de infección humana les correspondió, en 1976, a Nime y Meisel. En 1979, el parasitólogo inglés Richard Ashford demostró la presencia de *Cyclospora cayetanensis* en pacientes de Papúa, Nueva Guinea, y en 1986 se aisló en heces de pacientes con Sida. (Véanse los cuadros 1-1 y 1-2 para una relación cronológica de los descubrimientos más importantes de la parasitología.)

Es importante señalar que la paleoparasitología ha demostrado la existencia de parásitos en momias, como huevos de *A. lumbricoides* (2227 a.C.) y de *Ancylostoma* (3350 a.C.) en coprolitos humanos, y gusanos de *Dracunculus* en momias egipcias. La bio-

logía molecular permite demostrar la presencia de ciertas especies en registros biológicos antiguos.

Hay que destacar que siempre hubo ideas predecesoras o pensamientos que llevaron a los descubrimientos de las enfermedades parasitarias. Los primeros fueron filósofos y más adelante surgieron científicos con un espíritu de experimentación. Con todo, la época de los grandes hallazgos de la parasitología data de los años

posteriores al Renacimiento y sobre todo del período contemporáneo, con toda seguridad porque ahora se dispone de mejores herramientas y es posible establecer analogías, como en el caso de Manson y sus insectos transmisores de enfermedades.

La finalidad de este capítulo ha sido mostrar la evolución del pensamiento que condujo al ser humano a descubrir los parásitos y las enfermedades que éstos provocan. En síntesis, primero se descubrieron los parásitos, luego sus infecciones y por último su ciclo biológico y la epidemiología.

## Bibliografía

Ackernecht EH. History and geography of the most important diseases. New York: Hufner, 1965.

Bryon CP. The Papyrus Ebers (translated from the german). London: Goeffrey Blos, 1930.

Chernin E. Milestones in the history of tropical medicine and hygiene. Am J Trop Med Hyg 1977;26:1053-1104.

Cox FEG. History of human parasitology. Clin Micro Rev 2002;15:595-612.

Cox FEG. History of human parasitology. En: Cox FEG, Krier JP, Wakelin D (eds). Topey and Wilson's microbiology and microbial infections. 9th ed., vol. 5. Parasitology. London: Arnold, 1998:3-18.

Cox FEG. The welcome trust illustred history of tropical disease. The welcome trust. London: 1996.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Es posible esperar acontecimientos aún no demostrados que podrían ser clave para explicar el comportamiento de los parásitos conocidos?
2. ¿Por qué en la época renacentista tuvo lugar la mayor parte de los descubrimientos? ¿Tuvo influencia en ello el pensamiento de filósofos de esos siglos?
3. A pesar de la tecnología actual, ¿por qué aparecen todavía nuevas enfermedades infecciosas que no es posible describir por completo?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. En las épocas Antigua y Moderna; en la Edad Media son escasas las contribuciones.
2. Entre los períodos renacentista y moderno.
3. Es el estudio de hallazgos parasitológicos en restos fósiles.
4. *Giardia lamblia*.

# Aspectos generales de la parasitología

Marco A. Becerril Flores

## 2

### Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Simbiosis
  - Mutualismo
  - Comensalismo
  - Foresis
  - Parasitismo
- Parasitología
- Interacción parásito-huésped
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

### Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué tipos de simbiosis existen en la naturaleza?
2. ¿Cómo se clasifican los parásitos?
3. ¿Cómo se clasifican los huéspedes?
4. ¿Cómo se clasifican los protozoarios?
5. ¿Cómo se clasifican los helmintos?

### Introducción

Desde los albores de la historia, el ser humano ha tratado de sobrevivir en este planeta y conseguir alimento de las diferentes fuentes existentes en su entorno. Para ello ha luchado contra diversas contrariedades ambientales. De acuerdo con la “selección natural” de Charles Darwin, el más fuerte, esto es, el más adaptable, fue el que sobrevivió y el más débil el que desapareció. En el medio que lo rodeaba se encontró con otros organismos vivos que integraban la flora y la fauna, de manera que se vio obligado a convivir con ellos.

Igual que el hombre, las demás especies de animales también aprendieron a sobrevivir en la naturaleza en convivencia con otros y desarrollaron las habilidades necesarias para obtener su alimento mediante la caza. Los organismos microscópicos se desarrollaron en un ambiente que les proporcionara los nutrientes necesarios para su reproducción y permanencia en dicho ambiente. En tanto que los organismos más grandes adquirieron de manera accidental a los microorganismos. Por ejemplo, si estos últimos se encontraban en la tierra, el agua o sobre una superficie de un objeto o un animal, otro organismo mayor entraba en contacto con ellos al beber el agua, recogerlos de la tierra, o alimentarse de un vegetal o animal, y los incorporaba a su cuerpo. Si ambos

permitían la relación, entonces se mantenía ésta hasta que alguno moría; el más pequeño generaría descendientes.

Aunque el microorganismo permanecía en los tejidos de otro y se reproducía, como cualquier otro, secretaba y excretaba diversas sustancias. Éstas podrían desencadenar distintas reaccio-

nes que beneficiaban o perjudicaban al otro organismo. De este modo, las diferentes formas de crear relaciones recibieron nombres específicos. Sin embargo, dos individuos forman en general una asociación y las consecuencias son variables. En la actualidad, la asociación entre dos organismos de diferente especie recibe el nombre de simbiosis (Schmidt, 1995) y las distintas simbiosis toman sus denominaciones de acuerdo con los resultados de la asociación.

## Simbiosis

### Mutualismo

Es la asociación en la que ambos simbioses son dependientes entre sí y resultan beneficiados. Pueden mencionarse como ejemplo las termitas, en cuyo intestino existen protozoarios hipermastiginos. Éstos digieren la celulosa que contiene la madera y los productos de esta digestión los utiliza la termita para su alimentación. Por otro lado, la termita provee un ambiente favorable para el desarrollo del protozoario. Uno no vive sin el otro: si se remueve el hipermastigino del intestino, la termita es incapaz de digerir la madera y en consecuencia muere.

### Comensalismo

En esta relación uno de los simbioses (denominado comensal) vive a expensas de otro (llamado huésped) sin causarle daño. El



comensal es de menor tamaño que su huésped. En este sentido, no debe confundirse el organismo comensal con la flora habitual, ya que esta última representa poblaciones que forman parte natural del huésped e incluso lo protege de infecciones; en contraste, los comensales no se encuentran normalmente en los tejidos del huésped y éste los adquiere de manera accidental y representan contaminación e incluso infección. Como ejemplo está *Endolimax nana*, organismo que infecta al ser humano en su intestino y sobrevive gracias a que se alimenta de bacterias y sustancias orgánicas e inorgánicas que se encuentran en la luz intestinal, sin ocasionarle trastornos al huésped. No produce daño pero no es normal que esté infectando.

## Foresis

Esta simbiosis se observa cuando el huésped transporta a un organismo denominado foronte, más grande éste que aquél. Un ejemplo es *Musca domestica*, que transporta entre sus patas o tórax bacterias y protozoarios que actúan como forontes, y los traslada hacia un sitio en el que pueden ser foco de infección para el ser humano.

## Parasitismo

En esta asociación, la interacción ocurre cuando un organismo llamado parásito vive a expensas de otro denominado huésped y le inflige daño. También en esta forma de simbiosis el huésped es de mayor tamaño que el parásito. En sentido estricto, el VIH es un parásito, ya que sobrevive dentro de los linfocitos T del hombre y le causa daño. *Vibrio cholerae* también es un parásito, puesto que es una bacteria que vive a expensas del ambiente del intestino, y como consecuencia provoca lesión. *Histoplasma capsulatum* es un hongo que produce enfermedad en el ser humano y, por tanto, es un parásito.

## Parasitología

Pese a los ejemplos anteriores, la virología se encarga de estudiar los virus, la bacteriología las bacterias y la micología los hongos. Para facilitar el estudio y sistematización, la parasitología es la parte de la biología cuyo objetivo de estudio es el parasitismo producido por protozoarios, helmintos y artrópodos. Si éstos son capaces de inducir enfermedades en animales, su campo de investigación se extiende a la parasitología animal, o a la parasitología vegetal si se trata de enfermedades en plantas. Cuando los organismos provocan afecciones en el hombre, la rama que los estudia es la parasitología médica. Si se investigan aspectos particulares más cercanos a la relación entre médico y paciente afectado por una enfermedad parasitaria, la parasitología se denomina clínica. Existen trastornos parasitarios en el ser humano que se inician a través del contacto con animales, que también sufren la parasitación y la enfermedad; en consecuencia, dichos animales son capaces de transmitir la anomalía al hombre. Estos padecimientos de animales transmitidos al hombre se conocen como zoonosis.

Es importante aclarar que un protozoario, helminto o artrópodo es un parásito bajo ciertas condiciones; de otro modo, puede infectar a un individuo y permanecer como comensal, siempre que la infección se entienda como el establecimiento, reproducción y sobrevivencia de un organismo dentro de los tejidos de un huésped.

o sobre éstos. Para que el parasitismo tenga lugar deben cumplirse distintos requisitos en relación con el parásito y el huésped.

1. *Dosis o cantidad de inóculo.* Para que se induzca daño al huésped el parásito debe infectar con una dosis mínima; algunos deben encontrarse en niveles superiores a  $1 \times 10^6$  para ocasionar daños; a otros les basta con uno o dos niveles. Si el mecanismo se basa en toxinas, entonces la infección depende de la cantidad de toxina necesaria para producir el trastorno.
2. *Factores de virulencia.* En la naturaleza cada especie de parásito está formada por diferentes grupos con rasgos comunes, moleculares, fisiológicos o morfológicos y a los que se denominan cepas; es decir, pueden existir una o más de una cepa del mismo parásito. A pesar de que cada cepa es un grupo de organismos con características biológicas, bioquímicas, moleculares o genéticas bien definidas, dentro de la misma especie del parásito hay cepas que poseen la capacidad de lesionar y otras que no la tienen, esto es, existen cepas patógenas y no patógenas, respectivamente. La patogenicidad (capacidad para infligir daño) de un parásito depende de los factores de virulencia; entre éstos, de manera general, se pueden mencionar los siguientes:
  - Moléculas de superficie que le permitan al parásito adherirse a la superficie de los tejidos del huésped.
  - Enzimas que degraden a los tejidos del huésped.
  - Mecanismos moleculares que superen las defensas del cuerpo humano.
  - Rapidez de reproducción (mayor que la reproducción de las células del huésped).
  - Secreciones que alteren la fisiología de los tejidos del huésped y que actúen como toxinas.
  - Espacio físico ocupado y que obstruya el funcionamiento normal de una persona infectada.
  - De manera mecánica, los movimientos del parásito pueden lastimar los tejidos del huésped.
  - Competencia por los alimentos que se encuentran en el medio.
3. *Fase del parásito.* No todas sus fases son infectivas y patógenas para el ser humano.

En relación con el huésped, el parasitismo se desarrolla si aquél muestra la suficiente susceptibilidad al parásito; de lo contrario, a pesar de que sea patógeno y se encuentre en una dosis suficiente o mayor, el daño al huésped no ocurre porque éste no es susceptible. Por ejemplo, el VIH es un virus que infecta al hombre, pero no a gatos o perros.

Los parásitos reciben distintos nombres:

1. De acuerdo con la localización, dentro de los tejidos del huésped o sobre éstos, un organismo es endoparásito si se desarrolla en el interior, o ectoparásito si aparece en la superficie del huésped.
2. Respecto de su reproducción, pueden dividirse en intracelulares o extracelulares, cuando se reproduce en el interior de una célula huésped o fuera de ella, pero en los tejidos del huésped.

3. También es posible clasificarlos por el número de especies de huéspedes que puedan parasitar; como: *a)* estenoxeno, si su ciclo de vida requiere la transmisión de animales al hombre (y desde luego se desarrolla en este último para regresar al animal); un ejemplo es *Taenia solium*, que infecta al cerdo en la fase larvaria y se desarrolla en la fase adulta en el ser humano, en cuyas heces se elimina el huevo que infecta de nuevo al cerdo; *b)* eurixeno, cuando se transmite de animales al hombre

pero no en sentido contrario; un ejemplo es *Toxoplasma gondii*, que infecta al ser humano como quiste presente en los tejidos del cerdo, res o ave, pero los animales no se infectan con los toxoplasmas que adquiere el hombre.

4. De acuerdo con el número de huéspedes que emplea para completar el ciclo biológico: *a)* monoxeno, si el parásito sólo requiere un huésped para completar su ciclo; en este caso el nematodo *Trichuris trichiura* es un ejemplo, ya que el ciclo sólo se verifica en el ser humano; *b)* polixeno o heteroxeno, cuando el ciclo biológico exige la participación obligada de varios huéspedes, como las especies de *Gnathostoma*, que necesitan la intervención de felinos, copépodos y peces, entre otros (Bush y col., 1997).
5. En relación con el tiempo que pasa un parásito en su huésped: *a)* accidental, si el huésped donde se encuentra no es el habitual; *b)* temporal, si utiliza a un huésped para subsistir pero luego lo abandona, y *c)* permanente, cuando vive toda su existencia en el mismo huésped, como en el caso de *Toxoplasma gondii*, que no se separa del huésped sino hasta que muere.

A los huéspedes también se los conoce con diversos nombres:

1. *Accidental*: el alojamiento que suministra al parásito es circunstancial.
2. *Intermediario*: permite el establecimiento de fases inmaduras o asexuales del parásito.
3. *Definitivo*: posibilita el establecimiento de las fases maduras o sexuales del parásito.
4. *Completo*: el que actúa como definitivo e intermediario.
5. *Paraténico*: alberga al parásito sin que éste se desarrolle en alguna fase (se dice que es de transporte).
6. *Reservorio*: permite que el parásito conserve su naturaleza infectiva para el ser humano (Euzeby, 1997).

De igual modo, a los ciclos biológicos se los designa con diferentes nombres (Atías, 1999; Tay, 2002).

1. *Homogónico*: todas las fases del parásito son parasitarias o de vida libre.
2. *Heterogónico*: hay alternancia de fases (de vida libre y parasitaria) en el parásito.

## Interacción Parásito-huéSPed

La interacción parásito-huésped tiene que ocurrir bajo condiciones necesarias y las más de las veces el contacto es accidental; no obstante, el parásito puede buscar alimento y, si existen sustancias que libera el huésped, necesarias para aquél, se dirige en su dirección y se establece sobre éste o en su interior. Para el primer caso puede considerarse como huésped al propio hombre: cuando éste se encuentra con el parásito, este último ingresa por alguna vía y trata de sobrevivir; en otras palabras, ocurre una infección (establecimiento, sobrevivencia y reproducción en los tejidos del huésped), la cual genera cambios en el huésped que provocan una diversidad de reacciones en éste. La interacción parásito-huésped se crea en un microambiente.

Puede servir como ejemplo la fasciolosis. El parásito *Fasciola hepatica* infecta al hombre cuando se encuentra enquistado en

plantas acuáticas; si son comestibles, como los berros, el hombre se infecta; más tarde, después de diversos fenómenos dentro de su organismo, el ser humano elimina al parásito en sus heces. Si defeca en un cuerpo de agua sin movimiento que contenga caracoles del género *Lymnaea*, el parásito se desarrolla en su interior para

después salir, y al enquistarse infecta al hombre. En este ejemplo, la presencia del ser humano que defeca al ras del suelo, la de caracoles y plantas acuáticas crea un ambiente que en términos ecológicos resulta esencial.

Por otro lado, el parásito sobrevive dentro de los tejidos del caracol y el ser humano, pero en cada huésped existen diferentes fases del parásito; en consecuencia, cada huésped representa un microambiente distinto. Los términos que deben considerarse para definir con precisión las características de un macroambiente o un microambiente son los siguientes:

- El sitio o localización del parásito es la región espacial o topológica en un huésped donde se colecta el parásito.
- Se diferencia del hábitat, que se refiere al ambiente típico local en el cual se encuentra el parásito.
- Otro término que no es claro en ocasiones es nicho, concepto que alude a su papel y la forma de adecuarse o adaptarse dentro de una comunidad particular.

Para conocer la importancia de las parasitosis en una región geográfica, datos de enorme importancia sólo se explican en forma cuantitativa, razón por la cual es necesario definir términos que permitan estimar la magnitud de la existencia de una infección parasitaria:

1. *Prevalencia*. Es el número de huéspedes infectados con uno o más individuos de una especie particular de parásito o grupo taxonómico dividido entre el número de huéspedes examinados de la misma especie parasitada. También se aplica a infecciones. Se puede expresar como porcentaje si se expresa en términos de proporción sobre el 100%.
2. *Incidencia*. Es el número de nuevos huéspedes que se infectan con un parásito particular durante un intervalo específico dividido entre el número de huéspedes no infectados presentes al inicio de ese lapso. Por ejemplo, si de 100 sujetos que ingresan a un hospital se infectan 15 en un año, la incidencia es de 15 infectados por cada 100 pacientes.
3. *Densidad*. Es el número de individuos de una especie particular de parásito en una unidad de muestreo medida a partir de un huésped o un hábitat en unidades de área-volumen o peso. Por ejemplo, la parasitemia de ratones infectados con *Trypanosoma cruzi* se puede informar en términos de densidad de infección (número de parásitos por mililitros de sangre).
4. *Intensidad de infección*. Es el número de sujetos de una especie particular de parásito en un huésped infectado y se expresa en números enteros de parásitos que se encuentran en cada huésped. Los parasitólogos han denominado a esta unidad como carga parasitaria o nivel o radio de infección.
5. *Intensidad media*. Es la intensidad promedio de una especie específica de parásito que se presenta entre los miembros infectados de una especie particular de huésped, o bien el número total de parásitos en una muestra, dividida entre el número de huéspedes infectados con ese parásito. Por ejemplo, si tres ratones están infectados: uno con 1000, otro con 100 y otro más

con 100, la intensidad promedio es la suma de las tres intensidades ( $100 + 1000 + 100 = 1200$ ) entre el número de huéspedes infectados con ese parásito:  $1200/3 = 400$ . La intensidad promedio es de 400.

6. *Abundancia*. Es el número de individuos de una especie particular de parásito en un huésped, tanto si está infectado como si no lo está. Por ejemplo, si de tres huéspedes uno tiene 100 parásitos de una especie, otro 1000 de la misma especie y el otro no

tiene parásitos, la abundancia es 100, 1000 y 0. La descripción es individual para cada huésped.

7. *Media abundancia*. Es el número total de parásitos entre el número total de individuos de una población. En el ejemplo anterior, serían 1100 parásitos entre 3 y la abundancia media sería de 367 parásitos de esa especie (Bush, 1997).

Es importante señalar que otros conceptos de la interacción parásito-huésped también son relevantes y suelen confundirse, como: a) colonización es el establecimiento de una población de parásitos en un sitio donde antes no había al menos un parásito; esto no significa que se reproduzca, sobreviva y extienda, caso en el cual se trataría de una infección. Un huésped se coloniza cuando se infecta. b) Este término es contrario al de extinción, que se refiere al huésped que ya no tiene ningún individuo del parásito. Para la colonización, el parásito debió desplazarse por sí solo o bien un agente lo transportó. En este mismo sentido, la transmisión es el transporte o acarreo de un parásito a un huésped sin importar si ya está colonizado por la misma especie del parásito. La colonización se aplica a un huésped, una población de huéspedes o una especie de huéspedes.

En una región geográfica pueden existir comunidades (una comunidad incluye más de una población de diferentes organismos que viven juntos en una unidad de espacio-tiempo). En una comunidad puede haber una diversidad de especies, y por diversidad se alude a la composición de una comunidad en términos del número de especies presentes.

Las infecciones parasitarias que se desarrollan en el ser humano deben denominarse de tal manera que se puedan identificar. Algunas reciben el nombre por razones históricas, como la amebosis, nombre que se relaciona con el agente causal de la enfermedad, las amebas; otras reciben el nombre de acuerdo con la especie de parásito que produce la enfermedad y la zona en donde se desarrolla, como la tripanosomosis americana, que sólo afecta al continente americano. Otras veces la denominación se explica por la fase del parásito que ocasiona la infección, como la cisticercosis. Otras más toman su nombre del parásito infectante, como la giardosis, cuyo agente causal es el protozooario *Giardia*.

A fin de uniformar la nomenclatura de las enfermedades parasitarias, la Asociación Mundial por el Avance de la Parasitología Veterinaria publicó en 1988 una terminología estandarizada de afecciones parasitarias de animales, y en 1991 la Federación Mundial de Parasitólogos la aprobó y la hizo extensiva a las enfermedades del hombre y animales (SNOPAP, Standardized Nomenclature of Parasitic Diseases). De esta manera se acordó que debe emplearse el sufijo *-osis* y el plural *-oses*. Esta terminación debe agregarse al taxón del nombre del parásito y omitir si es necesario la última o las dos últimas letras; los nombres de enfermedades bien establecidas históricamente se conservan como hasta ahora, por ejemplo paludismo, enfermedad de Chagas, larvas migrantes, etc. Los padecimientos parasitarios que se estudian en adelante se adecuan a estas reglas.

Las diversas parasitosis se pueden analizar si se clasifica a los parásitos, siempre con base en la división de los seres vivos, en cinco reinos: Animalia, Plantae, Fungi, Protista y Monera.

Los parásitos son protozoarios, helmintos y artrópodos. El primer grupo se ubica en el reino Protista, en tanto que helmintos

y artrópodos pertenecen al reino Animalia.

Los protozoarios son organismos unicelulares, eucariotas y carecen de pared celular. A este grupo pertenecen seis filum: Sarcomastigophora, Myxozoa, Laberynthomorpha, Microspora, Ciliophora, Apicomplexa. De ellos, sólo en los filum Sarcomas-

tigophora, Microspora, Apicomplexa y Ciliophora se hallan los parásitos de importancia médica.

Dentro del reino Animalia se encuentran dos grupos que juegan un papel relevante como parásitos del ser humano: los helmintos y los artrópodos.

Helminto significa “gusano”. Dentro de estos organismos existen tres filum: Platyhelminthes, Nematoda y Acantocephala. El nombre Platyhelminthes significa “gusano plano”. En los platelmintos se incluyen varias clases y los parásitos de importancia médica se localizan en las clases Trematoda (trematodos) y Cestodaria (cestodos).

El término trematodo procede de dos términos que significan “agujero” y “atravesar”, y se refiere a los órganos de fijación, de cuyo número y localización en su cuerpo depende su clasificación. Son aplanados en la región dorsoventral y tienen forma foliácea (hoja de vegetales). Están cubiertos por una capa celular llamada “tegumento”, que no es más que un sincitio recubierto de microvellosidades que incrementan el área de absorción, ya que tienen un sistema digestivo primitivo. En el interior de su cuerpo hay un parénquima, en el cual se alojan todos sus órganos. No tienen sistema respiratorio pero sí sistemas nervioso, excretor, digestivo y reproductor. El sistema digestivo consta de una ventosa oral, que se continúa con una faringe y luego con esófago y al final con intestinos ciegos, puesto que no terminan en ano. Su sistema excretor lo forman células ciliadas que confieren la apariencia de una “flama” y su función es eliminar los productos de desecho en el citoplasma. Dado que están interconectados con túbulos colectores, que a su vez desembocan en conductos colectores, y todos en una vesícula excretora, es posible la eliminación de los productos de desecho. El sistema nervioso está compuesto de un par de ganglios cerebroides de los cuales surgen tres pares de cordones nerviosos a lo largo de todo el parásito, y su función es recibir los estímulos que le permiten reaccionar. En relación con el aparato reproductor, casi todos son hermafroditas y sólo en algunos, como *Schistosoma* hay machos y hembras. Por lo regular tienen dos testículos, de cada uno de los cuales surge un conducto eferente; de ahí se derivan conductos por los que transcurren los espermatozoos hasta desembocar en un cirro para copular con el órgano femenino. Ambos se encuentran en un poro genital. En el aparato femenino desembocan los espermatozoos, cuya función es fecundar los óvulos producidos por los ovarios. Los trematodos atraviesan por varias fases larvarias que reciben distintos nombres (miracidio, esporoquiste, redias, cercarias, etc.) y la fase adulta, en la que se maduran los órganos de reproducción.

Los cestodos atraviesan por las fases de huevo y larvaria, que se llaman de distinta manera, y la adulta. El adulto está formado por unidades conocidas como “proglótidos”, cada una con todos los órganos reproductores. Estos gusanos poseen también un sistema nervioso dispuesto en cordones y uno excretor similar al de los trematodos, con la excepción de que no desembocan en vesícula excretora. También el sistema nervioso es similar. Debido a que el cuerpo se conforma con diferente número de proglótidos, se dice que es un helminto polizoico, a diferencia de los trematodos

que son monozoicos; el cuerpo se denomina estróbilo. En la parte anterior se encuentra, a manera de cabeza, el llamado “escólex”, órgano que contiene las estructuras de fijación.

Los nematodos pueden ser hembras o machos, por lo que se los considera dioicos, a diferencia de los platelmintos que son monoicos (hermafroditas). También poseen sistemas excretor, nervioso, reproductor y además su sistema digestivo comienza con



una boca y termina en un ano; esto es, son más evolucionados. Otra diferencia notoria es que sus órganos no están en un parénquima, sino en un pseudoceloma que contiene fluidos que forman parte de su metabolismo.

La interacción huésped-parásito es muy compleja y modifica la condición inicial del huésped, la del parásito y su ambiente. En todo caso, el parásito encuentra casi siempre el medio necesario para sobrevivir o es eliminado dentro o fuera del huésped.

## Bibliografía

Atías A. Parasitología médica. 7a ed. México: Mediterráneo, 1999.  
 Bush AO, Lafferty KD, Lotz JM, et al. Parasitology meets ecology on its own terms. *J Parasitol* 1997;83(4):575-583.

Durfee PT. Incidence and prevalence defined. *Aust Vet J* 1978;54:353-366.

Euzeby J. The fate of parasites of animal origin transmitted to humans. *Med Trop* 1997.

Lamothe AR, García PL. Helminthiasis del hombre en México. México: AGT Editor, 1988.

Lamothe AR. Introducción a la biología de los platelmintos. México: AGT Editor, 1983.

Sandeman R. Parasites, parasitology and parasitologists. *Inter J Parasitol* 2000;31(9):853-857.

Tay J, Lara R, Gutiérrez M, y col. Parasitología médica. 7a ed. México: Méndez Editores, 2002.

## Preguntas para reflexionar

- De las características morfológicas, moleculares, estructurales y bioquímicas, ¿cuáles se utilizarían como primera opción para identificar una especie con rasgos morfológicos similares a otros?
- Dentro de los parámetros cuantitativos que pueden explicar la cantidad de parásitos de una especie que afecta a un individuo, ¿cuál se emplearía para expresar la virulencia?
- ¿Qué criterio debe seguirse para saber si un huésped es definitivo o intermediario con base en las herramientas moleculares?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

- Mutualismo, comensalismo, foreshis y parasitismo.
- Los parásitos se clasifican en endoparásitos o ectoparásitos, intracelulares o extracelulares, estenoxenos, eurixenos, monoxenos, heteroxenos, accidentales, temporales y permanentes.
- Los huéspedes se clasifican en accidentales, intermedios, definitivos, completos, paraténicos y reser- vorios.
- Los protozoarios de importancia médica se ubican en los filum Sarcomastigophora, Microspora, Apicomplexa y Ciliophora.
- Los helmintos se clasifican en cestodos, trematodos (dentro de los platelmintos), nematodos y acantocéfalos.



# Efectos de la parasitación en el aparato digestivo

Eduardo Becerril Flores  
Marco A. Becerril Flores

# 3

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Consideraciones generales
- Acción de los parásitos en el tracto digestivo
- Respuesta del huésped a la infección
- Respuesta inmune
- Manifestaciones clínicas
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué función tiene el sistema inmunitario en una infección parasitaria intestinal?
2. ¿Por qué las infecciones tienden a la cronicidad?
3. ¿Qué barreras inespecíficas defienden al ser huma- no de la infección?
4. ¿Qué inmunoglobulina se secreta en una infección?
5. ¿Cómo actúa el MHC (complejo principal de histo- compatibilidad) en la defensa del huésped?

## Introducción

Las infecciones intestinales en países con infraestructura sanitaria deficiente perduran durante décadas o siglos, como sucede entre los subdesarrollados, en los que las parasitosis son los padecimientos más frecuentes en la población. Además de que las medidas higiénicas inadecuadas favorecen la parasitación intestinal, es bien claro que la población que llega a infectarse desde etapas tempranas de la vida, puede adquirir cierta resistencia, de manera que en la edad adulta puede estar infectado pero ser un portador asintomático, lo que conduce a un problema epidemiológico: la diseminación de los parásitos en el ambiente. Por otro lado, no siempre se produce resistencia en los niños parasitados; en ocasiones los parásitos presentan factores de virulencia que producen

la muerte del individuo infectado. ¿De qué factores depende el resultado de una parasitación prolongada? Para contestar esta interrogante es importante conocer los mecanismos que operan en el tracto intestinal y los cambios microscópicos y macroscópicos que a menudo inducen manifestaciones clínicas.

## Consideraciones generales

En la práctica cotidiana es común que el médico inicie el tratamiento sin confirmar antes el diagnóstico, ya que actualmente existen medicamentos adecuados y eficaces. Sin embargo, es recomendable conocer aspectos biológicos, fisiopatológicos e inmunológicos de la interacción huésped-parásito, así como la biología parasitaria y humana.

## Acclón de los parásitos en el tracto digestivo

En primer lugar hay que considerar los mecanismos de entrada del parásito al cuerpo humano, que pueden ser en tres formas: a través de la cavidad bucal (amebas, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, etc.), por el ano (oxiuros) y por la piel (uncinarias y *Strongyloides stercoralis*). Una vez que los parásitos llegan al tracto digestivo tratan de sobrevivir, alimentándose del medio para re-

producirse. En segundo lugar, para que se establezcan en un sitio específico deben existir factores quimiotácticos, los cuales deben atraer al parásito hacia ciertos tejidos del huésped, de aquí que haya parásitos que se dirigen al corazón, al sistema nervioso central, al sistema respiratorio, al tracto digestivo, etcétera. Además, el microorganismo infeccioso debe tener factores de adherencia, seguramente moléculas que puedan reconocer e interactuar con moléculas de los tejidos del huésped, quizá realizando reacciones receptor-ligando y que le permiten al parásito quedar adherido a la superficie tisular. Al permanecer en un sitio específico del cuerpo humano, para sobrevivir comienzan a alimentarse del medio y como consecuencia excretan sustancias de desecho o secretan moléculas al medio extracelular del huésped. Tales sustancias podrían ser tóxicas para el huésped. Entonces comienzan los mecanismos patogénicos, pues el hecho de ocupar un espacio puede alterar la función de ese tejido. La reproducción del parásito provoca su extensión, multiplicando a su vez la presencia de moléculas perjudiciales al huésped. Este último presenta mecanismos que reaccionan ante una infección parasitaria.

## Respuesta del huésped a la Infección

Para entender lo anterior es importante señalar que el tracto digestivo tiene una mucosa que posee factores protectores, tanto inmunológicos como no inmunológicos. Entre los primeros está la flora bacteriana, que ocupa un espacio que impide el establecimiento de patógenos; la actividad motriz (peristalsis), que por su movimiento evita que el parásito se establezca en forma definitiva; la presencia de sustancias como jugo gástrico y sales biliares, que crean un ambiente desfavorable para los parásitos; secreciones de la mucosa que forman una barrera entre el parásito y el epitelio; sustancias que inhiben directamente al parásito, como lisozima, lactoferrina y lactoperoxidasa.

La mucosa intestinal se divide en dos partes, morfológica y fisiológicamente: tejidos linfoides organizados que consisten en folículos de la mucosa (GALT, *gut associated lymphoid tissue*), como las placas de Peyer y tejido linfóide difuso que consiste en células localizadas en la lámina propia. En los primeros se introducen los antígenos de los parásitos y su reconocimiento, y en el segundo la interacción de los antígenos, la respuesta celular y la liberación de anticuerpos. El tamaño de ambas depende de la infección; definitivamente, si no hay infección los folículos serán pequeños, y en una infección pesada las masas linfoides son más grandes.

## Respuesta Inmune

Los antígenos parasitarios pueden ser moléculas secretadas y excretadas por ellos mismos, o estructuras superficiales. Pueden in-

teractuar de tres maneras: 1) incorporadas por las células M, que son células que residen en el epitelio superpuesto a las placas de Peyer; 2) captando el antígeno por pinocitosis de los enterocitos, y 3) mediante transporte paracelular entre las células epiteliales. De cualquier manera comienza un proceso inflamatorio en que las células M epiteliales liberan los antígenos, y los macrófagos liberan IL-1 y mediadores proinflamatorios. Asimismo, las células epiteliales con el marcador MHC II actúan como células presentadoras de antígenos y lo presentan a los linfocitos T para inducir la respuesta inmune celular y luego la humoral, con la producción principalmente de IgA secretoria, la cual con su fracción Fc se enlaza a lactoferrina y lactoperoxidasa. En el citoplasma de células presentadoras de antígeno, éste sufre lisis hasta convertirse en péptidos que se presentan a linfocitos T. Cada clona de linfocitos T activa a subpoblaciones de linfocitos T cooperadores, T citotóxicos y linfocitos B. Estos últimos liberan anticuerpos, sobre todo del tipo IgA, IgG e IgM secretores.

## Manifestaciones clínicas

Cuando los parásitos invaden la mucosa intestinal se puede producir primero el proceso inflamatorio que conduce a colitis sintomática o asintomática. Como resultado de la presencia de parásitos intestinales, ocurren diversas reacciones, una de ellas la inflamación. Por ejemplo, la colitis es una inflamación de la mucosa colónica consecutiva a la presencia de parásitos. De aquí que el ser humano pueda reaccionar de dos maneras: neutralizando la infección y finalmente sanando al eliminar al parásito, cuyos productos o el mismo microorganismo lo desecha junto con la defecación. Pero puede suceder la otra ruta: el parásito no es eliminado y persiste ocasionando daño epitelial o daño a nivel del sistema nervioso periférico que conduce a sintomatología. Los signos y síntomas más frecuentes son: anorexia, hiporexia, bulimia, dolor abdominal, colitis, diarrea, estreñimiento, meteorismo, esteatorrea, lenteria, apendicitis, megacolon y tenesmo. Padecimientos secundarios y que son ocasionados por los primeros son: adinamia, astenia, pérdida de peso, desnutrición, síndrome de malabsorción, irritación, malestar general y fiebre.

## Bibliografía

- Brown WR, Singleton JW. Inmunología y fisiopatología de las enfermedades inflamatorias. En: Digestive diseases self-education program (DDSEP). The American Gastroenterological Association, 2001:3-8.
- Chadwick VS, Phillips S. Intestino delgado. En: Gastroenterología 2. Butterworths Internacional Medical Reviews. México: El Manual Moderno, 1997.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Será posible que el parásito que infecta al tracto digestivo haya evolucionado para ser cada vez más

adaptativo, lo que facilita su establecimiento en el huésped sin que a éste le cause daño? ¿O más bien,

cuantas más veces el humano esté parasitado será capaz de desarrollar mecanismos de resistencia más eficaces que lo hacen más resistente?

2. ¿Por qué la gente que está parasitada y es asintomática es menos propensa a desencadenar infecciones por parásitos patógenos causantes de cuadros clínicos graves?
3. ¿Qué tan recomendable es dar un tratamiento farmacológico desparasitante con gran frecuencia a

la población con el fin de evitar posibles infecciones parasitarias, aunque no estén comprobadas, como sucede en las campañas de desparasitación, y cuáles serán las consecuencias clínicas y epidemiológicas?

### Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Reconocimiento de antígenos para la defensa del huésped.
2. Porque la respuesta efectora no elimina a los parásitos, pero el moco intestinal defiende al tejido gastrointestinal.
3. Jugo gástrico, peristaltismo, el moco, etcétera.
4. IgA.
5. Presenta antígenos del parásito y desencadena la respuesta de defensa del huésped.

# Amebiasis

# 4

Marco A. Becerril Flores

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
  - Amebiasis intestinal
  - Amebiasis extraintestinal
- Respuesta del huésped a la infección
  - Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. De las fases de *E. histolytica*, ¿por qué sólo el trofozoito ocasiona daño en un tejido?
2. ¿Por qué los portadores asintomáticos son los causantes de que la amebiasis no desaparezca de una región?
3. ¿De qué forma la colagenasa que produce *E. histolytica* contribuye a la disentería en una persona infectada?
4. En caso de amebiasis hepática, ¿qué tratamiento se recomienda?
5. ¿Por qué la prevalencia de personas seropositivas a *E. histolytica* es menor que la prevalencia estudiada mediante exámenes coproparasitológicos?

## Introducción

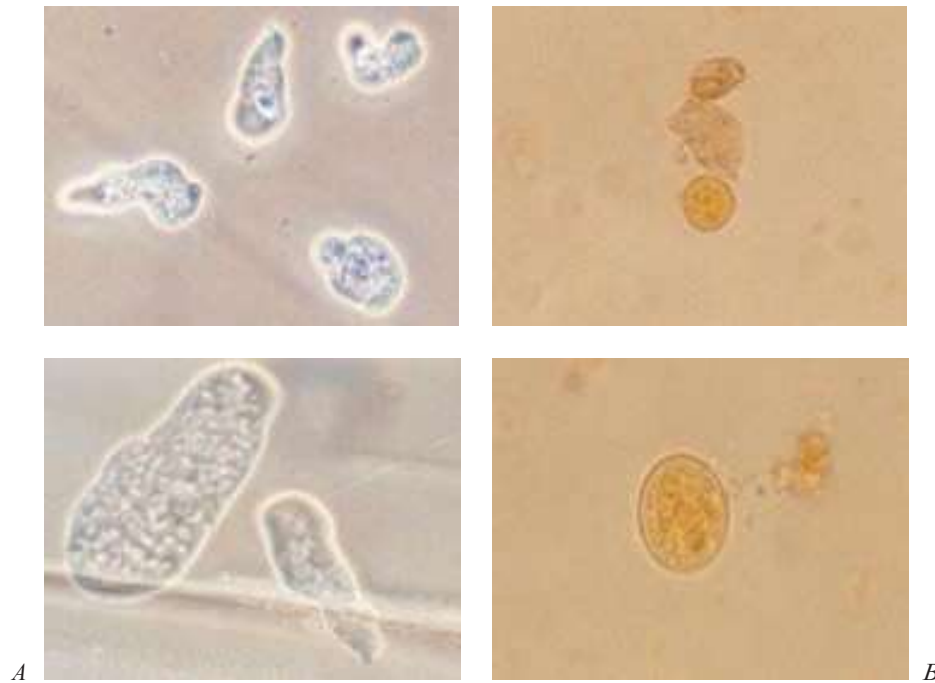
La amebiasis es una infección humana producida por el protozooario *Entamoeba histolytica* y afecta sobre todo al intestino grueso, si bien puede afectar otras regiones del cuerpo. El nombre científico del parásito se compone a partir de cuatro términos griegos que significan: intestino, ameba, tejido y destrucción o lisis y por sí solo explica la naturaleza de la enfermedad que provoca. En verdad, el trastorno implica una destrucción de los tejidos intestinales. El protozooario se denomina ameba, pero se ha extendido el uso inapropiado de amiba. En la actualidad se ha propuesto el concepto entamoebosis, amebosis o amebiasis para la enfermedad, en lugar de amibiasis, en virtud de que los nombres de las afecciones deben contener las raíces del nombre del agente causal. Desde el punto de vista patogénico los agentes se

llaman en realidad *E. histolytica* y *E. dispar* cuando es patógeno y no lo es, respectivamente.

## Características generales del parásito

Las dos fases más importantes del parásito son: trofozoíto y quiste. El trofozoíto es la fase móvil, en la que se reproduce y durante la cual ocasiona en realidad los daños al huésped. El quiste es la fase de resistencia y el parásito permanece inmóvil, aunque se trata de la fase infectante.

En el trofozoíto se distinguen dos capas, el ectoplasma, que es hialino y se encuentra en estado de “gel”, y el endoplasma, que está en fase “sol” y contiene los organelos del parásito. El movimiento de los trofozoítos se debe a que en su ectoplasma se encuentran proteínas de actina y miosina, las cuales se contraen en el extremo contrario a la dirección de su desplazamiento. Es una fase que le permite desplazarse debido a que su citoplasma se



**Fig. 4-1.** Fotografías de trofozoítos y quistes de *E. histolytica*. A, Se observan trofozoítos que emiten pseudópodos en examen directo en fresco a partir de cultivo axénico (1000×). B, Se observa un quiste tetranucleado teñido con lugol a partir de muestras de heces (100 y 400×).

proyecta en dirección de su movimiento. Esta proyección se denomina pseudópodo (fig. 4-1).

Si desde el punto de vista morfológico el trofozoíto es distinto del quiste, ¿cómo evoluciona de una fase a otra? El trofozoíto se halla en un ambiente favorable en el que el pH se aproxima a 7.0, la temperatura es de unos 37°C, existe suficiente hidratación del medio y se dispone de los nutrimentos necesarios. Los productos resultantes de su metabolismo y la energía que obtiene se emplean para la reproducción del parásito.

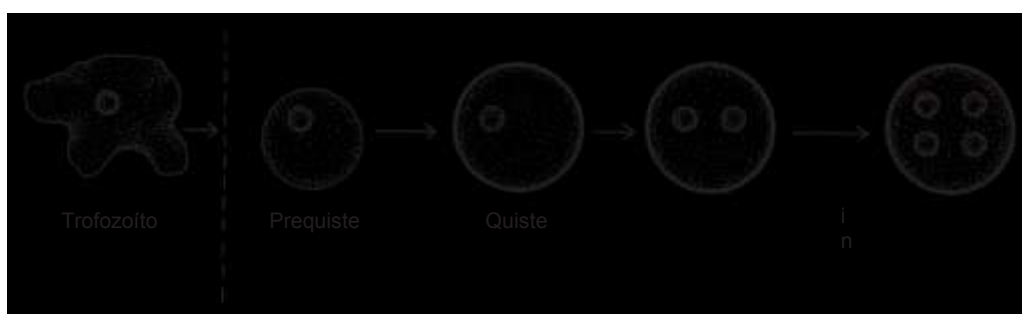
Cuando el trofozoíto no encuentra alguno de los factores ambientales que le favorecen, se redondea y comienza a sintetizar un polisacárido constituido de *N*-acetilglucosamina (quitina), que se deposita sobre su superficie; en consecuencia, se detiene su reproducción y movimientos (fase de prequiste). Sin embargo, su metabolismo no cesa: parte de sus carbohidratos la almacena en forma de glucógeno, el cual emplea para obtener energía cuando se desenquista. Luego se reproducen sus núcleos; primero se sintetiza otro a partir del que posee el trofozoíto, que en ese momento se le conoce como quiste inmaduro binucleado; después se duplican

los dos núcleos y entonces se observa un quiste maduro tetranucleado. En la figura 4-2 se puede observar esta transformación.

Debido a que en la fase de *Entamoeba histolytica* que resiste la desecación y temperatura menor a 37°C se encuentra el quiste, éste representa la fase infectante del parásito. Los quistes tetranucleados (fig. 4-3) contaminan alimentos y bebidas.

## Ciclo biológico

Los quistes entran por vía bucal y avanzan por el tubo digestivo hasta llegar al estómago (fig. 4-3). En este sitio, el pH del jugo gástrico y las enzimas hidrolíticas destruyen la pared del quiste del parásito sin afectar su citoplasma, de manera que al pasar al duodeno se libera en la fase de trofozoíto con cuatro núcleos. Inmediatamente se divide cada núcleo para dar lugar a un trofozoíto con ocho núcleos. Este estado del parásito es tan inestable que cada núcleo se separa y origina ocho pequeños trofozoítos uninucleados que se denominan metaquistos. Cada trofozoíto



maduro con un núcleo



Quiste inmaduro binucleado

Quiste maduro  
tetranucleado

**Ambiente favorable**

**Ambiente adverso**

**Fig. 4-2.** Transformación de trofozoíto en quiste.

metaquístico migra por la luz intestinal hasta alcanzar el intestino grueso, el cual posee un pH de 8.0 a 9.0 y está deshidratado (ambiente adverso para la sobrevivencia de los trofozoítos). En ese punto comienza la transformación de trofozoíto en quiste. Los quistes abandonan el organismo humano junto con las heces en fase de quiste tetranucleado. Pueden expulsarse también en la forma de quistes binucleados o uninucleados si el tránsito intestinal de la persona infectada es relativamente rápido. Cuando el ambiente existente en la luz del intestino es líquido, por ejemplo cuando un individuo tiene diarrea, la fase del parásito que prevalece es la de trofozoíto. Los quistes vuelven a contaminar los alimentos cuando la persona infectada los manipula sin lavarse las manos adecuadamente después de defecar.

El hecho de que una persona aloje amebas en su intestino no implica en todos los casos la aparición de molestias. Éstas dependen de la virulencia de las amebas y el estado del huésped.

Desde el punto de vista del parásito, no todas las amebas son patógenas. Algunas son más agresivas que otras. Un individuo infectado por cepas de amebas no patógenas no muestra síntomas, aunque tampoco se deshace fácilmente de ellas. A estos pacientes se los conoce como portadores asintomáticos. Otras personas pueden recuperarse de la infección de modo espontáneo por mecanismos aún desconocidos. No obstante, cuando un individuo se infecta con cepas patógenas las consecuencias en el ser humano

son de mayor consideración, ya que pueden llevar a la muerte de la persona. Para entender este punto es necesario conocer la patogenicidad de las amebas (mecanismos a través de los cuales lesionan al huésped infectado).

## Mecanismos patogénicos

Los mecanismos patogénicos de las cepas dañinas de *E. histolytica* que se conocen hasta ahora son: *a*) lisosomas y lectinas de superficie; *b*) secreción de colagenasa; *c*) síntesis de proteína formadora de canales iónicos; *d*) producción de *N*-acetilglucosaminidasa; *e*) factores inhibidores de la quimiotaxis; *f*) síntesis de citotoxinas intracelulares; *g*) sialidasas, y *h*) proteofosfolucanos (fig. 4-4).

1. En el primer caso se observa que al establecer contacto con las células del huésped, las amebas producen lisosomas que aparecen en su superficie, y es probable que viertan su secreción y afecten a las células del huésped.
2. Las amebas patógenas liberan colagenasa, la cual actúa en sustratos que contienen colágena, sobre todo de tipo I, una sustancia que se encuentra en la matriz extracelular de los tejidos.
3. Algunas cepas de amebas contienen en su superficie proteínas que al unirse a las células del huésped se intercalan en la bicapa fosfolipídica membranar de ésta, con lo que se forman canales y se altera el flujo iónico transmembranar; como consecuen-

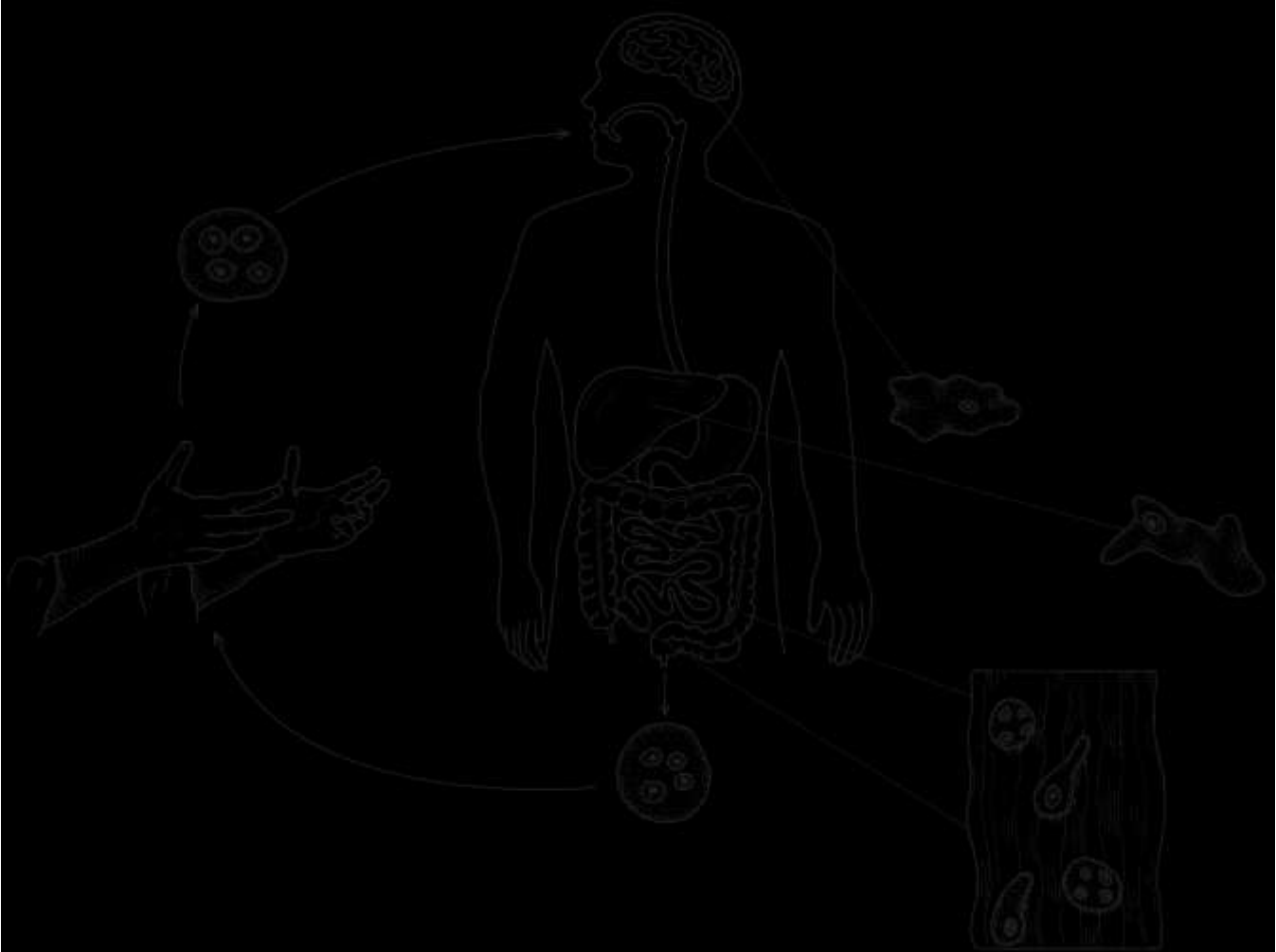
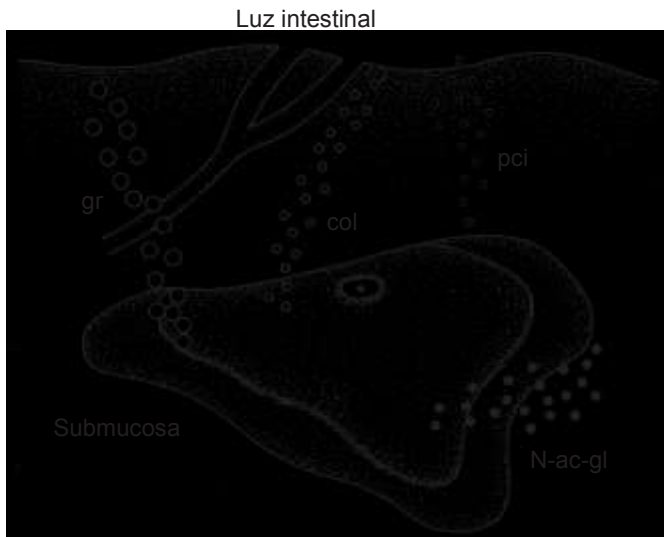


Fig. 4-3. Ciclo biológico de *Entamoeba histolytica*.



**Fig. 4-4.** Mecanismos patogénicos que emplea *E. histolytica* durante una lesión intestinal (gr, glóbulos rojos; col, colagenasa; pci, proteína formadora de canales iónicos; N-ac-gl, *N*-acetilglucosaminidasa).

cia, muere la célula huésped. El canal también se conoce como ameba-poro.

4. La enzima *N*-acetilglucosaminidasa provoca la rotura de uniones de origen glucoproteico entre las células epiteliales de mucosas. Las amebas la secretan al estar en contacto con la mucosa intestinal.
5. Si se considera que los monocitos se acercan a regiones en las que hay un proceso inflamatorio, por ejemplo un tejido infectado, las amebas secretan sustancias que inhiben su acercamiento en virtud de las señales de sustancias químicas que los atraen (quimiotaxis); de este modo, los parásitos evitan que las defensas del huésped (reacción inmunitaria) eliminen al protozoario.
6. Es posible que la sialidasa sea una enzima que propicia que el trofozoíto se adhiera a la mayor parte de las células que tienen en su superficie ácido siálico para después invadir el resto del tejido o bien ocasionar lisis a la célula.
7. Los proteofosfolucanos están presentes en cepas patógenas, cuya participación en la patogenia todavía es incierta.

Si se considera que ninguna célula es eterna se asumirá que cuando los trofozoítos mueren, como sucede con cualquier célula de la naturaleza, el contenido citoplásmico de los protozoarios se vierte al tejido intercelular del huésped. Se ha demostrado que algunas de estas sustancias actúan como proteinasas, las cuales afectan los tejidos del huésped. Por otro lado, tienen glucoproteínas de superficie que son capaces de unirse a las lectinas, como la concanavalina A, lo cual presupone que les permite adherirse a los tejidos. También se ha propuesto que la presencia de bacterias podría conducir a la patogenia por mecanismos aún no confirmados: en un papel sinérgico, ciertas bacterias producen sustancias que hacen posible que las amebas se adhieran al tejido del huésped o secreten sustancias que emiten señales para que las amebas invadan los tejidos. Las amebas patógenas tienen la capacidad de fijarse a sustratos de naturaleza glucoproteica o polisacárida;

recer un elemento móvil. Tal vez no guarde relación directa con la patogenia, pero sí influye en la expresión de moléculas.

En resumen, puede afirmarse que las amebas patógenas, cuando se encuentran en la luz intestinal, se adhieren a la mucosa, sintetizan enzimas como colagenasa y *N*-acetilglucosaminidasa y proteínas formadoras de canales iónicos que actúan contra las células del huésped y la matriz extracelular. La presencia de bacterias en la luz intestinal favorece la agresión de los tejidos. El rompimiento de vasos provoca sangrado y las amebas fagocitan los eritrocitos. Esto activa una reacción del huésped, que puede ser variable.

Las cepas de *E. histolytica* pueden efectuar todos, algunos, uno o ninguno de los mecanismos anteriores. En la actualidad se ha reclasificado a *E. histolytica* en dos grupos: uno patógeno y otro no patógeno. Al primer grupo se le ha dado propiamente el nombre de *E. histolytica* y al segundo el de *E. dispar*. Desde el plano bioquímico, se ha tratado de encontrar moléculas que permitan separarlas en patógenas y no patógenas, y lo anterior se ha logrado con “cimodemos” (poblaciones del microorganismo que asimismo, fagocitan una cantidad mayor de glóbulos rojos y en menor tiempo).

A nivel molecular también existen diferencias entre las cepas patógenas y las no patógenas: *E. histolytica* tiene en su DNA un transcrito 2 poliadenilado “ehapt 2”, ausente en *E. dispar*, al pa-

pueden diferenciarse por la síntesis de moléculas que estructuralmente son distintas, pero que realizan la misma función enzimática, lo que significa que difieren desde el punto de vista genético pero no desde el fisiológico).

## Manifestaciones clínicas

De acuerdo con los mecanismos patogénicos es posible aseverar que la amebiasis es variable en relación con los síntomas que causa en el ser humano. Los parásitos pueden establecerse sólo en el intestino grueso, pero las cepas más patógenas son capaces de invadir otros órganos a través de vasos sanguíneos. Esto significa que la amebiasis puede ser intestinal y extraintestinal.

## Amebiasis intestinal

En este caso pueden presentarse: *a*) colitis ulcerativa, *b*) disentería o megacolon tóxico, *c*) ameboma o granuloma amebiano y *d*) apendicitis.

Los sitios más a menudo infectados por *E. histolytica* en el intestino grueso son ciego, sigmoide y recto, quizá porque son regiones en las que hay menos tránsito intestinal. A causa de estos mecanismos, los trofozoítos causan necrosis al epitelio intestinal, penetran la mucosa y se dirigen hasta la submucosa, punto en el cual se extienden en sentido perpendicular respecto de la dirección de su penetración, es decir, provocan una úlcera. Por lo regular, la lesión que ocasionan tiene la forma de cuello de botella (fig. 4-5). Alrededor del sitio de penetración se produce un foco inflamatorio que conduce a edema redondeado con centro necrótico, lo que da una apariencia de lesión en forma de botón de camisa (úlceras nodulares). Las úlceras miden entre 0.1 y 0.5 cm de diámetro. El centro necrótico suele estar lleno de tejido mucoide y algunas veces hay sangre. Es común que el ciego y el colon ascendente muestren úlceras irregulares, más que nodulares, que miden 1 a 5 cm de longitud, son serpiginosas y su cubierta es de fibrina; se observa engrosamiento de la pared de la mucosa.

La colitis ulcerativa se puede confundir con la forma idiopática, enfermedad de Crohn, tuberculosis, adenocarcinoma y otros tumores intestinales. El diagnóstico diferencial se basa en la ausencia de regeneración epitelial (seudopólipos) o proliferación de tejido conectivo (estenosis y cicatrización). Las úlceras amebianas rara

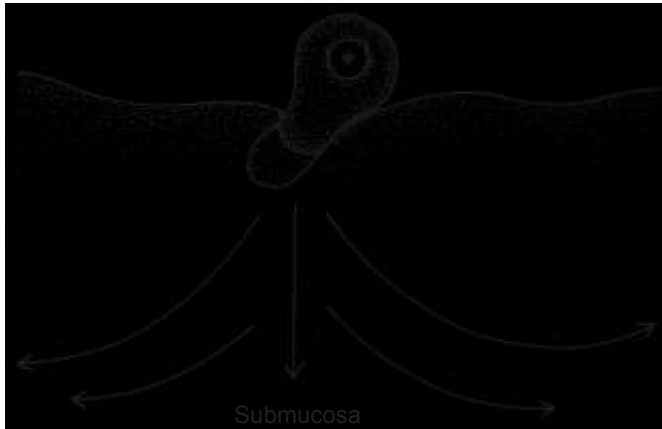


Fig. 4-5. Lesión en forma de botón de camisa y cuello de botella.

vez sangran. Además, los parásitos no invaden el intestino delgado, de tal forma que las lesiones sólo se presentan en el colon.

La disentería fulminante es rara y casi siempre se diagnostica en personas de edad avanzada y en desnutridos o individuos que viven en zonas donde hay escasa o nula amebiasis. En estos casos se advierte destrucción intensa de la pared intestinal. Con mucha frecuencia hay perforaciones múltiples en zonas muy extensas que se desarrollan hasta peritonitis.

El ameboma casi nunca se identifica, pero si es así se localiza en ciego y colon ascendente. La mucosa se observa delgada y ulcerada pero las siguientes capas de la pared intestinal están engrosadas, edematosas y hemorrágicas. El peritoneo está comprometido.

En la apendicitis amebiana se reconocen úlceras nodulares, con inflamación supurativa aguda. En resumen, las cepas patógenas de *E. histolytica* utilizan diversos mecanismos para causar necrosis en el tejido infectado, lo cual conduce a la formación de úlceras. Esto genera una reacción inflamatoria de grado y consecuencias variables.

## Amebiasis extraintestinal

Los parásitos se pueden desplazar hacia diferentes órganos, más a menudo a hígado, piel y mucosas, pulmón, riñón y cerebro. Por lo general, la amebiasis cutánea se presenta en homosexuales y pacientes con disentería. Se inicia con úlceras en la región perineal y perianal con bordes irregulares y necrosis en su base; son lesiones muy dolorosas.

En casos de infección de ciego y colon ascendente por amebas se puede producir perforación hacia la cavidad peritoneal y precipitar una peritonitis; otras veces la perforación toma la dirección de vísceras huecas, como vesícula biliar, estómago, intestino delgado o bien el retroperitoneo, que desencadena la diseminación a suprarrenales y riñón.

El absceso hepático es la anomalía más común de la amebiasis extraintestinal y se produce porque los trofozoítos se diseminan por vía hematogena al hígado, en particular al lóbulo derecho. Hay síntomas intestinales de manera invariable, por ejemplo amebiasis ulcerativa del colon, cuando se desarrollan abscesos hepá-

ticos. En el tejido hepático se presentan focos de necrosis por los trofozoítos. Martínez Palomo sugiere que en vez de denominarlo absceso hepático, debería llamarse necrosis ulcerativa hepática, ya que en las lesiones hay más células nucleadas y eosinófilos, con material granular, que polimorfonucleares, con material amari-

lento y consistencia cremosa y espesa; en ocasiones es café si hay hemorragia.

Los trofozoítos se encuentran en los bordes irregulares de la lesión. El tamaño varía de 5 a 15 cm y casi siempre hay sólo uno; no obstante, en necropsias se han observado múltiples abscesos. Puede experimentarse remisión y regeneración, aunque es posible la rotura que se dirige a cavidad peritoneal (que produce peritonitis) o la abertura hacia otras vísceras o cavidad torácica. La diseminación puede ocurrir por rotura o continuidad.

Si hay rotura a cavidad torácica pueden presentarse infecciones pleuropulmonar, pericárdica y mediastínica. En la infección pulmonar el paciente realiza expectoraciones con presencia de material necrosado. Si la afección se confina al lóbulo izquierdo del hígado, entonces se extiende a la cápsula de Glisson, se adhiere al diafragma y se propaga al tórax, detrás del pericardio, con pericarditis consecuente. Después de una amebiasis hepática o pulmonar, los parásitos pueden invadir el cerebro, habitualmente el lóbulo izquierdo, e inducir necrosis cerebral única o múltiple, con dimensiones de 2 a 5 cm de diámetro, que son lesiones amarillentas con hemorragias.

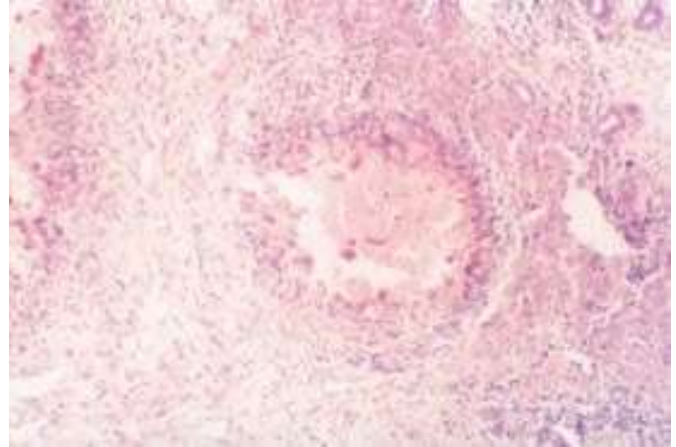
## Respuesta del huésped a la Infección

Cuando las amebas invaden la mucosa intestinal se genera una reacción del huésped que induce síntomas en este órgano. En realidad, las amebas no activan una intensa respuesta inmunológica y escasa reacción inflamatoria. La respuesta celular es baja, lo que explica la discreta reacción inflamatoria (fig. 4-6).

Se sabe que los protozoarios son capaces de fagocitar leucocitos del huésped. Aunque éste sintetiza anticuerpos, en particular IgG e IgA, cuya capacidad protectora es débil aunque pueden tener valor diagnóstico, no contribuyen a eliminar los parásitos.

## Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped

El parásito emplea varios mecanismos para evadir la reacción inmunitaria. Por un lado, opone su capacidad de fagocitar células



**Fig. 4-6.** Tejido hepático infectado por trofozoítos de *E. histolytica* en el que se observa escasa reacción inmunitaria; en la parte inferior se ve un trofozoíto rodeado de un halo de necrosis del tejido (1000 y 400×).

inflamatorias del huésped; por otro, los productos del parásito como consecuencia de su muerte son tóxicos para los tejidos del ser humano y dan lugar a que no se genere la respuesta celular. Los anticuerpos contra las amebas se unen a la superficie del parásito y éste los reúne para formar un casquete, que al final sufre endocitosis y se degrada, o bien se expulsa al exterior. Esto conduce a un recambio antigénico en la membrana del trofozoíto, y por tanto los nuevos anticuerpos no reaccionan a los parásitos.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete. Es importante considerar que hay otras enfermedades cuyos síntomas se pueden confundir con amebiasis, de tal modo que debe considerarse el diagnóstico diferencial.

En casos de amebiasis cutánea presente en recién nacidos se recomienda el empleo de cucharilla rectal, instrumento en forma de vara de vidrio de unos 30 cm de largo y 0.5 cm de diámetro cuyo extremo es aplanado. El dispositivo se introduce en el recto unos 5 cm y se gira varias veces; se deposita el contenido colectado dentro en un tubo de vidrio, que contiene solución salina isotónica, o bien la muestra se observa directo en fresco entre portaobjetos y cubreobjetos bajo el microscopio a 40×. El movimiento de los trofozoítos confirma el diagnóstico. A esta prueba se la conoce como “ameba en fresco”.

La amebiasis intestinal se diagnostica con exámenes coproparasitológicos: estudio directo en fresco si la muestra es líquida, con revisión de moco y sangre. Se puede confirmar el daño mediante rectosigmoidoscopia. Si la muestra es pastosa se solicita una técnica de concentración.

En casos de sospecha de amebiasis extraintestinal, por ejemplo a nivel hepático, se lleva a cabo una prueba serológica en la que se detectan anticuerpos mediante pruebas inmunológicas, como ELISA, inmunofluorescencia indirecta o hemaglutinación indirecta. Se evalúa el daño mediante placa radiográfica, ultrasonido o gammagrafía.

## Tratamiento

Una vez diagnosticada la amebiasis, debe instituirse un esquema terapéutico, que depende del estado del paciente, el tipo de amebiasis, intestinal o extraintestinal, y la intensidad del padecimiento.

Para la amebiasis intestinal se recomienda el empleo de los siguientes medicamentos: 8-hidroxiquinolinas y diloxanida; dehidroemetina, clorhidrato de emetina y metronidazol en la extraintestinal. Se está empleando la nitazoxanida con excelentes resultados en la intestinal, y tal parece que también es eficaz en la extraintestinal en tres tomas, una diaria, con menos efectos colaterales que el metronidazol.

Entre los compuestos de 8-hidroxiquinolinas se encuentran yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína) y clioquinol (yodoclorhidroxiquinolona). Para el primero se emplean dosis de 650 mg, tres veces al día durante dos a tres semanas. Algunos recomiendan 20 días. El clioquinol se suministra en dosis de 500 a 750 mg tres veces al día durante 10 días. En cantidades excesivas se puede causar neuritis óptica. Estos compuestos actúan como quelantes sobre

el hierro e impiden que lo utilice la ameba. No es recomendable en pacientes con intolerancia al yodo o daños hepáticos, así como en personas con problemas anorrectales.

La diloxanida se prescribe sólo en portadores de quistes. Se administra en dosis de 500 mg tres veces al día durante 10 días.



No hay efectos secundarios graves, sólo molestias digestivas leves como flatulencia.

La dehidroemetina actúa sobre la síntesis de proteínas de las amebas. Se recomienda como vía de administración la intramuscular profunda, una inyección diaria de 1 mg/kg de peso por 10 días. Los efectos secundarios son dolor y molestias musculares, y en raras ocasiones problemas cardíacos, razón por la cual se recomienda seguimiento electrocardiográfico.

El metronidazol actúa sobre los ácidos nucleicos de las amebas y se administra en dosis de 1 g, dos veces al día durante cinco a 10 días (en niños las dosis son de 35 a 50 mg/día en tres dosis durante 10 días). Su resultado se observa desde el tercer día, pero para asegurar el resultado se sugiere un régimen no menor de cinco días. Sólo en casos graves se indica por vía intravenosa. A veces hay alteraciones gastrointestinales y se experimentan reacciones desfavorables al ingerir bebidas alcohólicas. Es carcinógeno en animales de experimentación y no debe suministrarse en pacientes embarazadas, menos aun durante el primer trimestre del embarazo, ni en mujeres lactantes.

¿Qué está indicado en las diferentes afecciones amebianas? Debido a que no hay un medicamento que actúe con total eficacia contra una forma amebiásica, a lo largo del tiempo los médicos han recomendado combinaciones de ellos o bien el empleo de uno en ciertas ocasiones:

1. Para portadores asintomáticos se recomienda como primera elección yodoquinol, y si éste no está disponible, diloxanida o nitazoxanida.
2. En casos de colitis amebiana aguda (disentería amebiana) se administra metronidazol además de dehidroemetina; otra alternativa es dehidroemetina junto con yodoquinol y nitazoxanida.
3. Para amebomas se prescribe dehidroemetina y, en su defecto, metronidazol, nitazoxanida o yodoquinol.
4. En abscesos hepáticos puede suministrarse metronidazol para pequeños o únicos. Este fármaco, además de la dehidroemetina, se emplea en abscesos múltiples. En casos graves también está indicado por vía intravenosa.
5. En la amebiasis cutánea se prescribe metronidazol con la adición de dehidroemetina, no está confirmado el resultado con nitazoxanida.

Se recomienda repetir la observación en heces un mes después. Si el parásito reaparece, entonces se sugiere administrar yodoquinol. En casos de disentería desaparecen las úlceras intestinales.

La intervención quirúrgica se indica si hay complicaciones graves: apendicitis amebiana, amebomas, colitis amebiana fulminante, absceso hepático y complicaciones pleuropulmonares, pericarditis y amebiasis cerebral.

el ciclo de transmisión. Si el parásito entra por vía bucal, debe evitarse que las amebas se encuentren en alimentos y bebidas, y el contacto con materia fecal (descontaminar los alimentos con cloro). Hay que hervir el agua para la preparación de bebidas y lavar de manera adecuada los utensilios para comer (cubiertos, vasos, platos, etc.). No debe defecarse al ras del suelo ni arrojar papel higiénico usado dentro de botes; después de defecar el papel higiénico usado se debe ir junto con el agua de la taza del baño, o

## Prevención

Debe considerarse el comportamiento humano que interrumpa

de lo contrario las moscas pueden trasladar los quistes de amebas a los alimentos. Las manos se limpian antes de comer y después de ir al baño. No deben manipularse los alimentos sin lavarse antes las manos y hay que evitar las prácticas sexuales de tipo bucal-anal. La defecación debe realizarse al menos en letrinas.

## Epidemiología

Dos preguntas tienen verdadera importancia: ¿cuánta gente está infectada con amebas? y ¿por qué es esencial conocer esta enfermedad parasitaria?

La prevalencia de una infección (frecuencia) se refiere al porcentaje de personas infectadas en una comunidad y representa la magnitud de sujetos infectados en una población, así como el grado de transmisión del parásito entre las personas de una región. En México, la cifra más frecuente de prevalencia de infección varía entre 10 y 20% cuando se realizan estudios coproparasitológicos. Sin embargo, al utilizar pruebas serológicas las frecuencias varían alrededor de 10%. Quizá lo anterior se explique porque la gente infectada arroja quistes en forma intermitente y la mayor parte de los infectados es portador asintomático. Los anticuerpos se producen en casos de amebiasis invasiva. Por cada cinco portadores asintomáticos hay uno con síntomas. De cada 1000 infectados hay un caso al año de amebiasis hepática. Esto depende de las regiones, sobre todo por sus condiciones higiénicas, educativas y económicas. Las zonas de alta pobreza no cuentan con baños ni agua, y en los lugares de bajo nivel educativo la gente desconoce cómo puede infectarse y su higiene es deficiente.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cómo se evalúa la virulencia de una cepa?
2. ¿Por qué no desaparece la amebiasis?
3. ¿Por qué no hay vacunas y buenos fármacos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Porque utiliza mecanismos patogénicos como la producción de colagenasa y proteínas formadoras de canales iónicos.
2. Porque en ausencia de síntomas no se prescribe tratamiento y no se eliminan los parásitos, los cuales se arrojan junto con las heces y se contamina el ambiente.
3. La colagenasa es una enzima que destruye la colágena, una molécula que constituye el tejido intercelular del tejido conectivo. Los trofozoítos se desplazan

## Bibliografía

- Arya R, Mehra A, Bhattacharya S, et al. Biosynthesis of *Entamoeba histolytica* proteophosphoglycan *in vitro*. *Mol Biochem Parasitol* 2003;26(1):1-8.
- Atías A. Parasitología médica. Ed. Mediterráneo, 1998.
- Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Parasitología clínica. 2a ed. México: Editorial Salvat, 1990.
- Dagci H, Ustun S, Taner MS, et al. Protozoon infections and intestinal permeability. *Acta Trop* 2002;81(1):1-5.
- Gatti S, Petithorg JC, Ardoin F, et al. Asymptomatic amoebic infection: *Entamoeba histolytica* or *Entamoeba dispar*? That is the question. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94(4):304-307.
- Heckendorn F, N'Gorn EK, Felger I, et al. Species-specific field testing of *Entamoeba* spp. In an area of high endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(5):521-528.
- Martínez Palomo A. Amebosis. México: Ed. Panamericana, 1989.
- Nok AJ, Rivera W. Characterization of sialidase from *Entamoeba histolytica* and possible pathogenic role in amebosis. 2003;89(4):302-307.
- Tay Zavala J. Microbiología y parasitología médicas. México: Ed. Méndez Cervantes, 1996.
- Willhoeft U, Buss H, Tannich E. 2002. The abundant polyadenylated transcript 2 DNA sequence of the pathogenic protozoan *Entamoeba histolytica* represents a nonautonomous non-long-terminal-repeat retrotransposon-like element which is absent in the closely related nonpathogenic species *Entamoeba dispar*. *Infect Immun* 70(2):6798-6804.

por la submucosa, ya que allí hay tejido conectivo y causan alteraciones del funcionamiento del intestino grueso que conducen a la diarrea.

4. Empleo de dehidroemetina.
5. Porque en seropositivos se detectan anticuerpos contra el parásito, los cuales se sintetizan sólo en casos de amebiasis invasiva. Hay menos casos de amebiasis invasiva que intestinal, la cual se diagnostica mediante estudios coproparasitológicos.

# Amebas de vida libre asociadas a patologías en seres humanos

Patricia Bonilla Lemus  
Elizabeth Ramírez Flores

# 5

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
  - *Naegleria fowleri*
  - *Acanthamoeba* spp
  - *Balamuthia mandrillaris*
  - *Sappinia diploidea*
- Mecanismos de infección
  - Meningoencefalitis amebiana primaria
  - Encefalitis amebiana
  - Queratitis amebiana
  - Infecciones nasofaríngeas y cutáneas
- Manifestaciones clínicas
  - Meningoencefalitis amebiana primaria
  - Encefalitis amebiana
  - Queratitis amebiana
- Respuesta del huésped a la infección
- Mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped
- Diagnóstico
  - Meningoencefalitis amebiana primaria
  - Encefalitis amebiana
  - Queratitis amebiana
- Tratamiento
  - Meningoencefalitis amebiana primaria
  - Encefalitis amebiana
  - Queratitis amebiana
- Prevención
- Situación epidemiológica nacional e internacional
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Por qué se denomina anfizoicas a este grupo de amebas?
2. ¿Tiene importancia la contaminación del agua en la proliferación de las amebas de vida libre (AVL)?
3. ¿Existe(n) otra(s) puerta(s) de entrada al organismo, además de las fosas nasales?
4. ¿Por qué las AVL no necesitan vectores para transmitir las enfermedades?

5. ¿Las enfermedades consecutivas a AVL son tan importantes como las secundarias a otros protozoos?
6. ¿Tiene alguna ventaja ecológica la formación del flagelado en *Naegleria fowleri*?
7. Qué diferencia importante existe entre la encefalitis amebiana causada por *Sappinia diploidea* y la debida a *Acanthamoeba* spp y *Balamuthia mandrillaris*?

## Introducción

A las amebas de vida libre también se las conoce como amebas anfizoicas porque tienen la dualidad de vivir libremente en la naturaleza, así como de inducir enfermedades en el ser humano y en los animales (Page, 1988). Las amebas capaces de causar afecciones pertenecen a los géneros *Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y recientemente se ha descrito la especie *Sappinia diploidea*. Estas amebas están diseminadas en toda la naturaleza y pueden encontrarse en suelo, agua y aire. Las infecciones causadas por estas amebas comprometen a cerebro, ojos, pulmones y piel. Aunque el número de infecciones causadas por estos microorganismos es bajo en comparación con otros protozoos parásitos, la dificultad en su diagnóstico, el reto de encontrar tratamientos antimicrobianos eficaces y la morbilidad, así como relativamente alta mortalidad asociada a las infecciones cerebrales, han sido causa de preocupación para los parasitólogos y el personal clínico y de laboratorio. Además, se ha demostrado que *Acanthamoeba* y *Naegleria*, entre otras amebas de vida libre, pueden actuar como vectores de hongos, virus y bacterias, como *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium avium* y *Vibrio cholerae*. Estos microorganismos sobreviven dentro de los quistes amebianos y pueden recuperarse después de que la ameba desenquista. De esta manera, el quiste proporciona a las bacterias un mecanismo de protección para evadir ambientes hostiles y un medio para transportarse y colonizar nuevos hábitat aprovechando los mecanismos de dispersión de las AVL.

Trofozoíto

Forma  
flagelada

Quiste

Neuroepitelio  
olfatorio

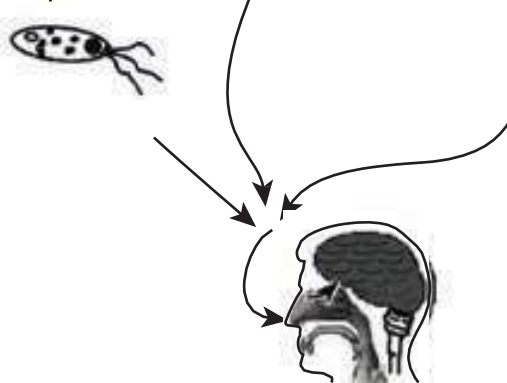
## Características generales del parásito

### *Naegleria fowleri*

Es la única especie de este género que se ha aislado de casos de meningoencefalitis amebiana primaria (MEAP) en humanos; la ameba tiene distribución cosmopolita en suelo y agua, pero son sensibles a condiciones ambientales extremas como desecación y pH muy elevados. Tiene tres estadios en su ciclo de vida: trofozoíto o forma vegetativa, flagelado y quiste (fig. 5-1). El trofozoíto mide entre 15 y 25  $\mu\text{m}$  y su locomoción se debe a pseudópodos redondeados llamados lobópodos. El citoplasma es granular con mitocondrias, lisosomas y vacuolas; el núcleo se localiza en la parte central con gránulos de cromatina y un nucléolo esférico. Se reproduce por fisión nuclear y el núcleo se divide por promitosis, proceso en el cual el nucléolo y la membrana nuclear persisten durante la división celular. El flagelado tiene forma de pera y es biflagelado, aunque puede formar hasta 10 flagelos. En esta forma no se alimenta y es reversible a la etapa de trofozoíto. Los quistes son estructuras de resistencia que se forman en respuesta a condiciones ambientales adversas, son esféricos (8 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro) y poseen una doble pared con uno o dos poros planos. Esta ameba crece mejor a elevadas temperaturas, capaz de sobrevivir a temperaturas de 45°C, aunque la termotolerancia no es el único factor que determina la patogenicidad de esta ameba.

### *Acanthamoeba* spp

Varias especies del género *Acanthamoeba* son patógenas. Las más comúnmente aisladas son *A. castellanii* y *A. polyphaga*. Este género amebiano es el más común y está distribuido ampliamente en la



**Fig. 5-1.** Ciclo de vida de *Naegleria fowleri* en casos de meningoencefalitis amebiana primaria. Esquema realizado por la bióloga María del Rocío Ibarra Montes.

naturaleza; puede encontrarse en suelo y agua, e incluso en el aire, medio que le sirve de dispersión.

Presenta dos estadios: trofozoíto y quiste (fig. 5-2). El trofozoíto mide entre 24 y 56  $\mu\text{m}$  y se caracteriza por la presencia de pseudópodos finos denominados acantópodos. El citoplasma contiene múltiples mitocondrias, lisosomas, ribosomas y vacuolas; el núcleo vesicular tiene un gran nucléolo esférico localizado centralmente. Los trofozoitos se dividen por fisión binaria y la división del núcleo se realiza por mitosis, en la cual el núcleo y la membrana nuclear desaparecen durante el proceso.

El quiste mide entre 11 y 25.3  $\mu\text{m}$  de diámetro y presenta una pared doble, que está constituida de celulosa. La pared externa o ectoquiste es ondulada o arrugada, en tanto que la pared interna o endoquiste puede ser estrellada, poligonal, esférica u oval. Los poros se forman en la unión del ectoquiste y el endoquiste y están cubiertos por un opérculo. Los quistes se forman como reacción a condiciones ambientales adversas, como desecación, falta de alimento, presencia de agentes químicos (desinfectantes y antimicrobianos) y agentes físicos (calor, congelamiento y radiación ultravioleta). Estas amebas son capaces de crecer a 37°C, aunque pueden hacerlo a temperaturas mayores.

### ***Balamuthia mandrillaris***

Se conoce muy poco acerca de su distribución en la naturaleza, y se ha aislado del suelo pero con dificultad. El ciclo de vida comprende una fase de trofozoíto y una de quiste (fig. 5-3). El trofozoíto de *B. mandrillaris* mide entre 12 y 60  $\mu\text{m}$  y algunas especies alargadas pueden alcanzar hasta 60 y 120  $\mu\text{m}$  de largo. Tiene

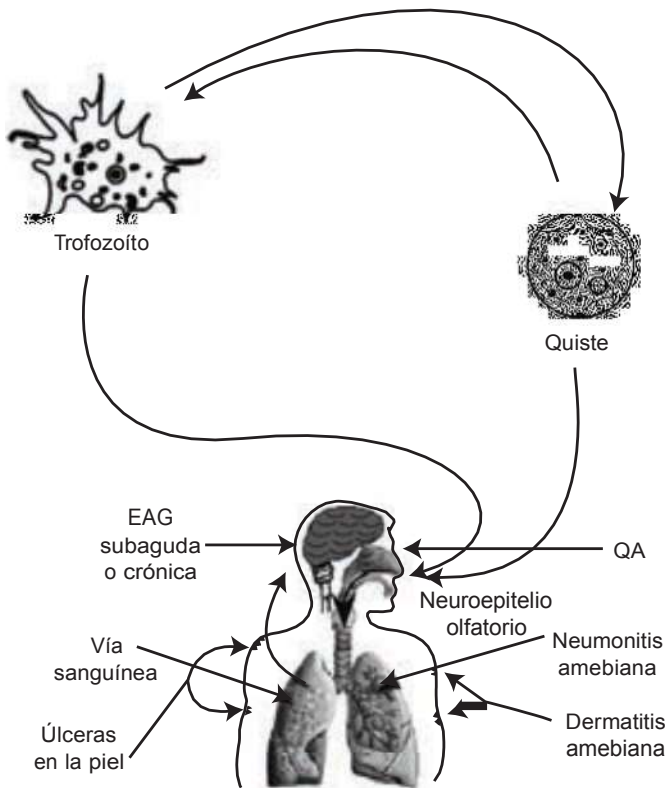


Fig. 5-2. Ciclo de vida de *Acanthamoeba* spp. (EAG: encefalitis amebiana granulomatosa; QA: queratitis amebiana). Esquema realizado por la bióloga Ma. del Rocío Ibarra Montes.

forma irregular, algunas veces presenta la forma limax y en otras adopta un aspecto de araña con numerosos pseudópodos sin ramificaciones. El microorganismo es uninucleado con un núcleo vesicular, a menudo con múltiples nucléolos. El quiste mide entre 6 y 30  $\mu\text{m}$  y carece de poros; en el plano ultraestructural se reconoce una triple constitución, es decir: una fina capa externa irregular o ectoquiste, una capa interna densa y gruesa o endoquiste y una capa fibrilar amorfa media llamada mesoquiste. Durante la mitosis, el nucléolo y la membrana nuclear permanecen intactos al principio, pero desaparecen a medida que la mitosis continúa.

### *Sappinia diploidea*

Esta ameba se ha aislado de suelo contaminado con heces de bovino, de otros animales y de humanos. Debido a esto, y a que hasta la fecha se ha informado un solo caso, el manejo de ganado ha sido un factor importante en la transmisión del parásito; el ciclo de vida del parásito tal vez implique un huésped animal intermediario (fig. 5-4), a diferencia de las otras amebas de vida libre patógenas que no dependen de un huésped para la transmisión y distribución de la enfermedad.

Su ciclo de vida comprende dos estadios: el trofozoito y el quiste; el trofozoito mide 40 a 60  $\mu\text{m}$ , sus pseudópodos son indis-

muestra que los puntos de unión entre los dos núcleos comprimidos tienen hileras de filamentos cortos perpendiculares a las membranas nucleares aplanadas. En los quistes también se observan dos núcleos. Los quistes pueden sobrevivir a los jugos gástricos durante su paso por el estómago, así como a las emulsificantes propiedades de la bilis del hígado; por tal razón, su presencia en las heces no es indicativa de infección; una vez en las heces que tienen abundancia de bacterias, las amebas se desquistan. Debido a su constante presencia en las heces se le ha caracterizado como coprozoica.

Véanse en el cuadro 5-1 las características comparativas de las patologías causadas por las amebas de vida libre.

## Mecanismos de Infección

### Meningoencefalitis amebiana primaria

*Naegleria fowleri* causa una infección aguda, que afecta al sistema nervioso central, llamada meningoencefalitis amebiana primaria (MEAP) o naegleriosis. La infección ocurre principalmente en niños y jóvenes en buenas condiciones de salud, con antecedente de natación en sitios de agua naturales en el verano o piscinas calentadas de modo artificial; también se han registrado casos relacionados con el lavado de la cara con agua contaminada y con la inhalación de polvo.

Las amebas son invasivas en la fase de trofozoito, cuando se desplazan rápida y libremente. Mediante fagocitosis se alimentan con voracidad debido a su composición enzimática y producción

Trofozoito

Quiste

EAG subaguda o crónica

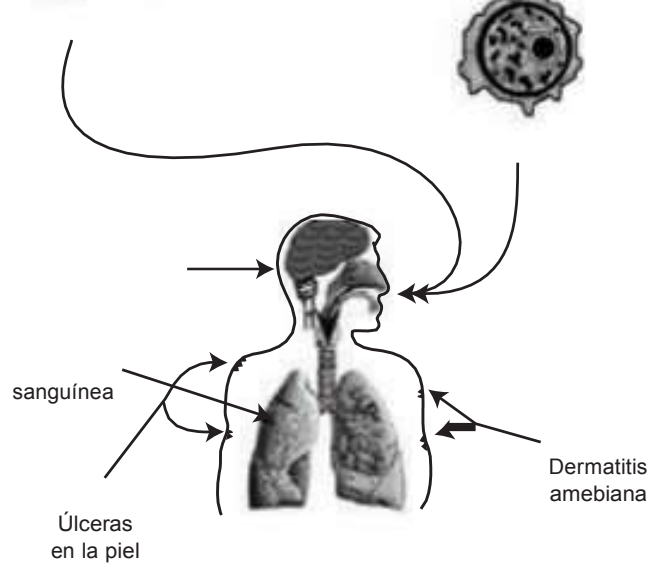
Vía tinto y presenta una película

Neuroepitelio olfatorio

que se ondula cuando la ameba se

mueve. Una característica distintiva del microorganismo es la presencia de dos núcleos colocados muy juntos uno del otro. En

el citoplasma se observa una gran vacuola citoplasmática, mitocondrias con característicos patrones tubulares y una red parecida al aparato de Golgi. La microscopía de transmisión electrónica



**Fig. 5-3.** Ciclo de vida de *Balamuthia mandrillaris*. Esquema realizado por la bióloga Ma. del Rocío Ibarra Montes. (EAG: encefalitis amebiana granulomatosa.)



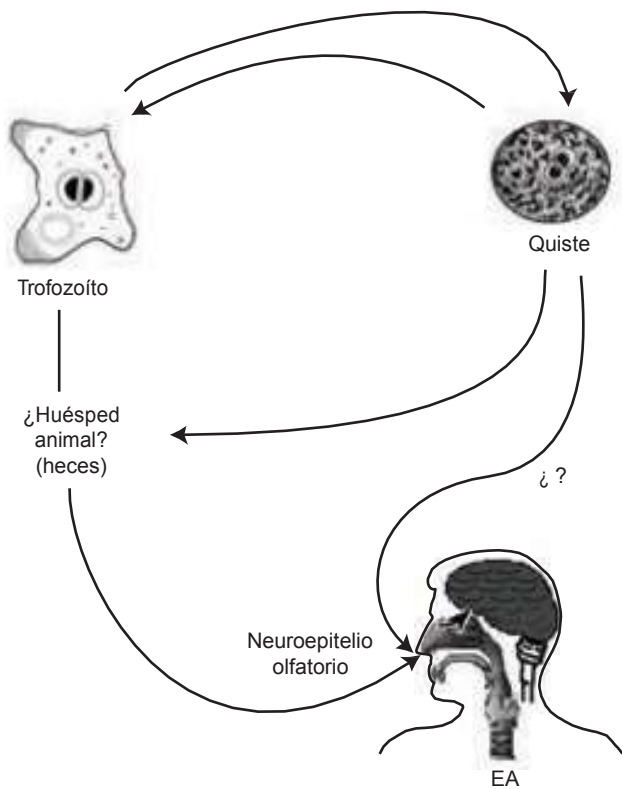


Fig. 5-4. Ciclo de vida de *Sappinia diploidea*. Esquema realizado por la bióloga Ma. del Rocío Ibarra Montes. (EA: encefalitis amebiana.)

de sustancias citotóxicas que favorecen la digestión y destrucción, sobre todo del tejido nervioso. Durante la fagocitosis se ha descrito la formación de unas estructuras llamadas amebostomas, que son capaces de morder e ingerir a las células blanco.

La puerta de entrada es la aspiración de agua contaminada a través de las fosas nasales; las amebas alcanzan el techo de la cavidad hasta llegar a la mucosa olfatoria, migran al nervio olfatorio, atraviesan la lámina cribiforme y avanzan hasta el espacio subaracnoideo (fig. 5-1). En el cerebro, las amebas provocan necrosis por producción de hidrolasas lisosomales y fosfolipasas que degradan la mielina y provocan que la persona invadida sufra daños graves e irreversibles. Las amebas penetran el tejido del SNC (sistema nervioso central) y ocasionan necrosis hemorrágica y edema, que son las características histopatológicas de la MEAP.

## Encefalitis amebiana

La encefalitis amebiana es causada por varias especies de *Acanthamoeba*, *B. mandrillaris* y *Sappinia diploidea* con la diferencia que en la infección causada por las dos primeras se observa una respuesta granulomatosa del huésped a la presencia de la ameba, por lo que se le denomina encefalitis amebiana granulomatosa, y en el caso de la causada por *Acanthamoeba* también se le conoce como acantamebosis.

La enfermedad se presenta en individuos inmunosuprimidos o inmunodeficientes, como alcohólicos crónicos, embarazadas, personas positivas al VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), enfermos con sida (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) o lupus eritematoso sistémico. También se han descrito casos de EAG sin evidencia de inmunodeficiencia.

La neumonitis y las ulceraciones de la piel con trofozoitos y quistes de las amebas sugieren la puerta de entrada al torrente sanguíneo, aunque no se descarta al neuroepitelio olfatorio como una posible vía de acceso (fig. 5-2). A partir del punto de entrada, las amebas se dispersan por vía hematogena hasta el SNC, y las áreas afectadas son el cerebro, el cerebelo y la base del cerebro. Los mecanismos de la infección causada por *Acanthamoeba* han sido poco estudiados; no obstante, se sabe que liberan enzimas que producen necrosis del tejido cerebral por acción enzimática inducida por hidrolasas lisosomales y fosfolipasas que pueden degradar los fosfolípidos de las vainas de mielina, así como la liberación de otras enzimas como proteasas, proteinasas y elastasas, de las que no se conoce muy bien su función. También ocurre lisis de las células huésped mediante procesos mecánicos y por fagocitosis.

En el tejido del SNC se ven trofozoitos y quistes alrededor de los vasos sanguíneos y en tejido cerebral necrótico.

En el único caso de encefalitis causado por *Sappinia diploidea* informado hasta el momento en un adulto masculino aparentemente sano sin inmunosupresión, la única lesión que se apreció por resonancia magnética se eliminó en forma quirúrgica. El examen histopatológico del tejido cerebral mostró inflamación hemorrágica necrosante con trofozoitos, pero no quistes, y no se observó evidencia alguna de reacción granulomatosa. Se cree que la puerta de entrada fue por el tracto respiratorio, porque el paciente presentó una infección nasal importante. Se piensa que puede ser menos virulenta que las otras amebas patógenas debido a que el paciente se recuperó por completo.

## Queratitis amebiana

La queratitis amebiana (QA) es una inflamación crónica de la córnea causada por varias especies del género *Acanthamoeba*. Se manifiesta como resultado de traumatismo corneal o por el manejo inapropiado de los lentes de contacto. En los usuarios de lentes de contacto, la fuente de amebas es el agua destilada sin esterilizar o el agua de la llave usadas en la preparación de las soluciones salinas hechas en casa para el lavado de los lentes de contacto.

Las amebas entran al estroma de la córnea por rompimiento del epitelio consecutivo a un traumatismo menor o abrasión del epitelio protector. En general, afecta un solo ojo y a menudo se confunde con una queratitis viral. Es posible que los trofozoitos secreten enzimas colagenolíticas y proteinasas, que pueden tener una función importante en la QA.

Una vez establecidas las amebas en el estroma corneal son difíciles de erradicar; puede haber recurrencia de la infección cuando el tratamiento antimicrobiano se reduce o se suspende. Los pacientes pueden requerir de uno o más trasplantes corneales para reparar el daño, y en el peor de los casos se tiene que realizar la enucleación.

Los lentes de contacto también pueden causar traumatismo mecánico o hipóxico que permite la invasión y destrucción del estroma corneal por la actividad fagocítica de las amebas. La secreción lagrimal con actividad microbiana reducida y la posibilidad de contaminación bacteriana secundaria también podrían ser factores en el establecimiento de la QA.

## Infecciones nasofaríngeas y cutáneas

Estas infecciones son causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia*; se desarrollan cuando las amebas, ya sea en forma de trofozoito o de quiste, se introducen por una lesión en la piel o por las fosas

Cuadro 5-1. Características comparativas de las patologías causadas por las amebas de vida libre

	<i>Naegleria fowleri</i>	<i>Acanthamoeba</i> spp (infecciones sistémicas)	<i>Balamuthia mandrillaris</i>	<i>Sappinia diploidea</i>	<i>Acanthamoeba</i> spp (infección del ojo)
Enfermedad	Meningoencefalitis amebiana primaria (MEAP)	Encefalitis amebiana granulomatosa (EAG); infecciones cutáneas y nasofaríngeas	Encefalitis amebiana granulomatosa (EAG) infecciones cutáneas y nasofaríngeas	Encefalitis amebiana (EG) sin granulomas, posiblemente infecciones nasofaríngeas	Queratitis amebiana (QA)
Factores de riesgo	Actividades relacionadas con el agua	Inmunocompromiso, inmunosupresión	Inmunocompromiso, inmunosupresión, lesiones en la piel contaminadas con suelo	Insuficiente información	Uso de lentes de contacto suaves, abrasiones corneales, exposición a agua contaminada
Diagnóstico	Examen de LCR en búsqueda de trofozoítos, tinción con H&E en vivo y tejido <i>post mortem</i>	Biopsia de lesiones, neuroimagen, tinciones: H&E, IFA, IIF de tejido	Biopsia de lesiones, neuroimagen, tinciones: H&E, IFA, IIF de tejido	Biopsia de lesiones, neuroimagen	Raspado de la córnea y cultivo, tinciones: blanco de calcoflúor, Wright, Giemsa
Período de incubación	Días	Semanas a meses	Semanas a meses, incluso años	No hay datos, pero tal vez similar a <i>Acanthamoeba</i>	Días
Síntomas	Dolor de cabeza, fiebre, náusea, vómito, rigidez de cuello, comportamiento anormal	Dolor de cabeza, fiebre, náusea, vómito, comportamiento anormal	Dolor de cabeza, fiebre, comportamiento anormal	Dolor de cabeza, fiebre, vómito, comportamiento anormal	Dolor intenso, lagrimeo, fotofobia, enrojecimiento
Terapia antimicrobiana	Anfotericina B	Combinación de compuestos del grupo de los azoles, isotianato de pentamidina, flucitocina, azitromicina, sulfadiazina	Fluconazol, azitromicina, flucitocina, isotianato de propamidina, sulfadiazina, gluconato de clorohexidina	Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitocina	PHMB, junto con propamidina o hexamidina
Pronóstico de recuperación	Pobre	Pobre	Pobre	Insuficiente información	Excelente

H&E = hematoxilina y eosina; IFA = anticuerpos inmunofluorescentes; IIF = inmunofluorescencia indirecta; PHMB = polixametilen biguanida.

nasales. Pueden permanecer localizadas, pero en general las amebas se diseminan a otras partes del cuerpo, en particular al sistema nervioso central, y no hay delimitación definida entre estas infecciones y la encefalitis.

## Manifestaciones clínicas

### Meningoencefalitis amebiana primaria

*Naegleria fowleri* puede provocar meningoencefalitis aguda, la mayoría de las veces con consecuencias fatales. El curso clínico de la enfermedad es rápido, el período de incubación es de tres a cinco días y la muerte ocurre en siete a 10 días. La enfermedad se caracteriza por intenso dolor frontal de la cabeza, con fiebre, náusea, vómito y rigidez de cuello, seguido de coma, ataques y al final la muerte, secundaria a insuficiencia cardiorrespiratoria por edema cerebral grave.

### Encefalitis amebiana

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad es prolongada, crónica e insidiosa, que puede durar semanas o meses en el caso de *Acanthamoeba*, e incluso años en el caso de *B. mandrillaris*; el período de incubación se desconoce, aunque tal vez sea mayor de 10 días. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por dolor de cabeza, cambios de personalidad, fiebre leve, ataques, hemiparesia, nivel deprimido de la conciencia y coma. Los síntomas y signos son, en esencia, los de una encefalopatía focal o local con notoria irritación meníngea y encefalitis. El curso clínico es insidioso y puede confundirse con leptomeningitis bacteriana, meningitis tuberculosa o encefalitis viral.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en el único caso informado de *S. diploidea* fueron muy semejantes a las de *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, pero además hubo dolor de cabeza bifrontal, como en el caso de la infección causada por *Naegleria*.

### Queratitis amebiana

Se distingue por intenso dolor ocular relacionado con fotofobia, visión borrosa y congestión de la conjuntiva. Existe un anillo de infiltrado estromal, rompimiento epitelial recurrente de la córnea y lesión de la córnea refractaria a antivirales, antibacterianos y antimicóticos. Entre los principales factores de riesgo están el uso de lentes de contacto suaves, empleo de soluciones salinas caseras, exposición a agua contaminada y traumatismos menores del ojo.

### Respuesta del huésped a la infección

El mecanismo más importante en la respuesta inmunológica contra las amebas patógenas es la activación de las células capaces de eliminarlas por fagocitosis, en especial los glóbulos blancos; otros caminos son la producción de enzimas que sintetizan células del sistema inmunológico (linfocitos) y la producción de otras enzimas que facilitan la destrucción de las amebas.

*Naegleria* y *Acanthamoeba* están ampliamente diseminadas en la naturaleza, lo cual representa una fuente de estimulación antigénica. Esto explica la presencia de anticuerpos en suero humano contra tales géneros, sean patógenos o no. La amplia dispersión

de anticuerpos contra amebas de vida libre refleja su distribución global, aunque también puede representar la presencia de anticuerpos de reacción cruzada a antígenos indeterminados. Por ejemplo, se ha demostrado que existe reacción cruzada con antígenos de *Entamoeba histolytica*. En la infección causada por *N. fowleri*, el desenlace es tan rápido que no es posible aún conocer con precisión el papel de los anticuerpos en la protección contra la MEAP. Sin embargo, debido a que *N. fowleri* invade la mucosa nasal, se puede sugerir que la IgA secretora desempeña una función en la protección.

Debido a que las infecciones por *Acanthamoeba* son crónicas, hay tiempo para que se desarrolle una respuesta de anticuerpos; sin embargo, no se ha demostrado que sean protectores contra estas amebas. No obstante, se ha sugerido que tal vez interfieran con la adherencia, la actividad de fagocitosis o la migración de las amebas y neutralicen los factores de virulencia que producen. En la EAG, las amebas aprovechan una depresión inmunitaria del individuo: baja producción de anticuerpos, niveles atenuados del complemento, escasa producción de leucocitos, inhibición de la función de leucocitos y producción alterada de linfocinas. En pacientes con sida u otro tipo de inmunodeficiencia o inmunocompromiso, la reacción inflamatoria crónica es mínima y sin células gigantes multinucleadas. La infección también puede ocurrir en sitios donde los niveles de anticuerpos y complemento son bajos, como en el ojo. El suero humano normal es capaz de lisar a *N. fowleri* y *A. culbertsoni* mediante activación de la vía alterna del complemento, aunque en contraste, cepas altamente virulentas de *N. fowleri* son resistentes a la lisis por el complemento.

## Mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped

El conocimiento de los mecanismos que permiten a las AVL patógenas contrarrestar la reacción inmunitaria aún es muy escaso. Se ha demostrado la habilidad de *N. fowleri* para capturar y degradar anticuerpos de su superficie, lo que permite al organismo patógeno evadir las defensas inmunitarias del huésped. El suero humano normal es capaz de lisar a *N. fowleri* y *A. culbertsoni* por activación de la vía alterna del complemento, aunque también se ha demostrado que cepas virulentas de *N. fowleri* y *Acanthamoeba* spp son resistentes a la lisis por el complemento. Tal resistencia se ha asociado a la presencia de glucoproteínas en la superficie de cepas patógenas.

## Diagnóstico

### Meningoencefalitis amebiana primaria

Debido a que la infección por *Naegleria* a menudo es fatal en un período promedio de 10 días, hay muy poca respuesta de anticuerpos a la presencia de amebas, por lo que los métodos serológicos son poco útiles como herramienta diagnóstica de la MEAP. Uno de los principales problemas para identificar a las amebas es que se pueden confundir con macrófagos, células epiteliales o pasar inadvertidas como simples partículas de sedimento del líquido cefalorraquídeo (LCR).



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

28 Parasitología médica

El diagnóstico se realiza observando preparaciones de LCR del paciente, en vivo o teñidas, mediante microscopía de luz, de contraste de fases o con ambas. Los trofozoítos se pueden distinguir de otras células por su forma limax y su movimiento progresivo. El LCR se puede teñir con hematoxilina y eosina (H&E), con lo que puede visualizarse claramente un nucléolo prominente, y vacuolas contráctiles y citoplásmicas. Las tinciones de Giemsa o de Wright permiten ver el citoplasma teñido de azul claro y al núcleo de color rosa. En los leucocitos mononucleares se observa un núcleo púrpura con pequeñas cantidades de citoplasma azul claro. En material centrifugado, las amebas se observan redondeadas y planas, sin pseudópodos. El diagnóstico se confirma por aislamiento de trofozoítos (nunca quistes ni flagelados) del LCR o del tejido de biopsia cerebral. Las amebas se pueden cultivar colocando unas gotas de LCR en agar no nutritivo (NNE) con *Escherichia coli* o *Enterobacter aerogenes*, a las cuales fagocitan sirviendo de alimento.

La MEAP es muy semejante a la meningitis bacteriana y los resultados de laboratorio son muy similares. El LCR contiene leucocitos, sobre todo neutrófilos, que van de unos pocos miles a cerca de 20 000 células/mm<sup>3</sup>. Los niveles de glucosa son bajos y el contenido de proteínas casi siempre es alto. Los cultivos para bacterias resultan negativos.

## Encefalitis amebiana

Debido a que sólo se ha detectado un caso de encefalitis por *Sappinia diploidea*, casi toda la información descrita hasta el momento se refiere a lo observado en la encefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y por *Balamuthia*.

El diagnóstico clínico es difícil; de hecho, la mayor parte de los casos se reconoce *post mortem*. El cuadro clínico puede confundirse con tuberculosis cerebral, encefalitis viral, cáncer y absceso cerebral; sin embargo, los antecedentes del paciente, un cuadro respiratorio bajo, la falta de respuesta al tratamiento administrado y algunas veces la presencia de nódulos cutáneos deben hacer pensar en acantamebosis. Los estudios radiológicos y la tomografía axial por computadora muestran múltiples zonas con densidad disminuida en corteza y parénquima, que corresponden a infartos cerebrales y embolias sépticas. La observación de trofozoítos del LCR o trofozoítos y quistes del tejido cerebral mediante microscopía de luz confirma el diagnóstico. Los patógenos de *Acanthamoeba* también pueden cultivarse en medio NNE con bacterias. El diagnóstico *post mortem* se puede realizar por la observación de las amebas en secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina o por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IIF) usando suero de conejo antiameba, que es muy útil como herramienta diagnóstica por su especificidad en la identificación del agente etiológico.

Los resultados de laboratorio en la EAG son menos claros que en el caso de la MEAP. En ambos, el nivel de proteínas y concentración de glucosa en el LCR tiende a ser elevado. La cuenta de células en el LCR varía de 30 a 2960 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 6 a

80% de linfocitos en las células, en contraste con la MEAP, en la cual predominan los polimorfonucleares.

## Queratitis amebiana

Con frecuencia se confunde con la queratitis causada por hongos o *Herpes simplex*, pero los análisis para bacterias, virus y hongos son negativos. El diagnóstico clínico en la etapa temprana de la QA se





Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

basa en la presencia de un patrón epitelial dendritiforme. Posteriormente se desarrolla un infiltrado estromal en forma de anillo, causado por leucocitos polimorfonucleares en la zona afectada. Los análisis histopatológicos muestran una queratitis necrosante aguda o subaguda, con inflamación granulomatosa del tejido corneal y congestión conjuntival. Los trofozoítos y los quistes se localizan principalmente en el estroma de la córnea. Se puede realizar un diagnóstico rápido mediante raspado de la córnea; en el material se utiliza tinción tricrómica de Giemsa, tinción de Wright o tinción blanca de calcoflúor, así como anticuerpos fluorescentes en raspados y secciones de tejido de la córnea. Como en el caso de la EAG, se puede cultivar *Acanthamoeba* colocando el raspado corneal en medio NNE.

Con el propósito de identificar a las amebas patógenas en forma más rápida y precisa, en los últimos años se han desarrollado técnicas de biología molecular basadas en la detección específica y amplificación de material genético. Con base en el análisis de la secuencia de genes del ARN (ácido ribonucleico) ribosomal, el género *Acanthamoeba* se ha dividido en 15 genotipos diferentes (T1 a T15). De acuerdo con este esquema de clasificación, la mayor parte de las infecciones humanas causadas por *Acanthamoeba* están asociadas al genotipo T4. La reacción en cadena de la polimerasa se ha utilizado para detectar ADN (ácido desoxirribonucleico) amebiano en tejido y muestras de LCR, pero se requieren más pruebas antes que su confiabilidad sea confirmada.

## trataMiento

### Meningoencefalitis amebiana primaria

El único fármaco contra *N. fowleri* es el antimicótico anfotericina B, pero sólo es eficaz cuando se administra al inicio de la infección. Se han probado otros medicamentos, aunque sin éxito.

### Encefalitis amebiana

Aún no existe un tratamiento farmacológico eficaz; en general se han probado combinaciones de diferentes fármacos, con diverso grado de éxito. Para la infección provocada por *Acanthamoeba*, el ketoconazol y el clotrimazol han mostrado cierta efectividad en estudios *in vitro*, aunque no se ha confirmado su efectividad en humanos. También se han utilizado con cierta efectividad flucanazol, flucitocina, sulfadiazina, isotianato de pentamidina y azitromicina. En el caso de la EAG causada por *B. mandrillaris* se han utilizado con cierto éxito flucitocina, fluconazol, sulfadiazina, isotianato de pentamidina, gluconato de clorexidina, PHMB (poliexametilen biguanida) y azitromicina, entre otros.

En el único caso clínico causado por *S. diploidea* se aplicó

azitromicina, pentamidina, itraconazol y flucitocina, y el paciente sobrevivió.

### Queratitis amebiana

El tratamiento no es sencillo debido a la resistencia de estos microorganismos a la mayor parte de los fármacos comúnmente usados contra bacterias, hongos, protozoos y virus. No obstante, algunos pacientes han sido tratados con éxito usando ketoconazol, miconazol, isotionato de propamidina y poliexametilen biguanida. También se han utilizado con cierta efectividad itraconazol, flu-

conazol, azitromicina, sulfametazina, isotianato de pentamidina (efectivo, pero no bien tolerado por el ojo) y gluconato de clorexidina (bien tolerado por el ojo, pero hay cepas de *Acanthamoeba* que muestran resistencia). Las formas tróficas son más sensibles a los antimicrobianos que los quistes; sin embargo, el gluconato de clorexidina y la polixametilen biguanida han mostrado excelentes efectos, tanto contra formas tróficas como contra quistes. El tratamiento antimicrobiano puede destruir formas tróficas, pero los quistes pueden recuperarse cuando la dosis y la intensidad de aplicación se reducen, por lo que se recomienda que el tratamiento sea intensivo en la fase inicial y mantenido por cinco o seis meses, dependiendo de la evolución del caso.

## prevención

*N. fowleri* ha mostrado una clara relación con la natación o con cualquier otra actividad que permita la entrada de agua por las fosas nasales, lo que podría ser relativamente fácil de evitar. Además, el agua termal natural o calentada en forma artificial que no haya sido clorada de manera adecuada puede ser un reservorio para *Naegleria*. Aunque se ha visto que la cloración no es necesariamente protectora, el mantenimiento de niveles de cloro efectivos podría ayudar a minimizar el riesgo, lo cual es relativamente fácil en albercas, pero no en cuerpos de agua naturales, como lagos y lagunas.

Para evitar la naegleriosis se recomienda la educación de la población, difusión del conocimiento entre la comunidad biomédica, cloración del agua de albercas (niveles continuos de cloro libre residual de 0.5 a 1.0 mg/L en agua a 26°C) y limpieza adecuada de abastecimientos públicos de agua.

En el caso de las amebas oportunistas, como *Acanthamoeba*, la única recomendación es evitar los factores de riesgo si se sabe que hay inmunosupresión o inmunocompromiso, por lo que se deben tomar algunas precauciones para minimizar el contacto con estas amebas. Se aconseja a los pacientes inmunodeficientes evitar la exposición al polvo y partículas de suelo que pueden acarrear quistes de las amebas oportunistas al sistema respiratorio, así como evitar la contaminación de heridas abiertas o quemaduras con suelo. Para prevenir la QA se recomienda acatar con todo cuidado las recomendaciones del fabricante de lentes de contacto (uso, limpieza y mantenimiento) y no utilizarlos durante la práctica de deportes acuáticos.

## Situación epidemiológica nacional e Internacional

El número de infecciones causadas por las amebas de vida libre es relativamente pequeño, si se considera que dichas amebas están ampliamente distribuidas en la naturaleza, aunque hay que recordar que no todas las amebas del ambiente son patógenas.

Hasta la fecha se tiene conocimiento a nivel mundial de 200 casos de MEAP, 200 de EAG por *Acanthamoeba* spp, 100 de EAG por *B. mandrillaris*, uno por *Sappinia diploidea* y más de 3000 de QA. Estas cifras están subestimadas con toda seguridad, en particular porque en muchos países la realización de necropsias es mínima o no se practica.

En México se tiene registro de 29 casos de MEAP en total: 23 en Mexicali, tres en Sonora, uno en Monterrey, uno en Huetamo, Michoacán, y uno más en Tamaulipas.

De 12 casos de EAG secundarios a *B. mandrillaris*, cuatro se notificaron en el Distrito Federal, cuatro en Jalisco, dos en Guanajuato, uno en el Estado de México y uno en Puebla. Existe registro de un caso de EAG por *Acanthamoeba* spp que sobrevivió, otro de una infección cerebral mixta en el que se identificaron *Acanthamoeba* spp y *Aspergillus* spp, y cinco de QA. Además, se han detectado *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Hartmannella* en pacientes asintomáticos; *N. lovaniensis* en un lactante y en individuos con quemaduras infectadas y rinitis; *Hartmannella* apareció en un caso de encefalitis, pero no se pudo comprobar su función como agente causal de la enfermedad, y se informó de amebas de la familia *Leptomyxididae* asociadas a un caso de anemia aplásica grave.

## Bibliografía

- Barker J., Brown MRW. Trojan horses of the microbial world: protozoa and the survival of bacterial pathogens in the environment. *Microbiol* 1994;140:1253-1259.
- Bonilla P, Álvarez FJ, Méndez RM, y col. Amebas de vida libre y anemia aplásica grave en niños. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2000;57(8):449-453.
- Bonilla P, Esparza A, Hernández D, et al. Mixed brain infection by *Acanthamoeba* and *Aspergillus* sp case report. *En: IXth International Meeting on the Biology and Pathogenicity of Free-Living Amoebae*. John Libbey Eurotext. París, Francia 2001:19-25.
- Bonilla P, Ramírez E, Ortiz R, y col. La ecología de las amebas patógenas de vida libre en ambientes acuáticos. *En: Rosas I, Cravioto A, Ezcurra E (eds.). Microbiología Ambiental*. México: INE-UNAM 2004.
- Centeno M, Rivera F, Cerva L, et al. *Hartmannella vermiformis* isolated from the cerebrospinal fluid of a young male patient with meningoencephalitis and bronchopneumonia. *Arch Med Res* 1996;27:579-586.
- Ertabaklar H, Türk M, Dayanir V, et al. *Acanthamoebae keratitis* due to *Acanthamoeba* genotype T4 in a non-contact-lens wearer in Tukey. *Parasitol Res* 2007;100:241-246.
- Ferrante A. Free-living amoebae: pathogenicity and immunity. *Parasitic Immunol* 1991;13:31-47.
- Gelman BB, Rauf SJ, Nader R, et al. Amoebic encephalitis due to *Sappinia diploidea*. *JAMA* 2001;285:2450-2451.
- John DT. Opportunistically pathogenic free-living amoebae. *En: Kreier JP, Baker JR (eds.). Parasitic protozoa*. San Diego: Academic Press 1993;2(3):143-246.
- Lares-Villa F. Free-living amoebae infections in Mexico. *IXth International Meeting on the Biology and Pathogenicity of Free-Living Amoebae*. John Libbey Eurotext. París, Francia 2001:13-18.
- Lawande RV, MacFarlane JT, Weir WRC, et al. A case of primary amoebic meningoencephalitis in a nigerian farmer. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:21-25.
- Marciano-Cabral F, Cabral GA. *Acanthamoeba* spp as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(2):273-307.
- Marciano-Cabral F, Puffenbarger R, Cabral GA. The increasing importance of *Acanthamoeba* infections. *J Euk Microbiol* 2000;47(1):29-36.
- Martínez JA, Visvesvara G. Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. *Brain Pathol* 1997;7:583-598.

- Miller RF. Clinical presentation and significance of emerging opportunistic infections. *J Euk Microbiol* 2000;47(1):21-23.
- Omaña M. Estudio comparativo de 3 cepas del género *Acanthamoeba* responsables de los primeros casos detectados de queratitis amebiana en México. Tesis de maestría en ciencias en el área de microbiología. FES-Cuautitlán-UNAM. México 1997:165.
- Ortiz HAA, Vázquez TO, Morales QDM, y col. Encefalitis por amebas de vida libre del género *Acanthamoeba spp.* *Acta Pediatr Mex* 2000;21(3):61-66.
- Page FC. A new key to freshwater and soil gymnamoebae. Cumbria, England: Freshwater Biological Association 1988:122.
- Ramírez E y Bonilla P. Epidemiología de las amebas en México. *Rev Infor Cient Tecnol* 1995;17:15-17.
- Rivera-Aguilar V, Hernández-Martínez D, Rojas-Hernández S, et al. Immunoblot analysis of IgA antibodies to *Naegleria fowleri* in human saliva and serum. *Parasitol Res* 2000;86:775-780.
- Schuster FL, Visvesvara GS. Amebae and ciliated protozoa as casual agents of waterborne zoonotic disease. *Veterinary Parasitol* 2004a;126:91-120.
- Schuster FL, Visvesvara GS. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *International J Parasitol* 2004b;34:1001-1027.
- Schuster FL. Cultivation of pathogenic and opportunistic free-living amoebae. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):342-354.
- Shin Ho-Joon, Im Kyung-il. Pathogenic free-living amoebae in Korea. *The Korea J Parasitol* 2004;42(3):93-119.
- Toney D, Marciano-Cabral F. Membrane vesiculation of *Naegleria fowleri* amoebae as a mechanism for resisting complement damage. *J Immun* 1994;152(6):2952-2959.
- Visvesvara GS, Schuster FL, Martínez J. *Balamuthia mandrillaris*, N: G., N. Sp., agent of amoebic meningoencephalitis in humans and other animals. *J Euk Microbiol* 1993;40(4):504-514.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Las amebas de vida libre y sus proteínas pueden causar reacciones alérgicas?
2. ¿Pueden presentarse MEAP y EAG en un individuo al mismo tiempo?
3. ¿Puede un trofozoito o unos cuantos trofozoitos provocar la infección en el hombre?
4. ¿El hallazgo de nuevas amebas de vida libre con potencial patógeno se debe a que los cambios ambientales han inducido su patogenicidad o que simplemente no había herramientas para detectarlas?
5. ¿La amplia distribución de las amebas de vida libre en el ambiente estimula la producción de anticuerpos contra ellas?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Se llaman amebas anfitriónicas por su dualidad de vivir libremente en el ambiente y su capacidad de inducir enfermedades en el ser humano.
2. Sí tiene importancia, de manera específica, la contaminación térmica y la orgánica, ya que se desarrollan mejor a temperaturas altas y en presencia de materia orgánica, debido a que esta última favorece la presencia de las bacterias (alimento principal de las amebas en el ambiente), e incluso la pueden utilizar directamente como alimento.
3. Sí; las AVL pueden entrar al organismo por alguna lesión en la piel, el ojo y las vías respiratorias, y desde ahí invadir otros órganos antes de llegar por vía sanguínea al SNC.
4. Porque pueden desarrollar todo su ciclo vital en el ambiente sin necesidad de un huésped, sobre todo en el agua, donde pueden invadir al ser humano en forma directa.
5. Si se comparan con enfermedades causadas por otros protozoos, como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, las cuales infectan a un gran número de personas, se puede pensar que no, pero debido a que provocan enfermedades que casi siempre son mortales y de desarrollo tan agudo (como la MEAP), y a que no existe en general un tratamiento efectivo, estas afecciones cobran mayor importancia.
6. Sí, ya que la formación de una etapa flagelada le permite desplazarse con mayor rapidez a otros lugares en busca de alimento y mejores condiciones ambientales, lo cual le proporciona mayores posibilidades de sobrevivencia.
7. La diferencia es que en el caso de *Sappinia diploidea* no se observó una respuesta granulomatosa del huésped a la presencia de la ameba.



# Blastocystosis

Marco A. Becerril Flores

# 6

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
  - Otras características biológicas
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuáles son las fases que se informan de *Blastocystis hominis*?
2. ¿Cómo se reproduce *B. hominis*?
3. ¿Dónde se establece el parásito dentro del humano?
4. ¿Cómo se diagnostica?
5. ¿Qué tratamiento se ha empleado contra esta infección?

## Introducción

La blastocystosis humana es una infección que se considera que es causada por el protozooario *Blastocystis hominis*, el cual durante muchas décadas fue considerado como una levadura. Según Cavalier-Smith, 1998, se le ubica en una nueva clase conocida como Blastocystea, dentro del subphylum Opalinata, en el infrareino Heterokonta, subreino Chromobiota, y reino Chromista. No obstante que no es muy frecuente su infección, es de suma importancia pues se asocia a una variedad de signos y síntomas, pero más comúnmente a diarrea. Casos de infección humana se presentan en todo el mundo, pero principalmente en países tercermundistas. Se piensa que es una zoonosis y que diversas especies del género *Blastocystis* pueden infectar animales como ratas, cerdos, aves y desde luego al ser humano; en este último caso se trata de *B. hominis*.

## Características generales del parásito

*Blastocystis hominis* presenta cuatro fases en su desarrollo: vacuolar (también denominada cuerpo central), granular, ameboide y fase quística (fig. 6-1).

**Fase vacuolar** (cuerpo central). Es de forma esférica, mide 2 a 200  $\mu\text{m}$  de diámetro, la mayor parte del cuerpo está formada

por una gran vacuola, que, aunque no se sabe con precisión su función, se piensa que puede servir como almacén de energía, muy probablemente a base de carbohidratos. La vacuola está rodeada de un escaso citoplasma que contiene los organelos del microorganismo como lo es su núcleo.

**Fase ameboide.** Adquiere varias formas y al desplazarse proyecta parte de su citoplasma en lo que se conoce como pseudópodos. Se puede identificar a partir de heces diarreicas. Sus pseudópodos sirven no sólo para desplazarse sino además para fagocitar a células más pequeñas que actúan como presas del parásito. Es importante mencionar que un examen directo en fresco fácilmente se puede confundir con leucocitos, por lo que es necesario hacer frotis fecales teñidos para precisar las características de la membrana citoplasmática y del núcleo, ya que el núcleo de *Blastocystis hominis* es esférico y mide 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, a diferencia de los leucocitos, que son segmentados.

**Fase granular.** Es idéntica a la fase vacuolar, excepto que presenta innumerables gránulos dentro de la vacuola y su citoplasma. Los gránulos pueden ser de tipo metabólico, lipídico y reproductivos. Los primeros y los lipídicos funcionan para la realización de todas las funciones metabólicas de *Blastocystis*; los reproductivos llevan a cabo funciones relacionadas con reproducción del parásito.

**Fase de quiste.** Es la fase más pequeña de las cuatro pero la más resistente, incluso resiste el pH gástrico. Tiene una pared quística multicapas. Se le han observado varios núcleos, pero no

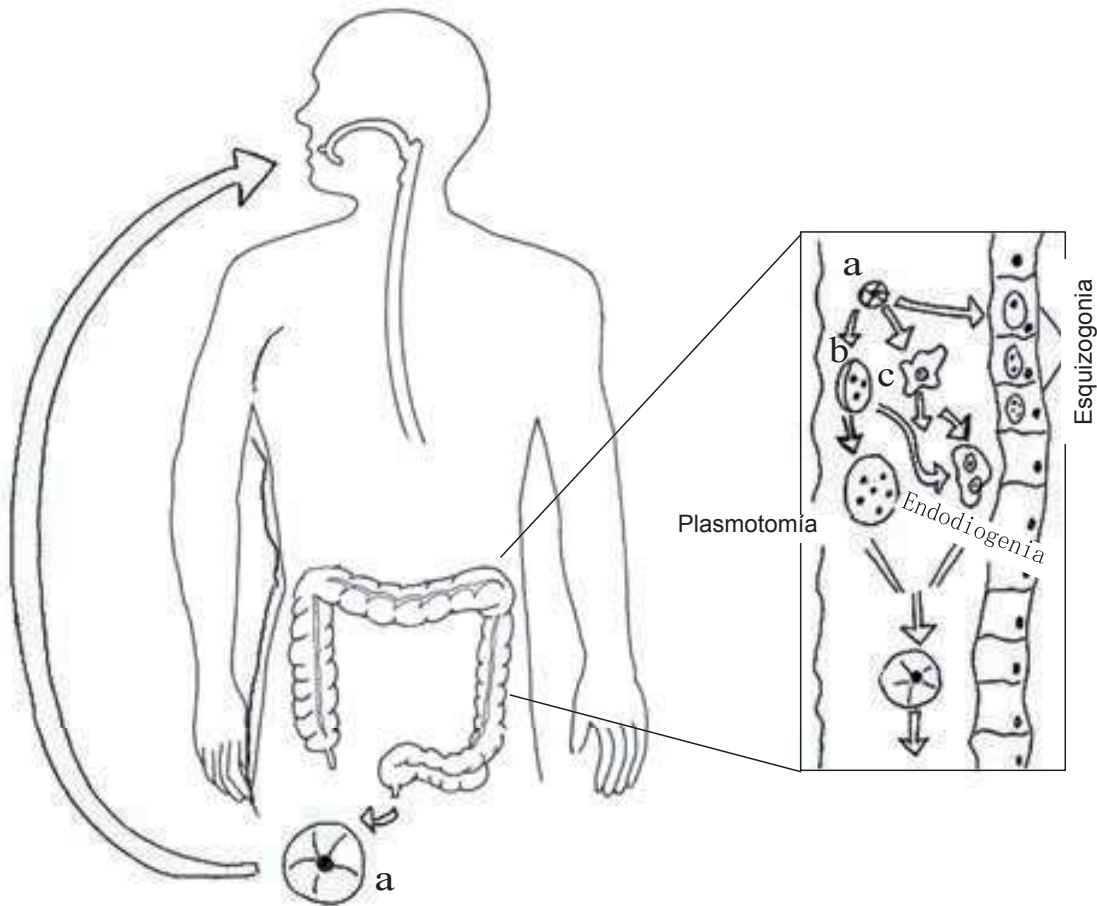


Fig. 6-1. Ciclo biológico de *Blastocystis hominis*. a) Cuerpo central; b) fase granular; c) trofozoito.

un número definido; no tiene vacuola central, pero sí otras vacuolas de menor tamaño, algunas son de sustancia que almacenan energía. Se piensa que éste es el que se transmite pues resiste a temperatura ambiental por 19 días.

### Otras características biológicas

*Blastocystis hominis* se excreta al medio ambiente con las heces, en la fase de quiste. Mediante ruta oral es ingerido. Pasando el estómago se transforma a fase vacuolar y de ahí hacia la fase granular, ameboide o quística; los primeros dos pueden revertir la fase vacuolar, el quiste por lo general y hasta donde se ha demostrado no revierte a forma vacuolar y más bien se elimina junto con las heces. La fisión binaria la realiza en las formas de cuerpo central, ameboide y la fase granular.

### Mecanismos patogénicos

*B. hominis* se establece en el íleon y colon. Su establecimiento produce un proceso inflamatorio a nivel de lámina propia. El huésped monta una respuesta inmune (ver cap. 3 de este libro). La IgA puede contrarrestar al parásito pero éste produce una proteasa que destruye la IgA. Por otro lado se ha visto que el parásito secreta sustancias que inducen el fenómeno de apoptosis en las células enteroepiteliales. Además, por mecanismos aún desconocidos, el parásito ocasiona un rearrreglo de los filamentos de F-ac-



Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

tina, los cuales se encargan de las uniones intercelulares entre las células epiteliales del intestino.

## Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes que se presentan en un individuo infectado son: diarrea, náusea y dolor abdominal. En otras ocasiones se presenta fiebre, fatiga, anorexia, flatulencia, prurito perianal y otras molestias gastrointestinales. Debido a los síntomas intestinales el individuo infectado no siente el deseo de ingerir algún alimento conduciendo a adinamia, fatiga, pérdida de peso. Asimismo, puede producir desnutrición, aunque no se han documentado casos de este padecimiento por causa de la infección con *B. hominis*. Las lesiones intestinales, más aún a nivel del colon y recto pueden desencadenar la presencia de glóbulos blancos en heces, y sangrado rectal. Estas manifestaciones pueden prolongarse por semanas y meses, o hasta por años de manera intermitente, es decir, periodos asintomáticos alternados con sintomáticos.

## Diagnóstico

Se pueden emplear técnicas microscópicas, serológicas y moleculares. Dentro de las primeras están las de CPS. Otros recursos para el diagnóstico de esta parasitosis son las pruebas serológicas como ELISA. Las pruebas moleculares no se acostumbran en hospitales de México pero en investigación se pueden emplear.



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

### tratamiento

El tratamiento que mejores resultados ha dado es con el empleo de metronidazol. Otros son furazolidona, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), y yodoquinol.

Los mejores resultados se obtienen con el uso de cualquiera de los cinco nitroimidazoles, como metronidazol, secnidazol y otros del mismo grupo.

### prevención

Las medidas preventivas son las dirigidas a evitar la diseminación e ingestión de materia fecal, como:

- Lavado de manos
- Manejo higiénico de los alimentos
- Control de transmisores biológicos
- Contacto controlado higiénicamente con animales
- Manejo adecuado de las excretas

### epidemiología

Esta parasitosis es de distribución cosmopolita, pero más frecuente en zonas tropicales y de mayor pobreza. Afecta más a personas inmunodeficientes. Puede infectar ratas, aves, cerdos, de ahí su posible transmisión al humano por favorecer su convivencia. Aunque los animales son reservorios y la transmiten al ser humano, esto no sucede al revés. Los varones homosexuales pueden infectarse directamente entre ellos.

### Bibliografía

Álvarez ChR, Siqueiros DL, De la Cruz OC. Frecuencia de *Blastocystis hominis* en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. Rev Mex de Patología Clínica. 1995;42(1):26-30.

Cavalier-Smith, T. 1998. A revised six-kingdom system of life. Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 73:203-266.

Puthia, M. K., A. Vaithilingam, J. Lu, and K. S. W. Tan. 2005. Degradation of human secretory immunoglobulin A by *Blastocystis*. Parasitol. Res. 97:386-389.

Puthia, M. K., S.W. Sio, J. Lu, and K. S. W. Tan. 2006. *Blastocystis* induces contact-independent apoptosis, F-actin rearrangement, and barrier function disruption in IEC-6 Cells. Infect. Immun.

Brandonisio O, Maggi P, Panaro MA, Lisi S, Andriola A, Acquafredda A, et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients in Apulia, South Italy. Epidemiol Infect. 1999;123(3):457-62.

Duda A, Stenezel DJ, Boreham PF. Detection of *Blastocystis sp* in domestic dogs and cats. Vet Parasitol. 1998;76(1-2):9-17.

Haresh K, Suresh K, Khairul Anus A, Saminathan S. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. Trop Med Int Health. 1999;4(4):274-7.

Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Blastocystis hominis* infection. Am J Gastroenterol. 1999;94(11):3245-7.

Pakianathan MR, McMillan A. Intestinal protozoa in homosexual men in Edinburgh. Int JSTD AIDS 1999;10(12):780-4.

Vdovenko AA. *Blastocystis hominis*: origin and significance of vacuolar and granular forms. Parasitol Res. 2000;86(1):8-10.

Zaman V, Zaki M, Manzoor M, Howe J, Ng M. Postcystic development of *Blastocystis hominis*. Parasitol Res 1999;85(6):437-40.

Zierdt CH. *Blastocystis hominis*, a long misunderstood intestinal parasite. Parasitol Today. 1988;4:15-7.

Zierdt CH. *Blastocystis hominis*. Past and future. Clin Microbiol Rev. 1991;4:61-79.

### Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué animales domésticos podrían ser portadores o transmisores?
2. Si sólo existiesen esas tres fases del parásito, ¿cuál será la que más probablemente actúe como infectante?
3. ¿Cuál será su capacidad de resistencia al ambiente?

Respuestas a las preguntas

de evaluación inicial



# ★ EMANCIPACION OBRERA



**LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD**

**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

1. Las fases vacuolada, granular, ameboide y de quis- te.
2. Por fisión binaria.
3. A lo largo del intestino delgado y posiblemente en colon.
4. Por estudios coproparasitoscópicos (CPS), principalmente endoscopia como una posibilidad.
5. Metronidazol, yodoquinol, furazolidona, cotrimoxa- zol.

# Amebas comensales en el ser humano

Adela Luisa Ruiz Hernández

## 7

### Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Clasificación y géneros de amebas
- Mecanismo de transmisión
- Ciclo biológico
- Características y morfometría de amebas comensales
  - *Entamoeba gingivalis*
  - *Entamoeba dispar*
  - *Entamoeba hartmanni*
  - *Entamoeba coli*
  - *Endolimax nana*
  - *Iodamoeba bütschlii*
- Aspectos clínicos
- Mecanismos de adaptación e inmunidad
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Profilaxis
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

### Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cómo se define el comensalismo?
2. ¿Cuáles son los géneros y especies de comensales hallados con frecuencia en el hombre y cuál es su hábitat?
3. ¿Cuál es el ciclo biológico general de estas especies y qué formas poseen dentro de su ciclo?
4. ¿Qué características son importantes para diferenciar *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* y *Entamoeba hartmanni*?
5. ¿Qué recursos de laboratorio son esenciales para identificar las amebas comensales?
6. ¿Qué tratamiento se indica en caso de identificar amebas comensales en cavidad oral o en intestino?
7. Aun cuando *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba bütschlii* no son amebas patógenas, ¿cuál es la importancia de su hallazgo?

### Introducción

Las enfermedades parasitarias ocupan un lugar importante en la práctica médica y ocasionan diversas entidades gastrointestinales, nutricionales e incluso dermatológicas. Su hallazgo consiste en la expresión de las precarias condiciones de higiene y saneamiento básico que ostenta la población en general. Un grupo parasitario detectado a menudo, que origina infección sin que en general se le atribuyan manifestaciones clínicas o daño al huésped, es el que conforman algunas especies comensales.

El concepto de comensalismo hace referencia a la relación simbiótica en la que uno de los participantes, el comensal, adquiere beneficio de su relación con un huésped, sin que este último sufra daño u obtenga beneficio de la misma. De acuerdo con la ubicación en ese huésped existen organismos comensales que habitan en su superficie, denominados ectocomensales, y otros de localización interna, los endocomensales, a los que corresponde un grupo de protozoarios que invaden el tubo digestivo del hombre y que serán analizados en este capítulo.

En la continua evolución a la que están sometidos todos los seres vivos, diversos organismos han desarrollado procesos de adaptación, en particular de naturaleza morfológica y fisiológica; estos cambios acumulados y la oportunidad de ejecutarlos en un huésped idóneo harán posible una exitosa relación, y si de relaciones entre especies se trata, algunas de éstas lo harán como organismos parásitos patógenos y otras como especies comensales.

Numerosos factores ecológicos, de comportamiento, y los propios e inherentes a las necesidades de cada especie ayudarán al acercamiento y contacto entre un parásito y un huésped, para que en esa correspondencia prospere entre ambos la mejor relación *huésped-parásito*. Así, en el caso de las especies comensales (lo mismo que en las parásitas), los constantes contactos con un huésped potencial conducirán a que los visitantes externos tengan una forma fácil para permanecer alojados en el tubo digestivo y les permita contar con el espacio y nutrientes que le proporciona el huésped.

Ya dentro del huésped, por simple que fuera algún mecanismo de agresión de estas especies incipientes o comensales, todas ellas enfrentarán las barreras que protegen a quien las alberga. Desde su ingreso al huésped, los protozoos intestinales formadores de quistes sobreviven a diversos eventos fisicoquímicos, que inician con la acción desde enzimas salivales, hasta maceración, acción de enzimas digestivas, temperatura, presión osmótica, concentración elevada de hidrogeniones en el estómago, ambiente de anaerobiosis y presencia de bacterias intestinales, entre otros.

Las amebas son organismos anaerobios facultativos, y por tal razón en el curso pueden desarrollar adaptaciones fisiológicas para tolerar las bajas concentraciones de oxígeno, lo que sugiere una modificación en su metabolismo oxidativo. Otra situación a la que se enfrentan estas especies comensales es, sin lugar a dudas, la barrera conformada por la respuesta inmune del huésped, en la que participan diversos grupos celulares, anticuerpos y otras proteínas. Bajo esta circunstancia, la mucosa intestinal posee mecanismos de defensa específicos (sistema inmunitario secretor común de las mucosas, inmunoglobulinas de los tipos IgA, IgM e IgG, tejido linfoide, localizado en la cavidad oral y glándulas salivales) e inespecíficos (barrera epitelial, bilis, secreción pancreática, lisozima, moco, interferón y microflora intestinal) que interactúan de manera sinérgica ante la presencia de agentes biológicos, y a esto no escapan las amebas comensales. Las especies que superan y controlan estas dificultades, evaden la respuesta inmune, o ambos aspectos, tendrán la oportunidad de generar índices de reproducción elevados y los portadores de ellas serán grandes diseminadores.

## Clasificación y géneros de amebas

Las amebas comensales son organismos eucariotas del reino Protozoa, subreino Sarcomastigophora, filum *Amoebozoa*, superclase *Rhizopoda*. Todos los representantes de este grupo emiten proyecciones plasmáticas llamadas pseudópodos, que les proporcionan un tipo de locomoción realizada por deslizamiento.

El tubo digestivo del hombre puede estar colonizado principalmente por seis especies de amebas consideradas como no patógenas o comensales; cuatro de ellas pertenecen al género *Entamoeba*: *E. gingivalis*, *E. hartmanni*, *E. coli* y *E. dispar*, y dos de géneros diferentes: *Endolimax nana* e *Iodamoeba bütschlii*. Todas ellas forman trofozoítos y quistes, con excepción de *E. gingivalis* que sólo desarrolla trofozoítos. Algunos autores consideran que el hallazgo en el hombre de *Entamoeba polecky*, especie parásita

del cerdo, podría significar una asociación de comensalismo; sin embargo, se ha encontrado que en ocasiones esta ameba puede producir en este huésped un proceso gastrointestinal.

## Mecanismo de transmisión

El mecanismo de transmisión en la mayoría de amebas comensales del hombre es el fecalismo, lo que implica la contaminación de alimentos, bebidas o fómites contaminados con materia fecal proveniente de individuos que las padecen y eliminan; esta situación se resume en el constante e imperceptible hábito de la coprofagia. Las especies son altamente resistentes al medio ambiente e incluso estando dentro del huésped pueden permanecer en su intestino por semanas, meses e incluso años.

En el caso de *E. gingivalis*, el mecanismo de transmisión es de individuo a individuo por contacto directo con la saliva o utensilios que se emplean para comer, e incluso el beber del mismo recipiente de quien la padece.

La forma infectante y resistente en las amebas comensales la constituye el quiste (con excepción de *E. gingivalis*, que carece de éste), y la forma móvil o vegetativa, el trofozoíto. Esta fase en los protozoarios se divide mediante fisión binaria para incrementar su población dentro del huésped.

## Ciclo biológico

El ciclo biológico de estos protozoarios intestinales muestra dos etapas, el desenquistamiento y el enquistamiento, procesos sobre todo estudiados y tomando como modelo el ciclo de *E. histolytica*, ya que las especies comensales no muestran un patrón de patogenicidad que exija un mayor estudio, como así lo demanda la ameba patógena. Después de que el quiste ha ingresado al huésped por vía oral, es deglutido y transportado hacia el estómago, posteriormente llega al intestino delgado y en todo este trayecto la acción del ácido gástrico y de enzimas digestivas llevan a cabo la tarea de reblandecer y debilitar la pared quística. En ese recorrido, el protozoario también se ve sometido a efectos y modificaciones diversas, como la acción de la temperatura, tal vez mayor dentro del huésped; al efecto de un ambiente con bajo potencial de oxidorreducción, o a un pH neutro o alcalino. Este conjunto de eventos fisicoquímicos finalmente contribuirá a que emerjan las formas móviles, los trofozoítos, mismos que continuarán su viaje ayudados por el peristaltismo y transportados en el contenido intestinal, para luego dirigirse a la luz del intestino grueso donde se pondrán en contacto con la superficie del epitelio, llegar a las criptas e iniciar ciclos de multiplicación y colonización. En esta zona la ameba encontrará el espacio y cierto grado de protección, así como abundante moco que actúa como una barrera.

El proceso de enquistamiento se lleva a cabo en la luz del intestino cuando los trofozoítos tienen que enfrentar condiciones que no les son favorables para su supervivencia, como ocurre con la deshidratación del microambiente debido a la absorción de agua que se lleva a cabo en la última porción del intestino grueso (hábitat de las amebas). Para subsistir, el trofozoíto inicia un proceso en el que adopta una forma redondeada y paulatinamente sintetiza una pared de mayor grosor; durante el enquistamiento en el citoplasma, también se va incorporando material de reserva y gradualmente el protozoario adquiere la fase de prequiste, después la de quiste inmaduro y posteriormente, según sea la especie, se transformará por

mitosis en un quiste maduro, mismo que será expulsado con las heces. Tanto los trofozoítos como los quistes pueden salir al exterior con la materia fecal; los primeros son formas lábiles y mueren con rapidez, no así los quistes que pueden resistir el ambiente exterior por varios días.

La mayor parte de las especies de amebas presentan fenómenos de adhesión y los responsables de ese proceso son los trofozoítos, que poseen la capacidad de fijarse a múltiples cultivos celulares y a diversos sustratos naturales o inertes, como la colágena y la albúmina, así como al vidrio y a plásticos. Al parecer, en ese proceso de adhesión están implicados mecanismos específicos e inespecíficos; los primeros se relacionan con la fijación de las amebas a células del huésped mediante interacción de moléculas presentes, tanto en la superficie del parásito como en la célula, y los segundos se refieren a la participación de adhesión a superficies inertes. Mediante estudios bioquímicos se ha podido demostrar la presencia de una lectina amebiana, proteína que reconoce carbohidratos específicos presentes en la superficie de las células intestinales del huésped. También se ha podido determinar que esta lectina se encuentra en concentraciones similares, tanto en amebas patógenas como en no patógenas.

## Características y morfometría de amebas comensales

En el género *Entamoeba* están comprendidas las amebas endoparásitas. Este grupo se caracteriza por la presencia de un núcleo vesicular y un endosoma o cariósoma relativamente pequeño ubicado en el centro o cerca de éste, y gránulos de cromatina periféricos que revisten en forma regular la membrana nuclear que se aprecia claramente. En general, el trofozoíto presenta un solo núcleo que conserva las mismas características nucleares del quiste.

### *Entamoeba gingivalis*

Fue la primera ameba descrita en el hombre. En 1849, Gros la aisló y describió en muestras procedentes de sarro dentario. Esta especie no forma quistes y su interés radica en el nicho ecológico especializado donde habita, la cavidad bucal. Vive en las encías, tejidos peridentales y bolsas gingivales cercanas a la base dental; en ocasiones se puede encontrar en las criptas amigdalinas. Se ha señalado el papel de esta ameba en diversos procesos periodontales o del campo estomatológico, que incluyen caries, pulpitis, estomatitis ulceronecroticas y gangrenas, entre otras. También se han informado casos de lesiones a nivel maxilofacial con desarrollo de estructuras nodulares cervicales infectadas con *E. gingivalis*. Existen factores de riesgo que podrían estar implicados, los cuales facilitan cuadros de infección por esta especie amebiana, como diabetes mellitus, tabaquismo y pacientes con quimioterapia anticancerígena, entre otros. *E. gingivalis* se ha relacionado con tasas de infección hasta de 50% en procesos de gingivitis y el diagnóstico de estos casos prácticamente se establece porque el paciente presenta una enfermedad periodontal avanzada.

También se ha observado que la población de esta ameba se incrementa cuando existen procesos de piorrea alveolar o la proliferación relacionada con el empleo de prótesis dentales, más aún si éstas no reciben una limpieza adecuada. *Entamoeba gingivalis* también se aísla de bocas sanas y con buena higiene. Esta especie se puede reconocer si se comparte el mismo hábitat con *Trichomonas tenax* o si se sospecha su presencia ante un cuadro de movili-

dad dental generalizado, con aumento de volumen de la lengua, halitosis, hemorragias y prurito a nivel gingival, en particular en personas jóvenes.

Se ha informado de amebas como *E. gingivalis* en frotis vaginales y en el cuello uterino de mujeres que empleaban dispositivos intrauterinos, y asociada a la ameba se identificó a *Actinomyces*, una bacteria filamentososa.

Este comensal se ha aislado también en primates, perros y gatos. Hoy en día, un aspecto importante por considerar es la infección por VIH/sida, en la cual la presencia de *E. gingivalis* se manifiesta acompañando a patologías bucales, dada la marcada inmunosupresión que puede observarse en múltiples casos.

En cuanto a la morfología, la única fase que presenta es la de trofozoíto, el cual mide de 10 a 20 µm de diámetro con un endoplasma granuloso y vacuolado; pueden observarse restos celulares, leucocitos, bacterias y en ocasiones eritrocitos; el ectoplasma es translúcido. Presenta un núcleo con una membrana de apariencia remarcada a expensas de finos gránulos de cromatina; en el interior del núcleo se aprecia un endosoma situado en la parte central. Cuando el trofozoíto se desplaza lo hace mediante movimientos sumamente rápidos, emitiendo pseudópodos con proyección explosiva; esta forma móvil del parásito es muy similar a la de *E. histolytica*.

### *Entamoeba dispar*

En 1925, Brumpt propuso diferenciar y clasificar dos especies del género *Entamoeba*: una patógena, *E. histolytica* (Schaudinn, 1903) y otra no patógena, *E. dispar*, cuya morfología es idéntica a la primera y la diferenciación entre ambas se basa fundamentalmente en aspectos inmunológicos y en patrones isoenzimáticos. Nuevas técnicas moleculares han permitido diferenciar *E. histolytica* de *E. dispar*, determinándose para la primera mecanismos relacionados con su capacidad patógena, como la presencia de lectina galactosa-galactosamina (responsable de la adherencia), la presencia de polipéptidos solubles (amebaporos) que se insertan a la membrana celular e inducen lisis; también se han caracterizado proteasas de cisteína capaces de degradar diversos componentes de la matriz celular, involucradas también con la evasión de la respuesta inmune (degradan IgA e IgG y anafilotoxinas C3a y C5a). Por lo contrario, la presencia de ameboporos y proteasas de cisteína en *E. dispar* se encuentra en menor concentración y con menos actividad biológica, lo que hace suponer que tiene un impacto en la carencia de patogenicidad de esta especie. También hay diferencias respecto del número de zimodemos identificados para diferenciar amebas patógenas de no patógenas. Prácticamente todos los individuos asintomáticos que eliminan quistes en las heces tienen *E. dispar*.

Las dimensiones y características morfológicas son iguales a *E. histolytica*: tiene una fase de trofozoíto de 20 a 50 µm; con tinciones especiales se puede observar su único núcleo con endosoma fino y central, cromatina periférica nuclear en forma de gránulos homogéneamente distribuidos; los quistes miden de 10 a 20 µm, y presentan cuatro núcleos con endosoma fino y central.

### *Entamoeba hartmanni*

Antiguamente denominada *Entamoeba minuta* (Woodcock, 1916). Durante mucho tiempo diversos autores la consideraron la raza pequeña de *E. histolytica*. En 1958, Faust publicó una descripción detallada de esta especie y estableció las diferencias morfológicas respecto de las de *E. histolytica*. *Entamoeba hartmanni* habita en la



luz del intestino grueso y no es invasiva. Una diferencia evidente es que esta pequeña ameba no fagocita eritrocitos y su desplazamiento es más lento. Aun cuando se trata de una especie comensal, es importante considerar, a partir del plano morfométrico, que las formas de mayor tamaño pueden confundirse con las formas de menores dimensiones de *E. histolytica*, lo que podría llevar a establecer un diagnóstico equivoco y un tratamiento impreciso.

Desde el punto de vista morfológico, esta especie es semejante en cuanto a las fases que posee *E. histolytica*, con excepción de su tamaño; *E. hartmanni* desarrolla trofozoítos de 4 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, tiene un citoplasma vacuolado parecido al que muestra *Entamoeba coli*; el núcleo único en esta fase muestra un endosoma central y la cromatina periférica se distribuye en forma homogénea. La medida de los quistes oscila entre 5 y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro; pueden estar vacuolados y con una tinción permanente demostrarse cuerpos cromatóides de aspecto baciloide o similares a un grano de arroz.

### *Entamoeba coli*

Esta ameba fue observada por primera vez por Lewis en 1870, pero Gras (1877) fue quien realizó la primera identificación y descripción. Es un protozoario comensal del intestino grueso y muy a menudo se observa en coexistencia con *E. histolytica*. En su calidad de ameba no patógena no provoca lisis tisular y se alimenta de bacterias, levaduras y otros protozoarios, rara vez de eritrocitos, a menos que los encuentre. Su migración hacia el intestino grueso es semejante a la que realiza *E. histolytica* y en ocasiones puede confundirse con ella, lo que lleva a prescribir tratamientos innecesarios o a dejar sin tratamiento las infecciones por *E. histolytica*.

*Entamoeba coli* tiene una amplia distribución mundial, aunque su mayor frecuencia se registra en climas cálidos y tropicales. Algunos autores consideran que esta ameba es más común que

*E. histolytica*, con base en su mayor capacidad para sobrevivir en ambientes de putrefacción y desecación.

En cuanto a sus propiedades morfológicas presenta las fases de trofozoíto, prequiste, quiste, metaquiste y trofozoíto metaquistico.

El trofozoíto mide entre 15 y 50  $\mu\text{m}$ ; si se observa vivo en heces diarreicas se reconoce un citoplasma viscoso y vacuolado, y no es fácil diferenciar el ectoplasma del endoplasma ni tampoco el núcleo. Se desplaza mediante movimientos lentos y emite seudópodos cortos y romos, característica propia del movimiento que se podría confundir con *E. histolytica*. Las características nucleares se advierten mejor mediante tinción, con la que se observa la distribución irregular de la cromatina periférica nuclear, no sólo en tamaño sino en la disposición sobre la membrana. El endosoma o cariósoma es relativamente grande, de forma irregular y situado casi siempre de manera excéntrica; en ocasiones pueden reconocerse gránulos dispersos de cromatina entre el endosoma y la cromatina periférica. El interior del trofozoíto está vacuolado y en el endoplasma pueden distinguirse diversas granulaciones.

El quiste mide de 10 a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, muestra una doble pared retráctil y el citoplasma carece de vacuolas. En preparaciones teñidas con lugol, los núcleos se observan con facilidad, ocho en promedio, aunque el número puede ser menor o mayor; el endosoma y la distribución de la cromatina periférica siguen los mismos patrones que el trofozoíto. Algunas veces se puede advertir una masa de glucógeno y barras cromatóides en forma de astilla (fig. 7-1).

### *Endolimax nana*

Esta pequeña ameba fue identificada en 1908; sin embargo, se reconocen las aportaciones hechas por Wenyon y O'Connor (1917) por realizar la primera designación específica de esta ameba. *E. nana* es una especie exclusiva del hombre, considerada comensal,

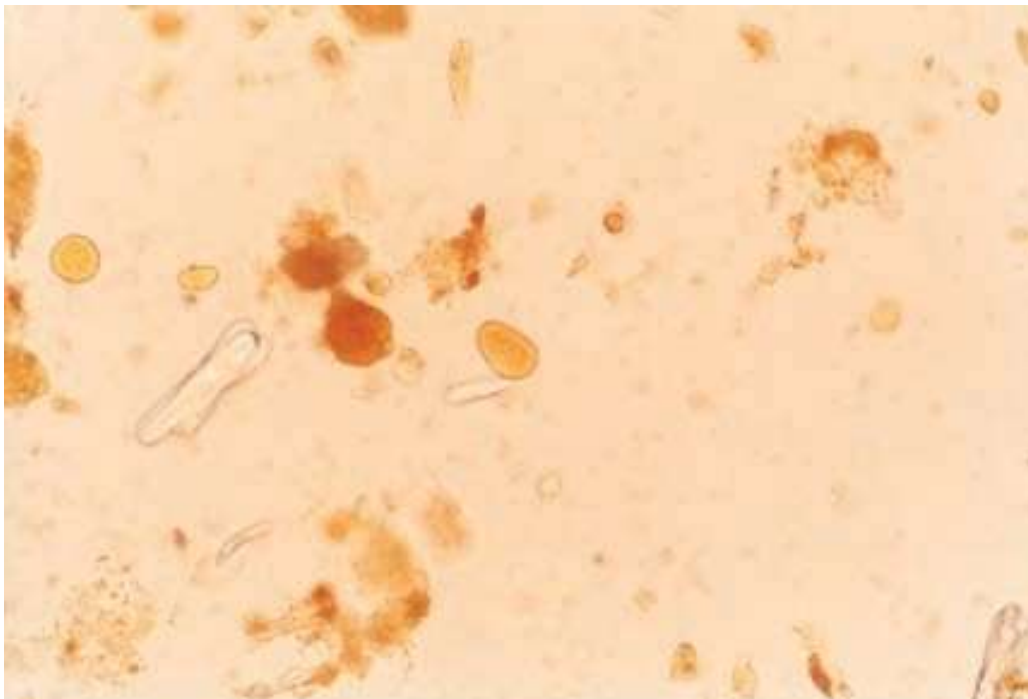


Fig. 7-1. Quistes de *Entamoeba coli*. Examen directo teñido con lugol (40 $\times$ ).

no obstante haberse asociado a ciertos casos de diarrea crónica, enterocolitis o urticaria, por lo que se discute su función como patógeno.

*Endolimax nana* también es un protozoo intestinal de pequeñas dimensiones y con distribución mundial semejante a la que tienen otras amebas comensales. Se localiza en el intestino grueso del hombre, en particular a nivel del ciego, y se alimenta también de bacterias. Se han detectado especies diferentes de *Endolimax* en gallinas, cobayo, tortugas y cucarachas. Semejante a otros comensales, tiene amplia distribución mundial.

Como producto del desenquistamiento emergen cuatro trofozoítos poco móviles, cada uno como fina ameba de aproximadamente 6 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, aunque casi nunca rebasan los 10  $\mu\text{m}$ . El ectoplasma lo constituye una delgada capa que rodea al endoplasma granular; en preparaciones en fresco esta fase emite pseudópodos cortos y de movimiento brusco, aunque su desplazamiento es lento, motivo por el cual adopta su nombre (lo que significa “enano, interno y lento”). Su núcleo es pequeño con un endosoma grande ubicado en el centro o cercano a la periferia de la membrana nuclear; en esta zona la cromatina marginal está dispuesta de manera fina y es frecuente encontrar vacuolas alimenticias. La forma de prequiste secreta una pared y algunas veces pueden reconocerse pequeñas barras cromatóides curvas en su interior.

El quiste es ovoide elipsoidal, aunque también los hay esféricos que miden entre 6 y 12  $\mu\text{m}$  de diámetro; el citoplasma teñido con lugol es finamente granular. Sus núcleos refringentes son evidentes, cuatro las más de las veces, aunque es posible encontrar menos (fig. 7-2). En preparaciones sin teñir y debido al tamaño se puede confundir con *E. hartmanni* y por ello se requiere una tinción permanente para establecer la diferencia y el diagnóstico.

## *Iodamoeba bütschlii*

El género fue establecido por Dobell en 1919, para referirse a una especie de ameba que habitaba el intestino del hombre. Se ha mencionado que esta especie forma parte del grupo de organismos comensales; sin embargo, existe en la bibliografía un caso de muerte atribuida a esta ameba (Derrick, 1948). Esta notificación fue discutible, ya que se menciona que el agente identificado era una especie “parecida a” *Iodamoeba*; si bien la mayoría de especies de amebas puede mostrar una vacuola de glucógeno en algunas fases de su ciclo, no es éste el único elemento para emitir un juicio de identificación.

Esta ameba recibe su nombre genérico gracias a la vacuola de glucógeno, evidente en su fase quística y que al teñirse con lugol pareciera ser su único contenido. Aunque las vacuolas de glucógeno se pueden reconocer en otras amebas intestinales, nunca evidencian un contorno tan regular ni tan frecuente como el que presenta *Iodamoeba*.

Los trofozoítos sin teñir no muestran características específicas que permitan su identificación; miden entre 4 y 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, forman pseudópodos hialinos y su movimiento es sumamente lento; el citoplasma puede contener bacterias, pero no eritrocitos. Con tinción permanente se observa su núcleo delimitado por una membrana fina; si ésta no se somete a tinción ofrece la apariencia de un gran endosoma más o menos central y en el extremo contrario se localiza la vacuola. Aunque redondo, este endosoma es irregular y está rodeado por una pequeña capa de gránulos de cromatina, cuya disposición anular queda localizada entre el endosoma y la membrana nuclear.

Los quistes son variados en cuanto a forma: los hay ovalados, piriformes o esféricos y miden de 6 a 15  $\mu\text{m}$ . Con tinción temporal

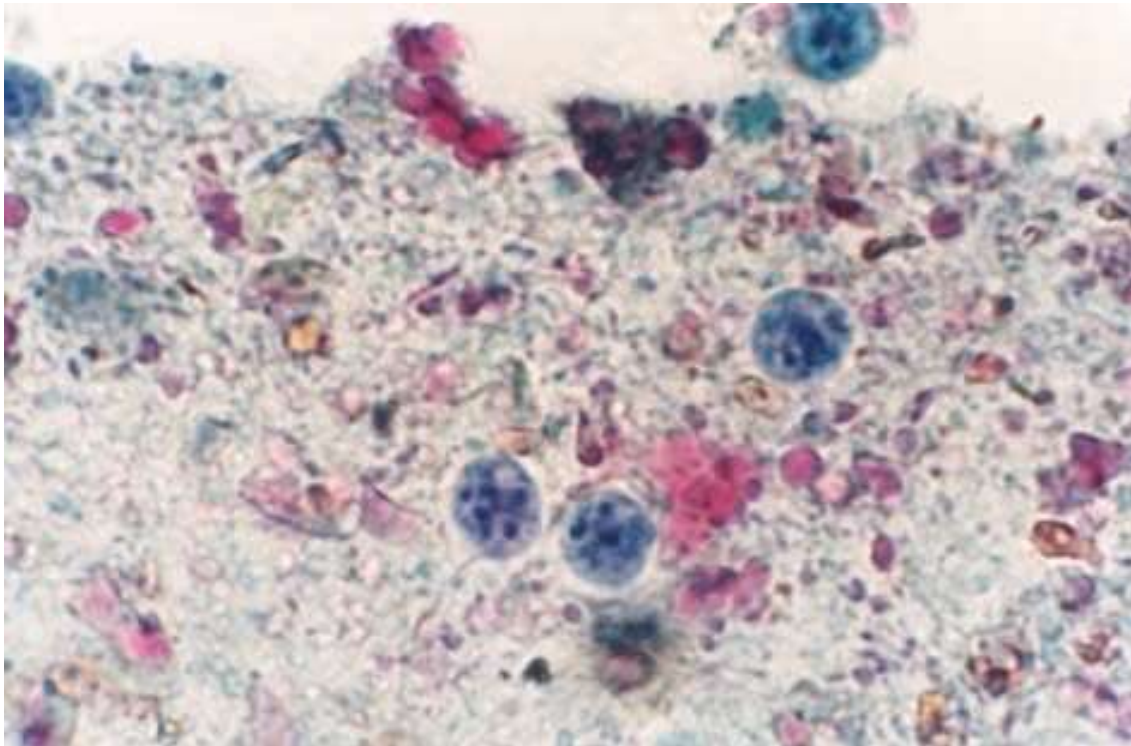


Fig. 7-2. Quistes de *Endolimax nana*. Tinción con hematoxilina férrica (100 $\times$ ).



Fig. 7-3. Quistes de *Iodamoeba butschlii*. Tinción con hematoxilina férrica (100×).

con lugol es evidente observar la vacuola de glucógeno de tono café rojizo. Presenta un solo núcleo con endosoma central o excéntrico, y en ocasiones pueden reconocerse fibrillas acromáticas cercanas al endosoma. Con la tinción de hematoxilina férrica, el citoplasma se observa gris azulado y una gran zona clara que corresponde al espacio que ocupaba la vacuola de glucógeno (fig. 7-3).

## Aspectos clínicos

Aun cuando estos protozoarios comensales pueden ser eliminados de manera abundante, se sabe que el individuo que los padece no manifiesta sintomatología. Sin embargo, algunos informes en la literatura señalan la detección de amebas comensales y su relación con la presencia de diversas manifestaciones clínicas; entre las principales destacan dolor abdominal, hiporexia, diarrea acuosa, palidez, bruxismo y prurito. Cabe señalar que esta relación de datos clínicos fue particularmente apreciada cuando se identificaron *Entamoeba coli* y *Endolimax nana*.

## Mecanismos de adaptación e Inmunidad

En esta relación simbiótica entre huésped y comensal es probable que se alcance un equilibrio favorecido en mayor grado hacia el comensal, observándose una generosa multiplicación del protozoario. El huésped cuenta con mecanismos de defensa activados para eliminarlo, por lo que al final el comensal resulta un agente extraño y su presencia no favorece función alguna en el huésped; por lo contrario, toma nutrientes de éste, sigue colonizándolo, vive bien adaptado y desarrolla tolerancia en el huésped. Tal vez

se establezca una selección de tolerancia mutua o tolerancia de adaptación, y un prototipo de proceso de “selección” podría estar dirigido a identificar determinantes antigénicos que estén presentes en varias generaciones. Al parecer, tales determinantes persisten en estas especies comensales, con lo cual se podría estar estimulando el desarrollo de inmunidad protectora, que lentamente establece una correlación con los determinantes del huésped y el resultado es que estas especies ajenas podrían estar siendo reconocidas como “propias”; por ejemplo, cuando se muestran antígenos comunes o compartidos. Los antígenos compartidos desde el punto de vista genético y proveniente de estas especies inocuas se conocen como antígenos “eclipsados”; por otra parte, si proceden del huésped se denominan antígenos contaminantes. Asimismo, podría haber otra explicación a la ausencia de reacción del huésped a estas amebas, con base en la teoría de las manchas inmunológicas “ciegas”, es decir, antígenos presentes en el microorganismo a los que el huésped no reacciona porque no reconoce su presencia.

## Diagnóstico

Ante la ausencia de manifestaciones clínicas no habrá sospecha de infección, y el diagnóstico sólo puede establecerse mediante la observación microscópica de materia fecal, ya sea por examen directo o por una técnica de concentración de flotación o concentración de sedimentación. Es importante realizar un estudio en una serie de tres muestras. En caso de duda, y siempre que se disponga de reactivos y colorantes, se recomiendan las tinciones de hematoxilina férrica o la tricrómica de Gomori; estas técnicas no son muy complejas y facilitan la diferenciación.



Para el aislamiento y observación de *E. gingivalis*, las muestras se recogen directamente del material bucal (como el sarro) o del que se forma entre las piezas dentales. Se aplica una gota de solución salina isotónica mantenida a 37°C sobre un portaobjetos; se deposita el producto biológico, y se mezclan la solución y la muestra con el extremo del cubreobjetos para realizar la observación inmediata a seco fuerte. Igual que en el caso de las amebas intestinales, si se dispone de tinciones es preferible efectuar un frotis con esta muestra.

## tratamiento

No está indicado algún tratamiento antiparasitario específico contra estas especies comensales, y la atención se enfoca en mejorar los hábitos higiénicos. Sin embargo, el tratamiento en ocasiones lo administran los médicos que diagnostican a sus pacientes la presencia de amebas comensales y sintomatología gastrointestinal, y esto es posible explicarlo cuando se presenta hiperinfección que ocupa grandes áreas de la mucosa intestinal, pues aunque las amebas comensales no presentan un factor de virulencia, la presencia de éstas puede alterar el sistema nervioso autónomo originando cierta sintomatología. A criterio del clínico, si ocurren estas infecciones con sintomatología, el tratamiento es similar al de amebiasis por *E. histolytica*. Por otro lado, el hecho de no dar tratamiento puede favorecer la eliminación de quistes al ambiente, lo que favorece su diseminación en grandes extensiones territoriales.

## profilaxis

En el aspecto de la salud humana, por lo general pareciera que sólo ameritan la atención aquellos casos que manifiesten la presencia de microorganismos patógenos, como los casos por *E. histolytica*, dadas sus capacidades líticas e invasivas para causar infección, enfermedad y muerte, en los cuales se fomentan diversas medidas higiénicas de control. Por ello, el resto de las amebas comensales, que se localizan en algún otro punto del tubo digestivo, son tratadas de manera somera, sin otorgarles importancia epidemiológica. De igual modo, debe considerarse que la mayor parte de los protozoarios comensales se adquieren por fecalismo, y por ende por este mismo mecanismo pueden ingresar al huésped otras especies patógenas. No se debe señalar al paciente que carece de importancia el hallazgo de protozoarios comensales intestinales; por lo contrario, hay que describir la manera en que llegaron y se instalaron en el tubo digestivo, y que de la misma forma puede infectarse con otras especies patógenas.

Debe recomendarse extremar las medidas higiénicas personales, evitar el consumo de alimentos de dudosa preparación, consumir agua hervida y lavar frutas y verduras. Es indispensable el mejoramiento sanitario de la comunidad y contar con la adecuada disposición de las excreta.

Las infecciones por *E. gingivalis* hacen obligados los cuidados dirigidos al mejoramiento de la higiene bucal; evitar el empleo de utensilios ajenos, como cucharas, directamente de boca a boca, así como evitar el compartir vasos. En su caso, se debe buscar la consulta con el especialista bucal para la atención de las infecciones dentales o parodontales.

## epidemiología

El fecalismo, la deficiencia de hábitos higiénicos, la inadecuada disposición de las excreta y una escasa información sobre el pa-

rasitismo son factores que favorecen no sólo la parasitación por estas especies comensales, sino también por las patógenas. La presencia en el intestino de organismos comensales indica un ciclo fecal oral en el medio ambiente del individuo, y sus hallazgos son marcadores indiscutibles de contaminación fecal. Este enfoque es sostenido por la División de Parasitología del Centro para el Control de Enfermedades Transmisibles (CDC) ante la presencia de especies intestinales no patógenas.

Se sabe de las altas prevalencias de las especies comensales mediante estudios realizados en México y en otros países, y en ambos casos su incidencia es elevada, con porcentajes variados que dependen del área geográfica y el grupo de edad. Se han detectado frecuencias de *E. coli* y *E. nana* de 20 hasta 70%, y para *I. bütschlii* de 5 a 35%. Llama la atención que en múltiples estudios epidemiológicos, la mayor parte de ellos no muestra información sobre *E. hartmanni*, tal vez porque no se reconoce y se confunde con *E. histolytica* e incluso con *E. nana*; la frecuencia de *Endolilax* puede presentarse en el 4 al 40% de los casos. Pueden encontrarse infecciones causadas por dos o más especies.

Respecto de la frecuencia de *E. gingivalis*, la bibliografía es escasa y en algunos trabajos se ha comunicado del 59 al 95% de pacientes con afecciones dentales, y del 10 hasta el 32% en individuos con buena higiene bucal.

## Bibliografía

- Acosta AG, Cruz LM. Inmunología de las mucosas. México: Distribuidora y Editorial Mexicana, 1992.
- Aguirre Cruz L, López Revilla R. Inmunidad intestinal. México: Trillas, 1990.
- Atías A. Parasitología clínica. 3a ed. Mediterráneo, 1991.
- Beaver P, Jung R, Cupp E. Parasitología clínica de Craig Faust. 3a ed. México: Masson Doyma, 2003.
- Castelo JM, Olivera R y Tejeda O. Epidemiología de las amebiasis intestinales no patógenas en pacientes ambulatorios. SITUA XXI. Rev Sem Fac Med Human UNSAAC 2002;11(21):33-35.
- Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 17a ed., 2001. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública, Washington, DC, EUA.
- Dao AH. Frequency of *Entamoeba gingivalis* in human gingival scrapings. Am J Clin Pathol 1983;80:380-3.
- El Azzouni MZ, el Badry AM. Frequency of *Entamoeba gingivalis* among periodontal and patients under chemotherapy. J Egypt Soc Parasitol 1994;24:649-55.
- Haro I, Salazar SPM, Cabrera M. Diagnóstico morfológico de las parasitosis. 2a ed. México: Méndez Editores, 1995.
- Linke HA, Gannon JT, Obin JN. Clinical survey of *Entamoeba gingivalis* by multiple sampling in patients with advanced periodontal disease. Int J Parasitol 1989;19:803-8.
- López-Ochoterena E, Serrano-Limón G. Diccionario protozoológico. México: Sociedad Mexicana de Historia Natural, 1996.
- Marshall M, Naumovitz D, Ortega Y, et al. Waterborne protozoan pathogens. Clin Microbiol Rev 1997;10(1):67-85.
- Reyes L y León R. Diferenciación de *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* y los nuevos hallazgos en la patogénesis de la amebiasis intestinal. Rev Costarric Cienc Méd. 2002;23:3-4:

Salazar PM, Alonso GT, Tay J, y col. Frecuencia de parasitosis intestinales en grupo de escolares en Copilco el Alto y comparación de cinco métodos coproparasitoscópicos en relación a su capacidad diagnóstica. *Rev Med Patol Clin* 1988;35(2):77-82.

Schmidt G, Roberts LS. *Fundamentos de parasitología*. México: Compañía Editorial Continental, 1984.

Tay J, Haro I, Romero R, y col. Parasitosis intestinal en comunidades de diferente disponibilidad de servicios de drenaje. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 1993;6(23):55-8.

Tay J, Ruiz AL, Schenone H, y col. Frecuencia de las protozoosis intestinales en la República Mexicana. *Bol Chil de Parasitol* 1994;49:9-15.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué situaciones podrían propiciar que especies comensales se tornen patógenas para el hombre?
2. ¿Qué papel pueden jugar las reacciones inmunitarias celular y humoral ante la presencia de estas amebas?
3. De manera experimental, ¿qué sucedería si los trofozoítos de estas amebas entraran en contacto constante y frecuente sobre un tejido, en las mismas condiciones en que lo hace *E. histolytica*?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Es una relación simbiótica entre dos organismos en la que uno, el comensal, se alimenta y vive dentro de otro, el huésped, que no recibe beneficio ni sufre daño.
2. *Entamoeba gingivalis*, que habita en la cavidad bucal. *Entamoeba dispar*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba bütschlii* que se alojan en el intestino grueso.
3. Las formas que presentan son las de quiste, meta-quiste, trofozoíto y prequiste, con excepción de *E. gingivalis*, que sólo desarrolla trofozoítos.  
El ciclo inicia con la ingestión del quiste, que al llegar al intestino delgado se desenquista y libera trofozoítos metaquísticos que se transportan hacia el intestino grueso; ahí se multiplican por fisión binaria y algunos pueden redondearse para enquistarse y salir al exterior con las heces.
4. Básicamente el tamaño, aunque *E. histolytica* y *E. dispar* presentan las mismas dimensiones, tanto quiste como trofozoíto. *E. hartmanni* es de menor tamaño, y tanto ésta como *E. dispar* no fagocitan eritrocitos.
5. *Entamoeba gingivalis* se identifica en un examen directo de material dentario, y las amebas intestinales mediante un examen de materia fecal o realizando frotis y tinciones permanentes.
6. No se administra tratamiento antiparasitario; la atención radica en mejorar los hábitos higiénicos.
7. Su presencia en el hombre es un marcador indiscutible de contaminación fecal y coprofagia. Probabilidad de padecer infección por especies patógenas, ya que se adquieren por el mismo mecanismo.

# Giardiosis

Martha Ponce Macotela  
Mario Noé Martínez Gordillo



## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
  - Traumático
  - Enzimático
  - Tóxico
  - Barrera mecánica
  - Ruptura de uniones celulares
  - Apoptosis
  - Competencia con el huésped
- Manifestaciones clínicas
- Respuestas del huésped a la infección
- Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped
- Diagnóstico
  - Estudios coproparasitológicos
  - Sondeo duodenal
  - Estudio inmunológico
  - Estudio molecular
- Tratamiento
  - Tratamientos alternativos
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué otros sinónimos tiene *Giardia intestinalis*?
2. ¿Cuántos estadios tiene este parásito en su ciclo de vida?
3. ¿Cómo se adquiere la infección y cuál es el estadio infectante?
4. ¿La giardiosis es una zoonosis?
5. Describa tres mecanismos del huésped para evadir los efectos patogénicos de los trofozoítos.
6. Mencione tres formas mediante las cuales el parásito evita la agresión del huésped.
7. Describa tres factores que influyen en la producción de la malabsorción intestinal.
8. ¿Por qué es fundamental que la población infantil no padezca giardiosis?
9. ¿Por qué en algunos pacientes se solicitan estudios coproparasitológicos en series de cinco?
10. ¿Qué conductas son recomendables para prevenir la giardiosis?

## Introducción

*Giardia intestinalis* (sinonimia: *G. lamblia*, *G. duodenalis*) es un parásito cosmopolita y exitoso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó desde 1988 que hay más de 250 millones de personas infectadas. Algunas evidencias sugieren que este protozooario flagelado se separó temprano de la línea principal de los eucariontes. No tiene mitocondrias ni aparato de Golgi típicos, carece de hidrogenosomas y peroxisomas. Produce su energía por glucólisis anaeróbica; además, el ARNr y sus ribosomas tienen mayor similitud con ARN y ribosomas de los procariontes.

Se han descrito varias especies. Filice (1952), con base en la morfología del trofozoito y del cuerpo medio, describió tres especies: a) *G. muris*, parásito de roedores y aves; los trofozoítos son más redondos que largos con cuerpos medios pequeños y redondos. b) *G. agilis* se encuentra en anfibios, los trofozoítos son alargados y delgados, sus cuerpos medios tienen forma de lágrima. c) *G. duodenalis* infecta a mamíferos, entre ellos el hombre; los trofozoítos son piriformes y los cuerpos medios tienen la forma de uña de martillo. Posteriormente se describieron dos especies en aves, *G. ardeae*, *G. psitaci*, y otra en roedores *G. microti*, que tienen el cuerpo medio en forma de uña de martillo, pero con características que los dis-

crimian: *G. ardea*, sólo tiene un flagelo caudal y *G. psitaci* carece del flanco ventrolateral. Los quistes de *G. microti* presentan dos trofozoítos y la secuencia del gen de la pequeña subunidad del ARN ribosómico es diferente al de las otras especies. La OMS propuso denominar *Giardia intestinalis* al parásito de humanos y es el término que se usará en este trabajo (Boreham y col., 1990).

Mediante el uso de herramientas moleculares se han descrito siete ensamblajes en el grupo morfológico *G. intestinalis*: los ensamblajes A y B son zoonóticos, parasitan a humanos y animales; los ensamblajes C y D se describieron a partir de trofozoítos obtenidos de perros; el ensamblaje E en artiodáctilos (animales de pezuña hendida); el ensamblaje F en felinos y el ensamblaje G en ratas.

## Características generales del parásito

*G. intestinalis* tiene dos estadios durante su ciclo de vida: el trofozoíto es la forma trófica o vegetativa que produce las manifestaciones clínicas, y el quiste la estructura de resistencia y transmisión. El trofozoíto es piriforme, mide entre 12 a 15 µm de longitud, 5 a 9 µm de ancho y 1 a 2 µm de espesor, es aplanado dorsoventralmente, tiene dos núcleos, cuerpos basales, cuatro pares de flagelos, cuerpo medio y vacuolas periféricas (fig. 8-1). El disco succionario se encuentra en la región anteroventral del trofozoíto, es cóncavo, ligeramente asimétrico y compuesto de tubulina, giardinas y otras proteínas contráctiles. Ambos núcleos son activos, desde el punto de vista de la transcripción son similares y tienen la misma cantidad de ADN. Se han descrito genes de la meiosis implicados en fenómenos de reducción, lo que sugiere que cada núcleo es diploide y el trofozoíto tetraploide. Al parecer no tiene nucléolo, pero sí genes codificadores de este organelo. Presenta grumos de heterocromatina en contacto con la membrana nuclear. Los flagelos surgen de un cuerpo basal, con axonemas que tienen la estructura típica de 9 + 2. El cuerpo medio está formado por microtúbulos que confieren soporte al citoesqueleto. Las vacuolas periféricas se encuentran por debajo del plasmalema ventral, dorsal y entre los lóbulos del disco adhesivo; algunas contienen proteincisteinasas (quizá tengan función lisosómica). Debido a que la membrana de las vacuolas es similar a la del plasmalema, se ha sugerido que hay intercambio de sustancias entre las dos. En el citoplasma también hay ribosomas, microtúbulos, endomembranas y depósitos de glucógeno (figs. 8-2 y 8-3). Se ha documentado la presencia de un aparato de Golgi en trofozoítos en fase de enquistamiento (Adam, 2001). Los trofozoítos no sintetizan *de novo* lípidos, nucleótidos ni aminoácidos. Recientemente se publicó que poseen genes que codifican para la síntesis del colesterol (Hernández y Wasserman, 2006).

El quiste es de forma ovoide, mide entre 8 y 12 µm de longitud, 7 a 10 µm de ancho y la pared es de 0.3 a 0.5 µm de espesor. Se compone de una capa filamentososa externa y otra membranosa interna, la primera cubierta de filamentos de 7 a 10 nm, *N*-acetilgalactosamina y proteínas de pared de quiste, y otras de 88 y 102 kDa. Se observan dos a cuatro núcleos, vacuolas, cuerpos basales, axonemas, fragmentos del disco succionario y cuerpo medio; entre la pared y la membrana plasmática se identifica un espacio lacunar (fig. 8-4) (Adam, 2001).

## Ciclo biológico

Los quistes que salen con las heces de humanos y animales contaminan el agua y los alimentos, y el mecanismo de infección es

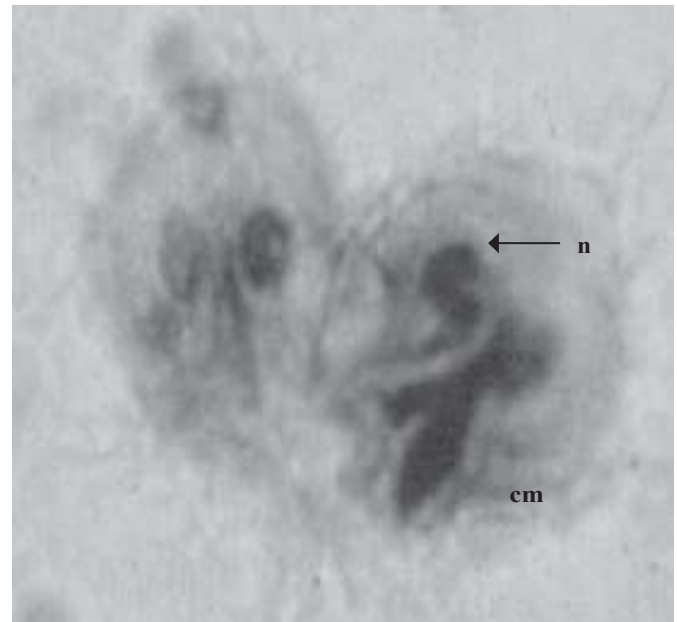


Fig. 8-1. Trofozoítos en división teñidos con ácido tricrómico de Gomori; núcleos (n) y cuerpo medio (cm).

por vía oral-fecal, sobre todo a través del agua de beber, alimentos contaminados y por contacto directo de persona a persona. La dosis mínima infectiva es de 10 quistes, la activación se inicia

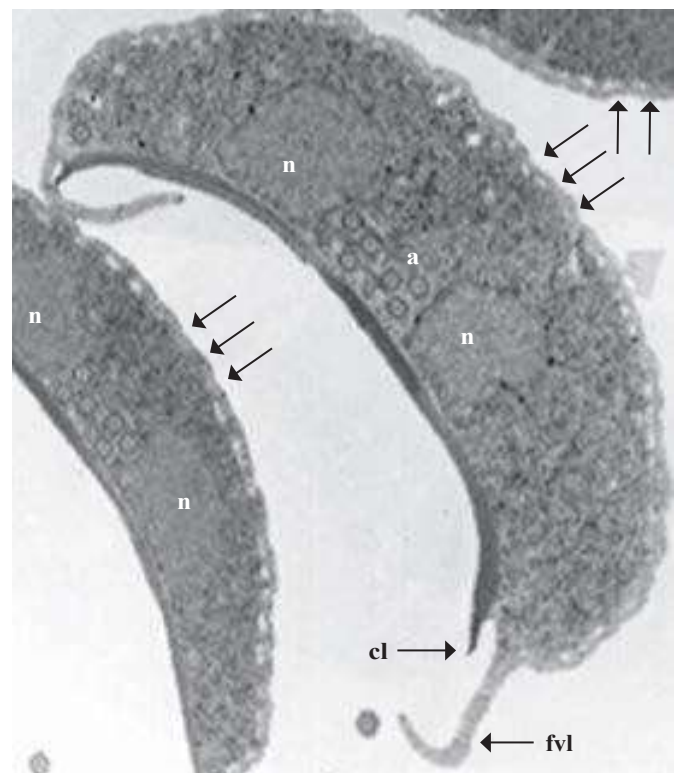
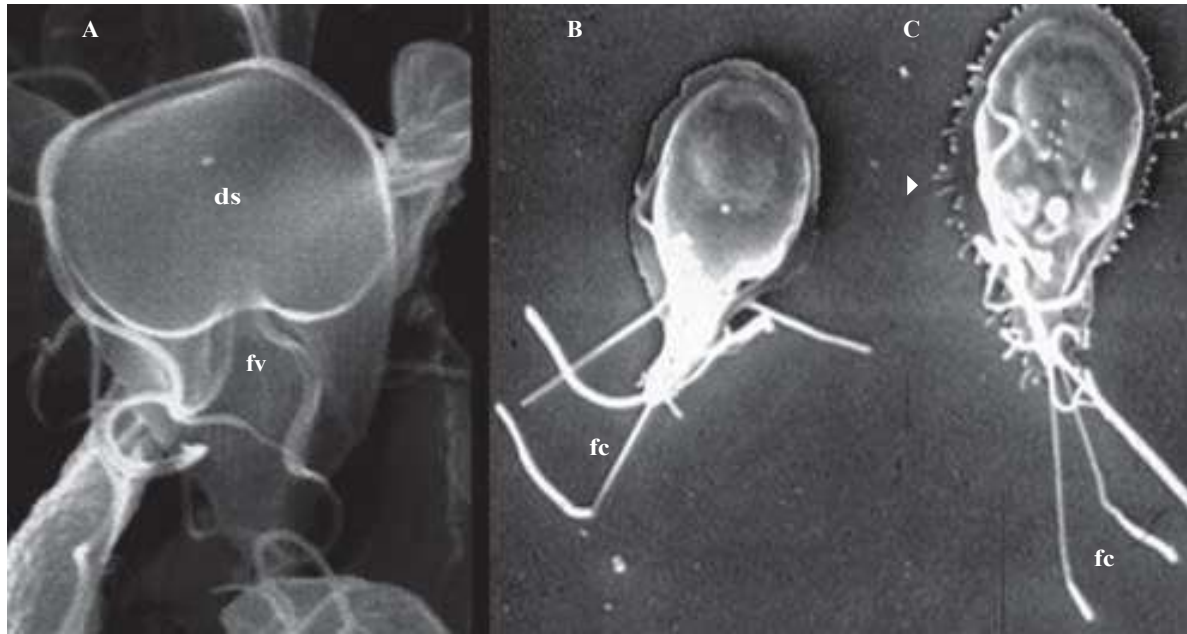


Fig. 8-2. Microscopía electrónica de transmisión. La sección coronal de los trofozoítos muestra el disco succionario (flechas gruesas), núcleos (n), axonemas (a), cresta lateral (cl), flanco ventrolateral (fv) y vesículas dorsales (flechas delgadas). (Cortesía de A. González-Macié y M. Ponce-Macotela.)





**Fig. 8-3.** Microscopía electrónica de barrido de trofozoítos de *Giardia intestinalis*. A, En la región ventral se observa el disco succionador (ds) y los flagelos ventrales (fv). B, Superficie dorsal lisa. C, Superficie dorsal con protuberancias y digitaciones del citoplasma. Flagelos caudales (fc). (Cortesía de Y. Rufino-González y B. Mendoza-Garfias.)

cuando los quistes pasan por el estómago y se exponen al pH ácido, y desenquistan en el duodeno debido al cambio a pH alcalino. El proceso es rápido y los trofozoítos se dividen asexualmente por

fisión binaria longitudinal después de salir del quiste y en ocasiones antes de terminar su salida. Las sales biliares y el colesterol favorecen su crecimiento, lo que promueve la colonización de duodeno, yeyuno e incluso íleon. La duración del ciclo celular varía entre seis y 20 horas o más (Feely, 1986; Ponce-Macotela y col., 1990). El enquistamiento se inicia debido a la escasez de colesterol; es probable que la carencia del colesterol en la membrana citoplasmática active la expresión de genes codificadores de las proteínas del enquistamiento (Luján y col., 1998). Cuando los quistes se excretan con las heces ya son infectivos (fig. 8-5).



**Fig. 8-4.** Quiste teñido con lugol en el que se observan dos núcleos y fragmentos del disco succionador.

## Mecanismos patogénicos

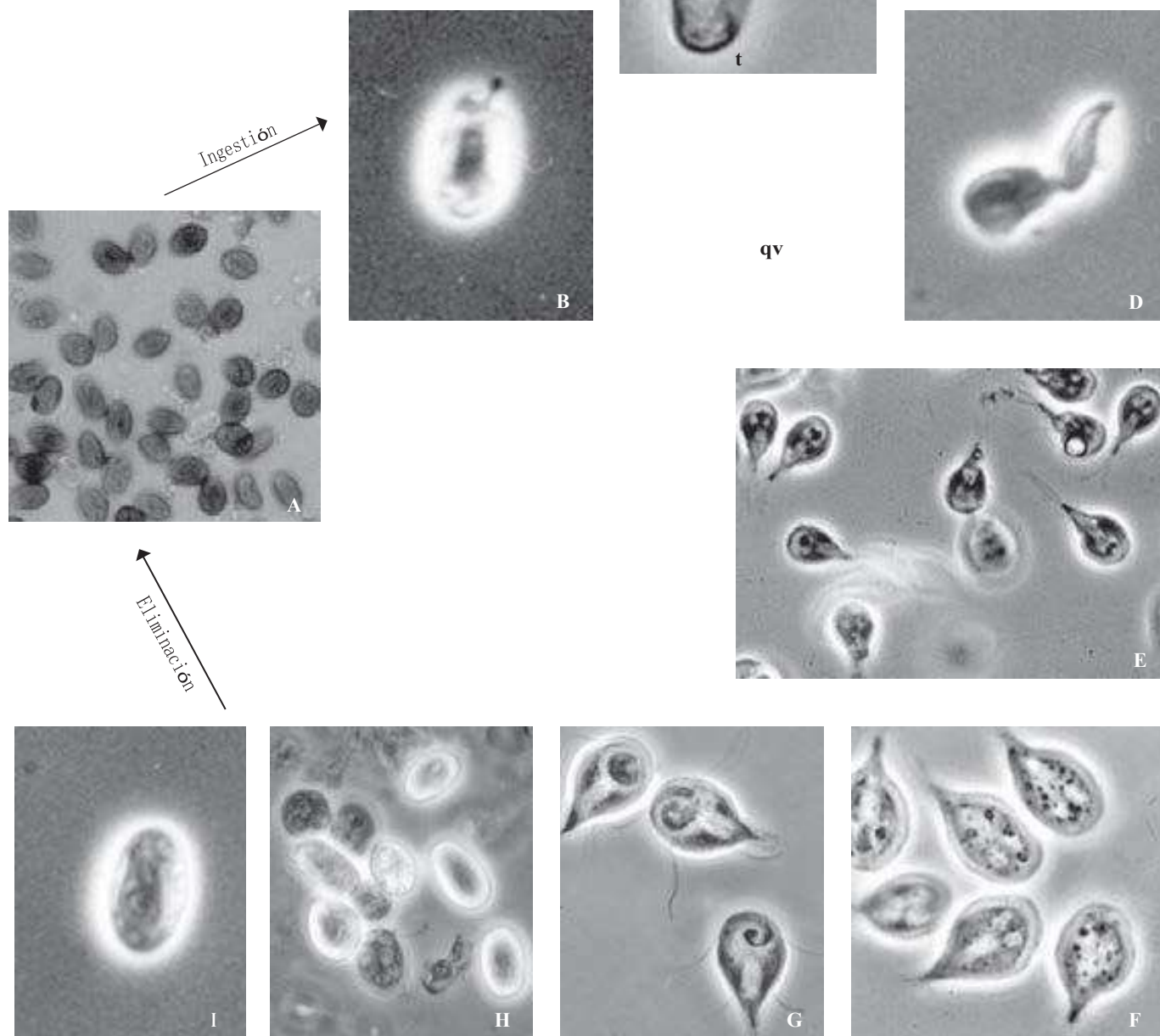
*Giardia* causa daño por diferentes mecanismos, como traumático, enzimático, tóxico, formación de barrera mecánica, competencia con el huésped, ruptura de uniones celulares y apoptosis (Farthing, 1997; Eckmann y Gillin, 2001; Adam, 2001; Buret y col., 2002; Chin y col., 2002).

### Traumático

Los trofozoítos se adhieren a los enterocitos y colonizan el intestino; la adherencia es mediada por factores físicos y bioquímicos. En el primer caso, la adherencia se produce por la presión negativa del disco succionador (como el de una ventosa), generada por la fuerza hidrodinámica secundaria a la actividad constante de los flagelos ventrales; este mecanismo también explica la adherencia de los trofozoítos al plástico y al vidrio, cuando crecen en cultivos *in vitro*.

En la adhesión mediada por mecanismos bioquímicos participan las proteínas contráctiles del disco succionador: giardinas, actina, miosina, tropomiosina y vinculina. Además, las lectinas también están relacionadas con la adherencia. Estudios *in vitro* han demostrado que las lectinas median la adherencia a las células





**Fig. 8-5.** Ciclo biológico. *A*, Quistes en el ambiente. *B*, Quiste activado por pH ácido (estómago) y pH alcalino (duodeno). *C*, Última fase de salida del trofozoíto; quiste vacío (qv) y trofozoíto (t). *D*, Trofozoíto en división. *E*, Inicio de la colonización. *F*, Trofozoítos llenos de vesículas en proceso de enquistamiento. *G*, Reacomodo del disco succionario. *H*, Quistes en formación. *I*, Quiste maduro.

mediante receptores específicos, por lo general carbohidratos localizados en las superficies celulares. La interacción de las lectinas con el epitelio intestinal produce exfoliación, lisis celular, aumento del índice mitótico y aplanamiento de las microvellosidades. Los trofozoítos de *Giardia* poseen una lectina (taglina) de 28 a 30 kDa que se une a un receptor de membrana que contiene residuos

de manosa-6-fosfato que puede inducir alteraciones del epitelio intestinal, como se ha documentado en otras lectinas.

### Enzimático



**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

Algunas enzimas de los trofozoítos, así como sulfatasas, fosfatasa ácida, hidrolasas, cisteinproteinasas y tiolproteinasas, pueden favorecer la adherencia del parásito al epitelio intestinal debido a

que atacan las glicoproteínas de los enterocitos y alteran la integridad de las microvellosidades.

## Tóxico

Aunque todavía no se ha logrado identificar toxina alguna, se ha observado que el medio de cultivo en donde crecieron trofozoítos causa alteraciones en el epitelio intestinal. Este mecanismo explicaría los síntomas que produce *Giardia* y la atrofia de las vellosidades. A finales del siglo pasado se describió el gen de una proteína variable de superficie (CRP136) que contiene secuencias repetitivas que codifican un péptido de 21 a 23 aminoácidos y bajo peso molecular que tienen homología de 57% con sarafotoxina. Esta sarafotoxina se encuentra en el veneno de la víbora *Atractaspis en-*

*ggadensis* y el envenenamiento por la mordedura de esta serpiente ocasiona síntomas semejantes a los observados en la giardiosis.

## Barrera mecánica

Por la gran superficie de absorción de las microvellosidades es difícil pensar que los trofozoítos formen una barrera mecánica que impida la absorción total de los nutrientes; sin embargo, cuando las condiciones de crecimiento de los trofozoítos son óptimas, se multiplican en forma vertiginosa. Por ejemplo, el crecimiento *in vitro* de los aislados INP150593-J10 y PI (Portland I) mostraron una densidad celular de 2.5 y 2.8 millones de trofozoítos por mililitro después de 85 y 60 horas de incubación, respectivamente. En duodeno y yeyuno, la bilis favorece el crecimiento de *Giardia*, por lo que algunas zonas podrían estar cubiertas de trofozoítos.

## Ruptura de uniones celulares

Las proteínas implicadas en las uniones celulares del epitelio intestinal son: *zonula-occludens* (ZO-1), cingulina, ocludina y claudinas. La ZO-1 es una proteína de membrana periférica que interactúa en la unión de la claudina con la F-actina del citoesqueleto. La función de intermediaria de la ZO-1 entre las uniones celulares y el citoesqueleto es muy importante para la regulación de permeabilidad paracelular. Se ha demostrado que los trofozoítos de *Giardia* desorganizan las uniones celulares a nivel de la ZO-1 e incrementan la permeabilidad transepitelial (Buret y col., 2002).

## Apoptosis

Se ha propuesto que la apoptosis puede ser otra causa de aumento de la permeabilidad intestinal. También se ha establecido que la muerte celular por apoptosis contribuye a la resolución de la inflamación. Recientemente se demostró que *Giardia* induce apoptosis en enterocitos dependiente de caspasa-3. Este tipo de muerte celular se ha correlacionado con la ruptura de uniones celulares a nivel de la ZO-1 e incremento de la permeabilidad epitelial; además, el efecto proapoptótico de *Giardia* podría explicar la carencia de infiltrado inflamatorio en tejido intestinal colonizado por este parásito (Chin y col., 2002).

## Competencia con el huésped

Los trofozoítos compiten con el huésped por sales biliares, nucleótidos, aminoácidos y micronutrientes como hierro y zinc, debido a que no los puede sintetizar *de novo*. La disminución de sales biliares en el intestino altera la formación de micelas y se produce malabsorción de las grasas y esteatorrea (eliminación de grasas en la materia fecal). Para la producción de energía, además de la glucosa utiliza aspartato, alanina y arginina. Para *Giardia*, la cisteína es un aminoácido fundamental porque es un componente de las proteínas de superficie variable, en donde forma enlaces disulfuro y es parte de la secuencia conocida como LIM que es responsable de los enlaces coordinados de las metaloproteínas.

Todos estos mecanismos contribuyen al daño epitelial y a la malabsorción. La atrofia de las vellosidades y el recambio acelerado de los enterocitos debido al aumento del índice mitótico generan enterocitos inmaduros con producción enzimática defectuosa o disminuida. Estudios experimentales en animales infectados con *Giardia* mostraron reducción de la actividad de las disacaridasas:

maltasa, isomaltasa, sacarasa, trehalosa, lactasa, isomaltasa y glucoamilasa. Además, se encuentran disminuidas las enzimas producidas en las microvellosidades: glucoamilasa, isomaltasa y ATP-asa basolateral de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . También están atenuadas las enzimas celulares: isocitrato deshidrogenasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; la reducción de la primera provoca menor producción de ATP, la falta de energía en las células da lugar a una disminución de la absorción intestinal de carbohidratos y aminoácidos. Cuando se reduce la concentración de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se altera la biosíntesis de lípidos y otras macromoléculas que son necesarias para la integración de las membranas celulares.

## Manifestaciones clínicas

El período prepatente es de nueve días, el de incubación de 12 a 19 días y el de infección dura algunas semanas a varios meses. Esta parasitosis puede ser asintomática, sintomática en fase aguda o crónica. En la giardiosis aguda puede haber una gran diversidad de signos y síntomas. En una serie de 400 pacientes pediátricos con giardiosis pura, Álvarez-Chacón encontró dolor abdominal (69.3%), diarrea (48.38%), hiporexia (45.89%), meteorismo (32.67%), náusea (21.45%), flatulencia (11.97%), estreñimiento (11.47%), vómito (9.98%), peso bajo (9.48%), palidez de tegumentos (8.48%), borborigmos (4.49%) y talla baja (3.24%). El dolor abdominal es epigástrico y posprandial inmediato; las evacuaciones son explosivas, profusas, acuosas al principio y después esteatorreicas, fétidas, sin sangre ni moco. Debido a que algunas manifestaciones clínicas en esta fase son semejantes a las provocadas por virus (rotavirus), bacterias (*Campylobacter*, *Escherichia coli* toxigénica) y otros parásitos (*Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*), es necesario realizar diagnóstico diferencial y considerar el largo período de incubación, el tiempo prolongado de los síntomas, y la ausencia de fiebre y sangre en heces.

La giardiosis crónica puede durar varios meses y es devastadora en la población infantil, porque el dolor abdominal se exacerba durante la ingestión de los alimentos y los niños dejan de comer, además de que presentan meteorismo, distensión abdominal, flatulencia fétida, malestar general, astenia, adinamia, pérdida de peso, talla baja y déficit cognitivo. Las evacuaciones son blandas, esteatorreicas y fétidas. Puede alternarse con períodos de estreñimiento o evacuaciones de consistencia normal. En esta fase, los pacientes pueden desarrollar malabsorción de vitaminas A y B<sub>12</sub>, micronutrientes como hierro y zinc, proteínas, lípidos y carbohidratos, sobre todo lactosa, sacarosa, maltosa e isomaltosa. Los individuos que cursaron con malabsorción de lactosa pueden mostrar intolerancia a la leche, por lo que se recomienda no ingerir productos lácteos durante los primeros 30 días después del tratamiento. El diagnóstico diferencial se establece con enfermedad celiaca, esprue, enteritis tropical, úlcera duodenal, hernia hiatal, *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Strongyloides stercoralis*.

Hay algunos informes de giardiosis relacionados con urticaria, artritis, arteritis retiniana, iridociclitis, colecistitis y pancreatitis (Wolfe, 1992; Hill, 1993).

## Respuestas del huésped a la infección

En la interacción huésped-parásito, el huésped cuenta con mecanismos inespecíficos y específicos para eliminar al parásito. Por ejemplo, en el duodeno las sales biliares actúan como detergentes e inhiben el crecimiento de los microorganismos. Los ácidos grasos libres (productos de la lipólisis) y las proteinasas (carbopepti-



dasas) dañan las membranas citoplasmáticas de microorganismos invasores. Las células caliciformes productoras de moco protegen la mucosa intestinal de alimentos, virus, bacterias y parásitos. Los enterocitos producen óxido nítrico (NO) a partir de arginina mediante la oxidonitrosintasa (ONS) y lo liberan hacia la luz del intestino; el NO y sus derivados, nitratos y nitritos, son potentes antiparasitarios; además, regulan la integridad de la mucosa y el tono vascular del intestino.

Debido a que *Giardia* estimula la vía alterna del complemento, las IgG<sub>3</sub> e IgM lisan a los trofozoítos en presencia de complemento. La eliminación del parásito se ha correlacionado con la IgA secretora; además, los macrófagos de las placas de Peyer, en presencia de anticuerpos anti *Giardia*, fagocitan grandes cantidades de trofozoítos que mueren por mecanismos oxidativos. Los macrófagos activados por IFN- $\alpha$  fagocitan a los trofozoítos, aunque en este proceso también se dañan los enterocitos (Eckmann y Gillin, 2001; Farthing, 1997).

## Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped

*Giardia* es de los pocos microorganismos que coloniza un ambiente tan hostil como el intestino delgado. Estudios *in vitro* muestran que las sales biliares favorecen su crecimiento. El parásito necesita colesterol para la biogénesis de sus membranas, y se sugiere que emplea sales biliares como acarreadoras de colesterol y fosfolípidos, aunque recientemente se ha documentado que posee material genético para la síntesis de colesterol. En el ambiente intestinal puede haber pocos ácidos grasos libres (lipólisis) debido a que los trofozoítos producen un inhibidor de la lipasa pancreática; además, el parásito se protege de los ácidos grasos libres porque induce el incremento de células caliciformes, pero algunos componentes del moco también pueden dañarlo, como se ha visto en *Entamoeba histolytica* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

Los trofozoítos de *Giardia* evitan el ataque proteolítico mediante dos mecanismos: inhiben a la tripsina y se protegen con sus proteínas variables de superficie (VSP), ricas en cisteína, aminoácido que proporciona gran estabilidad estructural porque forma puentes disulfuro. Además, las VSP se unen al zinc, cuya carencia en el ambiente intestinal inhibe la función de las carboxipeptidasas dependientes de este metal. Los trofozoítos evitan la agresión del NO debido a que consumen la arginina, que es necesaria para la formación de NO mediante la ONS. La tiolproteínasa de *Giardia* hidroliza a las proteínas y rompe las inmunoglobulinas a nivel de la bisagra, lo que facilita la evasión de la reacción inmune del huésped. Otro mecanismo de evasión de la respuesta inmune está mediado por el recambio de las proteínas variables de superficie (Eckmann y Gillin, 2001).

## diagnóstico

Después del minucioso examen clínico y epidemiológico, en el que se considera la diarrea de larga evolución, pérdida de peso, malabsorción, hábitos higiénicos deficientes y fuentes de agua no potable para beber, el desafío en el laboratorio será encontrar quistes, trofozoítos de *Giardia* en las heces, o ambos; trofozoítos en sondeo duodenal o de biopsia del intestino delgado, e indirectamente por coproantígenos y secuencias de ADN específicas de

*Giardia* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [Wolfe, 1992; Hill, 1993; Faubert, 1996; Thompson, 2004].

## Estudios coproparasitológicos

En pacientes con evacuaciones blandas o diarreicas se indica examen directo en fresco y hay mayor probabilidad de encontrar trofozoítos. Los estudios coproparasitológicos (CPS) cualitativos de concentración, como flotación (sulfato de zinc) o sedimentación (formol-éter), se llevan a cabo en pacientes con evacuaciones de consistencia formada o semiformada y es muy posible encontrar quistes. La sensibilidad en los CPS se incrementa cuando se analizan varias muestras de diferentes días: con una muestra la sensibilidad es de 76 a 86%; con dos, de 90%, y con tres hasta de 97.6%. Según estos datos, el número mínimo de estudios CPS para descartar la giardiosis es de tres. Si los resultados son negativos y el cuadro clínico es consistente con esta parasitosis, se deberá solicitar una serie de cinco estudios.

## Sondeo duodenal

Si los estudios coproparasitológicos son negativos se puede realizar sondeo o aspirado duodenal con biopsia. En el primer caso se utiliza una cápsula de gelatina que contiene 90 cm de hilo de nylon y un contrapeso al final. El paciente en ayuno deglute la cápsula con alguna bebida (té) y el extremo del hilo se sujeta en la mejilla con cinta adhesiva; se le indica que camine durante cuatro horas para que la cápsula se desintegre en el estómago, el hilo llegue hasta el duodeno y el contrapeso se expulsará entonces con las heces. El hilo se extrae impregnado con líquido duodenal (color amarillo) y moco. El líquido del hilo se exprime en una caja de Petri, se coloca una alícuota en un portaobjetos y se buscan los trofozoítos mediante microscopía de contraste de fases. Por otro lado, el aspirado duodenal es un método invasivo, ya que se requiere anestesia para la endoscopia, pero la ventaja es que se obtiene más fluido y al mismo tiempo se puede obtener tejido para el estudio histopatológico.

## Estudio inmunológico

El estudio inmunológico tiene la ventaja de que pueden detectarse pequeñas concentraciones de antígenos en heces; la prueba ELISA que reconoce el antígeno GSA-65 tiene sensibilidad de 98% y especificidad de 100%.

## Estudio molecular

Para el diagnóstico molecular basado en la detección del ADN de *Giardia* en materia fecal mediante la PCR, se han usado genes que codifican enzimas, como la glutamato deshidrogenasa (GDH) y la triosa fosfato isomerasa (TPI), proteínas como la giardina y el gen de la pequeña subunidad del ARN ribosómico. La amplificación del gen de la TPI brinda sensibilidad de 94% y la amplificación del gen de la GDH puede detectar los siete ensamblajes descritos hasta el momento.

## tratamiento

El tratamiento debe establecerse en pacientes con giardiasis asintomática o sintomática, debido a que en ambos casos los trofozoí-



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

48 Parasitología médica

tos crean un ambiente adverso para los procesos de absorción, lo que se traduce en diferentes grados de malabsorción y déficit del desarrollo intelectual. Hasta el momento no hay un anti-giardíaco específico y los antiparasitarios utilizados han sido los derivados de la naranja de acridina, nitroimidazoles, nitrofuranos, bencimidazoles y nitrotiazol; todos producen efectos adversos y por su uso indiscriminado están apareciendo cepas resistentes (Gardner y Hill, 2001).

La quinacrina se utilizó como anti-giardíaco desde la década de 1940. Se han propuesto dos mecanismos de acción: 1) se supone que el medicamento se intercala en el ADN de los trofozoitos, con lo que se inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos; 2) se asume que interactúa con los lípidos de las membranas y aumenta su permeabilidad. La dosis en adultos es de 100 mg tres veces al día, durante siete días, y en niños es de 6 mg/kg/día, tres veces al día durante 10 días. La eficacia es de 90 a 95%. Puede causar náusea, vómito y dolor abdominal, y también pigmentación amarilla de piel, esclerótica y orina. La dermatitis exfoliativa y la psicosis tóxica son poco frecuentes. Está contraindicada en niños menores de cinco años.

El metronidazol se utiliza en la giardiasis desde la década de 1970. El mecanismo de acción incluye tres fases: 1) entrada del metronidazol al trofozoito por difusión pasiva; 2) reducción del grupo nitro. El transporte de electrones depende de la piruvato ferredoxina oxidoreductasa (PFOR) y la ferredoxina (Fd). La PFOR cataliza la descarboxilación del piruvato a acetyl-CoA y  $\text{CO}_2$ , y de modo paralelo reduce la Fd. En la vía normal, la Fd es la captadora de electrones. El metronidazol reemplaza a los protones como captadores de electrones y reduce el grupo 5-nitro a su radical nitro tóxico; 3) efecto citotóxico del producto reducido; el radical nitro tóxico interactúa con la doble hélice del ADN y da lugar a la pérdida de estructura y ruptura de las cadenas helicoidales.

La dosis en adultos es de 250 mg tres veces al día por siete días; en niños es de 7.5 mg/kg/día, tres veces al día por cinco o siete días. La eficacia es de 90 a 97%. Los efectos adversos son: náusea, sabor metálico, dolor abdominal, mareo, cefalea y actividad genotóxica. Se contraindica en personas que beben alcohol porque induce el síndrome del acetaldehído (disulfiram). Algunas pruebas sugieren que la resistencia se asocia a disminución de PFOR y Fd; también pueden intervenir los genes MDR (Multi Drug Resistance).

Otro derivado imidazólico es el tinidazol que se tolera mejor que el metronidazol. La dosis en adultos es de 2.0 g y en niños de 50 mg/kg (sin pasar de 2.0 g); en ambos casos se administra en una sola toma y el tratamiento dura dos días. La eficacia es de 95 a 100%. Los mecanismos de acción y de resistencia son semejantes a los descritos para el metronidazol.

La furazolidona se emplea como anti-giardíaco desde la década de 1950. La dosis en adultos es de 400 mg/día, cuatro veces al día por siete o 10 días; en niños es de 8 mg/kg/día, tres veces al día durante 10 días. Su eficacia es de 89 a 92%. Los efectos secundarios son: náusea, vómito, diarrea y malestar general; puede provocar urticaria y coloración oscura de la orina. En individuos con

disminución de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede causar hemólisis intravascular. El fármaco inhibe a la monoaminooxidasa (MAO) y no debe suministrarse cuando se consumen inhibidores de la MAO. Si se ingieren bebidas alcohólicas puede precipitar el efecto disulfiram. Dosis elevadas y prolongadas son mutagénicas en bacterias y carcinógenas en roedores. Se ignora cuál es el mecanismo de acción, pero se sugiere que es mediante la reducción del grupo nitrotóxico de la furazolidona por la NADH oxidasa. El



Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

producto reducido daña varios componentes celulares y al ADN. El mecanismo de resistencia se asocia a un defecto de la absorción del fármaco o al incremento de las enzimas del ciclo tiol que lo destoxifican.

El albendazol se utiliza contra la giardiasis desde 1986, su absorción por vía oral es insuficiente, pero se incrementa con la ingestión de comidas ricas en grasas. La dosis en niños y adultos es de 400 mg/día (una sola toma) durante siete días, y su eficacia es de 97 a 100%. Los efectos adversos son trastornos digestivos, vértigo, urticaria, alopecia y elevación transitoria de las transaminasas. El albendazol actúa sobre las proteínas del citoesqueleto. Cuando el fármaco se une a la tubulina, inhibe la polimerización de la proteína y altera la formación de los microtúbulos, lo que induce la fragmentación del disco suctorio. Además, los benzimidazoles se unen al ADN de *Giardia* y anulan la actividad de la topoisomerasa II.

El uso de mebendazol en la giardiasis se inició a finales del decenio de 1980. La dosis en adultos y niños es de 200 mg, tres veces al día durante cinco días, y la eficacia es del 95 al 100%. Los efectos adversos son náusea y vómito. El mecanismo de acción es semejante al albendazol.

La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro. El primer informe de su uso en México se publicó en 1997. La dosis en niños es de 200 mg dos veces al día, durante tres días, y en adultos es de 500 mg dos veces al día por tres días. La eficacia es de 65 a 72% y con escasos efectos adversos. Se sugiere que el mecanismo de acción es similar al observado con los 5-nitroimidazoles.

## Tratamientos alternativos

Debido a que se están seleccionando cepas resistentes y a que la mayoría de los fármacos producen efectos secundarios, se están investigando otras alternativas. Las plantas son una fuente importante para la búsqueda de principios activos, ya que 25% de los medicamentos utilizados a nivel mundial provienen de éstas. Se ha documentado que orégano, guayaba, muicle, ajo y geranio, entre otras, pueden ser buenos candidatos para la obtención de nuevos fármacos anti-giardiosícos (Ponce-Macotela y col., 1994; Harris y col., 2000; Calzada y col., 2005).

## prevención

La giardiasis en países desarrollados es epidémica y en países en desarrollo es endémica. Para prevenirla es necesario dotar a todas las comunidades de servicios públicos adecuados, como: drenaje, agua potable y pavimento, además de instituir programas educativos nacionales para promover los hábitos de higiene personal (lavarse las manos antes de consumir algún alimento y después de defecar). Es necesario desinfectar todas las frutas y verduras que se consumen sin cocción. Asimismo, debe evitarse el riego de las hortalizas con aguas residuales. El método más seguro y eco-

nómico de obtener agua para beber es la ebullición (debe hervirse por lo menos 10 minutos). La filtración es un método excelente, ya que retiene a los quistes de *Giardia* e incluso a bacterias enteropatógenas. Otras formas de purificar el agua incluyen el uso de compuestos halogenados, como yodo o cloro (Hill, 1993).

## epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que en el mundo hay 280 millones de personas con giardiasis sintomá-





LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Capítulo 8 Giardiosis 49

tica y que en América, Asia y África se infectan 500 000 personas anualmente. En los países desarrollados la prevalencia es de 2 a 5% y en los países en desarrollo está entre 20 y 69%. En México se informó una frecuencia de 7.4 a 68.5% (Tay y col., 1994; Cifuentes y col., 2000). La giardiosis es una parasitosis zoonótica reemergente. El mecanismo de infección es el fecalismo y la transmisión por vía hídrica es la causante de la mayor parte de los casos, toda vez que los cuerpos de agua se contaminan con heces humanas o de animales. En las estancias infantiles la infección sigue la ruta oral-fecal directa; además, los niños que no controlan esfínteres y que se introducen en las piscinas pueden ser diseminadores de quistes. Otras vías importantes son los manipuladores de alimentos y la transmisión sexual en homosexuales. Esta parasitosis afecta de modo preferencial a la población infantil; es común en pacientes hipogammaglobulinémicos y turistas cuando viajan a países endémicos (Hill, 1993).

Los trofozoítos y los quistes de *Giardia* aislados del hombre y otros mamíferos son morfológicamente indistinguibles. Para discriminarlos y poder explicar la epidemiología de esta parasitosis se han utilizado diversas herramientas bioquímicas y moleculares.

En el grupo morfológico *G. intestinalis* se han descrito siete ensamblajes (A-G) mediante amplificación de genes que codifican proteínas variables de superficie (VSP): gen de la glutamato deshidrogenasa (GDH), gen de la triosa fosfato isomerasa (TPI), gen de la pequeña subunidad del ARN ribosómico, polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP) y secuenciación.

Ensamble A con los subtipos A-I y A-II (zoonótico); ensamble B (zoonótico); ensamblajes C y D (en perros); ensamble E (en bovinos, caprinos, ovinos, porcinos); ensamble F que infecta a felinos, y ensamble G encontrado en ratas. Tal vez en el futuro se describan otros ensamblajes con nuevos grupos genéticos. Además, los estudios de genotipificación serán de gran importancia, ya que generarán información objetiva que permitirá entender la dinámica de las poblaciones parasitarias y ayudará a controlar o eliminar a este parásito (Adam, 2001; Ey y col., 1996; Ponce-Macotela y col., 2002).

## Bibliografía

- Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*. Clin Microbiol Rev 2001;14:447-75.
- Boreham PFL, Upcroft JA, Upcroft P. Changing approaches to the study of *Giardia* epidemiology: 1681-2000. Int J Parasitol 1990;20:479-90.
- Buret AG, Mitchell K, Muench DG, Scott KGE. *Giardia lamblia* disrupts tight junctional ZO-1 and increases permeability in non-transformed human small intestinal monolayers: effects of epidermal growth factor. Parasitol 2002;125:11-19.
- Calzada F, Cervantes-Martínez JA, Yépez-Mulia L. *In vitro* antiprotozoal activity from the roots of *Geranium mexicanum* and its constituents on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. J Ethnopharmacol. 2005;98:191-3.
- Chin AC, Teoh DA, Scott KGE, Meddings JB, Macnaughton WK, Buret AG. Strain-dependent induction of enterocyte apoptosis by *Giardia lamblia* disrupts epithelial barrier function in a caspase-3-dependent manner. Infect Immun 2002;70:3673-80.
- Cifuentes E, Gómez M, Blumenthal U, et al. Risk factors for *Giardia intestinalis* infection in agricultural villages practicing wastewater irrigation in Mexico. Am J Trop Med Hyg 2000;62:388-92.
- Eckmann L, Gillin FD. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial mucosal interactions. I. Pathophysiological aspects of enteric infections with the lumen-dwelling protozoan pathogen *Giardia lamblia*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;280:G1-6.
- Ey PL, Bruderer T, Wehrli C, et al. Comparison of genetic groups determined by molecular and immunological analyses of *Giardia* isolated from animals and humans in Switzerland and Australia. Parasitol Res 1996;82:52-60.
- Farthing MJG. The molecular pathogenesis of giardiasis. J Pediatric Gastroenterol Nutr 1997;24:79-88.
- Faubert GM. The immune response to *Giardia*. Parasitology Today. 1996;12:140-5.
- Feely DEA. Simplified method for *in vitro* excystation of *Giardia muris*. J Parasitol 1986;72:474-5.
- Filice FP. Studies on the cytology and life history of a *Giardia* from the laboratory rat. Univ Cal Publ Zool. 1952;57:53-146.
- Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 2001;14:114-28.
- Harris JC, Plummer S, Turner MP, Lloyd D. The microaerophilic flagellate *Giardia intestinalis*: *Allium sativum* (garlic) is an effective anti-giardial. Microbiology. 2000;146:3119-27.
- Hernandez PC, Wasserman M. Do genes from the cholesterol synthesis pathway exist and express in *Giardia intestinalis*? Parasitol Res 98; 194-9.
- Hill DR. Giardiasis. Infect Dis Clin North Am 1993;7:503-25.
- Luján HD, Mowatt MR, Nash TE. The molecular mechanisms of *Giardia* encystation. Parasitology Today 1998;14:446-50.
- Ponce-Macotela M, Martínez-Gordillo MN, Álvarez-Chacón R. Obtención y cultivo de *Giardia* spp. Infectol Méx 1990;10:91-5.
- Ponce-Macotela M, Martínez-Gordillo MN, Bermúdez-Cruz RM, et al. Unusual prevalence of the *Giardia intestinalis* A-II subtype amongst isolates from humans and domestic animals in Mexico. Int J Parasitol 2002;32:1201-2.
- Ponce-Macotela M, Navarro-Alegría I, Martínez-Gordillo MN, Álvarez-Chacón R. Efecto anti-giardiasis *in vitro* de 14 extractos de plantas. Rev Inv Clin. 1994;46:343-7
- Tay J, Ruiz A, Schenone H, y col. Frecuencia de las protozoosis intestinales en la República Mexicana. Bol CGIL Parasitol 1994;49:9-15.
- Thompson RCA. The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. Vet Parasitol. 2004;126:15-35.
- Wolfe MS. Giardiasis, Clin Microbiol Rev 1992;5:93-100.



Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

### Preguntas para reflexionar

1. ¿*Giardia intestinalis* que infecta al ser humano es la misma que parasita a otros mamíferos?
2. ¿Por qué hay portadores asintomáticos?
3. ¿Por qué no se notifican brotes epidémicos en países subdesarrollados?



## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. *Giardia lamblia* y *G. duodenalis*.
2. Dos: trofozoíto y quiste.
3. Por fecalismo, fundamentalmente por vía hídrica, alimentos contaminados y por transmisión directa ano-mano-boca. La fase infectante es el quiste (estructura de resistencia, diseminación y transmisión).
4. Sí, porque los trofozoítos del grupo morfológico *G. intestinalis* se encuentran en una gran variedad de mamíferos, incluido el hombre.
5. En el duodeno y yeyuno hay sales biliares que actúan como detergentes; las proteinasas y los ácidos grasos libres rompen las membranas celulares, y las inmunoglobulinas atacan a los trofozoítos.
6. *Giardia* consume sales biliares, rompe inmunoglobulinas e inhibe las proteinasas y lipasas.
7. a) El aplanamiento de las microvellosidades da lugar a la formación acelerada de enterocitos; éstos, al llegar inmaduros a la superficie, producen enzimas defectuosas que no pueden desdoblar a los carbohidratos; b) los trofozoítos consumen sales biliares e inhiben la lipólisis, por lo que los ácidos grasos no se absorben, y c) las proteínas variables de superficie de los trofozoítos atraen a los metales como el zinc, por lo que se atenúa su absorción.
8. La giardiosis puede dejar secuelas irreversibles en los niños, por ejemplo talla baja, pérdida de peso y déficit intelectual.
9. Porque la eliminación de los quistes en la materia fecal es irregular.
10. Proporcionar servicios públicos adecuados a la población, hervir o filtrar el agua para beber, lavarse las manos antes de consumir alimentos y después de defecar, y evitar el consumo de alimentos en la calle.

# Trichomonosis urogenital, intestinal y bucal

Paz María Salazar Schettino  
Martha Irene Bucio Torres

# 9

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales de los parásitos y ciclos biológicos
  - *Trichomonas tenax*
  - *Trichomonas hominis*
  - *Trichomonas vaginalis*
- Mecanismos patogénicos de *Trichomonas vaginalis* y patología de la trichomonosis urogenital
- Cuadro clínico
- Respuesta del huésped a la infección
- Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. De las tres especies del género *Trichomonas*, ¿cuál es causante de la trichomonosis intestinal?
2. ¿Cuál es el principal mecanismo patogénico de *T. vaginalis*, y que de hecho de éste dependen mecanismos de citotoxicidad e invasividad?
3. ¿Qué muestra biológica se estudia para confirmar el diagnóstico de trichomonosis urogenital?
4. ¿Cuál es el tratamiento antiparasitario en casos de trichomonosis urogenital, y de éstos qué lugar ocupa la elección del metronidazol?
5. ¿Qué alimentos son los más frecuentes para adquirir la trichomonosis intestinal?

## Introducción

Existen tres especies del género *Trichomonas* que en el ser humano causan la trichomonosis: *T. hominis*, *T. tenax* y *T. vaginalis*. En este género, las dos primeras se consideran comensales y sólo *T. vaginalis* es patógena; en realidad, esta última causa la única enfermedad parasitaria de transmisión sexual en el ser humano.

Estas tres especies son parásitas exclusivas del hombre, están diseminadas ampliamente en la naturaleza y son consideradas cosmopolitas. Del género *Trichomonas* sólo se conoce la fase de trofozoito, el cual presenta forma piriforme, cuatro flagelos an-

teriores y un quinto que recorre el cuerpo y forma una membrana ondulante; además, presenta un axostilo proyectado hacia el extremo posterior (Haro, 1995). La reproducción la realiza por fisión binaria longitudinal, primero en el núcleo, después en el complejo cinético y, por último, en el resto de los organelos.

El hábitat de *T. tenax* es la cavidad bucal, el de *T. hominis* el intestino grueso y el de *T. vaginalis* el aparato urogenital. En 1837, Donné descubrió *Trichomonas vaginalis* y creó este género taxonómico. En 1839, Dobell clasificó a *Trichomonas tenax*, y en 1854 Davaine observó por primera vez a *Trichomonas hominis*, aunque fue reconocida hasta 1860 (fig. 9-1).

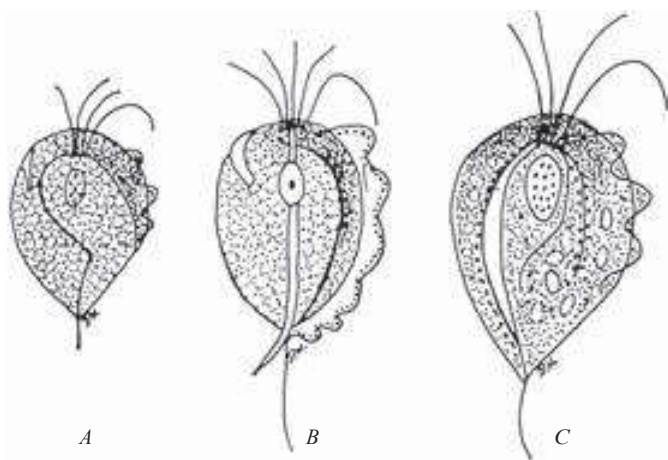


Fig. 9-1. Trofozoítos de: A, *Trichomonas tenax*; B, *T. hominis*, y C, *T. vaginalis*.

## Características generales de los parásitos y ciclos biológicos

### *Trichomonas tenax*

El trofozoíto es de forma oval o piriforme, con diámetro mayor de 5 a 12  $\mu\text{m}$ . Presenta cinco flagelos, de los cuales cuatro son libres y el quinto se localiza sin salir del cuerpo en el borde de la membrana ondulante, con una costra al lado de ésta. El complejo cinético se encuentra en el extremo anterior del parásito, de donde se originan los flagelos; el axostilo recorre el cuerpo del parásito para emerger en forma libre en su parte posterior; posee un núcleo ovoide de tipo vesicular y un citostoma en el lado opuesto de la membrana ondulante (Haro, 1995) (fig. 9-1, A). El mecanismo de transmisión no se conoce bien, pero se presupone que es directo y el ciclo biológico aún no está dilucidado por completo.

Anteriormente se consideraba que este parásito no era patógeno para el hombre, pero entre los años 1942 (cuando Glaubach y Guller diagnosticaron el primer caso de neumonía por *Trichomonas* spp) y 1982 se registraron un total de 31 casos, en los cuales intervino este género, sin determinar la especie como causante de

diferentes cuadros respiratorios definidos, como neumonía, bronquiectasia, absceso pulmonar, bronquitis, empiema y un caso de meningitis. Walton y Bacharach, en 1963, notificaron tres casos de fibrosis pulmonar probablemente secundaria a *T. tenax*, y en 1968, Memik publicó el primer caso comprobado de esta especie en una infección pulmonar crónica (Hersh, 1985). Existen también informes de invasión hacia glándula submaxilar (Duboucher, 1995), nódulo linfático cervical (Duboucher, 2000) y en un absceso subhepático asociado a *T. hominis* (Jakobsen, 1987) (véase la figura 9-2).

### *Trichomonas hominis*

El trofozoíto mide de 7 a 14  $\mu\text{m}$  de diámetro mayor y tiene de tres a cinco flagelos anteriores y otro que se extiende a lo largo de la membrana ondulante para emerger libre en el extremo posterior; el axostilo se localiza en la región posterior, la costa es gruesa a lo largo de la membrana ondulante y en el lado opuesto se observa el citostoma; el núcleo es ovoide con un cariosoma central (Haro, 1995) (fig. 9-1, B).

El período de incubación varía de tres a 30 días. Este parásito es considerado un comensal del intestino grueso que no invade mucosa, aun cuando hay notificaciones de casos de necropsias en las que se ha encontrado en forma tisular; en éstos, la transmisión se lleva a cabo tal vez por fecalismo cuando el trofozoíto en forma “quiescente” se ingiere con alimentos o bebidas que actúan como amortiguadores de pH, como la leche, atoles y papillas, o bien en individuos que sufren estados de hipoclorhidria o aclorhidria transitorios o permanentes.

Álvarez Chacón, en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México, lo refería en lactantes con cuadros diarreicos en quienes no se había comprobado una relación con otros parásitos o bacterias patógenas y que cedieron al tratamiento con metronidazol. De igual modo, Polivoda publicó un caso de trichomonosis pulmonar por esta especie. El diagnóstico en estos casos se establece con facilidad mediante estudio coproparasitoscópico directo en fresco (fig. 9-3).

### *Trichomonas vaginalis*

Esta especie es la más grande de las tres; tiene forma oval o piriforme, con un diámetro mayor de 7 a 20  $\mu\text{m}$ , si bien puede alcanzar



Fig. 9-2. Ciclo biológico de *Trichomonas tenax*.

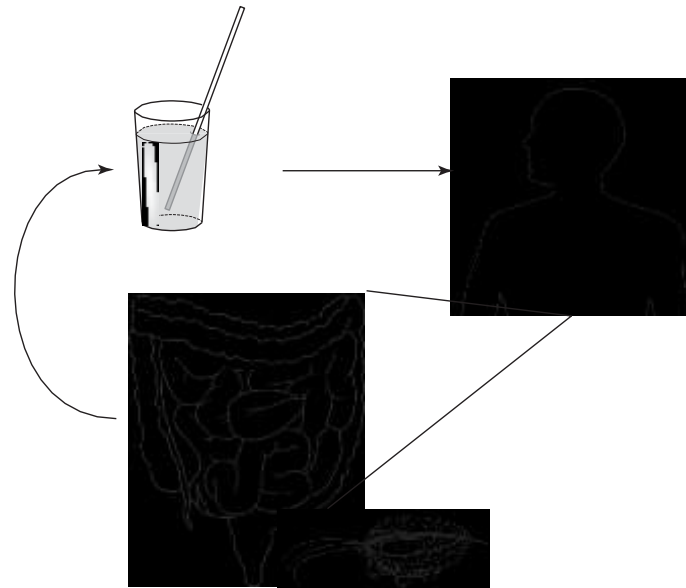


Fig. 9-3. Ciclo biológico de *Trichomonas hominis*.

hasta 30  $\mu\text{m}$ . Buckner y Mike informaron en 1983 un caso en el que se aislaron formas gigantes de exudado vaginal. El trofozoíto muestra cinco flagelos, cuatro anteriores libres y uno recurrente a lo largo de la membrana ondulante sin extremo libre y que ocupa el tercio anterior del cuerpo; el citoesqueleto está compuesto de tubulina y fibras de actina. El núcleo es excéntrico, situado en la parte anterior del cuerpo del parásito, con la cromatina distribuida en forma uniforme y, como en otros eucariotas, envuelto por una membrana nuclear porosa. El axostilo es una estructura delgada, hialina, en forma de sable, que se inicia en el núcleo y atraviesa en forma longitudinal el cuerpo del parásito para terminar en punta en la porción posterior. La costa es una estructura delgada opuesta al axostilo (Haro, 1995) y en ambos existe una gran cantidad de gránulos siderófilos; estos organelos son negativos a la catalasa, lo que indica que carecen de peroxisomas y producen moléculas de hidrógeno (hidrogenosomas) con actividad considerable en el metabolismo parasitario. Los gránulos paracostales y paraaxostilares se hallan dispuestos en tres hileras paralelas y hay además gránulos de glucógeno observables mediante microscopía electrónica de transmisión. Se ha demostrado en este parásito actividad de hidrolasa y tiene unas estructuras similares a los lisosomas (fagosomas). El citostoma de esta especie es pequeño y poco aparente (figs. 9-1, C y 9-4).

El mecanismo de infección más frecuente es la transmisión del trofozoíto en forma directa de persona a persona por contacto sexual; empero, debido a su presencia en menores de edad e incluso recién nacidos, existen referencias que plantean la transmisión por medio de fómites (ropa, agua, toallas e instrumentos de aseo vaginal y exploración ginecológica) o durante el parto. El hábitat en la mujer es la vagina y la uretra, y en el hombre es la pró-

tata, vesículas seminales y uretra, sitios en los que se alimentan principalmente de bacterias, leucocitos y células de descamación. En ocasiones, los macrófagos fagocitan *T. vaginalis* y cuando se relaciona *in vitro* con *Neisseria gonorrhoeae*, se ha comprobado la fagocitosis y pérdida de viabilidad de ésta por el parásito (Francioli, 1983). Se ha comprobado, también *in vitro*, la producción de citotoxinas secretadas por *T. vaginalis* con capacidad de lisar células cultivadas en monocapa (Krieger, 1985).





Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

La acidez normal de la vagina (pH de 4 a 4.5) dificulta el establecimiento del parásito, pero una vez establecido provoca un cambio con tendencia hacia la alcalinidad (pH de 5 a 6) y de ahí su frecuencia en mujeres embarazadas (fig. 9-5).

## Mecanismos patogénicos de *Trichomonas vaginalis* y patología de la trichomonosis urogenital

Este parásito es el más estudiado entre las anomalías consideradas de transmisión sexual de origen no viral. La mayor parte de las cepas presenta baja patogenicidad, razón por la cual un alto

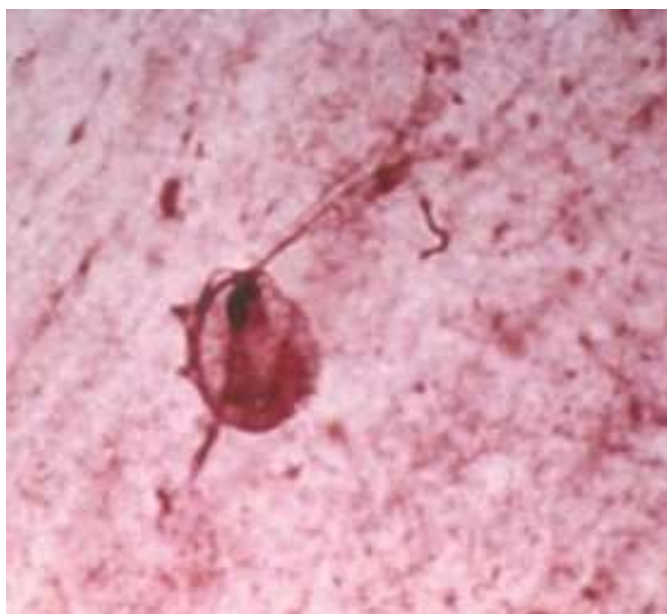


Fig. 9-4. Trofozoíto de *Trichomonas vaginalis* en exudado.





**Fig. 9-5.** Ciclo biológico de *Trichomonas vaginalis*.

porcentaje de individuos infectados permanece asintomático; la aparición de síntomas se debe algunas veces a la asociación con infecciones bacterianas.

Los mecanismos citopatogénicos en el epitelio vaginal se han estudiado desde la década de 1940. La relación parásito-célula-huésped se inicia por un mecanismo de adhesión; el efecto citotóxico del parásito en la célula blanco depende de este contacto; sin embargo, se desconoce si es a partir de este momento cuando se liberan las sustancias citotóxicas. El reconocimiento de las proteínas de la matriz extracelular, como la laminina y las fibronectinas, se correlaciona con invasividad; se identificó y caracterizó una proteinasa de cisteína de 30 kDa (CP30), necesaria para llevar a cabo la adhesión del parásito a la célula blanco en la vagina y el ectocérvix; esta CP30 se encuentra en la superficie del parásito, degrada proteínas del microambiente vaginal, fibronectina, colágena IV y hemoglobina; es inmunogénica y se encuentra en la secreción vaginal; además, existe un mosaico de moléculas proteicas superficiales del parásito (adhesinas) que se unen a receptores de la matriz extracelular de la célula huésped y a carbohidratos; tal mecanismo depende de tiempo, temperatura y pH. Se estudiaron cuatro adhesinas (AP65, 51, 33 y 23) que son las más importantes como ligandos para la célula huésped. Se identificó y caracterizó la proteinasa de cisteína de 65 kDa (CP65) como una de las moléculas que participan en la citotoxicidad del parásito hacia la célula blanco; dicha enzima se localiza en la superficie del parásito, se une a la superficie de las células del epitelio vaginal y se activa en los límites del pH de la vagina y además degrada fibronectina, colágena IV y es inmunogénica en mujeres infectadas. Llama la atención que la CP30 se regula en forma negativa por altas concentraciones de hierro, en tanto que las adhesinas se regulan de modo positivo en las mismas concentraciones. Se ha reconocido y caracterizado como adhesina a otra proteína que se ha referido como de 118 (AP118) y 120 (AP120) kDa que se induce con altas concentraciones de hierro y que es la responsable de la adhesión del parásito con la laminina. Por otro lado, se ha demostrado que las proteinasas de *T. vaginalis* son capaces de degradar la cadena pesada de IgG e IgA secretora; esta degradación se observó al colocar los parásitos lisados o el sobrenadante de aislados que degradaban las Ig en presencia de inhibidores de proteinasas, con lo que se abolía la degradación; esta actividad proteolítica también fue detectada en pacientes con trichomonosis.

Los hidrogenosomas, organelos similares a la mitocondria en los que se lleva a cabo el proceso de oxidación fermentativa, se ha visto que pueden modificarse morfológicamente en ausencia de hierro y por la calasina (presente en el ciclo menstrual), ya que ésta es una proteína que destruye los microfilamentos. En condiciones normales en la vagina, este organelo está envuelto por fibronectina y lo remueve el SLPI (Secretary Leukocyte Protease Inhibitor) secretado en la respuesta inmune del organismo.



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

En el contacto inicial, el parásito sufre una transformación ameboide con producción de pseudópodos acorde con los contornos de las células epiteliales; este hecho revela el efecto epatópático del parásito en el epitelio seguido por la regulación de la síntesis de adhesinas, lo que sugiere la existencia de un sistema de transducción; se ha demostrado que la citotoxicidad ocurre en el contacto de *T. vaginalis* con las células epiteliales de la vagina y que este mecanismo es específico de especie. La adhesión también requiere la presencia de proteinasas de cisteína; estas adhesinas se concentran en la parte opuesta de la membrana ondulante y los microfilamentos del parásito lo hacen en este sitio de unión con el epitelio vaginal.

Se ha identificado una familia de genes que codifican estas cisteinproteinasas con siete secuencias distintas, lo que sugiere la diversidad en la actividad de estas enzimas.

Desde el punto de vista histopatológico, este parásito produce degeneración y destrucción celular en el epitelio vaginal, con lo que se genera una respuesta inflamatoria a expensas sobre todo de polimorfonucleares y escasos eosinófilos; estas alteraciones generan una respuesta vascular importante con la presencia de puntos hemorrágicos y edema de la mucosa, con aparición de placas eritematosas que a la exploración han sido descritas “en fresa”; este edema e infiltrado leucocitario dan lugar a erosión y descamación de las células superficiales, lo que aunado a la sobreinfección bacteriana produce el exudado característico. El parásito provoca la generación de atipias celulares en epitelio vaginal y cuello uterino, consistentes en displasias (Honigberg, 1984), lo cual puede predisponer a carcinoma del cuello uterino. Se ha observado que la trichomonosis es un factor de riesgo para adquirir tanto el virus del herpes simple tipo 2 como el del VIH, origen de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

## Cuadro clínico

El periodo de incubación varía de cinco a 30 días. La infección con frecuencia ocurre en forma asintomática, sobre todo en el sexo masculino; los casos sintomáticos pueden presentarse en forma aguda o crónica en ambos géneros. En ocasiones, después de la aparición de síntomas, éstos pueden desaparecer persistiendo la infección subclínica. El parásito ha sido aislado casi en todas las estructuras del tracto genitourinario. Los signos pueden presentarse al inicio con disuria y leucorrea hialina y espumosa, que al evolucionar se torna lechosa o purulenta y fétida, con expulsión de gases por la vagina debido a la sobreinfección bacteriana; se acompaña además de prurito vulvovaginal intenso y dolor localizado, además de dispareunia, anafrodisia y algunas veces nicturia e insomnio. A la exploración ginecológica se observa edema y eritema de los labios con afección de las glándulas de Skene y de Bartholin; la vagina y el cuello uterino se tornan friables con lesiones edematosas y hemorragias puntiformes descritas como “cuello en fresa”, o bien pueden no existir lesiones aparentes. Los síntomas

se intensifican antes o después de la menstruación.

Cuando hay síntomas en el varón, lo más frecuente es encontrar cuadros de uretritis, prostatitis o epididimitis con escasa secreción transuretral.

En la mujer se han descrito, como complicaciones de esta entidad, la presencia de absceso perinefrítico, y en casos de infección en el embarazo se observó rotura temprana de membranas y productos con bajo peso, y durante el parto, neumonías en recién nacidos. También se ha observado que las pacientes infectadas fácilmente seroconvierten a VIH positivo; en el varón se compro-



bó esterilidad reversible, entidad clínica que a menudo se asocia a otros padecimientos de transmisión sexual, como la infección por *Chlamydia trachomatis* (15 a 28%), *Neisseria gonorrhoeae* (10%) (Swigard, 2003), *Candida* (50%) (Gomez-Barrio, 2002), además de otras virosis, como se señaló previamente.

## Respuesta del huésped a la Infección

La laminina (glucoproteína localizada en la base del epitelio vaginal) promueve la adhesión, diferenciación, forma y motilidad en células normales y se ha observado que tiene propiedades quimio-tácticas.

La mucosa vaginal es pobre en nutrientes para los parásitos y *T. vaginalis* no tiene la capacidad de sintetizar lípidos; por lo tanto, utiliza al eritrocito como fuente de hierro y ácidos grasos. La lisis del eritrocito está mediada al parecer por receptores proteicos ubicados en la superficie de ambas células. La hemólisis, que es un fenómeno dependiente de contacto-temperatura, cuya actividad más elevada ocurre a los 37°C, consiste en tres etapas; la primera es la unión de ambos receptores, la segunda la liberación de una perforina parasitaria (quizá proteinasa de cisteína) con capacidad de formar poros en la membrana del eritrocito, y por último la separación de la célula huésped con la consecuente lisis celular, lo que confirma el hecho de que las proteinasas de superficie son necesarias para el ataque a la célula huésped.

Los mecanismos independientes de contacto más importantes, relacionados también con la patogenia, son el pH, metabolitos ácidos y el llamado factor de ataque celular (CDF). Este último es una glucoproteína extracelular de 200 kDa, lábil al calor y al medio ácido con efecto citopático *in vitro*, cuya actividad se presenta a un pH de 5.0 a 8.5; posee relevancia clínica debido a que el pH durante la trichomonosis se eleva a 5.0. También se ha observado que la protección que en condiciones normales ejerce *Lactobacillus acidophilus* en la vagina no existe en la trichomonosis, por lo que se ha sugerido la fagocitosis bacteriana por el parásito o destrucción por las proteinasas del CDF; el aumento de éste se correlaciona con la gravedad de los síntomas en la vaginitis. La producción del CDF se vincula con la concentración de estrógenos en la vagina, ya que *in vitro* disminuye este factor en presencia de  $\beta$ -estradiol, con lo cual se explicaría la presencia de síntomas durante el embarazo y la menstruación, cuando los niveles estrogénicos se encuentran bajos; esto también explica una atenuación de los síntomas con la aplicación vaginal de estradiol, aun sin erradicar la infección (Petrin, 1998).

## Mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped

En el ser humano se ha observado que las infecciones repetidas con *T. vaginalis* no confieren inmunidad, incluso si en suero y se-

creciones vaginales se identifican anticuerpos y células mediadoras de la respuesta inmunitaria.

Las proteinasas de *T. vaginalis* degradan las inmunoglobulinas IgG e IgA presentes en la vagina, un mecanismo de evasión del parásito. El CDF es inmunogénico, y el suero humano reactivo al parásito y a las inmunoglobulinas bloquea su actividad de ataque. Pese a que la vagina es un medio adverso para los parásitos, *T. vaginalis* puede sobrevivir y reproducirse en virtud de su capacidad para contrarrestar el sistema inmunitario. Uno de los mecanismos





Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

inmunes del huésped es la activación de la vía alterna del complemento con efecto citopático, y se ha encontrado C3 humano fijo a la superficie del parásito; la sangre menstrual es la única fuente de complemento, ya que el moco cervical es deficiente en éste. Por otro lado, el hierro sobre regula la expresión de proteinasas de cisteína; éstas degradan el factor C3 del complemento en la superficie parasitaria, lo que permite contrarrestar la destrucción mediada por el complemento; además, este parásito, como otros, varía de manera fenotípica. Existen otros mecanismos mediante los cuales *T. vaginalis* elude al sistema inmunitario, como son la liberación de proteinasas de cisteína que degradan IgG, IgM e IgA, así como la secreción de antígenos solubles altamente inmunogénicos cuya liberación puede neutralizar anticuerpos o linfocitos T citotóxicos. Asimismo, puede recubrirse con las proteínas plasmáticas del huésped, lo cual impide el reconocimiento del parásito por el sistema inmunitario.

## diagnóstico

El interrogatorio y una buena exploración clínica son muy orientadores en estos casos. El parásito se puede aislar del exudado vaginal y la orina en la mujer, y de los líquidos seminal, prostático y urinario del varón, y tal vez en la secreción transuretral de éste.

El parásito puede permanecer viable por 24 horas en la orina, por lo que el aislamiento en estos casos es sencillo después de centrifugar la muestra.

En este padecimiento se observa el parásito mediante examen directo en fresco y tinción de la secreción. Estas formas se reproducen por fisión binaria longitudinal, sin la desaparición de la membrana nuclear. En medios de cultivo se han encontrado trofozoítos redondos sin flagelo, otros con flagelo y división nuclear, y otros con flagelo y múltiples núcleos.

También puede recurrirse al cultivo (medios de Diamond, Trichosol o Hollander), en donde se obtiene crecimiento en lapso de dos a siete días, o a la detección de anticuerpos específicos en suero mediante las pruebas de inmunofluorescencia o ELISA.

## trataMiento

Debe instituirse de manera simultánea a la pareja, incluso si no existen síntomas. Hasta hace unos años el medicamento de elección era el metronidazol, pero en la actualidad, debido a la toxicidad comprobada de éste, se recomienda el uso de los siguientes antiparasitarios por vía sistémica.

1. Tinidazol: 500 mg cada 12 h durante siete días.
2. Ornidazol: 1 g cada 12 h durante cinco días.
3. Nimorazol: 20 mg/kg/día durante cinco días.
4. Metronidazol: 20 mg/kg/día durante cinco días.

## prevención

Puesto que el contacto sexual es la forma más frecuente de transmitir la infección, el problema más importante es la promiscuidad, por lo que es necesario administrar el tratamiento a todos los compañeros sexuales del paciente; el uso del condón es una buena alternativa para la prevención no sólo de estos casos, sino de todos los padecimientos de transmisión sexual.

En años recientes se logró inducir inmunidad experimental en ratones, lo cual creó expectativas favorables con fines de vacunación. Esto ha llevado a desarrollar la vacuna denominada Solco

Trichovac, preparada a partir de lactobacilos inactivados para inducir la producción de anticuerpos, con lo que *T. vaginalis*, sin el efecto adverso de la flora normal lactobacilar de la vagina, experimenta menor crecimiento. Por infortunio, no se dispone hasta la fecha de resultados clínicos precisos.

## Epidemiología

La trichomonosis se propaga en todas partes, debido a que el ser humano es el único huésped natural del parásito y de ahí su elevada frecuencia. Se calcula una infección anual de 180 millones de personas en el mundo. En los años 2005 y 2006, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de México informó sobre 165 807 y 157 270 casos anuales, respectivamente, en todo el país; el estado de Veracruz registró el mayor número, con 24 880 y 23 771 en esos años, seguido de los estados de México, Puebla y Chiapas, con unos 10 000 casos; los demás estados se encuentran con cifras que fluctúan entre 1067 y 8604 casos, con excepción de Colima con 766, y Baja California Sur con 21.

El porcentaje de infección en mujeres varía de 25 a 60% y sólo se ha comprobado en 4% de los compañeros sexuales (tal vez por dificultades técnicas para el aislamiento en el varón). La Organización Mundial de la Salud estimó en 1975 que la incidencia era mayor que 170 millones de casos; la mayor frecuencia se observa entre los 15 y los 45 años de edad. El niño de una madre infectada puede adquirir la infección en el momento del parto por las vías urinarias o la vagina; la frecuencia en esta forma de transmisión es de 2 a 17%.

Este parásito tiene una resistencia relativamente alta a las condiciones ambientales; el trofozoíto muere a temperaturas superiores a 40°C, pero resiste hasta cinco días a 0°C y durante varias horas entre 17 y 30°C, y hasta 24 horas en la orina.

## Bibliografía

- Álvarez-Sánchez ME, Ávila-González L, Becerril-García C, et al. A novel cysteine proteinase (cp65) of *Trichomonas vaginalis* involved in cytotoxicity. *Microb Path* 2000;28:193-202.
- Arroyo R, Alderete JF. Two *Trichomonas vaginalis* surface proteinases bind to host epithelial cells are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity. *Arch Med Res* 1995;26(3):279.
- Costa SFF, Souza W, Lopes JD. Presence of laminin-binding protein in trichomonas and their role in adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:8042-6.
- Dubouché C, Farto-Bensasson F, Chéron M, et al. Lymph node infection by *Trichomonas tenax*: report of a case with co-infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *Hum Pathol* 2000;31:1317-21.
- Dubouché C, Mogenet M, Périé G. Salivary trichomoniasis. A case report of infestation of a submaxillary gland by *Trichomonas tenax*. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:277-9.
- Engbring JA, O'Brien JL, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* adhesin proteins display molecular mimicry to metabolic enzymes. Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases. New York: Kahane and Ofek Plenum Press, 1996, 25:208-22.
- Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. 2006;49(23): Semana 49.
- Glottlieb SL, Douglas MJ, Foster M, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD). Clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Disease* 2004;190:1059-67.
- Gomez-Barrio A, Nogal-Ruiz JJ, Montero-Pereira D, et al. Biological variability in clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(6):893-6.
- Haro I, Salazar-Schettino PM, Cabrera M. Diagnóstico morfológico de las parasitosis, 2ª ed. México: Méndez Editores, 1995.
- Hersh SM. Pulmonary Trichomoniasis and *Trichomonas tenax*. *J Med Microbiol* 1985;20:1-10.
- Hiemstra I, Van Bel F, Berger HM. Can *Trichomonas vaginalis* cause pneumonia in newborn babies? *Brit Med J* 1984;355-6.
- Jakobsen, EB, Friis-Møller A, Friis J. *Trichomonas* species in a subhepatic abscess. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:296-7.
- Mallinson DJ, Lockwood CB, Coombs HG, North JM. Identification and molecular cloning of four cysteine proteinase genes from the pathogenic protozoan *Trichomonas vaginalis*. *Microbiology* 1994;140:2725-35.
- Mendoza-López MR, Becerril García C, Fattel-Fecenda LV, et al. CP30: a cysteine proteinase involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence. *Infect Immun* 2000;68(9):4907-12.
- Núñez TJ, Carrero Y, Gotera J y cols. Virus del herpes simple tipo 2; influencia en el origen de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66(3):1-15.
- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, et al. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *CMR* 1998;2(2):300-17.
- Polivoda NG, Demchuk ND, Krivonos ZhP. A case of lung disease caused by *Trichomonas intestinalis*. *Vrach Delo* 1987;2:33.
- Swygard H, Peña AC, Hobbs MM, Cohen MS. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Inf* 2004;80:91-95.
- World Health Organization. An overview of selected curable sexually transmitted diseases. *En: Global Program on AIDS. WHO* 1995;175:2-27.

## Preguntas para reflexionar

- ¿Qué factores intervienen para que la infección por *T. vaginalis* sea más aparente en la mujer en comparación con el varón?
- ¿Qué importancia reviste esta parasitosis en cuanto a la presencia de lesiones premalignas y malignas en la mujer?
- De acuerdo con las características actuales de comportamiento sexual, sobre todo en jóvenes, ¿es o puede ser éste un problema sanitario?

## Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

1. *Trichomonas hominis*.
2. Mecanismos de adhesión.
3. Exudado vaginal, y líquidos seminal, prostático, orina en caso de presentarse en secreción transuretral en el hombre.
4. Tinidazol: 500 mg cada 12 h durante siete días; ornidazol: 1 g cada 12 h durante cinco días; nimorazol: 20 mg/kg/día durante cinco días; el último es metronidazol: 20 mg/kg/día durante cinco días.
5. Bebidas que actúan como amortiguadores de pH, como la leche, atoles y papillas.



# Leishmaniosis

Ingeborg Becker - Norma Salaiza  
Magdalena Aguirre - Laila Gutiérrez Kobe  
Joselín Hernández Ruiz

# 10

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped a la infección
- Mecanismos de evasión del parásito a la respuesta inmune del huésped
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la población en riesgo?
2. ¿Cómo se transmite la enfermedad?
3. ¿Cómo se establece el diagnóstico?
4. ¿Cómo se puede prevenir el problema?
5. ¿Por qué se disemina el padecimiento?
6. ¿Cómo se trata la infección?

## Introducción

La leishmaniosis es la infección humana producida por protozoarios flagelados del género *Leishmania*, cuyas manifestaciones pueden ser cutáneas, mucocutáneas o viscerales, según sea la especie. Además del hombre, puede infectar a animales como el perro y los roedores. Es transmitida por el mosquito *Phlebotomus* que se encuentra en zonas tropicales y subtropicales.

## Características generales del parásito

*Leishmania* es un protozoario hemoflagelado intracelular obligatorio que infecta macrófagos y células dendríticas de piel y vísceras del hombre y diversos mamíferos. Existen más de 20 especies del género *Leishmania* que infectan al hombre, las cuales pueden generar tres patrones clínicos que se clasifican como leishmaniosis cutánea, mucocutánea o visceral, según sea la especie infectante.

*Leishmania* pertenece al orden Kinetoplastida y su cinetoplasto contiene  $10^7$  pares de bases de ADN mitocondrial (ADNm) que representan hasta 20% del ADN total del parásito y forman una compleja red de maxicírculos y minicírculos.

El género *Leishmania* se divide en los subgéneros *Leishmania* (*L.*) y *Viannia* (*V.*) de acuerdo con el sitio de desarrollo en el intestino del díptero transmisor. *Leishmania* se localiza en el área suprapilórica (próxima a la probóscide), en tanto que *Viannia* se encuentra en el intestino medio y posterior.

Las especies que causan la leishmaniosis cutánea en el continente europeo pueden ser *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica*; en el continente americano lo hacen especies pertenecientes a dos grandes complejos: *L. (L.) mexicana* y *L. (V.) braziliensis*. Las especies que ocasionan leishmaniosis visceral pertenecen al complejo *L. donovani*: *L. donovani donovani* y *L. donovani infantum* en Europa, y *L. donovani chagasi* en América.

*Leishmania* posee características morfológicas y moleculares diferentes, según sea el huésped. En el intestino del vector invertebrado, el parásito se encuentra en forma de promastigote móvil, mide entre 12 y 20  $\mu\text{m}$ , y contiene un flagelo anteronuclear que se origina en el cuerpo basal situado por delante del cinetoplasto. En el huésped vertebrado, el parásito se transforma en amastigote de localización intracelular, sin flagelos y redondeado con diámetro de 2.5 a 3.5  $\mu\text{m}$  (fig. 10-1). Las moléculas más abundantes de la superficie del parásito son la glucoproteína de 63 kDa (gp63) con actividad de metaloproteasa, y el lipofosfoligucano (LPG), un glucosilfosfolípido fijado a la membrana mediante GPI (glucosilfosfatidil-inositol) modificado, compuesto de una larga cadena de dominios repetitivos de fosfosacáridos. Ambas moléculas sobresalen de la membrana del parásito y participan en procesos de adaptación del parásito a su complejo ciclo de vida en el insecto vector y su huésped mamífero. Las distintas especies de *Leishmania* se distinguen por presentar diferencias en el LPG, de manera específica en las cadenas laterales que se ramifican desde la columna central de fosfosacáridos.

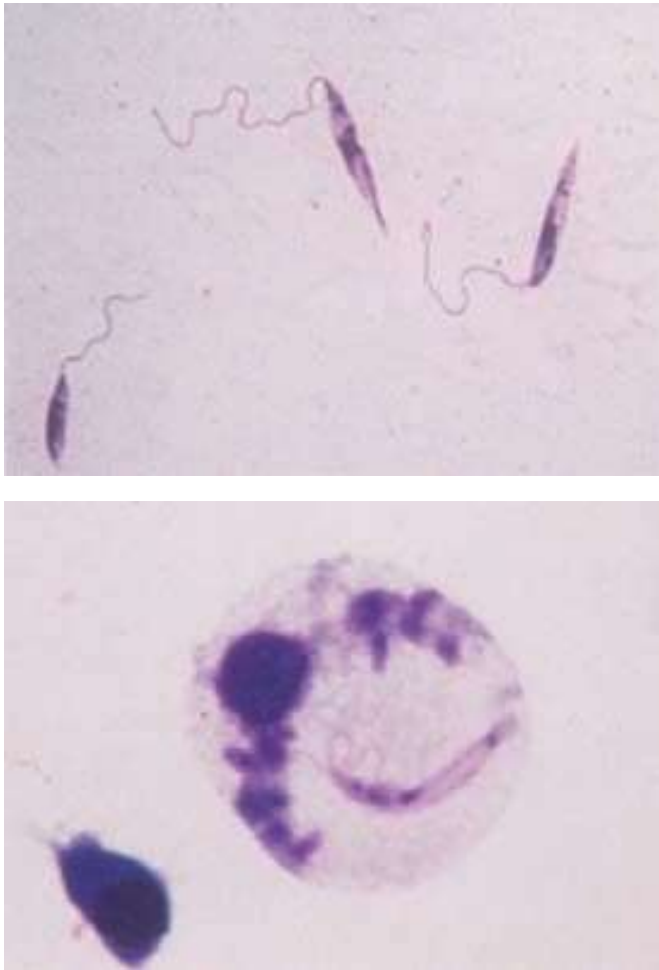


Fig. 10-1. Arriba, *Leishmania* en forma de promastigotes. Abajo, Macrófago infectado con múltiples amastigotes y un promastigote.

## Ciclo biológico

La enfermedad se transmite por la picadura de la hembra hematófaga de moscas de la arena, pequeños dípteros del género *Lutzomyia* en Europa y *Phlebotomus* en América. La hembra necesita sangre para el desarrollo de los huevos y adquiere el parásito al ingerir sangre con células infectadas de huéspedes vertebrados. En el intestino del transmisor, el parásito inicia un proceso de maduración y diferenciación que dura entre cuatro y 25 días, en el cual los amastigotes se transforman en promastigotes procíclicos, que se adhieren al epitelio del intestino medio del mosquito mediante su LPG. El promastigote procíclico se convierte en promastigote metacíclico infectivo y durante esta metaciclogénesis las moléculas de LPG se duplican y sufren cambios en la composición de las cadenas laterales, lo que permite que el parásito se desprenda del epitelio intestinal y migre a la faringe y cavidad bucal del díptero. Al picar de nueva cuenta, el mosquito inocula al promastigote infectivo del huésped vertebrado, en el que los macrófagos de la piel, células de Langerhans o monocitos circulantes lo fagocitan. Una vez dentro de los fagolisosomas de las células fagocíticas, los promastigotes se diferencian de nuevo a amastigotes, los cuales proliferan intensamente por fisión binaria y llevan al rompimiento de la célula. Los amastigotes liberados infectan células vecinas y

el ciclo se cierra cuando un nuevo mosquito pica al huésped vertebrado infectado (fig. 10-2).

## Mecanismos patogénicos

La enfermedad comienza cuando *Leishmania* es inoculada a 0.1 mm dentro de la piel por la picadura del mosquito transmisor. Las células del sistema fagocítico mononuclear (macrófagos, células dendríticas, monocitos), a través de diversos receptores que reconocen principalmente a gp63 y LPG, fagocitan al parásito. Ambas moléculas participan en la activación del sistema de complemento. La manosa presente en el LPG se puede unir a la lectina de unión a mananos (MBL) y a la proteína C reactiva, ambas proteínas de fase aguda del huésped. La unión de LPG a MBL activa el complemento por la vía de las lectinas. La unión de LPG a la proteína C reactiva también activa el complemento mediante la unión de ésta a los componentes de tipo colágena de  $C_{1q}$ , el primer componente de la vía típica del complemento. La activación de ambas vías del complemento asegura un incremento de las opsoninas  $C_{3b}$  y  $C_{3bi}$  en la superficie del parásito, y ello hace posible su fagocitosis por los receptores  $CR_1$  y  $CR_3$ , respectivamente. Además, los parásitos cubiertos con MBL y proteína C reactiva pueden ser fagocitados por el macrófago mediante su receptor para  $C_{1q}$ . El receptor  $CR_3$  también puede reconocer directamente al LPG y posibilitar la fagocitosis. La metaloproteasa gp63 favorece también la opsonización y fagocitosis del parásito mediante su capacidad de degradar  $C_{3b}$  a  $C_{3bi}$ , lo que asegura la participación de una amplia gama de receptores fagocíticos, incluidos  $CR_3$  y  $CR_4$ . Asimismo, la molécula gp63 contiene una secuencia Ser-Arg-Tir-Asp que semeja a la fibronectina, y por lo tanto el receptor de fibronectina del macrófago la reconoce. Otros dos receptores del macrófago que intervienen en la fagocitosis de *Leishmania* son el receptor de manosa-fucosa (que reconoce a la manosa presente en LPG) y el receptor Fc de inmunoglobulinas. La unión a múltiples receptores le permite al parásito una fagocitosis rápida y lo protege de los mecanismos líticos del complejo de ataque a la membrana del complemento. Dentro de su célula huésped, el parásito también utiliza LPG y gp63 para inhibir los mecanismos leishmanicidas del macrófago.

## Manifestaciones clínicas

Según se ha mencionado, dependiendo de la especie de *Leishmania* se puede producir una infección cutánea, mucocutánea o visceral. La leishmaniosis cutánea es la forma más frecuente del padecimiento. Puede presentarse en dos formas clínicas con pronóstico y características inmunológicas opuestas: la leishmaniosis cutánea localizada (LCL) y la leishmaniosis cutánea difusa (LCD). La LCL se distingue por la presencia de úlceras únicas o múltiples, redondeadas, de bordes indurados, fondo limpio e indoloro que aparecen 15 a 20 días después de la picadura del vector infectado (fig. 10-3). Algunas veces los pacientes con LCL curan de manera espontánea en un lapso de seis meses a dos años, excepto cuando la lesión ocurre en la oreja, donde es crónica y mutilante.

En el polo opuesto se encuentra la LCD, que se caracteriza por falta de respuesta inmune celular hacia antígenos de *Leishmania*, lo que permite la diseminación del parásito por el líquido tisular, la linfa o la vía sanguínea con desarrollo de lesiones nodulares en toda la piel, salvo en el cuero cabelludo (fig. 10-4). En el continente europeo, sobre todo en el este de África, ambas

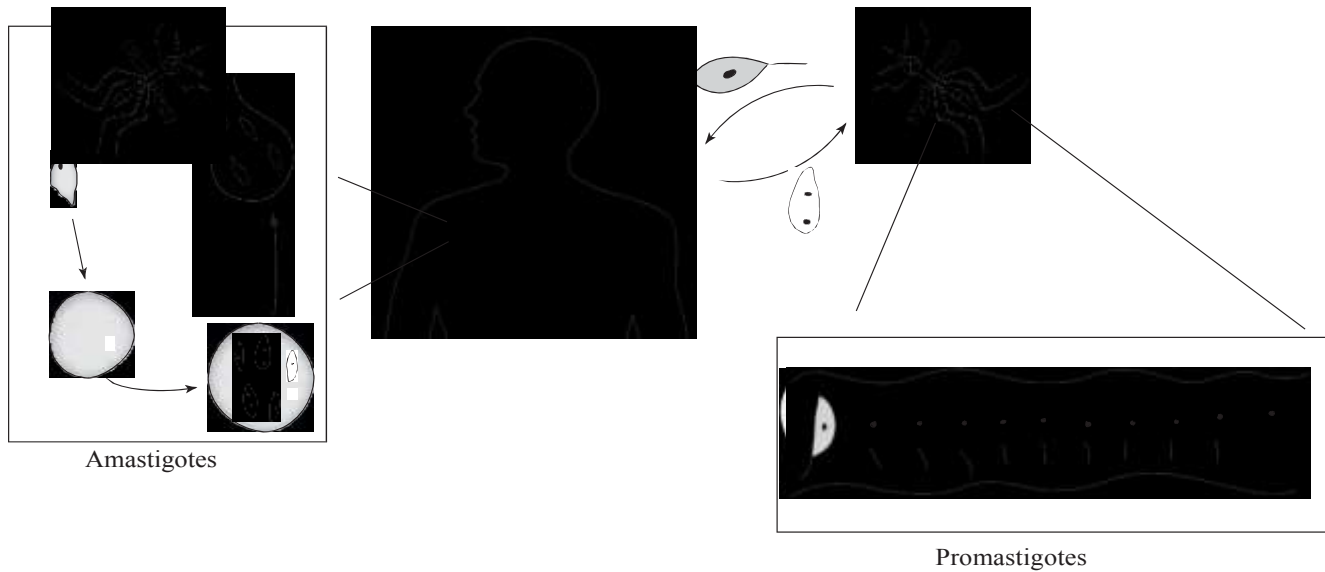


Fig. 10-2. Ciclo biológico de *Leishmania mexicana*.

formas, LCL y LCD, las produce *L. aethiopica*. En el continente americano hay tres especies del complejo *L. mexicana* que pueden causar ambas formas clínicas: *Leishmania (L.) mexicana*, *L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) pifanoi*.

La leishmaniosis mucocutánea (LMC) o espundia cursa con invasión y destrucción de la mucosa nasofaríngea y puede ser muy

desfigurante. Las especies causantes de esta forma clínica pertenecen al complejo *L. braziliensis*: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) peruviana*. Esta forma clínica se desarrolla después que desaparecen las lesiones cutáneas y en ocasiones puede presentarse hasta 20 años después. Las lesiones se caracterizan por tener escasos parásitos y los daños son secun-



Fig. 10-3. "Úlcera del chichlero" con lesiones características de leishmaniosis cutánea localizada. En estas anomalías, el macrófago contiene muy escasos amastigotes de *Leishmania*.





**Fig. 10-4.** Lesiones nodulares en un paciente con leishmaniosis cutánea difusa. El macrófago de estos defectos contiene abundantes amastigotes de *Leishmania*.

darios a la reacción inflamatoria que ocurre en las mucosas nasal, bucal y faríngea, y llevan a la degeneración del tabique nasal. Los tratamientos son muy prolongados y los pacientes casi siempre sufren el rechazo de su comunidad debido a las destrucciones mutilantes que les confiere un aspecto de leprosos.

La leishmaniosis visceral (LV) cursa con hepatoesplenomegalia, fiebre intermitente, pérdida de peso, anemia y caquexia. En la India, la enfermedad se conoce como kala-azar o enfermedad negra en virtud de la hiperpigmentación observada en pacientes de esta región. La LV es letal en 100% de los casos si no recibe tratamiento, y aun con éste la mortalidad puede llegar a 15%. En la región del Mediterráneo, la LV ha surgido como un problema de salud pública, sobre todo en individuos inmunosuprimidos como los pacientes con VIH. En esta región, los perros forman parte importante del reservorio natural. Después de la recuperación de la leishmaniosis visceral, es posible observar la leishmaniosis cutánea posterior a kala-azar, que cursa con nódulos cutáneos que contienen abundantes macrófagos infectados, los cuales pueden curarse con terapia muy prolongada. Los parásitos se encuentran masivamente en macrófagos hepáticos (células de Kupffer), esplénicos y médula ósea. La fiebre es consecuencia de la liberación de TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) por los macrófagos infectados que se manifiesta sobre el centro termorregulador del hipotálamo.

Además, el TNF- $\alpha$  induce caquexia y desgaste de tejido graso y muscular en estos sujetos. Las manifestaciones clínicas resultan de una combinación de factores del parásito y factores genéticos del huésped.

### Respuesta del huésped a la infección

La eliminación eficaz de *Leishmania* intracelular exige la participación de células y citocinas de las respuestas inmunes innata y adquirida. Macrófagos y células dendríticas de la piel (células de Langerhans) son las primeras células de la respuesta inmune innata que entran en contacto con *Leishmania*. Estas células fagocitan al parásito mediante receptores que reconocen estructuras moleculares relacionadas con organismos patogénicos, y en *Leishmania* una de estas moléculas es el LPG. Los receptores que participan durante esta fase incluyen los receptores fagocíticos mencionados con anterioridad y además receptores de tipo TLR2 (toll-like receptor-2) que reconocen LPG y activan genes de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-1) y moléculas coestimuladoras (B-7 y CD40), necesarias para la activación de linfocitos T CD4 o CD8. La producción temprana de IL-12 por macrófagos y células dendríticas activa a su vez a células asesinas naturales (NK), otro tipo de célula de la respuesta inmune innata que interviene en el control de la leishmaniosis mediante su producción de IFN-

$\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Estas dos citocinas son cruciales para el control de la leishmaniosis, ya que activan mecanismos leishmanicidas en el macrófago. Provocan la transcripción del gen de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), lo cual activa la producción de óxido nítrico (NO) que es sumamente tóxico para *Leishmania*. Además activan a otros mecanismos leishmanicidas, como son el estallido oxidativo con activación de la NADPH oxidasa, la cual da lugar a la generación de intermediarios de oxígeno reactivos (peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radicales hidroxilo) que reaccionan con los fosfolípidos de la membrana del parásito. Otro mecanismo tóxico es la acidificación del fagolisosoma que desnaturaliza proteínas y las hace susceptibles a las hidrolasas ácidas. Todos estos mecanismos efectores del macrófago necesitan ser amplificados para poder eliminar a *Leishmania*, ya que el parásito desarrolla potentes estrategias para sobrevivir dentro del fagolisosoma. La amplificación de los mecanismos leishmanicidas se logra con la activación del macrófago por las citocinas IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , que son producidas por las células NK durante la fase innata de la respuesta inmune, y en etapas posteriores de la infección estas citocinas son producidas por linfocitos T CD4 y CD8 de la respuesta inmune adaptativa. En resumen, el macrófago desempeña una triple función en esta parasitosis: es célula huésped, célula presentadora de antígenos y célula efectora. Sin embargo, el macrófago requiere ser activado para poder ejecutar sus funciones efectoras de manera eficaz.

A diferencia del macrófago, la célula dendrítica no puede eliminar eficientemente a *Leishmania* y se considera que esta célula favorece la persistencia del parásito y posibilita una infección latente que reaparece con la inmunosupresión del huésped (puede presentarse como infección oportunista en pacientes con sida). Sin embargo, la célula dendrítica también desempeña un papel central en la protección debido a que es una potente célula presentadora de antígenos y activadora de la respuesta inmune adaptativa mediante su producción de IL-12.

Aunque la respuesta inmune innata representa la primera línea de defensa en la leishmaniosis, la respuesta inmune adaptativa es la que determina la evolución del padecimiento, principalmente mediado por los linfocitos T CD4. La expansión de clones CD4 T<sub>H</sub>1 lleva a la protección, en tanto que la expansión de T<sub>H</sub>2 conduce a la exacerbación de la enfermedad. La producción temprana de IL-12 por células de la respuesta innata favorece la diferenciación de linfocitos T CD4 hacia células T<sub>H</sub>1, con la subsecuente producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Por otro lado, IL-4 regula la diferenciación de los linfocitos CD4 hacia T<sub>H</sub>2 con producción de IL-10 y TGF- $\beta$ , los cuales inhiben la producción de NO, IL-12, IFN- $\gamma$  y disminuye la expresión del receptor para IL-12, lo cual incrementa la susceptibilidad a *Leishmania*.

Además de la participación de linfocitos T CD4, se reconoce que los linfocitos T CD8 también participan activamente en el control de la infección. En ratones se demostró su participación tanto en la infección primaria como en la reinfección, y en humanos se ha observado una correlación inversa entre el número de linfocitos T CD8 y el número de parásitos en la lesión. Se piensa que estos linfocitos secretan IFN- $\gamma$  y de esta manera ayudan a activar a los macrófagos. Sin embargo, se sabe que la cantidad de IFN- $\gamma$  que secreta un linfocito T CD8 es mucho menor a la de un linfocito T CD4, por lo tanto es plausible pensar que no es el único mecanismo de participación. Evidencias recientes resaltan la necesidad de mecanismos citotóxicos en la respuesta a patógenos intracelulares que inhiben a su célula huésped.

La leishmaniosis cutánea localizada se caracteriza por una buena respuesta inmune celular con características de una res-

puesta tipo T<sub>H</sub>1, en tanto que la leishmaniosis visceral y la cutánea difusa se caracterizan por una respuesta tipo T<sub>H</sub>2 que cursa con anergia de la reacción inmunitaria celular concomitante con una exacerbada producción de anticuerpos que lleva a la hipergammaglobulinemia policlonal. Estos anticuerpos no son protectores, sino por lo contrario, su unión al parásito favorece la fagocitosis de éste.

En resumen, la evolución del padecimiento depende de las características de citocinas producidas por células de la respuesta inmune innata y por los subtipos de linfocitos T CD4 o CD8. Aunque se conoce poco sobre los factores responsables de inducir una respuesta tipo T<sub>H</sub>1 o T<sub>H</sub>2, en modelos murinos se ha encontrado que genes del locus *Ity/Lsh/Bcg* están vinculados con la susceptibilidad a desarrollar una leishmaniosis progresiva. Estos genes codifican proteínas NRAMP (natural resistance associated macrophage proteins, *proteínas de macrófago asociadas a resistencia natural*) y se ha observado que mutaciones en un solo nucleótido de este gen pueden elevar la susceptibilidad a *Leishmania*. Sin embargo, en el humano no se han encontrado genes asociados a la susceptibilidad o resistencia a desarrollar leishmaniosis.

## Mecanismos de evasión del parásito a la respuesta inmune del huésped

*Leishmania* debe sobrevivir dentro del sistema digestivo del intestino medio del transmisor y para ello debe protegerse de las enzimas hidrolíticas del intestino del vector. Esto lo logra mediante moléculas de superficie, como son LPG y gp63. Una vez inoculado en su huésped mamífero, el parásito resiste la destrucción por complemento en el torrente sanguíneo mediante cambios estructurales en su LPG ocurridos durante su diferenciación a promastigote metacíclico. Estos cambios generan la formación de un espeso glucocáliz, el cual es impenetrable para el complejo de ataque de membrana C<sub>5b-9</sub>. Posteriormente, el parásito utiliza el sistema de complemento como mecanismo para lograr su ingreso rápido a una célula huésped. La amplia osonización inducida sobre la membrana del promastigote favorece su rápida fagocitosis y asegura su supervivencia debido a que ambos receptores CR1 y CR3 no inducen el estallido oxidativo. La saliva del transmisor también favorece la supervivencia del promastigote metacíclico, ya que contiene un péptido denominado maxadilán, capaz de suprimir la producción de TNF- $\alpha$  y NO en el macrófago.

Después de la fagocitosis, el promastigote se alberga en un fagosoma llamado vacuola parasitófora que se fusiona con el lisosoma formando el fagolisosoma. Durante el período de transformación a amastigote, el LPG protege al promastigote de la degradación hidrolítica a través de los dominios repetitivos de fosfosacáridos que pueden inhibir la fusión fagosoma-lisosoma. En este ambiente inhóspito, rico en hidrolasas y pH ácido, el parásito logra sobrevivir mediante su transformación de promastigote a amastigote con disminución de su LPG y expresión de otros glucoconjugados. Esta molécula también protege al amastigote de la degradación debido a su naturaleza aniónica y sus uniones características de galactosa- $\beta$ , 4-manosa, que forman una barrera protectora contra los metabolitos tóxicos de oxígeno generados durante el estallido oxidativo. La LPG también interfiere con muchas funciones celulares mediante la inhibición de la proteína cinasa-C (PKC) debido a su capacidad de unir el calcio. De esta manera, *Leishmania* bloquea con eficacia la generación del estallido oxidativo entre otros mecanismos del macrófago.



Otro mecanismo de evasión que presenta *Leishmania* es la alteración en la fosforilación-desfosforilación de proteínas, que se lleva a cabo por cinasas y fosfatasas, lo cual interfiere con las vías de señalización de la célula huésped. Esto da lugar a inhibición de la expresión de MHC II y moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y CD40, así como a alteraciones en la producción de citocinas. Inhibe principalmente la producción de IL-12 y TNF- $\alpha$ , y estimula la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  en el macrófago, lo cual disminuye la expresión de iNOS y la consiguiente producción de NO limitando la capacidad leishmanicida del macrófago. Estas alteraciones interfieren con la presentación eficaz de antígenos y la activación de la respuesta inmune adaptativa. En resumen, mediante diversos mecanismos *Leishmania* inhibe aproximadamente 40% de los genes del macrófago limitando su función como célula efectora y presentadora de antígenos.

## diagnóstico

El diagnóstico clínico determinado por la presencia de lesiones debe ser confirmado con las siguientes pruebas que demuestren la presencia del parásito de manera directa o indirecta.

1. *La intradermorreacción de Montenegro o prueba de leishmanina.*  
Es una prueba de hipersensibilidad celular tardía a antígenos de *Leishmania*, en la cual se inyecta 0.1 ml de una suspensión de promastigotes fijados en fenol ( $10 \times 10^6$ /ml) y se evalúa el eritema después de 48 a 72 h; se considera positivo desde 5 mm o mayor, lo cual puede ser indicativo de que existió un contacto previo o que el sujeto está infectado y cursa con una buena respuesta inmune celular. El resultado negativo indica ausencia de contacto con el parásito o que el paciente cursa con un cuadro clínico de leishmaniosis anérgica, característico de la LV y la LCD. Por esta razón, la intradermorreacción de Montenegro sólo debe solicitarse como complemento de otros métodos diagnósticos. Sin embargo, esta prueba es una excelente herramienta para realizar estudios epidemiológicos y evaluar la respuesta al tratamiento, ya que los pacientes con LV sufren transformación hacia una reacción positiva después de terapéutica exitosa.
2. *Observación microscópica del parásito.* Se realiza en improntas tomadas de las lesiones ulceradas, fijadas en alcohol absoluto y teñidas con Giemsa.
3. *Cultivo in vitro.* Se obtiene un aspirado de la lesión y se cultiva en medios NNN o RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino a una temperatura entre 22 y 28°C durante cuatro semanas, con observaciones semanales para identificar la presencia de promastigotes.
4. *Xenodiagnóstico.* Consiste en la inoculación del aspirado de la lesión en animales susceptibles (hámster dorado, ratón BALB/c) y permite recuperar e identificar el parásito. El desarrollo de la lesión puede tardar varios meses.
5. *Pruebas serológicas.* Hacen posible la detección de anticuerpos específicos contra *Leishmania*:
  - a) **Prueba ELISA** es un método cuantitativo que permite determinar el nivel y el isotipo de anticuerpos presentes. Los pacientes con LCD y LV cursan con hipergammaglobulinemia con títulos elevados de IgG e IgM.
  - b) La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es un método semi-cuantitativo que establece la presencia de anticuerpos anti *Leishmania*.
  - c) La inmunoelectrotransferencia (Western blot) identifica de modo adicional antígenos específicos.

d) La inmunohistoquímica con anticuerpos anti *Leishmania* permite identificar el parásito dentro de las células.

6. *Pruebas moleculares.* Se basan en la detección del ADN del parásito en tejidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el uso de oligonucleótidos específicos del género y especie de *Leishmania*. Esta técnica es útil cuando hay escasos parásitos en las lesiones y además determina un diagnóstico específico de la especie.

El diagnóstico de LV se confirma mediante biopsia esplénica o punción de médula ósea. Ambos procedimientos son traumáticos y requieren un centro hospitalario.

El diagnóstico diferencial de la leishmaniosis cutánea debe descartar padecimientos como lepra, esporotricosis, paracoccidiodomicosis, tuberculosis y cáncer (carcinoma basocelular). En el caso de la leishmaniosis visceral, las enfermedades que deben descartarse son: histoplasmosis, enfermedad de Chagas, paludismo, brucelosis, mononucleosis infecciosa, tuberculosis y fiebre tifoidea atípica.

## tratamiento

El tratamiento de la leishmaniosis es problemático debido a que los medicamentos disponibles exigen administración parenteral repetida, no son efectivos en todos los casos y la mayoría presenta efectos tóxicos secundarios. Los antimoniales pentavalentes, como el antimonio de meglumina y el estibogluconato de antimonio y sodio, se desarrollaron a principios de 1950 y todavía son los fármacos de elección para todas las formas clínicas. Ambos medicamentos se utilizan por vía intramuscular en dosis de 20 mg de antimonio por kilogramo de peso por día durante 20 días (según la recomendación de la OMS), ya que se absorbe mal y es irritante al tracto gastrointestinal. El tratamiento puede repetirse a intervalos de 15 días hasta tres veces. La dosis es aplicable tanto a niños como adultos, ponderada con relación al peso. La aplicación de antimonio de meglumina en forma intralesional, aunada a la aplicación parenteral, ha ofrecido buenos resultados en México. Se recomienda la combinación de una dieta rica en proteínas, así como la vigilancia del paciente mediante electrocardiograma y realización de pruebas de funcionamiento renal y hepático, dada su toxicidad. Sin embargo, el costo elevado, los efectos tóxicos secundarios y el surgimiento de formas resistentes al fármaco han llevado a la búsqueda persistente de nuevos agentes. Los fármacos empleados en los casos de resistencia al antimonio de meglumina son anfotericina B y pentamidina. Esta última por vía intramuscular en dosis de 3 a 4 mg/kg tres veces por semana durante cinco a 25 semanas hasta que desaparezca la lesión, y en caso de leishmaniosis visceral hasta que no haya parásitos en pulpa esplénica. Puede ocasionar aborto, por lo que no se recomienda en el embarazo. Estudios realizados en la India y Brasil han revelado que la miltefosina (hexadecil-fosfocolina) por vía oral parece una excelente alternativa. Debido a la susceptibilidad del parásito al calor, se ha logrado éxito terapéutico con diversas formas de termoterapia aplicada sobre la lesión.

## prevención

La transmisión puede ocurrir dentro de la casa o en los alrededores, o bien en la selva; además, los reservorios pueden ser otros individuos infectados o animales mamíferos domésticos o salvajes. El mosquito de la arena es más activo durante el crepúsculo



y la noche, y tiene un radio de vuelo de seis a 10 metros. Es posible lograr un control de transmisión doméstica mediante el uso de mosquiteros y fumigación en los horarios de mayor actividad de los vectores, en especial en áreas endémicas. Se ha desarrollado la primera generación de vacunas que consiste en un lisado de *Leishmania* combinado con una baja concentración de BCG (bacilo de Calmette-Guerin) como coadyuvante. Esta vacuna está bajo evaluación en varias partes del mundo. Además, se han desarrollado vacunas basadas en moléculas recombinantes y ADN de *Leishmania*, y en la transfección de otros organismos acarreadores.

## epidemiología

Se estima que más de 12 millones de personas están infectadas en todo el mundo, con un incremento anual de dos millones. La enfermedad es endémica en regiones tropicales y subtropicales y la forma cutánea es la más común (50 a 75%). En el sur de Europa y en África, la leishmaniosis se ha convertido en una infección oportunista en pacientes inmunosuprimidos con VIH, ya que 70% de los individuos con leishmaniosis visceral también padece sida.

La notificación sólo es obligatoria en 32 de los 88 países afectados, por lo cual se estima que el número de personas infectadas es aún mayor. Se han registrado epidemias de leishmaniosis visceral de enormes proporciones, como la de Sudán de 1990, en la cual se publicó un alto índice de mortalidad superior a 100 000 personas. El 90% de los pacientes infectados con leishmaniosis visceral se encuentra en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán. De los sujetos con el padecimiento cutáneo, 90% se halla en Afganistán, Brasil, Irán, Perú, Sudán y Siria, en tanto que 90% de los pacientes con la forma mucocutánea se localiza en Bolivia, Brasil y Perú.

Recientemente se informó de una epidemia mayor de leishmaniosis cutánea en Kabul, Afganistán, en la cual se estimó que hay más de 200 000 personas infectadas.

En México, la enfermedad se conoce como "úlceras de los chicheros", ya que tradicionalmente afectaba a hombres que laboraban en regiones selváticas en las cosechas de chicle. Sin embargo, se ha observado una modificación en la población en riesgo por la migración de grupos hacia regiones deforestadas, con lo cual el mosquito habita ahora el entorno domiciliario. En Tabasco, uno de los estados más afectados del país, las regiones endémicas muestran una relación con el cultivo del cacao. El desecho de cáscaras de cacao, ricas en nutrientes orgánicos, favorece el desarrollo de larvas de *Lutzomyia*. En estas regiones, las viviendas se encuentran rodeadas de cacaotales, lo cual expone a todos los integrantes de la familia y los animales domésticos. En México,

la legislación no considera la enfermedad como un trastorno de notificación obligatoria, por lo cual el registro nacional es una subestimación. Se cree que cada año se presentan 400 nuevos casos de leishmaniosis cutánea y *Leishmania (L.) mexicana* aparece como el agente etiológico. También se han registrado casos de leishmaniosis visceral, sobre todo en niños de uno a cuatro años con predominio en el sexo masculino (2:1), infectados por *Leishmania donovani chagasi*.

## Bibliografía

- Brittingham A, Mosser DM. Exploitation of the complement system by *Leishmania* promastigotes. *Parasitol Today*, 1996;12:444-47.
- Carrera L, Gazzinelli RT, Badolato R, et al. *Leishmania* promastigotes selectively inhibits interleukin-12 induction in bone marrow-derived macrophages from susceptible and resistant mice. *J Exp Med*, 1996;183:515-26.
- Cunningham AC. Adaptive mechanisms in infection by *Leishmania*. *Exp Mol Pathol*, 2002;72:132-141.
- Desjardins M, Descoteaux A. Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the *Leishmania* lipophosphoglycan. *J Exp Med*, 1997;185:2061-68.
- Olivier M, Gregory D, Forget G. Subversion mechanisms by *Leishmania* parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clin Microbiol Rev*, 2005;18:293-305.
- Programme for the surveillance and control of leishmaniosis. World Health Report WHO/TDR, 2002.
- Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania* major in mice. *Nat Rev*, 2002;2:845-858.
- Stafford JL, Neumann NF, Belosevic M. Macrophage-mediated innate host defense against protozoan parasites. *Crit Rev Microbiol*, 2002;28:187-248.
- Tropical Disease Research, Progress 1995-1996, Thirteenth Programme Report, UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), Geneva, 1997.
- Velasco-Castrejón O, Guzmán Bracho C, Rivas-Sánchez B, y col. Las leishmaniosis con especial referencia a México. Publicación Técnica 4. México: INDRE-SSA, 1994.
- Woelbing F, López Kostka S, Moelle K, Belkaid Y, Sunderkoetter C, Verbeek S, Waisman A, Nigg A, Knop J, Udey M, von Stebut E. Uptake of *Leishmania* major by dendritic cells is mediated by Fcγ receptors and facilitates acquisition of protective immunity. *J Exp Med*, 2006;203:177-188.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿La anergia específica a antígenos de *Leishmania* depende de las características de presentación por MHC II?
2. ¿Qué características debe tener una vacuna contra la leishmaniosis?
3. ¿Tiene alguna utilidad administrar citocinas recombinantes tipo Th-1 en pacientes anérgicos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Las familias que habitan en regiones endémicas rodeadas de mamíferos domésticos y silvestres infectados son la población en riesgo.
2. La enfermedad se transmite por la picadura de un mosquito hematófago (*Lutzomyia*), que posee hábitos nocturnos.
3. El diagnóstico debe incluir la intradermorreacción de Montenegro en combinación con la demostración del parásito en impronta o cultivo. Además, debe recurrirse a un diagnóstico serológico como la prueba ELISA o la inmunofluorescencia indirecta.
4. Se puede prevenir la leishmaniosis si se instalan mosquiteros en puertas y ventanas de las casas para impedir la entrada del transmisor durante el crepúsculo y la noche. Hay que tratar a las personas y animales infectados y fumigar las habitaciones afectadas.
5. El padecimiento se disemina porque el macrófago infectado no se activa de modo adecuado, lo cual limita su capacidad leishmanicida. Aunque hasta la fecha se desconoce la causa exacta, en modelos animales ya se han identificado genes del locus *Ity/Lsh/Bcg*, los cuales están relacionados con la regulación de la reacción inmunitaria innata y activación del macrófago. Estos genes codifican proteínas *NRAMP (natural resistance associated macrophage proteins)* y las mutaciones en un solo nucleótido pueden incrementar la susceptibilidad del ratón a *Leishmania*.
6. Los pacientes se tratan con antimonio de meglumina, 20 mg/kg durante 20 días, con posibilidad de repetición del ciclo hasta tres veces con intervalos de 15 días. En caso de resistencia se recomienda en la actualidad el uso de pentamidina o anfotericina B.

# Enfermedad de Chagas y otras trypanosomosis

Jorge E. Zavala Castro

# 11

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Trypanosomosis americana
  - Agente causal
  - Ciclo de vida y transmisión
  - Patogenia
  - Cuadro clínico
  - Reacción inmunitaria
  - Mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
  - Prevención
  - Epidemiología
  - *Trypanosoma rangeli*
- Trypanosomosis africana
  - Agente causal
  - Ciclo biológico y transmisión
  - Patogenia y mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria
  - Cuadro clínico
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
  - Prevención
  - Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la fase replicativa extracelular de *T. cruzi*?
2. ¿Cuál es el mecanismo de transmisión más frecuente para adquirir la enfermedad de Chagas?
3. ¿Cuáles son los tres mecanismos de patogenicidad en las infecciones por *T. cruzi*?
4. ¿Cómo se transmite *T. cruzi*?
5. ¿Quién es el transmisor en la enfermedad del sueño?

## Trypanosomosis americana

La enfermedad conocida como trypanosomosis americana, o enfermedad de Chagas, constituye un grave problema de salud en casi todo el continente americano, en donde existen 16 a 18 millones de personas infectadas, y se estima que alrededor de 100 millones de ellas están en riesgo de contraer la afección.

Se calcula una incidencia de 200 000 nuevos casos por año. Se ha observado en 18 países de dos zonas ecológicas: el Cono Sur, donde se puede encontrar al insecto vector colonizando las viviendas humanas; la región de Norteamérica y Centroamérica, y el norte de Sudamérica, en donde el vector se encuentra tanto en las viviendas humanas como colonizando hábitats peridomésticos y silvestres.

El eminente médico e investigador brasileño Carlos Chagas aisló por primera vez el agente causal en un paciente humano y en 1909 describió el cuadro clínico del trastorno, denominado en su honor como enfermedad de Chagas.

En la actualidad, la importancia de la enfermedad de Chagas se mide por el efecto económico que produce en los países afectados, los daños potenciales de vida productiva perdidos por las personas enfermas y los costos de los servicios de salud utilizados en su tratamiento y control, ya que se trata de un padecimiento invalidante que impide al sujeto llevar una vida normal a temprana edad por las alteraciones orgánicas que ocasiona. La Organización Mundial de la Salud calculó que entre 1985 y 1987 se perdieron 2 740 000 años productivos, lo que equivale a 6 500 millones de dólares.

En México existen varios centros de investigación que siguen detectando casos humanos de la enfermedad, así como reservorios infectados y transmisión por transfusiones sanguíneas. Esos centros trabajan en el desarrollo de nuevos y más sensibles métodos de detección. Sin embargo, se desconoce la magnitud y trascendencia de tales casos, y sólo se han observado en localidades aisladas, aunque existen las condiciones adecuadas para que ocurra la transmisión de la enfermedad. En realidad, se considera como probable área endémica todo territorio que se encuentre a una altura sobre el nivel del mar entre cero y 1800 metros, lo que significa que más de las tres cuartas partes del territorio nacional es endémico.

## Agente causal

*Trypanosoma cruzi* es un parásito flagelado perteneciente a la familia de los tripanosomatídeos, incluida en el orden de los kinetoplástitos de la clase Zoomastigina. Esta familia comprende parásitos de vida libre, monogénicos de invertebrados, digénicos de invertebrados y plantas, y digénicos de invertebrados y vertebrados, como los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma*. Posee un ciclo de vida complejo que incluye tres fases morfológicas comprendidas en dos huéspedes: el vector invertebrado y el huésped mamífero. Entre los estadios existen otros intermedios que aumentan la complejidad del ciclo. Los estadios básicos se definen por su forma, la posición del cinetoplasto respecto del núcleo y la región por donde emerge el flagelo, y son los siguientes: epimastigote, amastigote y tripomastigote; este último puede ser metacíclico o sanguíneo.

**Epimastigote.** Es la forma replicativa, no infectiva para el ser humano o mamífero, y se encuentra en el vector invertebrado. Es de aspecto fusiforme con 20 a 25  $\mu\text{m}$  de longitud. El cinetoplasto se localiza en la posición anterior, cerca del núcleo, y el flagelo forma una pequeña membrana ondulante. Este estadio morfológico se multiplica de manera profusa en el intestino de los triatominos para dar lugar a los tripomastigotos metacíclicos; también es la forma de los parásitos que se replica en medio de cultivo (fig. 11-1).

**Amastigote.** Es la forma replicativa intracelular que se reproduce en el huésped mamífero y la que lo distingue de otros miembros del género. Esta forma proviene de la diferenciación de los tripomastigotes, tanto metacíclicos como sanguíneos, y tiene la capacidad de infectar a otras células. Posee una forma redondeada llamada leishmanoide, mide de 2 a 2.5  $\mu\text{m}$ , su flagelo está secuestrado dentro de una bolsa visible, según lo revela el microscopio electrónico, y presenta un gran núcleo y cinetoplasto (fig. 11-2).



Fig. 11-1. Epimastigote de *Trypanosoma cruzi*. (Micrografía electrónica cortesía de Arturo González Robles.)

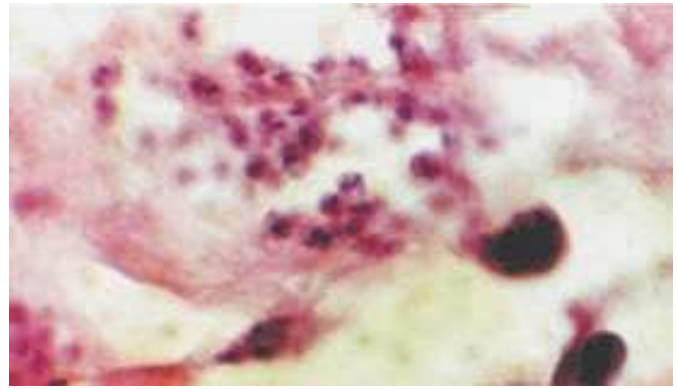


Fig. 11-2. Amastigote de *Trypanosoma cruzi* en células de corazón de ratón. (Microfotografía cortesía del Dr. Jorge Zavala Velázquez.)

**Tripomastigote metacíclico.** Es una forma no replicativa pero infectiva para el humano u otros mamíferos; es producto de la diferenciación de los epimastigotes en la porción distal del intestino del vector, la cual se deposita con las heces del insecto para luego penetrar por mucosas o solución de continuidad en el huésped e infectar células. Tiene forma alargada y mide unas 20 a 25  $\mu\text{m}$  de longitud. Se distingue por presentar un núcleo vesiculoso y hacia la parte posterior de éste se halla el cinetoplasto de forma casi siempre esférica. El flagelo, con su membrana ondulante, se observa a lo largo del cuerpo del parásito y surge libremente en el extremo posterior.

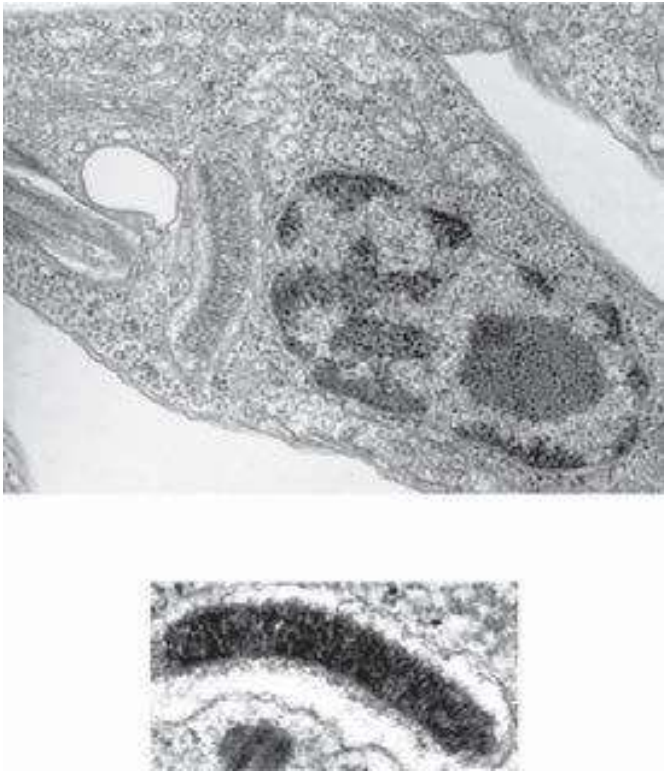
**Tripomastigote sanguíneo.** Igual que el tripomastigote metacíclico, no es una fase replicativa e infectiva para el insecto vector y el mamífero; es resultado de la diferenciación del amastigote; puede infectar a nuevas células o pasar al vector invertebrado y cerrar así el ciclo de vida del parásito (fig. 11-3).

Un rasgo característico de los miembros del orden kinetoplástita es una estructura conocida con el nombre de cinetoplasto, que se encuentra presente en su única mitocondria (fig. 11-4). El ADN del cinetoplasto o ADNk de la familia de los tripanosomatídeos es la forma de ADN más inusual y compleja identificada en la



Fig. 11-3. Tripomastigote en frotis sanguíneo.





**Fig. 11-4.** Estructura del cinetoplasto en la forma de epimastigote de *Trypanosoma cruzi*. En el recuadro inferior se muestran detalles de la compactación de la estructura del ADN mitocondrial del parásito. (Micrografías electrónicas cortesía de Arturo González Robles.)

naturaleza. El ADN<sub>k</sub> representa el 10 al 25% del ADN total en diferentes especies de tripanosomatídeos, y consiste en una red de dos tipos de ADN circulares cuyas secuencias incluyen regiones con un alto contenido de adeninas y timinas (80% en maxicírculos y 57% en minicírculos). Por su tamaño, estos ADN circulares se denominan maxicírculos y minicírculos, los cuales están conca-

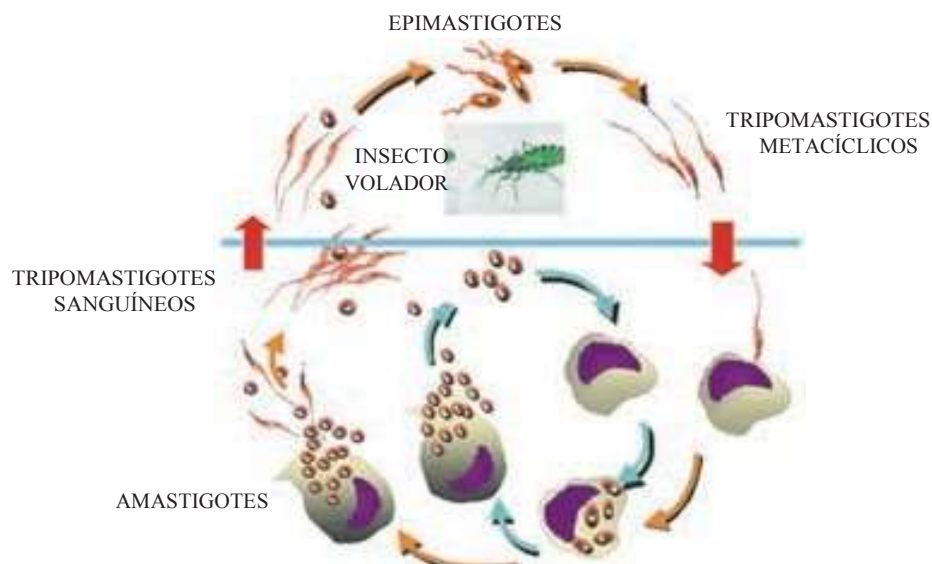
tenados y organizados en un disco sumamente condensado, y su estructura se relaciona con el cuerpo basal de la célula.

Los maxicírculos corresponden al ADN mitocondrial de organismos eucariontes superiores, ya que en ellos se hallan los genes que codifican a algunas subunidades de proteínas que participan en la cadena respiratoria mitocondrial y a ARN ribosómicos mitocondriales. Se considera que los minicírculos son un elemento importante para conservar la estructura del cinetoplasto, además de que contienen los ARN guías que intervienen en el proceso de edición de los genes crípticos contenidos en los maxicírculos. Por su abundancia se han utilizado para establecer clasificaciones de las cepas de *T. cruzi* y con fines diagnósticos.

## Ciclo de vida y transmisión

El ciclo biológico del parásito (fig. 11-5) se inicia cuando un triatomino se alimenta de la sangre de un mamífero infectado que contiene tripomastigotes sanguíneos; éstos pasan al intestino del triatomino, se transforman en epimastigotes, se multiplican por fisión binaria longitudinal y a los pocos días se encuentran como tripomastigotes metacíclicos en la porción distal del intestino del insecto. Cuando el vector infectado se alimenta, puede ingerir varias veces su peso corporal en sangre y defecar sobre la piel o mucosas del mamífero; de esta manera deposita junto con su excremento tripomastigotes metacíclicos infectantes. Cuando el triatomino arrastra con sus patas la materia fecal, se introducen los tripomastigotes metacíclicos por la laceración inducida por la probóscide del insecto al alimentarse; también es posible que el mismo huésped se infecte a sí mismo al llevar las deyecciones a una solución de continuidad en la piel, hacia alguna mucosa o a la conjuntiva ocular.

Los tripomastigotes metacíclicos, una vez dentro del mamífero y después de pasar la barrera de la piel, mucosas o conjuntiva ocular, se introducen a las células del tejido celular cercano al sitio de penetración, en donde se transforman en amastigotes. Ahí se multiplican por fisión binaria en numerosas ocasiones y alcanzan la circulación sanguínea cuando su elevado número causa la muerte y destrucción de la célula infectada; también se ha demostrado su diferenciación intracelular a la forma de tripomastigote, el cual



**Fig. 11-5.** Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*.



mecánicamente provoca la lisis de la célula y su liberación a la circulación sanguínea. Los amastigotes pueden infectar nuevas células o transformarse rápidamente en tripomastigotes sanguíneos y diseminarse por vía hematogena por todo el organismo, en donde pueden invadir cualquier célula nucleada. El ciclo biológico se completa cuando un triatomino se alimenta de un mamífero infectado y adquiere al parásito que se encuentra en el torrente sanguíneo.

Se ha comprobado la existencia de varios reservorios animales de *T. cruzi* desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina, incluida la mayor parte de los países de Centroamérica y Sudamérica. Los triatominos son los únicos vectores naturales de *T. cruzi*, los cuales pertenecen al orden Hemipterae, familia Reduviidae y subfamilia Triatominae. Entre los vectores más importantes que se han adap-

tado para convivir y reproducirse en las viviendas se encuentran *Triatoma dimidiata*, *T. phyllosoma*, *T. papillidipenis*, *Rhodnius prolixus* y *T. barberi*; este último es considerado el mejor transmisor de *T. cruzi* en México después de *R. prolixus* (fig. 11-6).

La transmisión de la enfermedad puede ocurrir de varias formas. La más importante es la que sucede directamente por los vectores infectados, según se ha mencionado, y es el principal mecanismo de infección. También puede efectuarse por transfusiones de sangre infectada. Encuestas serológicas en bancos de sangre muestran una seroprevalencia variable, desde 0.3% (ciudad de México) hasta 17.5% (Puebla), lo que representa una cifra considerable que hace necesario instituir una prueba diagnóstica en donadores. Este mecanismo de infección ha aumentado en importancia en los últimos años, sobre todo por el fenómeno de inmigración que lo ha llevado a países en los que años antes no se presentaba la enfermedad, como en Estados Unidos.

Aunque en México no se ha documentado de manera adecuada la presencia de la enfermedad de Chagas congénita, en otros países de Latinoamérica se considera una causa importante de transmisión de la enfermedad. La transmisión congénita puede ocurrir durante las tres fases de la infección. El producto muestra bajo peso al nacer y se puede producir la muerte intrauterina. Se han descrito problemas respiratorios en los niños que nacen con mal de Chagas congénito, el más común de los cuales es la neumonía, así como alteraciones del sistema digestivo; por ejemplo, megaesófago y megacolon. También es posible la transmisión por la leche materna.

Aunque es innegable el beneficio de la tecnología en las ciencias médicas, también es un factor importante para la transmisión de enfermedades. La enfermedad de Chagas es un ejemplo de ello, al informarse la transmisión de la infección debido a un trasplante de corazón. Es importante considerar los factores de la globalización en cuanto a la importancia que tiene la historia clínica para determinar las pruebas de diagnóstico que son importantes de realizar en concordancia con los antecedentes del paciente, del donador, o de ambos, y pensar en enfermedades que por lo común no encontramos en nuestro medio.

## Patogenia

Una vez que el parásito penetra a las células que circundan el sitio de la infección, y completa uno o varios ciclos de replicación intracelular, pasa al torrente sanguíneo en donde puede alcanzar diversas células del huésped, sobre todo las de bazo, hígado y músculo cardíaco. También puede establecer un primer contacto con los macrófagos y fagocitarse. *T. cruzi* evade este primer contacto con la respuesta inmunitaria, escapa de la vacuola fagocítica y se replica en el citoplasma de los macrófagos.

La resistencia a la infección por parte del huésped puede ser de varios tipos. La respuesta celular está mediada por macrófagos activados y por neutrófilos y eosinófilos a través de anticuerpos. La reacción humoral incluye la lisis del parásito mediante activación de la vía alterna de la cascada del complemento mediada por inmunoglobulinas del tipo IgG. Sin embargo, la fase de tripomastigote del parásito presenta un sistema enzimático de membrana capaz de contrarrestar esta respuesta e inhibir la convertasa de  $C_3$  si no se satura. Se han descrito factores de resistencia a la infección propios del huésped, como los niveles séricos de hierro, que pueden tener implicaciones en la virulencia de las cepas, y la presencia de lipoproteínas de alta densidad, que pueden interferir con el proceso de infección.



Fig. 11-6. Insectos vectores de la enfermedad de Chagas. A, Cuatro especies de triatomino; B, *Triatoma barberi*; C, *Rhodnius prolixus*.

Los mecanismos lesivos de *T. cruzi* no se han establecido con certeza hasta el momento, y son punto de controversia en la actualidad. Se han propuesto tres teorías principales:

1. **Daño directo.** Se presupone que el daño principal ocasionado en la enfermedad de Chagas se debe a la lesión directa que produce el parásito al invadir a las células del huésped, y también al consiguiente proceso inflamatorio localizado. El proceso de invasión celular, replicación y muerte de las células, con la consecuente liberación de los parásitos y reinfección de otras células, provoca daños irreversibles en los órganos afectados, sobre todo en corazón y órganos del sistema digestivo (esófago y colon en particular). Con el paso de los años, la extensión de las zonas afectadas, además del compromiso de células del sistema nervioso periférico que inervan estos órganos, produce las alteraciones que se observan en la fase crónica de la enfermedad.
2. **Teoría autoinmunitaria.** Algunas proteínas del parásito poseen epítomos compartidos con proteínas del huésped. Se han descrito anticuerpos circulantes en pacientes con enfermedad de Chagas crónica que reaccionan contra proteínas de tejido conectivo, endocardio, laminina y proteínas de músculo estriado, entre otras. Se ha sugerido que estos autoanticuerpos son los causantes del proceso crónico de la afección en virtud del reconocimiento de partículas proteicas propias o extrañas, y activación de un proceso inmunológico humoral y celular en contra de los órganos del huésped. Cuando muere el parásito, también es posible que sus componentes se depositen en la superficie de las células del huésped, siendo las más afectadas las del sistema nervioso. De esta manera, los componentes de la respuesta inmune reaccionan contra estos antígenos y por consiguiente contra el huésped.
3. **Teoría neurógena.** Esta teoría asume que el daño del parásito se observa principalmente en las células del sistema parasimpático que inerva los órganos afectados. El daño tiene como consecuencia una estimulación simpática excesiva, que a través de los años causa una lesión irreversible por sobrecarga de trabajo. En esta teoría se considera el daño directo como un factor relevante de la fisiopatogenia de la enfermedad, pero reduce la importancia del proceso sólo a las células del sistema nervioso periférico.

Como es de esperar en un padecimiento tan complejo, hay que pensar que el daño secundario a la enfermedad de Chagas se debe a una gama de factores que fusiona todas las teorías delineadas. En realidad, en fecha reciente se ha descrito la presencia de anticuerpos activos contra receptores adrenérgicos  $\beta_1$  del corazón en pacientes con enfermedad de Chagas. El huésped libera estos anticuerpos contra una proteína del parásito que semeja un epítipo presente en los receptores cardíacos, lo que indica una reacción autoinmunitaria. Los anticuerpos son capaces de activar los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y producir una estimulación simpática constante que simula la descrita en la teoría neurógena. De igual modo, es innegable el hecho de que el parásito invade células de los órganos afectados; de esta manera, se imbrican las tres teorías para tratar de explicar la patogenia del trastorno.

## Cuadro clínico

Los síntomas de la enfermedad de Chagas pueden variar en gravedad según la zona geográfica, lo que hace pensar que existen diferencias en la virulencia de las cepas circulantes e incluso en la resistencia natural a la enfermedad que existiera en algunas po-

blaciones. Por lo regular, la “enfermedad de Chagas” se divide en tres fases:

1. **Fase aguda.** Este período se presenta en forma más virulenta, sobre todo en niños menores de seis años, en los cuales puede causar la muerte debido en particular a alteraciones del SNC, como meningoencefalitis, letal en 50% de los casos, y trastornos cardíacos como miocarditis. Por lo general, el período de incubación dura tres a 10 días y se pueden encontrar parásitos en la circulación sanguínea en un lapso de cuatro a seis meses luego de la infección; la parasitemia es más intensa durante el primer mes. En este período los parásitos se replican intensamente en células epiteliales, macrófagos y fibroblastos. Se pueden presentar algunos signos, denominados en conjunto “puerta de entrada”, como el chagoma de inoculación, caracterizado por la presencia de un proceso inflamatorio agudo localizado en el sitio de infección, y que produce una induración dolorosa y eritematosa o edema unilateral bpalpebral con adenitis retroauricular que se conoce como signo de Romaña, y que aparece cuando la infección tiene lugar en la conjuntiva ocular (fig. 11-7). Ambos signos son autolimitados y desaparecen con lentitud al cabo de 30 a 60 días. La diseminación de los parásitos puede ocurrir por las vías linfática y hemática. En la primera se puede observar un compromiso ganglionar de consideración, con endurecimiento de los ganglios periféricos cercanos al sitio de infección, y el paciente refiere dolor al tacto. Se pueden identificar parásitos en su forma de amastigote en el interior de las células ganglionares. También se presenta malestar general, fiebre continua o intermitente, linfadenitis generalizada, dolores musculares, escalofrío, hepatoesplenomegalia y esplenomegalia, además de que el individuo describe astenia y adinamia, lo que ocasiona una sensación de cansancio progresivo debido al daño cardíaco que empieza a manifestarse desde esta fase. También se ha informado incremento de los niveles de globulinas séricas y disminución de los de albúmina; asimismo, pueden encontrarse alteraciones electrocardiográficas, en especial arritmias y taquicardias, e incluso miocarditis, que pueden ser fatales. En algunas regiones de Latinoamérica se han notificado parasitemias graves en niños pequeños con presencia de hepatoesplenomegalia, fiebre elevada, anasarca e incluso afección del SNC (meningoencefalitis), que puede causar

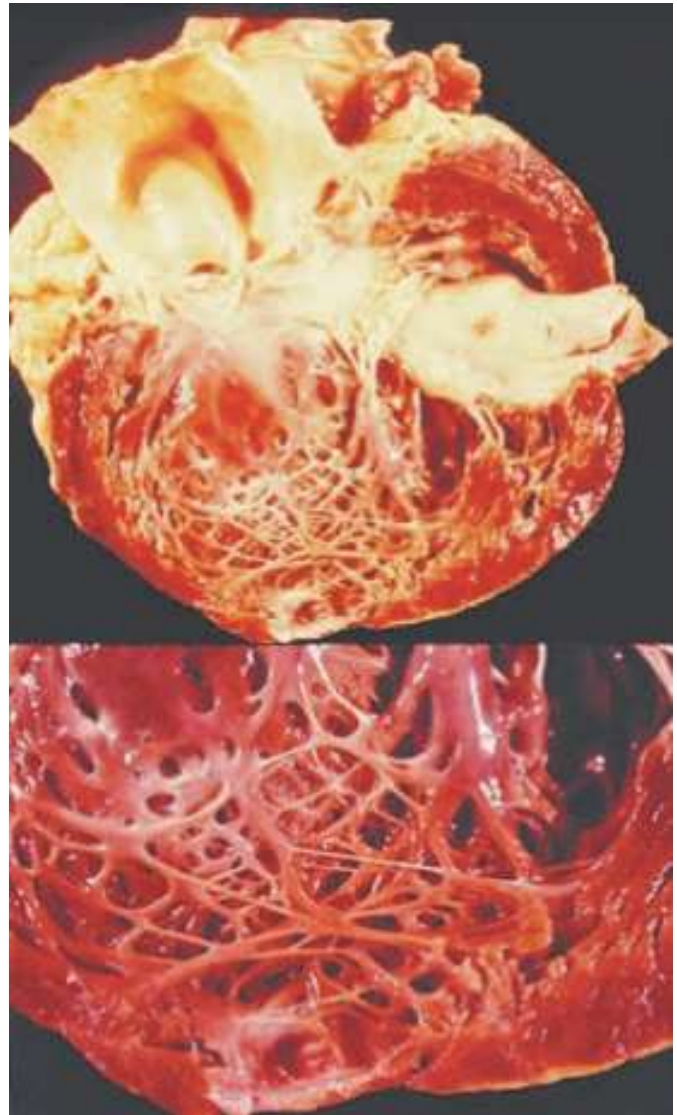


Fig. 11-7. Edema bpalpebral unilateral en una paciente joven (signo de Romaña). (Fotografías cortesía de: Jorge Zavala Velásquez y Dr. Juan Vicente Gómez Gómez.)



la muerte del paciente. Muchas veces no se establece un diagnóstico adecuado, sobre todo por la facilidad con la que se confunden los signos y síntomas de la enfermedad de Chagas con otros padecimientos comunes de los países afectados; esto hace de vital importancia obtener un historial clínico en el que pueda establecerse un diagnóstico diferencial. Los individuos en fase aguda pueden evolucionar a la fase crónica, pasar por las fases subclínica o indeterminada, o curarse sin tratamiento. Los factores que determinan la evolución de la enfermedad no se han dilucidado hasta el momento.

2. **Fase subclínica (indeterminada).** Es una fase silenciosa que puede extenderse hasta 20 años antes de presentar el daño característico de la fase crónica; en este lapso pueden manifestarse alteraciones electrocardiográficas aisladas (en particular arritmias y taquicardias), y en algunos casos puede ocurrir muerte súbita sin causa aparente si no se establece un diagnóstico oportuno de la enfermedad. La presencia de parásitos circulantes es rara. En general se detecta accidentalmente, es decir, se descubre al paciente cuando presenta otro padecimiento y al realizarse una prueba de diagnóstico resulta positiva; o bien, cuando se realiza una investigación intencional sobre enfermedad de Chagas en una comunidad y se encuentran personas seropositivas a *T. cruzi*.
3. **Fase crónica.** Después de 15 a 20 años, y en algunos países incluso más tiempo, se llegan a manifestar signos y síntomas de la enfermedad en fase crónica. En este período existen alteraciones en corazón y músculo liso, sobre todo esófago y colon. Se ha estimado que 30% de las personas infectadas desarrolla la fase crónica; de éstas, la mayoría desarrolla cardiopatía crónica (27%) y alteraciones crónicas digestivas y neurológicas (6 y 3%, respectivamente) (fig. 11-8). La afección cardíaca se manifiesta como alteraciones de la conducción, las cuales propician bloqueos completos o incompletos de alguna de las ramas del haz de His (en especial la derecha), en ocasiones con bloqueos completos del nodo auriculoventricular. El crecimiento ventricular es común, aunque también se puede observar crecimiento auricular. La afección cardíaca también puede incluir valvulopatías, la más común de las cuales es la estenosis mitral. Las arritmias son expresiones comunes en estos pacientes. El corazón sufre dilatación progresiva que lleva a una cardiomegalia visible en radiografía (índice cardiotorácico > 0.50) y en el ECG. Se reconocen alteraciones del complejo QRS y las ondas P y T.



**Fig. 11-8.** Cardiomegalia en un paciente con enfermedad de Chagas en la que se observa dilatación del ventrículo izquierdo y el orificio aórtico, con la presencia de un aneurisma en el vértice y fibrosis. (Fotografías del autor reproducidas con autorización de Archivos del Instituto de Cardiología de México.)

## Reacción inmunitaria

La respuesta inmunitaria humoral del paciente infectado incluye la producción de inmunoglobulinas del tipo IgM durante la fase aguda de la infección; éstas decrecen después para ceder el paso a la producción de IgG subclases 1, 2 y 3 e IgA, que pueden perdurar durante toda la vida del paciente. Sin embargo, se ha demostrado que los títulos elevados de anticuerpos no se relacionan de manera directa con la gravedad de la enfermedad de Chagas.

Los macrófagos activados son una línea de defensa importante durante la infección temprana, y en algunos individuos las células asesinas naturales (NK) son importantes para el control de la infección. Ambos tipos de células se asocian para controlar la infección, ya que los macrófagos *T. cruzi* secretan IL-12, y ello lleva a un incremento de la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , lo que da como resultado un control de la parasitemia.

Se ha descrito inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+ y CD8+ en la enfermedad de Chagas, pero no se ha establecido cuál de las dos es la importante para el control de la infección.

## Mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria

La forma infectiva, el tripomastigote, puede contrarrestar el sistema de complemento e inhibir la formación del complejo con la convertasa de C<sub>3</sub> por medio de una glucoproteína que presenta en la superficie de membrana, lo que bloquea la lisis del parásito por la vía alterna de la cascada del complemento.

Una vez dentro de las células del huésped, el tripomastigote evade los mecanismos lisosómicos y escapa de la vacuola fagocítica hacia el citoplasma, en donde completa su ciclo de diferenciación a la fase de amastigote. Los amastigotes se replican y pueden destruir las células huésped e infectar células vecinas o diferenciarse a la forma tripomastigote e invadir nuevas células de tejidos distantes. De cualquier manera, la sobrevivencia del parásito intracelular constituye el principal mecanismo para contrarrestar la reacción inmunitaria.

## Diagnóstico

Debido a que *T. cruzi* se encuentra en la circulación sanguínea durante la fase aguda, las técnicas de laboratorio se basan en la utilización de una muestra de sangre para detectar al parásito; se puede observar al parásito mediante frote de sangre. También se puede realizar inoculación de sangre del paciente en animales de experimentación, en medios de cultivo como NNN y LIT, y el xenodiagnóstico. Este último consiste en utilizar triatominos no infectados con el protozoario, que al colocarse sobre el antebrazo del paciente durante 20 a 30 minutos se alimentan con su sangre; los insectos se mantienen en el laboratorio, y los días 7, 14 y 30 después de la alimentación se efectúan observaciones de las heces del triatomo bajo el microscopio en busca del parásito.

Para diagnóstico en fase indeterminada y crónica se pueden aplicar métodos serológicos; los más utilizados son la hemaglutinación indirecta, la prueba ELISA, la inmunofluorescencia y la inmunodetección en soportes sólidos (Western blot). Estas últimas también se pueden aplicar en la fase aguda.

Las directrices de investigación, en cuanto a diagnóstico de la enfermedad de Chagas, han conducido a la búsqueda de nuevas proteínas recombinantes para ser utilizadas en métodos de quimioluminiscencia automatizada, o en ensayos inmunoenzimáticos más sensibles. Por ello existen varias proteínas que han sido propuestas para tal fin; sin embargo, un problema importante que todavía no se ha solucionado es la falta de reactividad de pacientes infectados contra antígenos que no provienen de parásitos que circulan en sus zonas de origen.

En los últimos años, la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos se han incrementado con el uso de pruebas de detección molecular, como la hibridación y la reacción en cadena de la polimerasa, enfocadas en secuencias altamente repetidas dentro del genoma del parásito. Estos métodos hacen posible una detección sensible y específica. Destacan entre los más utilizados el ADN del cinetoplasto, los microsatélites y los espaciadores ribosómicos. Para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas se han adaptado nuevos métodos más sensibles de detección, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

A causa de los síntomas inespecíficos que se presentan en la fase aguda, en el diagnóstico diferencial se deben considerar la fiebre tifoidea, esquistosomiasis, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, paludismo, brucelosis y otras anomalías no infecciosas, como la glomerulonefritis, alergias (por el signo de Romana) y mordeduras de insectos (por el chagoma).

En la fase crónica se debe considerar que la cardiopatía chagásica es una cardiomiopatía dilatada que produce los signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca, por lo que hay que tenerla en cuenta para el diagnóstico diferencial de otras cardiomiopatías, por ejemplo la reumática, la cardiopatía congestiva idiopática, la insuficiencia cardíaca y la cardiomiopatía dilatada. Las alteraciones del sistema digestivo se manifiestan en la forma de dilataciones del tubo digestivo, en particular del esófago (megaesófago) y colon (megacolon). Al parecer, la virulencia de las cepas o la sensibilidad de los pacientes, o ambas cosas, tienen importancia para que se presenten estas afecciones, ya que se localizan en áreas específicas dentro de las zonas endémicas. La disfagia es el síntoma más común del megaesófago y puede producir un estado de desnutrición progresivo en los sujetos, en tanto que el estreñimiento crónico y la compactación fecal se vinculan con el megacolon.

## Tratamiento

Se puede afirmar que hasta el momento no existe un fármaco del todo efectivo e inocuo contra la enfermedad de Chagas, dado que los suministrados hasta el momento no son por completo eficaces en todas las fases de la enfermedad, producen graves efectos secundarios, o ambas cosas. Según la Organización Mundial de la Salud, el medicamento ideal “debe alcanzar la cura parasitológica de los casos agudos y crónicos en todas las poblaciones de Latinoamérica. Debe ser efectivo por las vías oral y parenteral, en un número reducido de dosis diarias, y accesible para todos los que sufren la enfermedad. No debe ocasionar daños secundarios graves, incluidos los que sólo son transitorios o teratogénos. No debe requerir la hospitalización de los pacientes, y la resistencia al fármaco no debe desarrollarse con rapidez”.

El agente más prescrito en el tratamiento de la enfermedad de Chagas es un derivado de la nitrofurilidina (3-metil-4-5'-nitrofurilidenamino-tetrahidrol [1,4]-tiazino-1,1-dióxido), también conocido como nifurtimox, el cual es eficaz en los casos agudos y crónicos tempranos. Su mecanismo de acción es la inhibición del desarrollo intracelular del parásito. En los casos pediátricos agudos, la dosis es de 25 mg/kg, PO, divididos en cuatro tomas diarias durante 15 días. Después se administran 15 mg/kg al día, repartidos en cuatro tomas por 65 días. La dosis para el adulto en casos agudos y crónicos es de 5 a 7 mg/kg al día, repartidos en cuatro tomas. La dosis se incrementa 2 mg cada dos semanas hasta alcanzar 16 mg/kg por 120 días. Este medicamento puede ocasionar graves efectos secundarios, entre los que se encuentran alteraciones del sistema nervioso central, como desorientación, parestesias, insomnio, convulsiones y polineuritis. También pueden existir alteraciones digestivas: náusea, vómito, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. Estos efectos secundarios se pueden presentar hasta en 70% de los casos cuando el tratamiento se administra por períodos prolongados.

En varios países se ha investigado el alopurinol para terapéutica de la tripanosomosis americana. Aunque se ha descrito su acción tripanocida en dosis diarias de 300 a 600 mg, cuando se administra por 30 a 60 días se ha abandonado su uso en algunos países de Latinoamérica por la reaparición de la parasitemia al término del tratamiento, y porque se advirtieron variaciones de su efectividad.

El benzonidazol (N-bencil-2-nitro-1-imidazolacetamida) se ha prescrito con cierto éxito para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, aunque se puede desarrollar resistencia al tratamiento y los pacientes pueden sufrir reacciones secundarias. La dosis recomendada es de 10 mg/kg cada día para los casos pediátricos y de 5 mg/kg para los adultos, ambos durante 60 días.

## Prevención

Durante la década de 1990 se enfatizó el control del insecto vector mediante campañas de fumigación y el uso de pinturas con insecticidas. La campaña tuvo éxito en varios de los países afectados, sobre todo en Argentina, Brasil y Chile, en donde se registró disminución de los índices de infestación hasta de 87%, con reducción de 96% de la incidencia de los casos agudos en 10 años. El uso de insecticidas residuales es el principal método para prevenir la transmisión.



Desde luego, aunque ha resultado un esfuerzo exitoso para controlar la transmisión de la enfermedad, no se ha establecido la resistencia que pueda desarrollar el insecto a los pesticidas empleados, y persiste la duda acerca de la influencia que pueda tener el ciclo selvático de transmisión de la enfermedad para la reinfestación de las viviendas humanas, sobre todo por el acelerado crecimiento de la población y la invasión de los ecotopos silvestres para el desarrollo de las poblaciones humanas.

El establecimiento de sistemas de diagnóstico en bancos de sangre ha tenido un considerable efecto en el control de la enfermedad. En muchos países se realiza en forma sistemática y de manera obligatoria el diagnóstico de los donadores de sangre para la enfermedad de Chagas, como se estipula para otras enfermedades, como el contagio por VIH y la hepatitis. No obstante, aunque en México se ha aceptado una iniciativa de ley para establecer por obligación el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en donadores de sangre, los escasos recursos económicos para ello impiden que esto se realice todavía de manera sistemática. Otra medida que ha dado buenos resultados es el tratamiento de las bolsas de sangre con violeta de genciana a una concentración de 125 mg por cada 500 ml de sangre.

La búsqueda de nuevos compuestos que satisfagan las normas establecidas por la OMS en numerosos laboratorios abre otra esperanza para contar con un tratamiento eficaz, económico e inocuo contra este padecimiento. El tratamiento de los casos congénitos con los medicamentos actuales es una estrategia de control establecida por la Organización Mundial de la Salud, así como el mejoramiento de las viviendas para reducir al mínimo los espacios en donde puedan establecerse las colonias de triatominos.

Hasta el año 2007, son varias las vacunas informadas que confieren protección parcial contra *Trypanosoma cruzi*. Diversas proteínas utilizadas en varios modelos de vectores plasmídicos han demostrado cierta eficacia para generar inmunidad protectora contra el parásito. Sin embargo, los resultados hasta el momento, aunque prometedores, no han sido del todo satisfactorios. Debido al componente de autoinmunidad que se presenta en la enfermedad, las vacunas por desarrollar deben resolver dos problemas: a) atacar al parásito y eliminarlo del huésped, y b) no precipitar una exacerbación de la anomalía. La protección notificada con las vacunas en experimentación es parcial hasta el momento.

## Epidemiología

La enfermedad de Chagas es una zoonosis propia del continente americano. Las condiciones adecuadas para su transmisión dependen de las circunstancias de vida que prevalecen en todo el continente, por ejemplo el tipo de vivienda, convivencia con mamíferos del entorno domiciliario que pueden ser reservorios del parásito y la existencia del insecto vector adaptado a la vivienda humana.

Respecto de las diferentes especies de insectos reducidos transmisores de la enfermedad, se han informado porcentajes de infección natural variables, desde 16% en los estados del sureste mexicano hasta casi 90% en el estado de Morelos. La colonización de las viviendas por estos insectos tiene relevancia especial en la transmisión de la enfermedad. Los triatomídeos hacen sus nidos dentro de las viviendas y para ello utilizan los agujeros de las paredes de madera y estuco característicos de las poblaciones rurales. También pueden morar en los alrededores de las viviendas y emplear los troncos o desperdicios abandonados en los traspatios de las casas, además de alimentarse de los mamíferos cercanos, entre los que se encuentra el hombre.

Se han registrado numerosas especies de reservorios mamíferos silvestres y domésticos, entre los que destacan el tlacuache (*Didelphis marsupialis*), el perro, ratas y roedores pequeños. La seroprevalencia entre estos reservorios es de 8 a 62%, según sean la especie y las regiones en donde se llevaron a cabo los estudios.

*Trypanosoma cruzi* es capaz de mantenerse en un ciclo selvático, así como en condiciones peridomésticas; de hecho, se considera que el ser humano es un reservorio accidental del parásito, ya que se puede establecer la secuencia insecto-mamífero-insecto, sin la participación del hombre como huésped.

La seroprevalencia de la población humana en el continente americano, a finales del decenio de 1990, arrojó cifras de hasta 25% de seropositivos en la población abierta. En México, los trabajos efectuados hasta el momento indican que se puede detectar 5 a 20% de sujetos positivos en diferentes partes de la República Mexicana. Entre los problemas observados en este país para contar con cifras confiables sobresalen las diferencias de los métodos de diagnóstico utilizados, la deficiente cobertura de las zonas rurales y la falta de recursos económicos para efectuar un estudio de esas magnitudes. El informe de sólo 300 casos de cardiopatía chagásica crónica hasta 1991 hace pensar que este padecimiento no es una afección de importancia para la salud, si bien estas cifras bajas pueden relacionarse con el hecho de que: a) no se establece un diagnóstico adecuado en los servicios de salud, sean públicos o privados, dado que la enfermedad se puede confundir con otras anomalías; b) no se considera dentro de los diagnósticos diferenciales de los pacientes, o c) no se usan métodos diagnósticos más sensibles y específicos.

La asociación de la enfermedad con otras patologías que producen inmunodeficiencias, como el VIH, se relaciona con mayor frecuencia.

## *Trypanosoma rangeli*

Otra trypanosomosis de importancia en el continente americano es la secundaria a *T. rangeli*, que afecta en particular a animales selváticos y domésticos. Se han descrito casos de infección humana por este tripanosomatídeo, pero al parecer son asintomáticos. En algunos países es común la infección por este parásito y su importancia reside en determinar un diagnóstico diferencial con *Trypanosoma cruzi*, con objeto de prevenir un tratamiento que puede ocasionar graves secuelas. Las dos principales diferencias entre ambos son, primero, que *T. rangeli* es más grande (30 µm de longitud) y, segundo, que no posee un estadio intracelular como *T. cruzi*. La transmisión del parásito la realizan los mismos vectores reconocidos para la enfermedad de Chagas, aunque se asocia más a *Rhodnius prolixus*. Se puede transmitir por picadura además de las deyecciones de triatominos y puede coexistir con *T. cruzi*. En el caso de *T. rangeli* no se han descrito signos ni síntomas que denoten enfermedad en el humano, así como en animales de experimentación. La parasitemia es persistente y puede desaparecer sin causa aparente o bien durar varios meses; incluso es tema de discusión su posible importancia para el ser humano.

## Trypanosomosis africana

Como su nombre lo indica, este trastorno es una enfermedad circunscrita al continente africano. Se conoce también como enfermedad del sueño por las graves afecciones que causa al sistema nervioso central, y es fatal si no se instituye tratamiento. Se distin-



guen dos subespecies patógenas para el hombre que se diferencian por la gravedad del cuadro clínico y por la región del continente africano en donde se encuentran. A ambas las transmiten tres especies de *Glossina*: *G. palpalis*, *G. tachinoides* y *G. morsitans*, esta última conocida a menudo como mosca tsé-tsé.

## Agente causal

La trypanosomosis africana se debe a un parásito flagelado del género *Trypanosoma*, que penetra en la sangre con la mordedura de las diferentes especies de *Glossina* que lo transmiten. *Trypanosoma brucei rhodesiense* es causante de la forma más virulenta de la enfermedad y se encuentra sobre todo en las regiones del este y sur de África. En las regiones del oeste y el centro habita *Trypanosoma brucei gambiense* como agente etiológico de la afección. También se puede encontrar otra subespecie que afecta a los mamíferos reservorios, salvajes y domésticos, y que no infecta al hombre: *Trypanosoma brucei brucei*.

Los parásitos poseen una forma alargada y otra redondeada durante su ciclo de vida, con una longitud de 15 a 45  $\mu\text{m}$ ; en el frotis se observan con un movimiento continuo debido a la vibración de su flagelo y pueden detectarse por millones de parásitos en sangre, líquidos tisulares o linfa de los individuos infectados.

Se transmite por la mordedura de una mosca tsé-tsé infectada y alcanza la sangre del huésped, en donde se multiplica e invade los tejidos para evolucionar hacia su forma de amastigote (forma esférica y sin flagelo evidente).

## Ciclo biológico y transmisión

Las moscas del género *Glossina* ingieren los tripomastigotes cuando se alimentan de la sangre de mamíferos infectados; en la parte media del intestino comienzan a multiplicarse y se diferencian hacia las formas alargadas que migran hacia las glándulas salivales. En ese órgano evolucionan hacia las fases más gruesas llamadas tripomastigotes metacíclicos, los cuales son la forma infectiva del parásito, y se inoculan en nuevos huéspedes por la mordedura de la mosca al alimentarse. La transmisión por transfusiones sanguíneas es otra forma frecuente de infección.

## Patogenia y mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria

Hasta el momento no se conocen con exactitud los mecanismos lesivos del parásito. Se considera que el daño directo a los tejidos y espacios que invade, sobre todo del SNC, tiene un papel relevante en la patogenia de la anormalidad. Las glucoproteínas de la membrana del parásito se cambian de manera constante, lo que tiene como resultado la producción de múltiples anticuerpos por parte del huésped. Estos complejos inmunes se relacionan con la patogenia de esta enfermedad, ya que circulan por la sangre periférica y se depositan en los órganos del paciente. Los complejos inmunitarios provocan una hemólisis intensa, que es la causa de la anemia observada en el trastorno.

También se ha descrito un componente autoinmunitario dirigido principalmente contra eritrocitos y células cerebrales, lo que puede contribuir al daño ocasionado por el parásito. Se considera que tal vez intervenga un componente de hipersensibilidad de tipo I y se ha descrito la presencia de infiltrados de monocitos, macró-

fagos, células linfoides y linfocitos en los órganos afectados, quizá debido a una degeneración celular de causa aún desconocida.

El principal mecanismo para contrarrestar la respuesta inmunitaria es la modificación total de sus glucoproteínas de superficie. Se piensa que existen alrededor de  $10^7$  copias de cada una de las glucoproteínas de superficie en el genoma del parásito. A esta habilidad del patógeno se atribuye hasta el momento la imposibilidad de desarrollar una vacuna contra la enfermedad del sueño.

## Cuadro clínico

Los signos y síntomas advertidos en la fase temprana de la anomalía consecutiva a *T. brucei gambiense* son inespecíficos e incluyen fiebre intermitente, esplenomegalia, linfadenomegalia, en algunas ocasiones un chancro doloroso y endurecido en la región de inóculo, que desaparece lentamente; también son comunes las mialgias y fatiga sin causa aparente. Estos signos son consecuencia de la hemólisis por las parasitemias y la invasión a tejidos linfáticos. Los tripanosomas pueden observarse en un frotis de sangre o el líquido extraído de la lesión chancrosa. El período de incubación puede durar de unos días a unas semanas, y al final el paciente suele referir un buen estado general, pero la parasitemia persiste en la sangre. Después de este período, la infección puede controlar el sistema inmunitario o evoluciona hacia una invasión del tejido linfático.

El paciente puede sufrir cefaleas, malestar general, debilidad, náuseas, vómitos y sudación nocturna. Puede presentar anemia y afección de ganglios linfáticos, principalmente los de la región cervical (signo de Winterbottom), de 1 a 2 cm de diámetro, de consistencia suave y móviles. La fiebre es intermitente con duración de varios días, y los parásitos pueden observarse en la sangre durante los períodos febriles.

A medida que el parásito invade el sistema nervioso central en la fase crónica, se puede reconocer un deterioro mental progresivo con lasitud y apatía crecientes, falta de coordinación, ataxia y parestesias, que pueden presentarse después de unos meses tras el estado agudo. Los individuos experimentan somnolencia progresiva con mayores dificultades para permanecer en pie, por lo que dejan de alimentarse y hablar, hasta llegar a un estado comatoso si no reciben tratamiento. En algunos sujetos se han informado cambios en el comportamiento o psicosis francas. Se pueden observar signos neurológicos como temblores, aumento de la tonicidad muscular y ataxia cerebelosa, todos atribuidos al compromiso del SNC. En los estados finales se observa deterioro mental de consideración, incontinencia urinaria o fecal, o ambas, convulsiones y hemiplejías, hasta desembocar en el coma y la muerte.

Las infecciones por *T. brucei rhodesiense*, casi siempre agudas, generan síntomas graves que producen la muerte del paciente en pocos días o semanas, en contraste con las infecciones secundarias a *T. brucei gambiense* que tienden a progresar con más lentitud durante varios años. La fiebre y la parasitemia aparecen a los pocos días de la infección, y las linfadenitis son en particular submaxilares, axilares o inguinales. Los signos y síntomas de afección del SNC son los mismos observados en la infección por *T. brucei gambiense*, pero progresan con mayor rapidez, y la anormalidad puede ser fatal en ocho a 12 semanas.

## Diagnóstico

En la fase temprana, el diagnóstico puede establecerse por observación directa en un aspirado de los nódulos infectados, la lesión chan-

crossa y el frotis de sangre. El diagnóstico serológico para *T. brucei gambiense* es de utilidad, aunque se debe tener extremo cuidado con las reacciones cruzadas que se presentan con otros tripanosomas de animales. La CATT (*Card Agglutination Trypanosomiasis Test*) es de amplia aplicación y gran utilidad para la detección de nuevos casos humanos e identificación de los reincidentes. Este método se encuentra en constante renovación. Para *T. brucei rhodesiense* no existe un método serológico diagnóstico, pero los métodos directos ofrecen buenos resultados.

Cuando la enfermedad avanza y es más difícil encontrar los tripanosomas en sangre, se deben realizar observaciones directas de líquido cefalorraquídeo.

Para el diagnóstico diferencial hay que tomar en cuenta un buen historial clínico con objeto de determinar si el paciente procede de regiones endémicas. En la fase aguda se consideran otras infecciones febriles, como fiebre tifoidea, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, sífilis y sida.

Para la fase crónica no deben soslayarse en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad las afecciones que implican compromiso del SNC, como las meningitis de cualquier origen (p. ej., sífilítica, meningocócica, tuberculosa, etc.), tétanos, e incluso algunas manifestaciones de índole psiquiátrica cuando las personas provengan de zonas endémicas.

## Tratamiento

Para la fase aguda de la enfermedad causada por *T. brucei gambiense*, el tratamiento de elección es la pentamidina, que es efectiva en la fase sanguínea y linfática de la infección, con vida media de 20 a 45 horas. No se recomienda para la fase crónica debido a su baja eficacia para penetrar el SNC. Su vía de administración es intramuscular o intravenosa, en dosis diaria de 4 mg/kg por siete días. Cuando se administra por vía intramuscular se pueden observar hipotensión y taquicardia transitorias, náusea y vómito; es muy dolorosa y puede ocasionar abscesos en la zona de inoculación, casi siempre estériles y que remiten en pocos días. Los signos adversos de la administración intravenosa pueden ser más graves e incluyen hipocalcemia, insuficiencia renal, neutropenia, arritmias, hipoglucemia y diabetes.

En la fase tardía de la anormalidad, la eflornitina es el medicamento de elección para los casos con compromiso del SNC. Es menos tóxica que el melarsoprol, pero su elevado costo la hace un fármaco de difícil uso en los países subdesarrollados. Se administra por vía intravenosa en dosis de 100 mg/kg cada seis horas por 14 días. Se pueden observar efectos adversos en la médula ósea, como anemia, leucopenia y trombocitopenia, pero la mayoría de las veces son reversibles. En niños pequeños la dosis se debe aumentar a 150 mg/kg cada hora por 14 días.

El melarsoprol es un agente muy efectivo para los casos crónicos con compromiso del SNC, pero su toxicidad también es elevada. La vía de administración es intravenosa en dos series de tres dosis diarias de 3.6 mg/kg (hasta 180 mg), separadas por una semana sin tratamiento (en algunas ocasiones es necesario una tercera serie, en especial cuando la cuenta de leucocitos es mayor de 20/mm<sup>3</sup>). Entre los efectos secundarios es posible advertir una encefalopatía secundaria tal vez a un fenómeno de autoinmunidad, la cual ocurre con frecuencia al final de la primera serie de tratamiento. La administración de prednisolona durante el tratamiento con melarsoprol puede aminorar la aparición del cuadro de encefalopatía reactiva. La dosis es de 1 mg/kg (hasta 40 mg) por día, primero uno o dos días antes del suministro del melarsoprol y

después durante las series (y los intervalos) de las dosis del tripanocida; al final se disminuye en forma gradual pero rápidamente durante los tres días posteriores al tratamiento. Las convulsiones que se presentan en la encefalopatía pueden tratarse con fenobarbital, diazepam o cualquier anticonvulsivo, y el edema cerebral con dexametasona o hidrocortisona. Otros efectos adversos que se pueden presentar son paraplejias o cuadriplejias, parestesias y reacciones cutáneas.

Para la fase temprana de la enfermedad por *T. brucei rhodesiense* se recomienda el uso de suramina administrada en forma intravenosa a una dosis de 20 mg/kg de peso en los días 1, 3, 6, 14 y 21. Se debe suministrar una dosis de prueba de 200 mg antes del tratamiento debido a la probabilidad de choque anafiláctico. Los efectos secundarios son fiebre, proteinuria, parestesias, hepatitis, prurito y edema.

En la fase tardía, la eflornitina no es eficaz para la enfermedad por *T. brucei rhodesiense*, por lo que el melarsoprol es el medicamento de elección. La mortalidad durante el tratamiento es elevada, por lo que se recomienda comenzar con dosis pequeñas del agente. La dosis recomendada por la Organización Mundial de la Salud es de 0.36 mg/kg el día 1, de 0.72 mg/kg el día 2, de 1.1 mg el día 3, de 1.8 mg en los días 10, 11 y 12, de 2.2 mg el día 19, de 2.9 mg el día 20 y de 3.6 mg/kg los días 21, 28, 29 y 30.

## Prevención

La búsqueda de pacientes infectados para tratamiento constituye una acción importante para el control de la enfermedad en los países en los que la afección es endémica. Las campañas de control del vector (*Glossina*) han reducido de manera considerable la transmisión de la enfermedad, si bien los costos y el bajo nivel económico de los países afectados han incidido en forma negativa para que el control de la enfermedad sea tan eficaz como se necesita en un padecimiento que es letal en 100% de los casos cuando no existe tratamiento. La Organización Mundial de la Salud apoya proyectos de entomología molecular enfocados al control de los insectos vectores. Se espera que para el año 2009 se tenga conocimiento acerca de las bases genéticas de la competencia en las poblaciones naturales de insectos. El siguiente paso es el desarrollo de insectos genéticamente transformados que ayuden al control de la enfermedad. El uso de trampas masivas con insecticidas y atrayentes de *Glossina* ha sido un arma muy efectiva para el control de estos insectos.

## Epidemiología

Como se mencionó al principio, la trypanosomosis africana es una anomalía circunscrita a África. Los casos notificados en otras partes del mundo corresponden a personas que proceden de las áreas endémicas.

La enfermedad del sueño afecta a más de 60 millones de personas en 36 países de África, entre los que resaltan Angola, República Democrática del Congo, Uganda, Congo, Sudán, República Central de África, Camerún, Mozambique y Tanzania, dado que poseen una alta prevalencia de la enfermedad y altos niveles de transmisión. Igual que en la enfermedad de Chagas, el efecto social y económico que produce no se basa exclusivamente en los índices de mortalidad, sino en la incapacidad, que ocasiona una notoria disminución de la fuerza laboral en personas productivas, estimándose pérdidas de 45 mil millones de dólares cada año.

## Bibliografía

- Ávila H, Simpson L. Organization and complexity of minicircle-encoded guide RNAs in *Trypanosoma cruzi*. RNA 1, 1995:939-947.
- Becerril-Flores MA, Rangel-Flores E, Luis Imbert-Palafox J, Gomez-Gomez JV, Figueroa-Gutierrez AH. Human infection and risk of transmission of Chagas disease in Hidalgo state, Mexico. Am J Trop Med Hyg, 2007;76(2):318-23.
- Chang CD, Cheng KY, Jiang LX, Salbilla VA, Haller AS, Yem AW, Bryant JD, Kirchoff LV, Leiby DA, Schochetman G, Shah DO. Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. Transfusion. 2006;46(10):1737-44. Erratum in: Transfusion. 2006;46(10):1852.
- Division Control of Tropical Diseases. Progress Report 2003-2004. World Health Organization, Geneva, 24-29.
- Division Control of Tropical Diseases. Progress Report 2003-2004. World Health Organization, Geneva, 30-33.
- Machado AV, Cardoso JE, Claser C, Rodrigues MM, Gazzinelli RT, Bruna-Romero O. Long-term protective immunity induced against *Trypanosoma cruzi* infection after vaccination with recombinant adenoviruses encoding amastigote surface protein-2 and trans-sialidase. Hum Gene Ther, 2006;17(9):898-908.
- Maudlin I. African trypanosomiasis. Ann Trop Med Parasitol, 2006; 100(8):679-701.
- McGhee RB, Cosgrove WB. Biology and physiology of the lower trypanosomatidae. Microbiol Rev 1980;44:140-173.
- Phan BA, Laflamme MA, Stempien-Otero A, Limaye AP, Buckner FS, Levy WC. Confirmation of Chagas' cardiomyopathy following heart transplantation. Heart Vessels. 2006;21(5):325-7. Epub, 2006 Sept 29.
- Sanchez-Guillen M del C, Lopez-Colombo A, Ordonez-Toquero G, Gomez-Albino I, Ramos-Jimenez J, Torres-Rasgado E, Salgado-Rosas H, Romero-Diaz M, Pulido-Perez P, Perez-Fuentes R. Clinical forms of *Trypanosoma cruzi* infected individuals in the chronic phase of Chagas disease in Puebla, Mexico. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2006;101(7):733-40
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. Ann Trop Med Parasitol, 2007;101(1):31-50.
- Shapiro TA, Englund PT. The structure and replication of kinetoplast DNA. Ann Rev Microbiol, 1995;49:117-43.
- Simpson L. The mitochondrial genome of kinetoplastid protozoa: genomic organization, transcription, replication, and evolution. Ann Rev Microbiol, 1987;41:363-382.
- World Health Organization. Tropical Disease Research Report. Geneva, 2005:125.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué relación existe entre la variabilidad clínica de la enfermedad de Chagas y la variabilidad biológica de *Trypanosoma cruzi*?
2. ¿Cuál es la razón por la que *T. rangeli* se encuentra menos a menudo que *T. cruzi* en triatomíneos?
3. ¿Cómo se explicaría la presencia de un caso humano de enfermedad del sueño en un país americano?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Es el epimastigote.
2. Por las deyecciones de insectos reducidos denominados triatomíneos.
3. El daño directo del parásito, los mecanismos de autoinmunidad y la teoría neurógena.
4. Por picadura del triatómido además de las deyecciones del insecto.
5. Moscas del género *Glossina*.

# Balantidiosis

Marco A. Becerril Flores  
Gabriela Pedrero Huerta

# 12

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué región del cuerpo humano invade *Balantidium coli*?
2. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la balantidiosis?
3. ¿Cuál es la vía de entrada en el ser humano?
4. Además del hombre, ¿qué otras especies infecta el parásito?
5. ¿Cuál es la fase infectante de *Balantidium coli*?

## Introducción

La balantidiosis es una infección producida por el protozoario ciliado *Balantidium coli*, capaz de infectar, además del humano, al cerdo, primates y otros animales. Se presenta en zonas de escasa infraestructura sanitaria y mala higiene, así como en lugares donde hay crianza de cerdos. El padecimiento es intestinal, y aunque no es muy frecuente puede ocasionar problemas graves, incluso la muerte. El desconocimiento de esta infección ocasiona que prevalencia en las regiones y que la gente se siga infectando, por lo que es un importante problema de salud.

*Balantidium coli* es el protozoario más grande que produce enfermedad al humano. Taxonómicamente pertenece al filum Ciliophora, clase Litostomatea, orden Vestibuliferida, familia Balantiidae, género *Balantidium*, especie *B. coli*.

## Características generales del parásito

*Balantidium coli* presenta dos fases en su ciclo de vida: trofozoito y quiste (fig. 12-1). El trofozoito mide  $40 \text{ a } 70 \mu\text{m} \times 50 \text{ a } 200 \mu\text{m}$ . Los cilios, igual que los flagelos de protozoarios, están formados por microtúbulos cilíndricos y rectos dispuestos en pares, uno central y nueve alrededor del central. Los microtúbulos, cuya composición es de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, se mueven de manera sincronizada, son mucho más cortos que los flagelos y se encuentran en mayor cantidad. Cada cilio se origina de una estructura básica que contiene ácidos nucleicos y es denominada cinetosoma; cada

uno se interconecta mediante fibrillas llamadas cinetodesma. Al conjunto cilio-cinetosoma-cinetodesma se lo conoce como **cinetia**. Ésta recibe la energía de la hidrólisis del ATP, lo que ayuda a que el cilio se mueva de modo sincronizado. A toda esta organización se le denomina **infraciliatura**. Los cilios se distribuyen en hileras y le sirven al microorganismo para desplazarse, facilitar la ingestión de alimentos (en caso de peristoma y citostoma) y organelos táctiles (en el caso de los cirros).

Otras estructuras que son en verdad importantes para comprender la naturaleza del parásito son sus vacuolas, que pueden ser contráctiles o digestivas. Las primeras son unidades membranosas con túbulos que recogen las sustancias de desecho del parásito presentes en su citoplasma y que lo inflan al almacenarlas (diástole); cuando el saco central se llena de desechos, entonces el túbulo cercano a la superficie de la célula permite que por allí se expulsen hacia el exterior de la célula (sístole). Sólo presentan una o dos vacuolas contráctiles y siempre junto a la membrana plasmática. Las vacuolas alimenticias pueden ser fagocíticas si ingieren partículas grandes, y pinocíticas si consumen partículas pequeñas y solubles. Además, el ciliado tiene numerosos tipos de lisosomas, primarios y secundarios. Los primeros se originan en el retículo endoplásmico y los segundos son resultado de la fusión de los primeros con los fagosomas. Otras vacuolas importantes son los peroxisomas. En la región posterior hay una abertura llamada **citopigio** que hace la función de ano en los mamíferos.

Las estructuras que también son esenciales son los mucocistos, ya que tienen forma de barras y se localizan por debajo de la



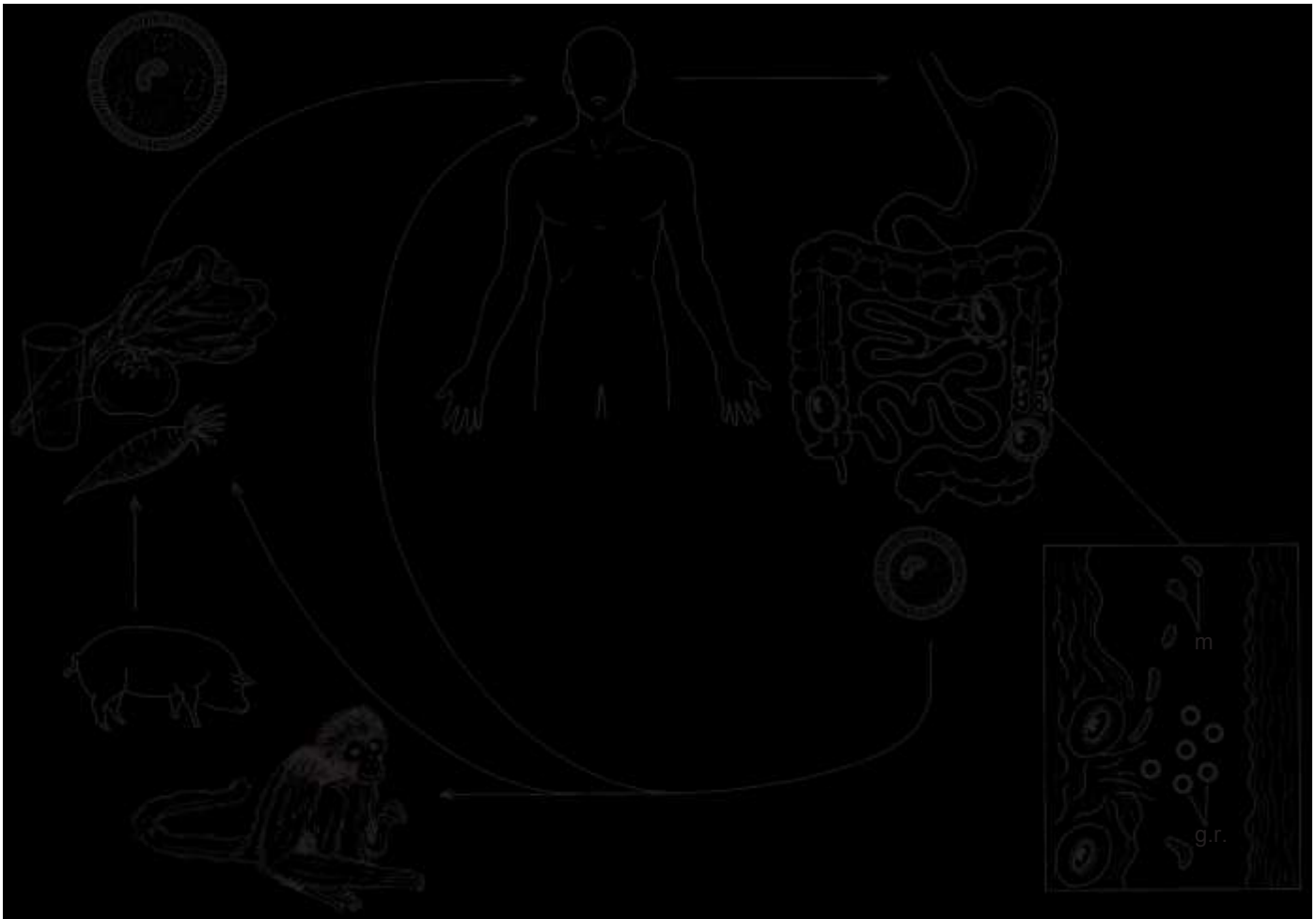


Fig. 12-1. Ciclo biológico de *Balantidium coli* (g.r. = glóbulos rojos; m = macronúcleos).

película (en la superficie celular); éstos se expulsan y se piensa que dan lugar a la formación del quiste e intervienen en la adhesión a alimentos y la fijación del parásito. Son estructuras membranosas que participan en la infección.

*Balantidium coli* posee dos núcleos: un macronúcleo que tiene la información genética para regular las funciones del parásito (alimentación y regeneración), y cuya forma semeja un frijol, y un micronúcleo esférico, localizado en la parte media junto al macronúcleo; su función es almacenar información genética para la reproducción del parásito. En la región anterior tiene una estructura que funciona a manera de boca (se denomina **citostoma**) y un peristoma que lo rodea que permite la incorporación de partículas alimenticias.

El ciliado realiza metabolismo anaerobio y utiliza carbohidratos para obtener energía. Se reproduce por fisión binaria transversal, aunque puede hacerlo también de manera sexual por conjugación (fig. 12-2). Esta última incluye varios pasos: primero se unen dos ciliados a través de sus respectivas membranas plasmáticas. Sus macronúcleos se desintegran y el que queda se vuelve a dividir una sola vez. A continuación cada célula tiene dos núcleos y uno de ellos se intercambia con la otra célula y se separan los parásitos. El protozoario sintetiza su macronúcleo, y tanto este último como el micronúcleo se dividen dos veces. Por último, cada paránúcleo, micronúcleo y macronúcleo se separan para formar un nuevo ciliado; por lo tanto, cada célula origina cuatro más. La

conjugación le sirve al parásito para generar progenie con mayor diversidad genética y mayor capacidad de supervivencia.

El quiste tiene una forma esférica, mide 45 a 75  $\mu\text{m}$  de diámetro y lo cubre una pared quística. Es importante mencionar que durante el enquistamiento, los cilios no desaparecen ni se retraen, como los flagelados que se enquistan. El quiste es viable a temperatura ambiental durante uno a dos días.

## Ciclo biológico

El quiste de *Balantidium coli* contamina alimentos y bebidas. Infecta al humano cuando entra por vía oral y pasa por su tubo digestivo; cuando llega al estómago de la persona, la pared quística del parásito se destruye pero emerge el trofozoíto. Éste se desplaza con gran movilidad debido a la presencia de los cilios. Su sitio de localización es el intestino grueso; en la luz intestinal se divide por fisión binaria o por conjugación en repetidas ocasiones. Cuando encuentra un ambiente deshidratado se favorece su enquistamiento, más específicamente a nivel de recto y sigmoides. Gracias al peristaltismo, el quiste se expulsa junto con las heces. Si las evacuaciones son diarreicas, la fase del parásito expulsado es el trofozoíto, debido a que un ambiente hidratado favorece su presencia y no alcanza a enquistarse (fig. 12-3). El ciclo se completa si el individuo parasitado realiza la secuencia mano-año-boca, es decir, en forma directa como sucede en los niños, o al comer



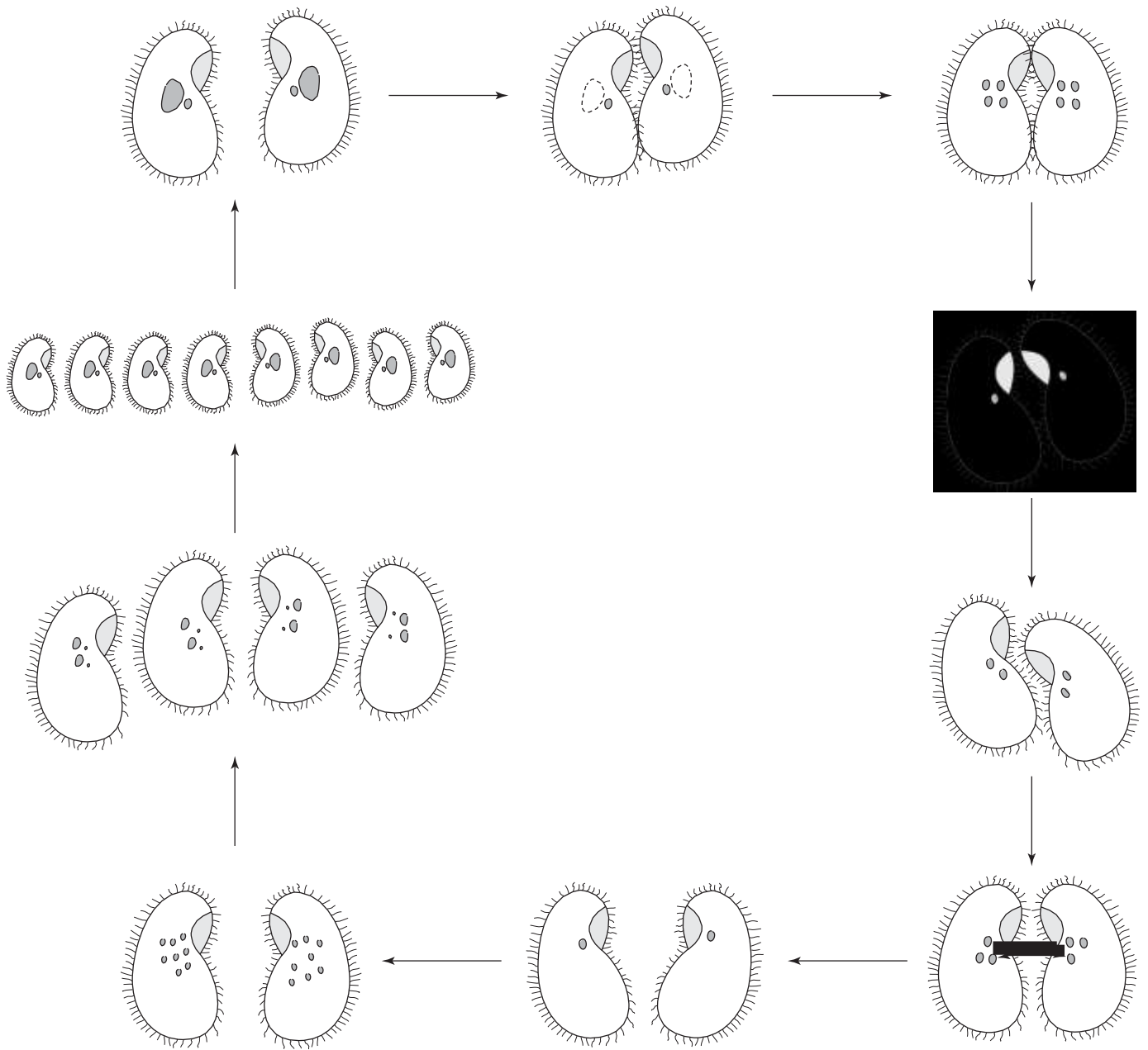


Fig. 12-2. Proceso de reproducción por conjugación para *Balantidium coli*.

alimentos sin lavarse las manos (autoinfección externa). Si el individuo prepara los alimentos para otras personas entonces las infecta (heteroinfección).

La transmisión puede ocurrir cuando animales como cerdo, chimpancé, rata u otro, eliminan al parásito, lo diseminan en el ambiente y contaminan al ser humano.

### Mecanismos patogénicos

Sus mecanismos patogénicos son mecánicos y líticos. Para los primeros, el parásito posee gran movilidad por sus cilios; si a esto se añade que es un parásito muy grande, el resultado es el movimiento del trofozoíto, y sus choques con la pared intestinal estimulan el parasitismo de forma tal que no hay tiempo para que se resorba el agua y las heces se eliminan líquidas (diarrea). A nivel lítico, en

*Balantidium coli* se ha demostrado la presencia de hialuronidasa. La rápida adaptación y reproducción del parásito favorecen la aparición de síntomas, puesto que hay más parásitos infectantes. Es posible que otras enzimas contribuyan a destruir tejidos. También se observa gran eliminación de moco, y si las lesiones llegan a vasos sanguíneos, entonces aparece diarrea con moco y sangre (disentería). *Balantidium coli* ulcera la mucosa intestinal de manera intensa. Las úlceras son planas y redondas con aspecto aftoso y tamaño variable. Esto se explica porque, a diferencia de *Entamoeba histolytica*, el ciliado es muy grande y no penetra con facilidad los vasos sanguíneos, pero causa sangrado; además, es de cuello ancho y con bordes; las hemorragias se deben a la invasión vascular, con bordes edematizados. En la lesión hay escasa infiltración de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos (fig. 12-4). El parásito permanece de manera indefinida ya que hay gran cantidad de bacte-



Fig. 12-3. Trofozoíto de *Balantidium coli*; preparación teñida con eosina-azul de metileno (40×).

rias para alimentarse. Si *Balantidium coli* es muy virulento tiene la capacidad de atravesar la pared intestinal y provocar peritonitis, o también puede cruzar pulmón, hígado, ganglios mesentéricos y apéndice.

Se ha demostrado que los trofozoítos de cepas se adaptan y reproducen con mayor rapidez y generan más síntomas. Desde luego, el huésped tiene función importante para que se manifieste la balantidiosis. Entre las condiciones del ser humano que promueven la parasitación se encuentran hipocondrio o aclorhidria gástrica, infección crónica, desnutrición, alcoholismo y dieta del huésped rica en carbohidratos y pobre en proteínas.

## Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación varía de días a semanas. Según Swartzwelder, en la balantidiosis existen tres formas clínicas:

1. *Asintomática*. Se reconoce con más frecuencia en pacientes psiquiátricos y hospitalizados.
2. *Crónica*. La diarrea alterna con estreñimiento y las heces muestran moco sin sangre; hay náusea, vómito, anorexia, cefalea y astenia.



Fig. 12-4. Corte histológico de intestino de cerdo infectado con trofozoítos de *Balantidium coli*; teñido con hematoxilina y eosina (10×).

3. *Aguda*. Se identifican disentería y múltiples deposiciones de sangre y pus, acompañadas de náusea, dolor abdominal, tenesmo y pérdida de peso, pujo, úlceras, fiebres, malestar general, deshidratación y postración.

En forma fulminante ocurren deshidratación, deterioro del estado general y la muerte. En los lugares donde existe más balantidiosis predominan las formas asintomática y crónica. En ocasiones se informa abdomen agudo quirúrgico por perforación, o apendicitis aguda que produce la muerte del paciente.

También se han observado colitis crónica y poliposis inflamatoria del recto y del sigmoides, y una masa intrapulmonar (Ladas, 1989).

El patógeno se ha aislado de las vías urinarias de pacientes que padecían uretritis, cistitis y pielonefritis, e infectados por citología cervicovaginal.

Se ha estimado que los casos fatales ocupan el 30% de los pacientes infectados. La disentería puede ocasionar choque y la muerte. Las condiciones que hacen más vulnerable al paciente infectado son alcoholismo, desnutrición, enfermedades crónicas e inmunodeficiencias.

## diagnóstico

Es importante reunir los datos clínicos. La presencia de disentería es un signo de gran valor. Por el laboratorio se realizan exámenes en fresco de las heces y cultivos similares a los de *E. histolytica*. Endoscopia y biopsia son de utilidad (rectosigmoidoscopia, inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación indirecta).

## tratamiento

Los medicamentos más suministrados son los siguientes:

1. Tetraciclina: 500 mg/día, cuatro veces al día, por 10 días. No se recomienda en embarazadas ni en niños menores de ocho años.  
Metronidazol: 800 mg (tres veces al día) por cinco días.  
Diyodohidroxiquinoleína: 650 mg (tres veces al día) por 10 días.  
Paromomicina: 1500 mg/día durante siete días.
2. Doxiciclina: 100 mg/día durante 10 a 14 días en portadores; 20 días en pacientes con sida; la curación de la balantidiosis es total.
3. Oxitetraciclina: 600 mg cada seis horas.

## prevención

Para evitar esta infección se requieren las reglas de higiene personal: lavarse las manos antes de comer y después de ir al baño, pero sobre todo de inmediato después de la manipulación de animales, principalmente cerdos, primates y roedores; u omitir al máximo el contacto con animales (cerdo y primates), para lo cual los trabajadores de los rastros y zoológicos deben usar el equipo necesario para protegerse: batas, guantes, cubrebocas, cofias o gorros. Es necesario que la gente que vive en poblados pequeños observe condiciones sanitarias adecuadas para la crianza de los cerdos. Asimismo, los trabajadores de poblaciones pequeñas o zoológicos debe solicitar estudios coproparasitoscópicos para descartar la enfermedad. Hay que recordar que este parásito puede causar disentería, un problema que puede ser grave. Es importante la eliminación adecuada de las heces y evitar la defecación a ras del

suelo. La gente que se dedica a la crianza de cerdos debe tomar en cuenta separar el hábitat de estos animales de las zonas donde habita el hombre. La fuente de agua de consumo para el humano debe estar aislada del lugar donde se encuentren los cerdos. Se recomienda hervir el agua para consumo. Es importante que en las escuelas se indique a los niños las medidas higiénicas adecuadas. Una mejor infraestructura sanitaria evitará los riesgos de infección, así como el control sanitario para la crianza de cerdos.

## Epidemiología

La balantidiosis es una infección que se reconoce en todas partes, es decir, de distribución cosmopolita. No es tan frecuente como la amebiasis, aunque se han identificado brotes en varios países. La parasitosis se favorece, más en zonas tropicales o pobres y de escasa urbanización, en presencia de cerdos parasitados y otros animales. Entre los animales que pueden infectarse con *Balantidium coli* se encuentran chimpancés, primates, ratas, cobayos y desde luego el cerdo. Los lugares que se han reconocido con mayor parasitación son Filipinas, Bolivia y Papúa Nueva Guinea. En México se ha informado de casos de infección en niños. Las prevalencias de infección varían de 1 a 5%. En el norte del altiplano de Bolivia, la región de Aymara, lugar donde la gente acostumbra la crianza de cerdos, se estudiaron 2124 niños en edad escolar de 22 comunidades; la mitad de éstas tuvo niños infectados con *B. coli*, y la prevalencia varió de 1 a 5.3%; la mitad de los cerdos examinados estuvieron parasitados.

En relación con el ser humano se ha presentado en sujetos positivos al VIH y con problemas dentales. También se ha identificado en hospitales psiquiátricos.

## Bibliografía

Casto J, Vázquez-Iglesias JL, Arnal-Monreal F. Dysentery caused by *Balantidium coli*—report of two cases. *Endoscopy* 1983;15(4):272-4.

- Cho HS, Shin SS, Park NY. Balantidiasis in the gastric lymph nodes of Barbary sheep (*Ammotragus lervia*): an incidental finding. *J Vet Sci* 2006;7(2):207-9.
- Clyti E, Anzar C, Couppie P, et al. A case of coinfection by *Balantidium coli* and HIV in French Guiana. *Bull Soc Pathol Exot* 1998;91(4):309-11.
- Dorfman S, Rangel O, Bravo LG. Balantidiasis: report of a fatal case with appendicular and pulmonary involvement. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78(6):833-4.
- González-Canales S, Olmo-Martínez L, Cortejo Hernández A, et al. Gastroenterol Hepatol 2000;23:129-131.
- Khamtsov VG. Hyaluronidase detections in cultures of *Balantidium coli*. *Med Parazitol (Musk)* 1966;35(2):204-6.
- Ladas SD, Sawa S, Frydas A, et al. Invasive balantidiasis presented as chronic colitis and involvement. *Dig Dis Sci* 1989;34(10):1621-3.
- Owen IL. 2005. Parasitic zoonoses in Papua New Guinea. *J Helmintol* 79(1):1-14.
- River F, Medina F, Ramirez P, et al. Pathogenic and free-living protozoa cultured from the nasopharyngeal and oral regions of dental patients. *Environ Res* 1984;33(2):428-40.
- Skotarczak B, Zielinski R. Ultrastructural and cytochemical identification of peroxisomes in *Balantidium coli*, Ciliophora. *Folia Biol (Krakow)* 1997;45(3-4):117-20.
- Skotarczak B. Cytochemical identification of mucocysts in *Balantidium coli* trophozoites. *Folia Biol (Krakow)* 1999;47(1-2):61-5.
- Skotarczak B. The formation of primargond secondary lysosomes in *Balantidium coli*, Ciliata. *Folia Histochem Cytobiol* 1999;37(4):61-5.
- Yang Y, Zeng L, Li M, et al. Diarrhoea in piglets and monkeys experimentally infected with *Balantidium coli* isolated from human faeces. *J Trop Med Hyg* 1995;98:69-72.

## Preguntas para reflexionar

- ¿Qué ocupación está en mayor riesgo de infección por *Balantidium coli*?
- ¿Cuáles son las razones por las que el agente patógeno realiza reproducción sexual? ¿Es necesaria?
- ¿Por qué no hay tantos casos de balantidiosis informados en las publicaciones de México?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

- Balantidium coli* se establece en el intestino grueso.
- El cuadro clínico es agudo, crónico y asintomático. Por lo general se observan diarrea, dolor abdominal, náusea y disentería.
- Bucal.
- Chimpancés, cerdos y roedores.
- El quiste.

# Cryptosporidiosis

# 13

Marco Antonio Becerril Flores

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales y ciclo biológico del parásito
- Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas
- Infección extraintestinal
- Respuesta del huésped a la infección
- Diagnóstico
- Métodos inmunológicos
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la especie de *Cryptosporidium* que infecta al ser humano?
2. ¿Por qué es un parásito oportunista?
3. ¿Qué sitios extraintestinales puede infectar?
4. ¿Cuáles son los síntomas más comunes en pacientes inmunocompetentes?
5. ¿Cuál es la técnica directa más utilizada para el diagnóstico de la cryptosporidiosis?

## Introducción

Los protozoarios del género *Cryptosporidium* son microorganismos intracelulares (Apicomplexa) que se localizan en las superficies lumbinales de los aparatos digestivo y respiratorio de ser humano y animales. Las especies más importantes se muestran en el cuadro 13-1. La manifestación clínica más notable es la diarrea prolongada. Es un parásito importante desde el punto de vista epidemiológico, pues resiste el cloro, lo cual lo hace fácilmente transmisible.

## Características generales y ciclo biológico del parásito

Las especies informadas hasta ahora que infectan al hombre son *C. parvum* y, en pacientes inmunosuprimidos, *C. baileyi* (rara vez).

La fase infectante del parásito es el ooquiste, que contiene en su interior cuatro esporozoítos desnudos y contamina los alimentos (figs. 13-1 y 13-2). El ooquiste ingresa al huésped por vía oral. En el paso a través del estómago hacia el intestino delgado el ooquiste sufre una transformación: la pared del ooquiste se destruye y los esporozoítos se liberan. Esto se debe a factores como ambientes reducidos, presencia de enzimas, sales biliares, estrés osmótico, agentes oxidantes, cambios bruscos de temperatura y un pH de 6.8 a 7.4.

Cada esporozoíto penetra en un enterocito del huésped, pero sólo por debajo de la membrana externa de la célula huésped (fig. 13-1). En este proceso, el contenido de los micronemas del esporozoíto se libera y da lugar a que su parte exterior y la membrana plasmática de la célula huésped se fusionen. Esta región específica de unión parásito-célula huésped origina lo que se conoce como organelo alimentador, el cual mantiene unido al parásito con el enterocito y probablemente se encarga del intercambio de materiales entre ambas células, sobre todo para que sobreviva *Cryptosporidium*.

El protozoario se convierte en trofozoíto, que contiene un núcleo; éste se divide luego tres veces y forma una célula octanuclea-

Cuadro 13-1. Especies de *Cryptosporidium* y sus reservorios

Microorganismo	Reservorio
<i>C. muris</i>	Ratones y ganado vacuno
<i>C. parvum</i>	Ser humano y otros mamíferos
<i>C. baileyi</i>	Gallinas
<i>C. meleagridis</i>	Tortugas
<i>C. serpentis</i>	Víbora
<i>C. nasorum</i>	Peces



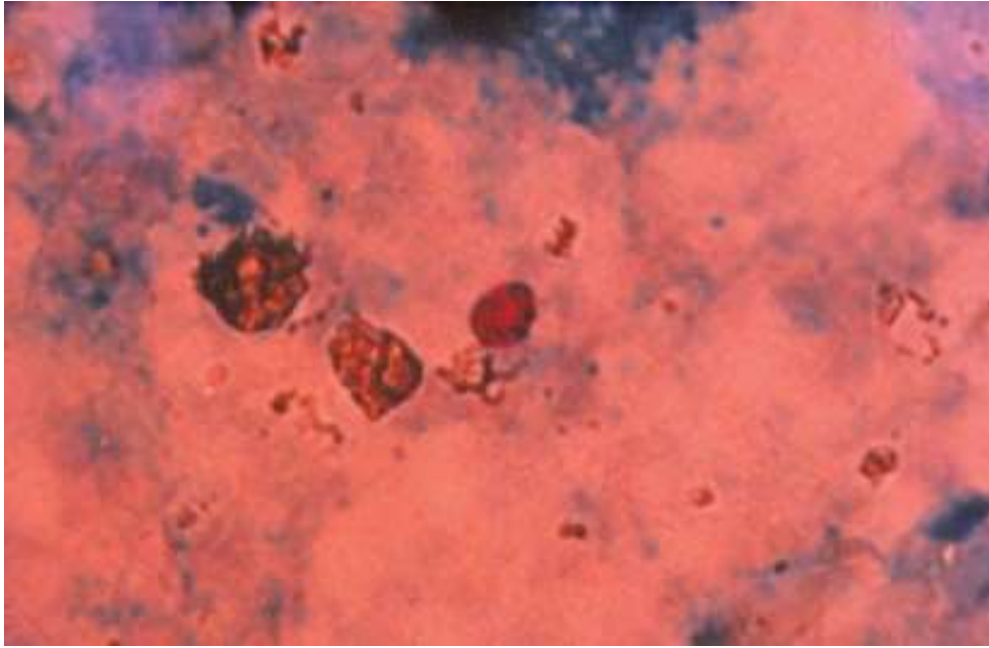


Fig. 13-1. Ooquiste de *Cryptosporidium parvum* teñido con Kinyoun (1000×).

da en unas 16 horas. Dicha célula octanucleada recibe el nombre de meronte o también se denomina esquizonte. En este caso en particular, meronte I, y el proceso de división se llama merogonia o esquizogonia. Cada núcleo del meronte viaja hacia la periferia, se rodea de membrana plasmática y está compuesto de organelos que sirven para su supervivencia (aparato de Golgi, ribosomas, etc.), de manera que cada uno forma una nueva célula llamada merozoíto. Los ocho merozoítos se liberan de la célula huésped e infectan por separado a nuevos enterocitos adyacentes; repiten la merogonia y, desde luego, cada uno forma otro meronte, ahora llamado meronte tipo II, en tan sólo 24 horas (son ligeramente más esféricos). De éste sólo se producen cuatro merozoítos, más pequeños que los formados a partir del meronte I. Los merozoítos no contienen conoide, anillos polares, microporos ni mitocondrias, pero sí un complejo apical compuesto por anillos preconoidales y micronemas, además de microtúbulos, núcleo y ribosomas suficientes para sobrevivir gracias a que utilizan las sustancias del enterocito. Cada merozoíto se libera y trata de introducirse a una nueva célula huésped. Es el momento en que el merozoíto derivado del meronte II infecta a una nueva célula enteroepitelial y ahora se convierte en macrogametocito o microgametocito (36 y 48 horas después de la infección, respectivamente; casi todos son macrogametocitos). Los microgametocitos contienen hasta 16 núcleos y los macrogametocitos sólo uno. En el caso de los primeros, sus núcleos migran a la periferia, y luego brotan y adquieren forma de “bala” y se convierten en nuevas células llamadas microgametos (de  $1.4 \times 0.4 \mu\text{m}$ ), que tienen un núcleo compacto central y están rodeados de microtúbulos, pero carecen de flagelos y mitocondrias, como otros del phylum Apicomplexa. Por otro lado, los macrogametocitos se agrandan y sintetizan numerosos gránulos de amilopectina y cuerpos formadores de pared para transformarse en macrogametos. El microgameto sale de la célula huésped y penetra otra célula que contiene un macrogameto, llevándose a cabo la fecundación para formar el ooquiste en 72 horas después de la infección. Se ha observado la presencia de dos tipos de ooquistes, uno con pared delgada y otro con pared

gruesa. Los de pared delgada se exquistan en el mismo intestino y son persistentes en personas con inmunodeficiencia; los segundos se excretan con las heces.

## Mecanismos patogénicos y Manifestaciones clínicas

La única especie que infecta al ser humano es *C. parvum*. El período de incubación es de dos a 10 días, lo cual se explica por la rapidez con que se forman los ooquistes.

En personas inmunocompetentes, el tiempo que transcurre entre la aparición de los síntomas y la eliminación de ooquistes por las heces es de 18 días, y es ligeramente menor en adultos que en niños. La duración de los síntomas, que incluyen diarrea, es de una a tres semanas y la eliminación de ooquistes persiste por una a cuatro semanas. En general, el período que tardan en eliminarse los ooquistes en las heces es el doble del tiempo que duran los síntomas, una a cuatro semanas contra una a dos semanas, respectivamente. En inmunodeficientes, la infección es crónica y dura meses.

También aparece diarrea acuosa ligera o intensa en inmunocompetentes y pueden encontrarse eritrocitos y leucocitos, aunque pocas veces. El paciente manifiesta dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, fatiga y anorexia.

La infección puede ocurrir en niños y recién nacidos, y si hay deshidratación sobreviene la muerte. La desnutrición va acompañada de la infección, que la favorece o causa. En los niños con rubéola y sarampión ocurre inmunosupresión transitoria; en estos casos suele haber diarrea intensa por *Cryptosporidium*. En países en desarrollo es más común la infección en niños.

En pacientes con sida, la diarrea es más grave y es causa de muerte; la infección se desarrolla en el aparato digestivo (más de 6 L de heces/día). En estos pacientes la infección se observa a lo largo de todo el tubo digestivo, y se presenta de manera extra-intestinal.



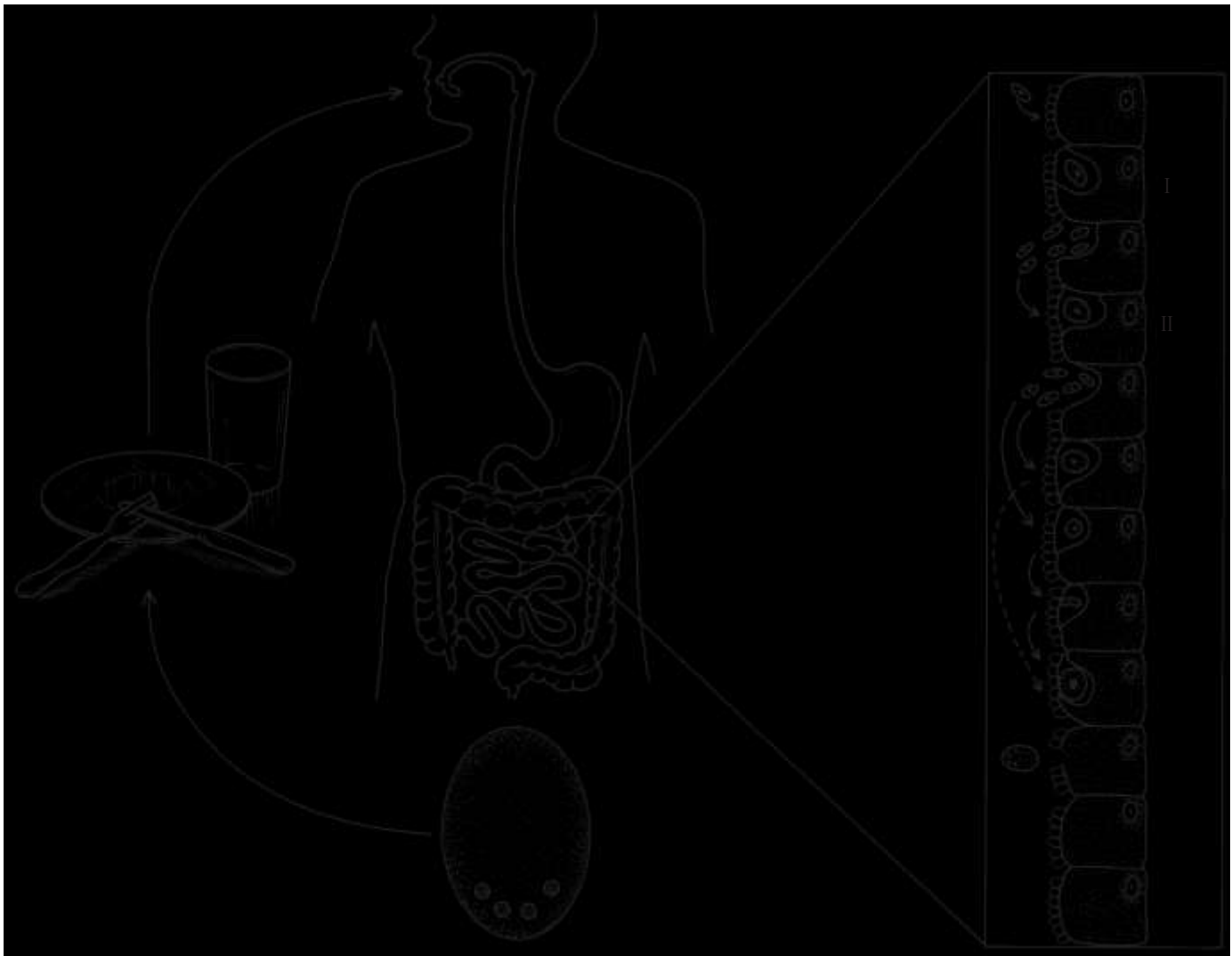


Fig. 13-2. Ciclo biológico de *Cryptosporidium*.

## Infección extraintestinal

En sujetos positivos al VIH se han encontrado infecciones por *Cryptosporidium* en vesícula biliar, lo cual puede conducir a colecistitis y colangitis esclerosante, fiebre, dolor a nivel del cuadrante superior derecho sin irradiar el hombro. También se presenta dolor, náusea, diarrea, vómito e ictericia. Hay elevación de bilirrubina en suero y enzimas hepáticas si la infección se desarrolla en la vesícula biliar. También suele reconocerse dilatación y engrosamiento de la vesícula y conductos biliares. Por lo regular aparece la infección en conductos pancreáticos y ello provoca pancreatitis y enteritis.

A nivel de las vías respiratorias el paciente manifiesta tos, ronquera y respiración acortada. Los parásitos se han demostrado en esputo, aspirado bronquial, secreción broncoalveolar y exudado alveolar. Tal vez la infección se deba en estos casos al contacto nasal accidental del parásito encontrado en fómites; la ruta de entrada puede ser la vía inhalatoria accidental al aspirar polvo que contiene heces de gatos o perros, y dado que el paciente es inmunodeficiente, el parásito se disemina con facilidad. No hay comunicaciones de diseminación a nivel extraintestinal. Por lo general, la localización extraintestinal se acompaña de infección

por *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium tuberculosis*.

## Respuesta del huésped a la Infección

La resistencia del huésped se relaciona con una reacción celular y humoral. La respuesta más duradera se debe a IgG e IgA para los esporozoítos y es más corta con IgM para los oocistos. La IgM dura cuatro meses y la IgG 12 meses. En niños inmunocomprometidos suelen elevarse los anticuerpos IgM, IgG e IgA, ya que tienen infecciones recientes. Cabe mencionar que el calostro hiperinmunitario con anticuerpos IgG<sub>1</sub> e IgA neutraliza los esporozoítos y evita la infección.

En reptiles (víboras) se observan en la mucosa gástrica lesiones histológicas: hiperplasia, hipertrofia, atrofia de células ganglionares, inflamación de la mucosa y edema de la lámina propia. Se activa una reacción inflamatoria caracterizada por células plasmáticas y linfocitos, excesiva producción de moco, necrosis multifocal y en ocasiones petequias en la mucosa.

Desde el punto de vista patológico se identifica una atrofia de vellosidades intestinales, cambios en la superficie del epitelio, con

formación de células cuboideas o escamosas (o ambas), mucosa hiperémica y edema. La infiltración de mononucleares y neutrófilos en la lámina propia también puede ser edematosa. Aunque no está claro cómo se produce la enfermedad, se ha propuesto que el patógeno libera una toxina similar a la del cólera, que induce hipersecreción y diarrea. La gran cantidad de parásitos interfiere con la función de las microvellosidades.

## diagnóstico

Debido a que se trata de una parasitosis intestinal, la muestra que se estudia procede de materia fecal. Si las heces no se revisan con prontitud o se analizan días después de la obtención, entonces se pueden conservar en una solución de dicromato de potasio al 2.5% en la que se preservan por dos a seis meses sin perder su infecciosidad. En cambio, en formol al 10%, sustancia amortiguadora o SAF (formol ácido acético) se puede mantener la morfología del parásito, pero se pierde su viabilidad. Hay que asumir que el individuo con síntomas está infectado con millones de ooquistes (aún no se conoce con exactitud la cantidad mínima de ooquistes necesaria para precipitar la aparición de los síntomas, de manera que un examen en fresco es suficiente para observar la infección con ooquistes). Sólo en casos de estudios epidemiológicos es posible identificar a personas asintomáticas infectadas con *C. parvum*. En estos casos se recomienda emplear técnicas de concentración, como la de flotación de heces con sacarosa, la de sedimentación de Ritchie y la de flotación con sulfato de cinc o cloruro de sodio saturado. Por el tamaño tan pequeño que presentan los ooquistes, las técnicas coproparasitoscópicas no ayudan mucho a precisar el diagnóstico y es posible confundir el patógeno con otros microorganismos. Para ello son recomendables las técnicas de tinción, por ejemplo la de Ziehl-Neelsen, que emplea calor para favorecer la penetración del colorante (fucsina) en el ooquiste; en esta técnica los ooquistes adquieren un tono rojo cereza y la materia fecal un

color verde. Una modificación a esta técnica es la de Kinyoun, la más utilizada en la actualidad (fig. 13-3). De las tinciones fluorescentes sobresalen la de Truant de auramina-rodamina y la tinción con naranja de acridina.

## Métodos InMunológicos

En general, se han diseñado técnicas para detectar el parásito en heces. Entre ellas la de inmunofluorescencia, ELISA y aglutinación en látex con sueros que reconocen ooquistes en heces o antígenos de ooquistes en heces. La prueba ELISA de captura de antígenos es más sensible que la tinción de Kinyoun, pero menos sensible que la de inmunofluorescencia. En laboratorios clínicos se emplea la tinción de Kinyoun, aunque para muestras ambientales es mejor la de inmunofluorescencia.

## tratamiento

En individuos inmunocompetentes, la cryptosporidiosis es auto-limitada y las personas suelen curarse en tres semanas de manera espontánea. En niños, la infección sintomática se favorece si hay desnutrición, y con frecuencia se observa diarrea que persiste durante más de un mes; en tales casos lo recomendado es la restitución de agua y electrolitos. En inmunocompetentes no está indicado el uso de antimicrobianos ni antidiarreicos. Sin embargo, en inmunodeficientes la cryptosporidiosis ocasiona diarrea, la cual puede producir la muerte por deshidratación. Los medicamentos suministrados con mayor frecuencia en estos individuos son amprolio, furoato de diloxanida, furazolidona, interleucina 2 y quinina más clindamicina. La espiamicina es un macrólido similar a la eritromicina, y la clindamicina ha permitido disminuir la eliminación de los ooquistes en las heces. Pese a ello, hasta el momento ningún fármaco resuelve la cryptosporidiosis.

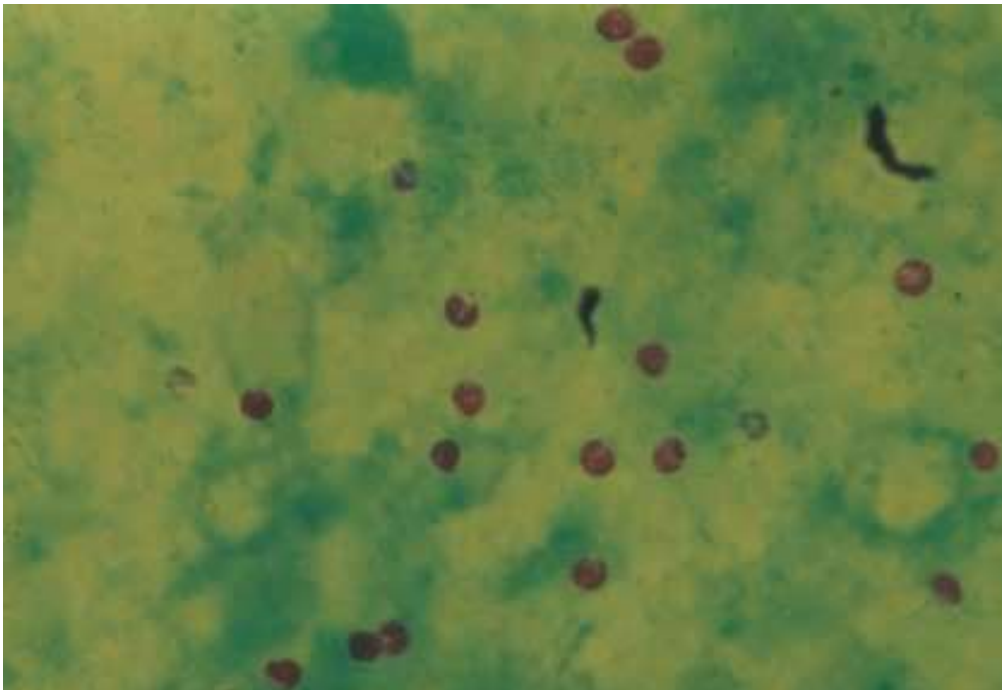


Fig. 13-3. Ooquistes de *Cryptosporidium parvum* teñidos con Kinyoun (40×).

## prevención

Debido a que los ooquistes se hallan en las heces, es importante cuidar la higiene y tomar en cuenta las reglas sanitarias correspondientes. La desinfección de alimentos y su conservación en refrigeración o bien en recipientes tapados evitan que las moscas los contaminen con ooquistes. Por otro lado, la higiene personal y el lavado de las manos antes de comer y después de ir al baño previenen la contaminación. Asimismo, es pertinente omitir el contacto con animales o lavarse las manos después de su manipulación, sobre todo perros y gatos. Se ha demostrado que debido a que *Cryptosporidium* es capaz de resistir el cloro, es una de las fuentes de transmisión que más a menudo ocasiona brotes de infección por el consumo de agua clorada como bebida. Se recomienda el uso de sistemas de filtración de agua a base de “ósmosis reversa”.

## epidemiología

Se han descrito más de 20 especies en la naturaleza. Las que infectan al hombre también lo pueden hacer en gatos, perros, reses, cerdos, ratones, ratas, ovejas. Los cryptosporidios de aves no pueden infectar a mamíferos ni los de éstos a aquéllos. Lo anterior indica que la cryptosporidiosis es una zoonosis. Es importante señalar que perros y gatos pueden transmitir *Cryptosporidium* al humano. La transmisión ocurre de persona a persona, por contaminación de alimentos y contaminación de fómites y moscas portadoras. Empero, la principal fuente de contagio es el agua. Los desinfectantes utilizados a concentraciones usuales son poco eficaces contra el parásito. A 4°C los ooquistes sobreviven por más de cuatro meses si se almacenan en dicromato de potasio al 2.5%. Para que se verifique la infección son suficientes sólo 10 ooquistes. La cryptosporidiosis se ha notificado en todas partes del mundo; se estima que en Centroamérica y Sudamérica existen las mayores prevalencias: 5 y 10%. La infección es más frecuente en niños que en adultos, en promedio 3 contra 0.8%, respectivamente. Los factores que favorecen la infección son: inmunodeficiencias, exposición ocupacional, escasa sanidad, premadurez en la infancia, contacto con personas infectadas y animales, e ingestión de alimentos contaminados.

Los ooquistes son muy resistentes a los desinfectantes. Sólo se eliminan si se emplean las siguientes concentraciones: formol al 10%, amonio al 5 a 10% y temperaturas menores de 20°C o supe-

riores a 65°C por 30 minutos o más. En cloro, a razón de 80 ppm a 25°C, los ooquistes dejan de ser infectivos y el ozono, a razón de 1 ppm por seis a 10 minutos, destruye a los parásitos; es importante enfatizar que si no es bajo estas condiciones serán resistentes al cloro, como sucede en muchas ocasiones. En vez de la desinfección, es mejor la filtración mediante filtros de arena, los cuales remueven 91 a 98% de los ooquistes.

## Bibliografía

- Crawford FG, Vermund SH. Human cryptosporidiosis. *CRC Crit Rev Microbiol* 1988;16:113-159.
- Current WL, Reese NC. A comparison of endogenous development of three isolates of *Cryptosporidium* in suckling mice. *J Protozool* 1986;33:98-108.
- Duarte PC, Daft BM, Conrad PA, et al. Comparison of a serum indirect fluorescent antibody test with two western blot test for the diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis. *J Vet Diagn Invest* 2003;15(1):8-13.
- Dubey JP, Speer CA, Fayer R (eds). *Cryptosporidiosis of man and animals*. Boca Ratón, Florida: CRC Press 1990.
- Hinnant K, Schwartz A, Rotterdam H, et al. Cytomegaloviral and cryptosporidial cholecystitis in two patients with AIDS. *Am J Surg Pathol* 1989;13:57-60.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health*. 2007;5(1):1-38
- Krier JP. *Parasitic protozoa*. Vol. 6, 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press 1993.
- Moskowitz BL, Stanton TL, Kusmierek JJE. Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:B189-B191.
- Noureldin MS, Shaltout AA, El Hamshary EM, et al. Opportunistic intestinal protozoal infections in immunocompromised children. *J Egypt Soc Parasitol* 1999;29(3):951-6.
- Reduker DW, Speer CA. Factors influencing excystation in cryptosporidium oocysts from cattle. *J Parasitol* 1985;71:112-115.
- Traub RJ, Robertson ID, Irwin P, et al. The role of dogs in transmission of gastrointestinal parasites in a remote tea-growing community in northeastern India. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(5):539-45.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué fase del parásito debe analizarse para obtener una vacuna contra la cryptosporidiosis?
2. ¿Qué conducta debe seguirse para controlar la cryptosporidiosis humana?
3. Si un paciente asintomático presenta ooquistes de *C. parvum* en sus heces, ¿es recomendable el tratamiento antiparasitario?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. *Cryptosporidium parvum*.
2. Aprovecha la ausencia de un sistema inmunitario eficiente en el huésped para reproducirse sin restricción.
3. Páncreas, conductos biliares, tejido hepático y vías respiratorias.
4. Diarrea, dolor abdominal.
5. Técnica de Kinyoun.

# Isosporosis

Juan Vicente Gómez Gómez - Horacio Dorantes Peña  
José Luis Imbert Palafox - Marco A. Beceril Flores

# 14

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Morfología
- Ciclo biológico
- Patogenia
- Cuadro clínico
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la fase infectante de *Isospora belli* en el ser humano?
2. ¿Cuál es el cuadro clínico más frecuente?
3. ¿Cuáles son las regiones más parasitadas por isosporosis?
4. ¿Qué antiparasitario se recomienda contra la isosporosis?
5. ¿Qué técnica se emplea para el diagnóstico de la isosporosis?

## Introducción

La isosporosis es la infección consecutiva por parásitos del género *Isospora*, los cuales pertenecen al phylum Apicomplexa. Aunque se conoce la existencia de especies como *I. hominis*, *I. natalensis*, *I. canis* e *I. felis*, *I. belli* es la única que desarrolla patología y que afecta células epiteliales de intestino delgado en el humano.

## Morfología

*I. belli* se caracteriza por tener ooquistes ovoides y algunos de aspecto fusiforme de 20 a 30  $\mu\text{m}$  de longitud por 10 a 20  $\mu\text{m}$  de ancho; posee una pared de doble capa y en su interior se observa una masa esférica, granular, con un núcleo redondo y claro (fig. 14-1). Durante el proceso de maduración el núcleo se constituye en dos porciones y más tarde la masa granular da origen a dos células hijas o esporoblastos, cada una de las cuales forma una pared gruesa que se convierte en esporas. Éstas contienen cuatro esporozoítos curvos en forma de salchicha.

Observaciones morfológicas realizadas tanto con microscopio óptico como electrónico han demostrado que esquizontes, merozoítos, gametocitos y ooquistes tienen la misma disposición general del núcleo y las demás estructuras, incluido el complejo apical del merozoíto, que se observa en otros coccidios.

## Ciclo biológico

La fase infectante para el humano son los ooquistes maduros, producto de la reproducción sexual del parásito.

El mecanismo de infección de *Isospora belli* para el humano es fecal-oral cuando éste ingiere alimentos contaminados con excremento humano. El ooquiste pasa a través de todo el sistema digestivo hasta llegar al duodeno (fig. 14-2); con anterioridad, las paredes del ooquiste y los esporoquistes se digirieron gracias a la acción del jugo gástrico. Los esporozoítos que se encuentran en el interior de los esporoquistes se liberan, y al encontrar a las células enteroepiteliales las penetran y comienzan a realizar la esquizogonia (merogonia) en la que cada parásito, dentro del citoplasma de la célula huésped, comienza a dividir su núcleo sin dividir su citoplasma; estos dos nuevos núcleos vuelven a reproducirse, y así sucesivamente, hasta tener un número suficiente de núcleos.

Esta célula huésped infectada recibe el nombre de esquizonte, el cual, cuando ya tiene suficientes núcleos, cada uno se rodea de membrana plasmática y organelos para dar lugar a un merozoíto, de manera que la célula huésped es formada con numerosos merozoítos en su citoplasma. Los merozoítos se liberan de cada esquizonte y vuelven a infectar nuevas células intestinales para realizar otro ciclo esquizogónico. No se sabe cuántos ciclos debe realizar; sin embargo, en cierto momento el merozoíto se diferencia en mi-



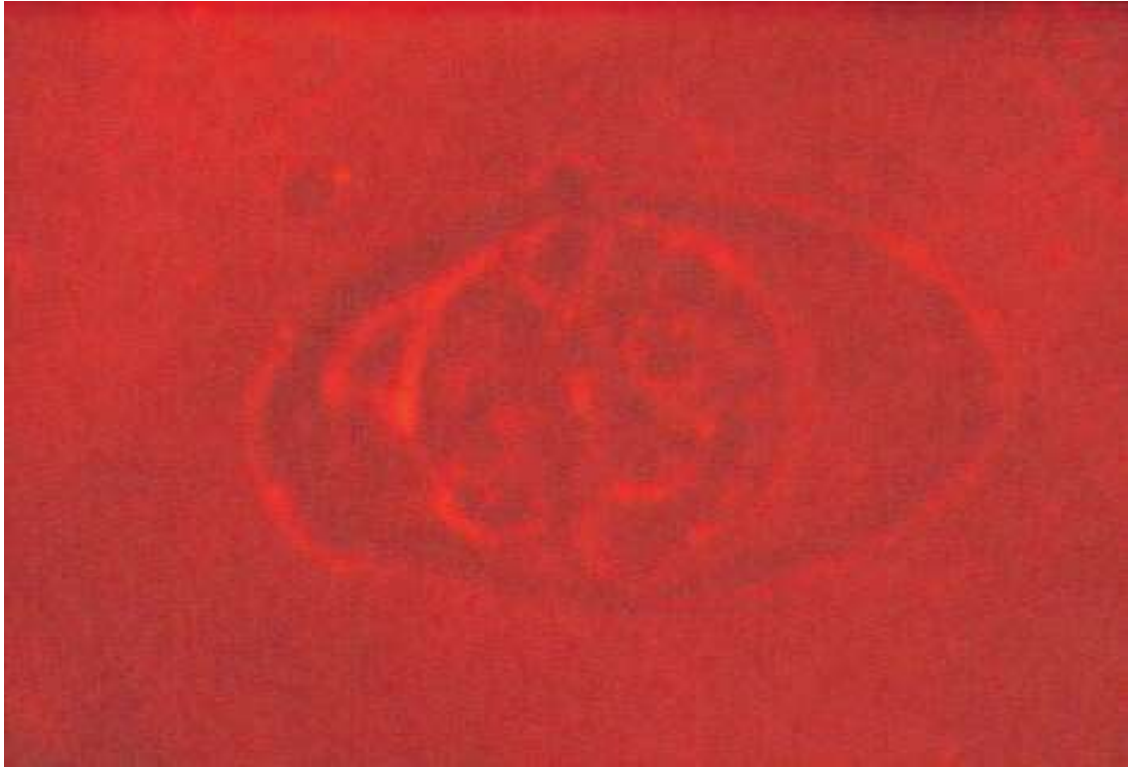


Fig. 14-1. Ooquiste de *Isospora belli* con un esporoblasto.

crogametocito o macrogametocito, que son células precursoras sexuales. Entonces sufren nueva diferenciación y se convierten en microgameto y macrogameto, respectivamente. Esto se verifica con mayor precisión en nódulos mesentéricos. Un microgameto puede liberarse y dirigirse a una célula enteroepitelial infectada con un microgameto, al cual penetra; ambos se fusionan dando lugar a un huevo o cigoto que comienza a rodearse de pared quística originando el denominado ooquiste. Los ooquistes se liberan a la luz intestinal y salen junto con la materia fecal. El ciclo de *Isospora* se completa cuando un individuo se lleva las manos a la boca (autoinfección externa) o contamina alimentos para otras personas (heteroinfección), aunque también se piensa que en el intestino delgado se lisan y liberan los esporozoítos del ooquiste (autoinfección interna).

## Patogenia

El parásito se ha encontrado tanto en las criptas intestinales como en las vellosidades y sólo en pocas veces en la lámina propia. Las células parasitadas son destruidas en la mucosa del intestino delgado y éste puede encontrarse normal o aplanado, existiendo un infiltrado celular, lo que significa que el organismo está tratando de responder a una infección y a una agresión importante. Se han documentado mediante estudios histopatológicos, acortamiento de las vellosidades, hipertrofia de las criptas e infiltración de la lámina propia con eosinófilos, polimorfonucleares y linfocitos.

El grado lesivo que produce depende de la cantidad de parásitos que provocan destrucción del epitelio intestinal e hipertrofia de las criptas. Se piensa que la lesión se debe más bien a la inflamación como reacción del huésped, no tanto a que el parásito secreta sustancias que lo dañen.

## Cuadro clínico

El período de incubación es de siete a 11 días y semeja una gastroenteritis viral. La presencia del parásito en el tejido causa aumento del peristaltismo que produce diarrea, lo cual lleva a la pérdida de peso, esteatorrea y lentería. Clínicamente, la expresión de la isosporosis puede ser de corta a larga duración con lapsos de diarrea por algunos días hasta por años; la sintomatología se manifiesta por diarrea acuosa de 10 o más evacuaciones en 24 horas, acompañada por dolor abdominal tipo cólico, febrículas, náusea y vómito ocasionales.

La infección crónica se relaciona con esteatorrea, malabsorción, pérdida de peso y trastornos electrolíticos. Se ha informado de algunos casos de muerte.

La isosporosis se debe sospechar cuando hay diarrea con eosinofilia (más de 50% de los pacientes la presentan). El padecimiento se relaciona por lo común con estados de inmunocompromiso de afección variable, en especial insuficiencia de células T y sida. Al parecer, los ciclos de desarrollo esquizogónicos y esporogónicos pueden continuar de manera simultánea durante períodos indefinidos.

## Diagnóstico

Para detectar ooquistes se utilizan estudios coproparasitoscópicos (CPS), y debido a su morfología y gran tamaño se pueden identificar sin dificultad en directo o con la técnica de Faust; sin embargo, también es posible identificar el parásito en biopsia de intestino. Las heces son grasas y líquidas. Suele emplearse la técnica de Ziehl-Neelsen, mediante la cual aparecerán los esporoquistes teñidos de rojo escarlata y el resto transparentes. La tinción rápida con ácido



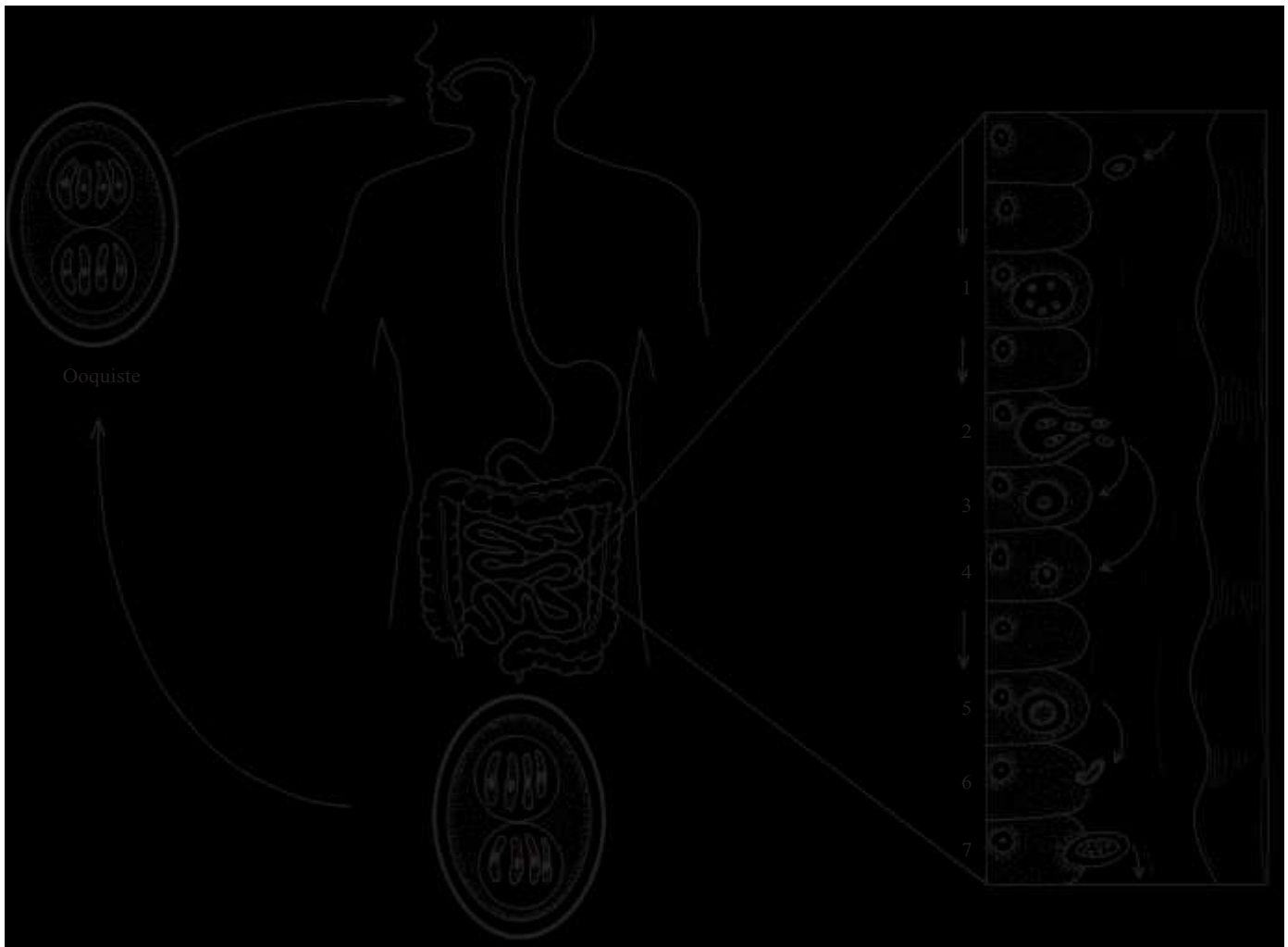


Fig. 14-2. Ciclo biológico de *Isospora belli*.

tricroómico y UVITEX 2B permite establecer con precisión el diagnóstico de esta enfermedad.

## tratamiento

Se administra con eficacia cotrimoxazol (trimetoprim con sulfametoxazol, 160 mg/800 mg, respectivamente), cuatro veces al día durante 10 días; en niños, la dosis es de 8 mg/40 mg/kg, respectivamente, dos a cuatro veces al día durante 10 días. Una segunda opción en caso de alergia a las sulfas es pirimetamina en dosis de 25 mg/día una vez por semana durante tres semanas. En caso de pacientes inmunocomprometidos se puede dar tratamiento preventivo.

## epidemiología

Pese a que la isosporosis es más frecuente en climas tropicales, se puede encontrar en cualquier parte del mundo. En la actualidad se han descubierto más casos de infección por este parásito en pacientes inmunodeficiente, sobre todo positivos al VIH. La única especie que afecta al ser humano es *Isospora belli*; empero, Elson Dew (1953) encontró *Isospora natalensis* en individuos de Sudáfrica. Al parecer, puede infectar a personas de cualquier edad. Aunque no se conoce la prevalencia, diversos estudios se-

ñalan frecuencias de 0.5 a 10%. Hay que recordar que el parásito ingresa en el hombre por vía bucal al ingerir alimentos y bebidas contaminados. No infecta a otros animales; los parásitos del género *Isospora* que infectan a perros y gatos son *I. canis*, *I. ohioensis* e *I. burrowsi*, y además *I. felis* para el gato. La prevalencia en comunidades estudiadas es variable; en pacientes con sida de Haití y diversas partes de África fluctúa entre 8 y 20%; en Estados Unidos es del 1 al 3%. En Nueva Guinea-Bissau, el país con mayor prevalencia de sida por VIH-2, es de 11% (Lebbad, 2001).

## Bibliografía

- Ambroise-Thomas P. Parasitic diseases and immunodeficiencies. *Parasitology* 2001;122(Supl):565-71.
- Bialek R, Binder N, Dietz K, et al. Comparison of auto-fluorescence and iodine staining for detection of *Isospora belli* in feces. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(3):304-5.
- Bralek R, Overkamp D, Retting I, et al. Case report: nitazaxanide treatment failure in chronic isosporiasis. 2001;65(2):94-5.
- Lebbad M, Norrgren H, Nauciller A, et al. Intestinal parasites in HIV-2 associated AIDS cases with chronic diarrhoea in Guinea-Bissau. *Act Trop* 2001;80(1):45-9.

Petithory JC, Milgran M, Siodlak F. Opportunistic aspects of parasitosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 1989;47(7):438-50.

Rigo CR, Franco RMB. Composition between the modified Ziehl-Neelsen and acid-fast-trichrome method for fecal screening of

*Cryptosporidium* and *Isospora belli*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(3):209-214.

Velásquez JN, Carnevañe S, Mariano M, et al. Isosporosis in children. *Hum Pathol* 2001;32(5):500-5.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué factores están influyendo para que la frecuencia de esta parasitosis sea baja, a pesar de ser una infección intestinal?
2. ¿Qué tipo de sustancias habrá en el interior del parásito que impida su tinción con lugol en un examen en fresco, a diferencia de las amebas u otros protozoarios intestinales?
3. ¿De qué factores depende el daño lesivo en los tejidos del huésped, de la cantidad de parásito, sus mecanismos de toxicidad, de la respuesta inmune del huésped, mecanismos inespecíficos de resistencia u otros factores?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. La fase infectante es el ooquiste.
2. Diarrea, pérdida de peso, astenia, debilitamiento y náusea.
3. Regiones de gran pobreza y marginación.
4. Cotrimoxazol.
5. Tinción rápida con tricromos.

# Sarcocystosis

Juan Vicente Gómez Gómez - Horacio Dorantes Peña  
José Luis Imbert Palafox - Juan Francisco Martínez Campos  
Marco A. Becerril Flores

# 15

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Patogenia
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. Para *Sarcocystis lindemani* ¿el ser humano es el huésped intermediario o definitivo?
2. ¿Cuál es la fase infectante de *S. hominis* para el hombre?
3. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas intestinales consecutivas a la infección?
4. ¿Por qué es un parásito oportunista?
5. A nivel muscular, ¿cuáles son los principales síntomas?

## Introducción

La sarcocystosis es una zoonosis ocasionada por protozoarios del phylum Apicomplexa que pertenecen al género *Sarcocystis*. La enfermedad se presenta en diversidad de animales, como son ovejas, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, ratones, pollos, venados, patos y focas, entre otros. Durante la infección actúan dos tipos de huéspedes: el intermediario y el definitivo; este último es carnívoro y depredador de aquél. El humano puede actuar como huésped definitivo o intermediario, de acuerdo con la especie del parásito que lo infecte en cada caso: el hombre como huésped definitivo si es infectado por *Sarcocystis suihominis* o *Sarcocystis bovihominis*; sin embargo, el cerdo o el ganado vacuno desempeñan las funciones de huéspedes intermediarios, respectivamente. El hombre puede actuar como huésped intermediario si lo infecta un grupo de especies que, aunque todavía no se ha descrito bien, en conjunto recibe el nombre de *Sarcocystis lindemani*, y se piensa que el huésped definitivo es un cánido o felido, con mayor probabilidad un perro o un gato, ya que son los animales que más conviven con la gente. El nombre de este grupo se propuso debido a la presencia de múltiples sarcoquistes intramusculares en humanos con diferente aspecto morfológico, y que tal vez son varias especies involucradas en infecciones humanas. Existen otras especies del género *Sarcocystis* que no infectan al humano, por ejemplo *S.*

*rileyi* que infecta al pato, *S. cuniculi* al conejo, *S. tenella* a la oveja y *S. miescheriana* al cerdo.

## Características generales del parásito

Este coccidio tiene en particular características muy similares a las de otros protozoarios Apicomplexa: posee dos tipos de anillos, polares y apicales; asimismo, roptrias, micronemas, conoide, película, microporos, mitocondrias y gránulos de amilopectina.

Sus fases de desarrollo de manera secuencial son: esporozoíto, gametocito, gameto ooquiste y de nueva cuenta esporozoíto. La fase infectante para el huésped intermediario es el esporozoíto, el cual se encuentra dentro de un esporoquiste, que a su vez se aloja en el interior de un ooquiste. Con mayor precisión: un ooquiste contiene dos esporoquistes y cada uno de éstos incluye cuatro esporozoítos.

La fase infectante para el huésped definitivo es un quiste denominado, de manera específica, “sarcoquiste”, que contiene decenas de cientos de parásitos en fase de merozoítos. Cabe mencionar que antes de madurar a merozoíto se llamó metrocito, luego merozoíto inmaduro y al final merozoíto maduro, todo ello dentro del sarcoquiste.

## Ciclo biológico

El huésped definitivo, que es un carnívoro, se infecta al ingerir carne cruda o cocida de modo insuficiente de un animal cuyos músculos o algunos otros tejidos, que se detallan más adelante, contienen sarcocistes (fig. 15-1). Al pasar por el contenido gástrico se destruye la pared quística, y los merozoítos se liberan y llegan al duodeno. A lo largo del intestino delgado cada merozoíto penetra las vellosidades intestinales, y en particular a nivel de la lámina propia, se introducen en las células del huésped (no debe olvidarse que los coccidios son parásitos intracelulares obligados). Dentro de cada célula, el merozoíto sufre una diferenciación biológica para transformarse en una célula con carácter sexual, el gametocito, que puede asumir la forma de un microgametocito o macrogametocito. Se ha observado que seis horas después de la ingestión tiene lugar esta diferenciación.

El microgametocito tiene forma ovoide o elongada y mide  $7.3 \times 5.0 \mu\text{m}$ . El macrogametocito también es ovoide pero su tamaño es mayor: 10 a  $20 \mu\text{m}$  de diámetro. Estas dos fases del parásito continúan su diferenciación celular. En tanto que el núcleo del microgametocito sufre varias divisiones y produce una célula con

más de 15 núcleos, el macronúcleo se agranda y origina el macrogameto. Los núcleos del microgametocito se dirigen a la periferia de la célula y al final se liberan para dar lugar a un microgameto cada uno de ellos. Se ha observado que un microgametocito genera tres a 11 microgametos lo suficientemente fuertes para el siguiente proceso de desarrollo de los parásitos: la fecundación. Es importante recordar que todas estas transformaciones ocurren en el interior de las células del huésped, en este caso el tejido subepitelial del intestino. Al salir de la célula huésped, el microgameto penetra otra célula, y si encuentra en su interior un macrogameto, entonces lo fecunda. El intercambio genético entre los gametos se verifica al generar un nuevo individuo que primero sintetiza una pared que rodea al cigoto y que se conoce como ooquiste. Estos dos procesos (gametogonia y fecundación) se llevan a cabo en 24 horas. Cada ooquiste sale de la célula del huésped y recorre la luz del intestino. En este trayecto se crean en el interior del parásito dos esporoquistes, en el interior de cada uno de los cuales se producen cuatro esporozoítos. La mayor parte de las veces, la pared del ooquiste se degrada en el trayecto de la luz del intestino y al parecer no es muy resistente a las condiciones ambientales del intestino grueso. El huésped definitivo elimina ooquistes durante la



Fig. 15-1. Ciclo biológico de *Sarcocystis hominis*.

defecación, aunque sobre todo esporoquistes, los cuales se observan en heces a los siete a 14 días después de la ingestión de carne infectada con *Sarcocystis*. Los esporoquistes contaminan bebidas y alimentos.

El huésped intermediario se infecta con los esporoquistes presentes en los alimentos contaminados con heces. En seguida avanzan por el tubo digestivo, se elimina su pared al pasar por el estómago y en el duodeno los esporozoítos encuentran arterias de nódulos linfáticos mesentéricos. A continuación realizan tres procesos de reproducción, la denominada esquizogonia, en diferentes sitios: en el interior de las arterias los parásitos sufren la atracción de células endoteliales; a éstas las penetran y en su interior efectúan la esquizogonia, proceso por el cual el parásito sintetiza en numerosas ocasiones su núcleo. Cuando la célula endotelial está saturada de núcleos, cada uno se rodea de membrana plasmática del esquizonte y reúne organelos para separarse a continuación y originar merozoítos. Estos últimos lisan la célula endotelial y continúan su recorrido sanguíneo. La segunda esquizogonia se observa entre los días 19 y 46 después de la infección, sobre todo en capilares de todo el cuerpo. Los merozoítos generados de la segunda esquizogonia se liberan y en el tejido muscular o nervioso llevan a cabo la tercera esquizogonia, sólo que en este caso dan lugar al sarcoquiste: el parásito se divide por endopoligenia y se redondea (se conoce como metrocito). Asimismo, el patógeno sintetiza una pared muy gruesa y produce el sarcoquiste. Un sarcoquiste inmaduro contiene sólo metrocitos y no es infectivo para el huésped definitivo. A medida que madura el sarcoquiste, su pared se torna más gruesa y se producen los merozoítos, que permanecen divididos en compartimientos. Las paredes de cada compartimiento se derivan de la pared del sarcoquiste. Es importante señalar que cada metrocito libera otros dos como progenie por endodigenia, que contienen gránulos de amilopectina. Un sarcoquiste mide en promedio 70  $\mu\text{m}$ , pero su tamaño fluctúa entre 30 y 130  $\mu\text{m}$  (fig. 15-2). Se piensa que un quiste tiene una vida media de seis meses. El huésped definitivo se infecta al ingerir los sarcoquistes y completar el ciclo biológico. Cabe mencionar que en el ciclo silvestre actúan el depredador y la presa; en el caso del ser humano, el contagio ocurre cuando consume carne de res o cerdo cocida de manera insuficiente.

## patogenia

Todavía no son claros los mecanismos que influyen para provocar la enfermedad, pero en seguida se menciona lo que se ha dilucidado, propuesto y observado, sobre todo en otros huéspedes distintos al ser humano. El daño y el cuadro clínico que se presenta en la infección pueden explicarse con base en la localización del parásito en el huésped, a nivel intestinal y extraintestinal, en este último caso en el músculo.

Cuando el hombre actúa como huésped definitivo, el parásito se encuentra en el intestino delgado a nivel de la lámina propia. El resultado de la reproducción del parásito es la secreción o excreción (o ambas) de sustancias resultantes del metabolismo de *Sarcocystis* que induce a su vez la liberación de mediadores de la inflamación. En consecuencia, se produce enteritis con presencia de eosinófilos e infiltrado de polimorfonucleares. Hay necrosis por mecanismos que aún se desconocen, tal vez por una reacción autoinmunitaria.

En la fase extraintestinal (músculo), la inflamación es secundaria a la desintegración de los quistes. Hay necrosis muscular con acúmulos de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, posteriormente

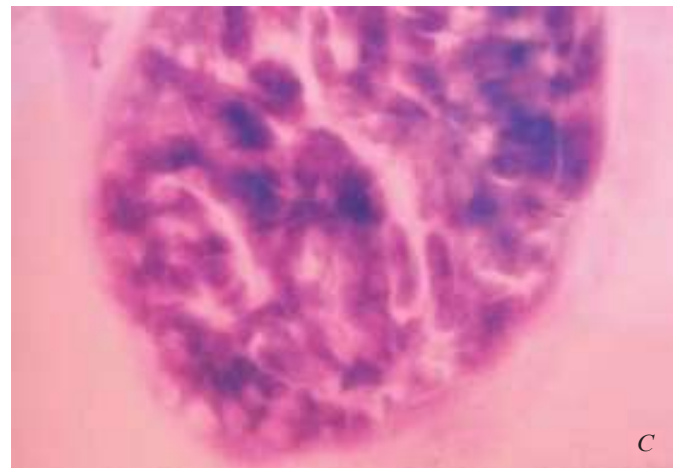
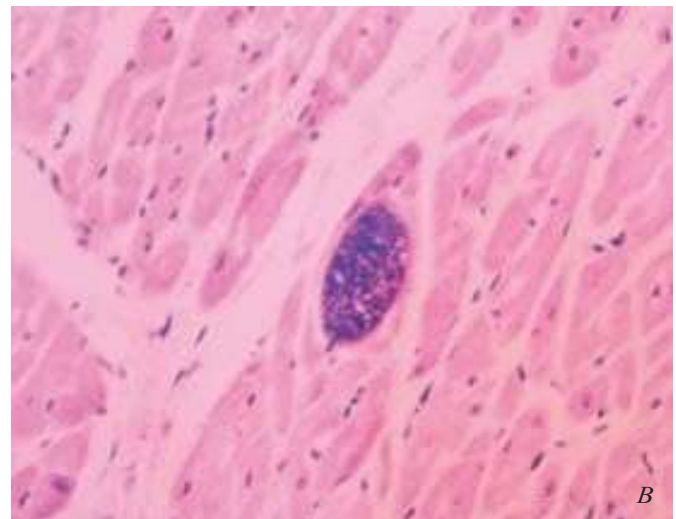


Fig. 15-2. Quiste de *Sarcocystis hominis*. A, 100 $\times$ ; B, 400 $\times$ ; C, 1000 $\times$ .

células plasmáticas y macrófagos, seguidos de fibrosis intersticial. También se aprecia vasculitis en fibras musculares y tejido subcutáneo, al parecer ocasionado por etapas de desarrollo en sangre o reacciones antígeno-anticuerpo.



## Manifestaciones clínicas

En la infección intestinal existen síntomas ligeros de malestar abdominal, náusea y diarrea, posterior a la ingesta de carne de res infectada con gran cantidad de parásitos. Después de 13 a 39 días se inicia la liberación de esporoquistes y continúa su expulsión hasta por 79 días. Clínicamente tiene inicio explosivo, de seis a 24 horas posterior al consumo de alimentos contaminados; desarrollan diarrea, vómito, escalofríos y diaforesis, que evolucionan en un lapso de 12 a 24 horas. Los esporoquistes se han observado después de 11 a 13 días y continúan liberándose por 71 días.

El cuadro clínico de la infección muscular se caracteriza por dolor muscular y tumefacción inflamatoria subcutánea en diferentes partes del cuerpo, con duración de dos a cuatro días, asociándose fiebre y mal estado general. Se ha informado de broncoespasmo. Se observa disfonía secundaria a daño laríngeo. La eosinofilia es común. Los casos de afección cardíaca no han manifestado sintomatología.

## Diagnóstico

En el caso de sarcocystosis intestinal son de utilidad las pruebas coproparasitológicas, como la técnica de Faust, que permite más la observación de esporoquistes y menos la de ooquistes. En el diagnóstico también debe considerarse el antecedente de consumo de carne cruda o mal cocida de res o de cerdo. La eliminación del parásito en heces persiste por dos meses.

El diagnóstico de sarcocystosis extraintestinal se realiza mediante biopsia muscular, en la que la determinación de especie es un procedimiento de investigación. También puede detectarse mediante anticuerpos anti *Sarcocystis* en las pruebas serológicas, entre ellas ELISA, HAI, dot-ELISA e IFI.

Los métodos moleculares se han empleado para identificación de las especies *S. hirsuta*, *S. hominis* y *S. cruzi* de gato y visón, secuenciando productos de PCR del gen ARN ribosomal 18S. Mediante secuencias de genes de ARNr 18S, *Sarcocystis* proveniente de búfalo se encontró casi idéntico a *S. hominis* (0.1% de diferencia), lo que indica que las múltiples especies de rumiantes sirven como huéspedes intermedios y como fuentes potenciales de infección de humanos para este parásito, pero estos métodos moleculares no se han empleado aún para determinar las especies de sarcoquistes encontradas en tejidos humanos.

## Tratamiento

La sarcocystosis intestinal es autolimitada y el tratamiento sólo se basa en la ingestión de una dieta ligera, blanda y sin irritantes; asimismo, debe evitarse la deshidratación y, en casos de necrosis, está indicada la reparación quirúrgica para extirpar la región del intestino afectado. Un tratamiento que ha ofrecido buenos resultados en algunos pacientes es el cotrimoxazol. Para la sarcocystosis extraintestinal (músculo), las más de las veces suele ser asintomática; en tal caso, no se recomienda tratamiento alguno. Si aparecen síntomas, la corticoterapia es útil para disminuir la reacción inflamatoria.

## Prevención

Por un lado, es importante el cocimiento completo de la carne, sea de res o cerdo, con la finalidad de eliminar los posibles sarcoquistes (basta un calentamiento mínimo de 60°C durante 15 minutos).

No obstante, es aconsejable calentar hasta la cocción completa y dejar que la carne se cueza por un tiempo mínimo de 15 minutos. En cuanto a la infección por *S. lindemani*, la enfermedad se previene mediante las reglas higiénicas relacionadas con la contaminación de alimentos con excremento: descontaminar todos los comestibles y lavarse las manos antes de comer y después de defecar, en particular los que manipulan y preparan alimentos. Debido a que aún no se conoce con claridad el (los) huésped(es) definitivo(s) de *S. lindemani*, es necesario convivir con los animales de manera vigilada, evitar que éstos defecuen cerca de la gente o en las casas, cocinas o recámaras y someter a los animales a estrictos controles higiénicos.

## Epidemiología

La sarcocystosis es una zoonosis y el hombre actúa como huésped anormal y ocasional. Se ha informado de casos en América Central y del Sur. Se han descrito dos especies que infectan al hombre: *Sarcocystis bovihominis* (consumo de carne de res) y *Sarcocystis suihominis* (consumo de carne de cerdo). Por lo regular, la sarcocystosis extraintestinal se observa en casos identificados de modo accidental, y en virtud de ello, todavía no se conoce el huésped definitivo, si bien es posible que el perro o el gato produzcan los esporoquistes que contaminan alimentos y bebidas. En relación con la afección extraintestinal, las frecuencias varían de una región a otra. En Tailandia es de 23.2%. Los quistes en el ambiente se destruyen a 60°C durante un minuto, de tal manera que los alimentos cocidos impiden la presencia de sarcoquistes viables. Desde luego, la higiene desempeña una función esencial en la epidemiología.

Se ha informado que la sarcocystosis afecta un amplio rango de humanos, desde lactantes de 26 días de edad hasta varones de 75 años. Muchos casos se han encontrado en personas que viven en ambientes tropicales o subtropicales. De aproximadamente 46 casos informados en 1990, muchos fueron de países tropicales o subtropicales en Asia y el sureste de Asia. Basándose en hallazgos histológicos, éstos son: China 1, Malasia 2, indeterminados 2, África, Europa y Estados Unidos 4, América Central y del Sur 5, India 11, sureste de Asia 13. Se han observado casos en América Central y del Sur con una prevalencia estimada de infección intestinal en el hombre que fluctúa entre 6 y 10%.

Un brote afectó a siete de 15 militares en Malasia y es el grupo más grande registrado, afectado por esta enfermedad. Una encuesta seroepidemiológica en Malasia occidental dio a conocer que 19.7% de 243 personas tenía anticuerpos contra *Sarcocystis*. Los títulos fueron más altos entre los Orang Aslis (aborígenes) seguidos por malayos, indios y chinos, lo que tal vez refleje los hábitos alimenticios y los niveles de sanidad ambiental. Se han efectuado pocas encuestas a gran escala para encontrar *Sarcocystis* en humanos. Los datos de prevalencia por infección de *Sarcocystis* reflejan principalmente casos y hallazgos de médicos, trabajadores de la salud pública e investigadores con intereses específicos. En consecuencia, no se informa de muchas infecciones.

## Bibliografía

- Arness MK, Brown JD, Dubey JP, et al. An outbreak of acute eosinophilic myositis attributed to human sarcocystis parasitism. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(4):548-53.
- Beier TV, Radchenko AL. Intracellular parasitism and sarcocystosis. *Izvy Akad Nauk Ser Biol* 2001;2:157-64.

- Castro EC, Sam RT, López TU, González AZ, Silva MI. Evaluación de la edad como factor de riesgo de seropositividad a *Sarcocystis* sp. en alpacas. *Rev Inv Vet Perú* 2004;15(1):83-86.
- Daniel KH, Rajshekhar YG, Meaghan MB, Marc-Jan G, Boris S, Shelby S. *Sarcocystis neurona* Merozoites express a family of immunogenic surface antigens that are orthologues of the *Toxoplasma gondii* surface antigens (SAGs) and SAG-related sequences. *Infect Immun* 2005;73:1023-1033.
- Dubey JP, Saville WJ, Sreekumar C, et al. Effects of high temperature and disinfectants on the viability of *Sarcocystis neurona* sporocysts. *J Parasitol* 2002;88(6):1252-4.
- Fayer R. *Sarcocystis* spp. in human Infections. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:894-902.
- Jessica SH, Morrow JK, Saville WJ, Dubey JP, Granstrom DE, Daniel KH. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of equine antibodies specific to *Sarcocystis neurona* surface antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1050-1056.
- López JD, Abarca KV, Paredes PM, Inzunza ET. Parásitos intestinales en caninos y felinos con cuadros digestivos en Santiago, Chile. Consideraciones en Salud Pública. *Rev Méd Chile* 2006;134:193-200.
- Mehrotra R, Bisht D, Singh PA, et al. Diagnosis of human sarcocystis infection from biopsies of the skeletal muscle. *Pathology* 1996;28(3):281-2.
- Shipra V, Morrison DP, Rajshekhar Y, Murray GJM, Entzeroth R, Daniel KH, Striepen B. Plastid segregation and cell division in the apicomplexan parasite *Sarcocystis neurona*. *J Cell Science* 2005;118(15):3397-3407.
- Van den Enden E, Praet M, Jous R, et al. Eosinophilic myositis resulting from sarcocystosis. 1995;98(4):273-6.
- Wilairatana P, Radomyios P, Radomyos B, et al. Intestinal sarcocystis in their laurers. *South Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27(1):43-6.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuál será el huésped definitivo de *Sarcocystis lindemani*?
2. ¿Qué mecanismos operan para la diferenciación sexual del parásito?
3. ¿Por qué no se detectan con precisión los casos de sarcocystosis en México?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Huésped intermediario.
2. El esporoquiste.
3. Diarrea y dolor abdominal.
4. Porque aprovecha que el huésped tiene un potencial inmunológico disminuido.
5. Mialgias y adinamia.

# Toxoplasmosis

Rafael Saavedra Durán

# 16

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales y ciclo biológico del parásito
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Respuesta del huésped a la infección
- Tratamiento
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuáles son las fases infectantes para el humano?
2. ¿Cuál es el huésped definitivo?
3. ¿Cuál es la prueba de referencia para el diagnóstico de toxoplasmosis?
4. ¿Qué linfocina es la que más influye en la protección contra la toxoplasmosis?
5. ¿Cuáles son las poblaciones en riesgo?

## Introducción

El agente de la toxoplasmosis es *Toxoplasma gondii*, parásito intracelular obligatorio. Nicolle y Manceaux lo aislaron por primera vez en 1908 de *Ctenodactylus gondii*, roedor del norte de África. Recibió el nombre de *Toxoplasma gondii* por un término griego que significa arco, en virtud de la forma de media luna del parásito.

## Características generales y ciclo biológico del parásito

*Toxoplasma gondii* tiene un ciclo de reproducción y transmisión que comprende una fase sexual en el epitelio entérico del huésped principal (los felinos) y una fase de reproducción asexual extraintestinal en los huéspedes intermediarios (los mamíferos y las aves). Existen tres estadios o formas del toxoplasma: taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto (fig. 16-1).

El taquizoíto es el estadio observado en la fase aguda de la infección. Es intracelular obligado y capaz de invadir cualquier tipo de célula, con excepción de los eritrocitos. Tiene forma de media luna y mide entre 4 y 8  $\mu\text{m}$  de largo por 2 a 4  $\mu\text{m}$  de ancho (fig. 16-2). Se reproduce por fisión binaria o endodiogenia, forma de división celular en la cual el parásito se divide dentro de la célula madre (fig. 16-3). El taquizoíto sobrevive en una vacuola en el interior de la célula, donde se multiplica. Después de varias divisiones o endopoliogénesis, la célula se rompe y los parásitos liberados invaden otras células. Esta forma del parásito es muy

sensible a diversos agentes químicos (enzimas digestivas) y físicos (calor); una transmisión por este estadio del parásito sólo puede ocurrir por vía hematogena.

Bajo ciertas condiciones, los taquizoítos se transforman en bradizoítos o cistozoítos, los cuales se multiplican con suma lentitud y se encuentran dentro de quistes, que pueden alcanzar un diámetro de 50 a 200  $\mu\text{m}$  y contienen un gran número de bradizoítos (fig. 16-4). La formación de quistes coincide con la aparición de la inmunidad antitoxoplasma del huésped, lo que ha hecho pensar que se forman debido al establecimiento de la reacción inmunitaria antitoxoplasma. Sin embargo, la respuesta inmunitaria no parece ser el único factor, puesto que se ha observado la formación de quistes en cultivo celular. Los quistes aparecen ocho días después de la infección primaria y pueden persistir durante toda la vida del huésped, lo que da lugar a la fase crónica de la infección; se pueden formar en diferentes tejidos, en particular en el sistema nervioso, el corazón y el ojo. Los quistes son muy resistentes a las enzimas digestivas y pueden sobrevivir hasta 68 días a 4°C, pero los inactiva el tratamiento a 56°C durante 10 a 15 minutos o a -20°C durante 18 a 24 horas, seguidos de descongelación.

El ooquiste, que contiene a los esporozoítos, se ha descrito sólo en los felinos, pues es resultado del ciclo sexual enteroepitelial del parásito. Los ooquistes se excretan en gran número en las heces del animal (10<sup>7</sup> ooquistes/día), entre tres y 10 días después de una infección por quistes o entre 20 y 34 días después de la infección por ooquistes, pero durante un período muy breve (siete a 20 días). En general, la expulsión de los ooquistes tiene lugar sólo después de la infección primaria, pero puede observarse algunas veces después de una reinfección; la cantidad de ooquistes



Fig. 16-1. Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*.

expulsados en este caso es muy reducida. Los oocistos no son infectivos cuando su expulsión es reciente, ya que deben esporular. La esporulación ocurre en el suelo, toma dos a tres días y requiere de algunas condiciones de humedad y aireación. Dentro de cada oocisto se forman dos esporoquistes, los cuales contienen cada uno cuatro esporozoítos. El oocisto se vuelve entonces muy infectivo para el hombre y los animales por un gran período (hasta un año en climas templados); es muy resistente a diversos agentes químicos como el jugo gástrico, ácidos ( $H_2SO_4$  al 5%), álcalis y desinfectantes comunes, así como al frío ( $-5^{\circ}C$  durante 120 días). Sin embargo, lo destruye el calor ( $56^{\circ}C$  durante cinco a 10 minutos).

Los quistes y los oocistos son las dos formas del toxoplasma que intervienen en la transmisión de la toxoplasmosis al hombre y los animales. La resistencia de ambos estadios a diferentes agentes externos permite comprender la alta frecuencia de la infección en la naturaleza. La transmisión puede ser adquirida o congénita:

1. La toxoplasmosis adquirida puede tener lugar por vía bucal, por ingestión de oocistos que contaminen los alimentos (contaminación fecal) o quistes presentes en la carne cruda o parcialmente cocida (carnivorismo). También puede suceder en algunos casos de trasplante de órganos o transfusiones sanguíneas, si el órgano proviene de una persona infectada de modo crónico.
2. La toxoplasmosis congénita tiene lugar en el caso de mujeres que contraen la infección durante el embarazo. Los taquizoítos que se multiplican durante los primeros días de la infección pueden atravesar la placenta en forma extracelular o intracelular, e infectar al feto, con consecuencias muy graves. En la especie humana, la transmisión congénita sólo se produce una sola vez en la vida, dado que la presencia de inmunidad antitoxoplasma en la madre antes del embarazo impide el paso trasplacentario del parásito si hay reinfección.

Como se mencionó con anterioridad, el ciclo de vida de *T. gondii* comprende una fase de reproducción sexual que ocurre en



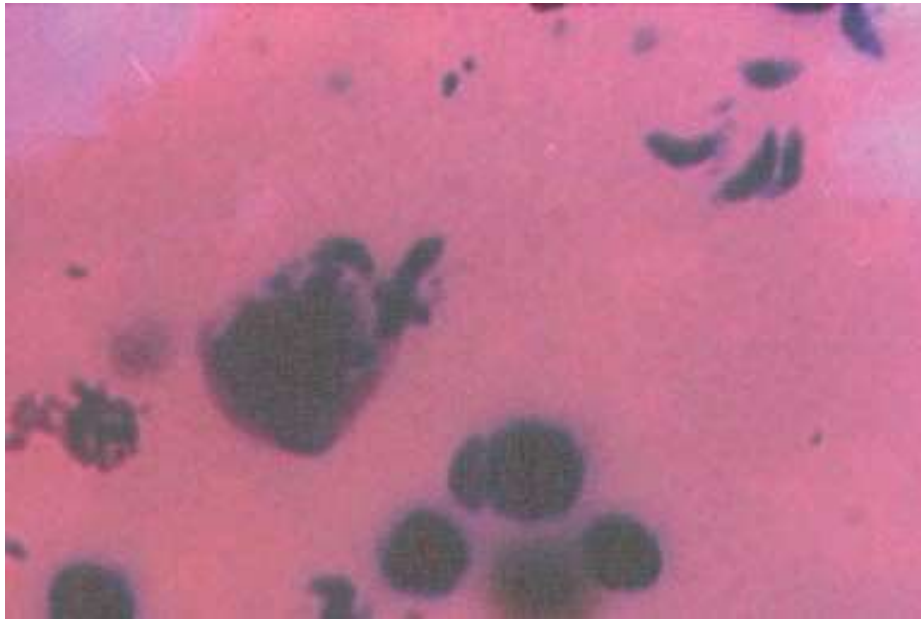


Fig. 16-2. Trofozoítos de *Toxoplasma gondii* que infectan macrófagos peritoneales de ratón (1000×).

el gato doméstico y otros felinos (huésped principal), y una fase asexual que se lleva a cabo en la mayoría de los animales de sangre caliente (huéspedes intermediarios).

El gato se infecta principalmente por quistes presentes en los tejidos de sus presas (pájaros, roedores) (fig. 16-5). La pared de los quistes se destruye por acción del jugo gástrico y los bradizoítos liberados invaden las células epiteliales del intestino. Entonces se pueden reproducir de manera asexual y diferenciarse en taquizoítos. También pueden diferenciarse de manera sexual: hay formación de microgametocitos y macrogametocitos, que se desarrollan en microgametos y macrogametos, respectivamente. El microgameto (macho) fecunda entonces al macrogameto (hem-

bra), lo que da lugar al nacimiento del ooquiste, que se expulsa en las heces del animal.

Los huéspedes intermediarios se contaminan por ingestión de ooquistes o quistes. Después de la ingestión, los quistes u ooquistes liberan los parásitos por acción del jugo gástrico y comienzan a multiplicarse en las células epiteliales del intestino. Los taquizoítos (extracelulares o intracelulares) se diseminan en el organismo por vía sanguínea y linfática, y pueden multiplicarse en todos los tipos celulares (salvo los eritrocitos), lo que produce la infección aguda. Después de una a dos semanas, cuando la inmunidad anti-toxoplasma comienza a establecerse, los taquizoítos desaparecen de los tejidos y se enquistan. Los quistes son característicos de la



Fig. 16-3. Dos células hijas dentro de una madre (endodiogonia).



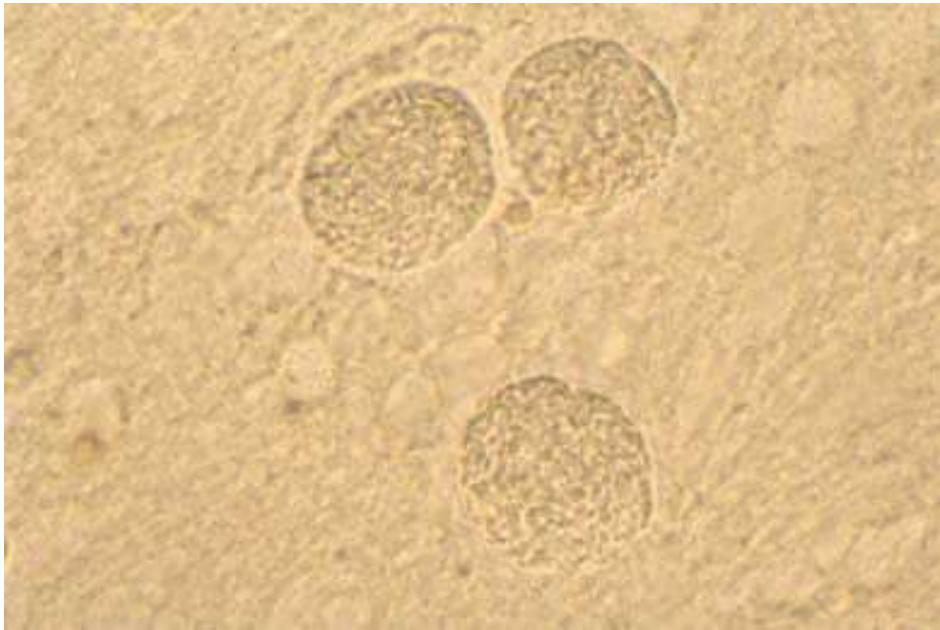


Fig. 16-4. Quistes de *T. gondii* obtenidos del cerebro de ratones infectados (1000×).

fase crónica de la infección y persisten durante largos períodos o bien durante toda la vida del huésped.

## Manifestaciones clínicas

En los individuos cuyo sistema inmunitario es competente, la infección es casi siempre asintomática. En algunos casos, o en los individuos inmunodeficientes o inmunosuprimidos, se observa toxoplasmosis sintomática. Los síntomas son muy variables e inespecíficos e incluyen fiebre, malestar general, linfadenopatía, miocarditis y encefalitis. Estos síntomas son comunes de otras enfermedades infecciosas, lo que hace difícil el diagnóstico.

La infección por *T. gondii* puede persistir durante toda la vida del huésped sin ninguna complicación. Además, la inmunidad antitoxoplasma protege al individuo contra cualquier reinfección por el resto de su vida. Sin embargo, en los sujetos cuya respuesta inmunitaria se encuentra suprimida o deficiente, la toxoplasmosis puede ser grave, con consecuencias fatales; la infección del sistema nervioso es la más frecuente. Estas personas forman grupos de riesgo, de los cuales se puede citar a los pacientes que se encuentran afectados de sida o los que han recibido tratamiento inmunosupresor. En el caso de los individuos con sida, la toxoplasmosis aguda se debe las más de las veces a reactivación de la infección latente.



Fig. 16-5. Infección natural por quistes de *T. gondii*.

Las consecuencias de la toxoplasmosis congénita son variables, según sea la etapa del embarazo en la cual se contrae la infección; cuanto más temprana sea la etapa en la que se adquiere, más graves son las consecuencias (fig. 16-6). De este modo, durante los primeros meses del embarazo, la transmisión del parásito al feto puede provocar aborto o llevar al nacimiento de niños anormales que presentan una tríada típica: coriorretinitis, calcificaciones intracraneales e hidrocefalia. Si la infección tiene lugar en los últimos meses del embarazo, los niños casi siempre son asintomáticos al nacer, pero pueden presentar secuelas más tarde en la vida, como coriorretinitis, retardo psicomotor y mental, y otras más. Pese a ello, la frecuencia de la transmisión de la toxoplasmosis es muy alta si se adquiere durante los últimos meses del embarazo; por lo contrario, si la infección se adquiere durante los primeros tres meses del embarazo, la frecuencia de transmisión es más baja.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la toxoplasmosis se establece por la detección de anticuerpos en el suero. El método de referencia es la prueba habitual de Sabin-Feldman (*dye test*), en la que se miden los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de membrana del parásito.



Fig. 16-6. Caso de toxoplasmosis congénita. (Cortesía de Jorge Tay y Alfonso Martuscelli.)

En esta prueba, los parásitos viables se incuban con el suero por probar, en presencia de complemento; si el suero contiene anticuerpos, los parásitos muestran alteración del citoplasma y no se tiñen con el azul de metileno. El título se considera como la dilución del suero en la cual 50% de los parásitos permanece viable.

También se aplican otros métodos diagnósticos, como la inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta y ELISA.

## Respuesta del huésped a la infección

Una infección primaria por *T. gondii* tiene como resultado la aparición de inmunidad que protege contra cualquier reinfección. Sin embargo, se considera que esta inmunidad no es estéril, pues hay quistes que sobreviven durante toda la vida del huésped.

Después de la infección aparece inmunidad de tipo humoral y celular contra el parásito. La inmunidad humoral puede demostrarse por la presencia de anticuerpos IgM o IgG en el suero, en tanto que la inmunidad humoral puede detectarse *in vivo* mediante prueba de hipersensibilidad retardada (DTH), e *in vitro* por la prueba de transformación blástica de linfocitos sanguíneos.

La aparición de anticuerpos IgM antitoxoplasma se observa una a dos semanas después de la infección. La producción de anticuerpos de esta clase puede alcanzar su máximo después de dos a cuatro semanas y persistir durante algunos meses. Los anticuerpos IgG aparecen más tarde, dos a tres semanas después de la infección primaria; alcanzan su concentración máxima dos meses más tarde, persisten durante meses o años, y disminuyen después de algunos años. En la mayor parte de casos, un título bajo de anticuerpos persiste durante toda la vida del huésped.

Aunque la detección de anticuerpos se considere como indicador de la inmunidad, diferentes resultados experimentales y observaciones clínicas muestran que los anticuerpos tienen función menor en la protección. Recuérdese que *T. gondii* es un parásito intracelular, condición que lo protege de los efectos de los anticuerpos; en consecuencia, el papel de estos últimos en la protección es limitado. Se piensa que su papel es reducir el número de parásitos en la infección inicial para impedir una invasión masiva, o bien actuar al mismo tiempo que la inmunidad celular para obtener protección eficaz.

Por lo contrario, se ha demostrado que los linfocitos T son las células más importantes en la protección contra *T. gondii*. Aun cuando los linfocitos T CD8<sup>+</sup> son las células más importantes en la protección, también se requiere la presencia de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, los cuales actúan de manera sinérgica con los primeros.

El parásito sintetiza un compuesto llamado ciclofilina 18 (C-18), el cual se une al receptor para quimiocinas CCR5 en la superficie de células dendríticas y macrófagos, lo que los lleva a producir interleucina 12 (IL-12). La IL-12 estimula a las células asesinas naturales (NK) para la secreción de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Por lo tanto, desde el inicio de la infección existe un microambiente TH1, caracterizado por la presencia de IL-12 e IFN- $\gamma$ , inducido por el mismo parásito, lo que lleva a la diferenciación de linfocitos T<sub>H</sub>0 hacia T<sub>H</sub>1, que son productores a su vez de IL-2 e IFN- $\gamma$ . Se ha demostrado ampliamente que el IFN- $\gamma$ , junto con la IL-12 y el TNF- $\alpha$  son esenciales en la protección contra *T. gondii*. El IFN- $\gamma$  es producido tanto por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> como por los linfocitos T CD8<sup>+</sup>.

Los taquizoítos son eliminados de las células por diferentes mecanismos. Las células activadas con IFN- $\gamma$  destruyen a los taquizoítos por algunos radicales generados durante el estallido respiratorio, así como por el óxido nítrico (NO), los cuales son

tóxicos para los parásitos. Por otro lado, los linfocitos T CD8+ eliminan las células infectadas con el parásito por mecanismos clásicos de citotoxicidad.

## trataMiento

Los fármacos suministrados contra *Toxoplasma gondii* son trimetoprim-sulfametoxazol, sulfadiacina y pirimetamina. No obstante, sólo son activos contra el taquizoíto y por tanto se utilizan en la toxoplasmosis aguda. Por desgracia, no actúan sobre los quistes.

## epideMioLogía

La toxoplasmosis adquirida es una infección muy común en el hombre. Se ha notificado que entre 10 y 90% de la población presenta serología positiva, de acuerdo con el país.

Al parecer, esta variación se debe a las costumbres alimenticias; en Francia, donde la carne se consume cruda o parcialmente cocida, 80% de la población es seropositiva, en tanto que en Inglaterra, donde la carne se consume cocida, sólo 29% de la población posee serología positiva.

Se ha estimado que la incidencia de toxoplasmosis congénita es de 0.25 a 10 casos por cada 1000 nacimientos, según el país de que se trate. Se ha constatado, por ejemplo, que 3000 niños con toxoplasmosis congénita nacen cada año en Estados Unidos.

En los pacientes con sida, la toxoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes y por lo general es mortal. Se ha informado que cerca de 30% de los pacientes positivos a VIH infectados con *T. gondii* desarrolla encefalitis secundaria a este parásito.

## Bibliografía

- Gazzinelli RT, Amichay D, Sharton-Kersten T, Grunwald E, Farber JM, Sher A. Role of macrophage-derived cytokines in the induction and regulation of cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;219:127.
- Hughes HPA. Toxoplasmosis: the need for improved diagnostic and accurate risk assessment. *Curr Top Microbiol Immunol* 1985; 120:105.
- McCabe R, Remington JS. Toxoplasmosis: the time has come. *N Engl J Med* 1988;318:313.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuáles son las razones por las que la vacuna contra la toxoplasmosis será un buen candidato para producir en comparación con otras parasitosis, como paludismo, enfermedad de Chagas y amebiasis?
2. Qué será de mayor riesgo, ¿una mujer embarazada seropositiva o seronegativa a *T. gondii* cuando esté en contacto con el parásito?
3. ¿Qué papel juegan los hábitos y costumbres en la frecuencia de la toxoplasmosis de una población?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto.
2. El felino.
3. La *dye test* (prueba del colorante).
4. El IFN- $\gamma$  (interferón gamma).
5. Mujeres embarazadas que nunca tuvieron contacto con el parásito e inmunodeficientes.

# Paludismo

# 17

Rosaura Hernández Rivas - Omar K. Ruvalcaba Salazar  
Dvorak Montiel Condado - Dulce María Delgadillo

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Características generales del agente causal
- Ciclo biológico
- Factores de virulencia
  - Ligandos de citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales
- Manifestaciones clínicas
  - Anemia grave
  - Paludismo cerebral
  - Complicaciones metabólicas
  - Insuficiencia renal
  - Edema pulmonar
- Paludismo maternal
- Sistema inmunitario: mecanismos de supervivencia del parásito y enfermedad
- Variación antigénica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Profilaxis
- Distribución geográfica
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la especie de parásito que produce las formas más graves de paludismo y por qué?
2. ¿Cuál es el medicamento suministrado para eliminar las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*?
3. ¿Qué función desempeñan la variación antigénica y la citoadherencia en el desarrollo de las formas más graves de paludismo?
4. ¿Qué medidas profilácticas podrían aplicarse en México para eliminar los casos de paludismo?
5. ¿Qué importancia tiene comprender la forma en que se regula la expresión de los genes var?

## Características generales del agente Causal

El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante en el mundo y, con excepción de la tuberculosis, es la que más decesos provoca cada año. El organismo que produce el paludismo es un protozoo del género *Plasmodium* perteneciente al phylum Apicomplexa. La característica que lo define en este subfilo es la compleja disposición de estructuras apicales conocidas como roprias y micronemas, las cuales participan en la entrada del parásito a su célula blanco y desaparecen en las etapas que no son invasivas. Hasta la fecha se conocen más de 100 especies de *Plasmodium* que infectan a mamíferos, aves y reptiles.

## Ciclo biológico

El paludismo, enfermedad que afecta al hombre, se debe a cuatro especies del género *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P.*

*falciparum*, esta última causante de las formas más graves de la enfermedad. Este parásito se transmite de persona a persona a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. *Plasmodium* tiene un ciclo de vida complejo que alterna entre dos huéspedes, un vertebrado y un mosquito, en los que tienen lugar etapas de desarrollo muy diferenciadas. En el huésped vertebrado (hombre) se confirman dos tipos de ciclos asexuales (fig. 17-1): el primero se observa cuando el esporozoito, inoculado durante la picadura del mosquito, llega al hígado. Ahí los parásitos se introducen en los hepatocitos, se reproducen asexualmente y, cuando maduran, destruyen la célula huésped y liberan millares de merozoítos. En el caso del ciclo hepático de *P. vivax*, algunos parásitos detienen su desarrollo en el hígado en forma de hipnozoítos. Ésta es una forma del parásito que permanece latente y que puede activarse por factores aún no determinados. Cuando estos hipnozoítos se reactivan, continúan su desarrollo y producen nuevos merozoítos, lo que provoca la recaída de los pacientes en los que al parecer se había eliminado la enfermedad. Los merozoítos son capaces en ese momento de infectar los glóbulos rojos y se inicia el segundo



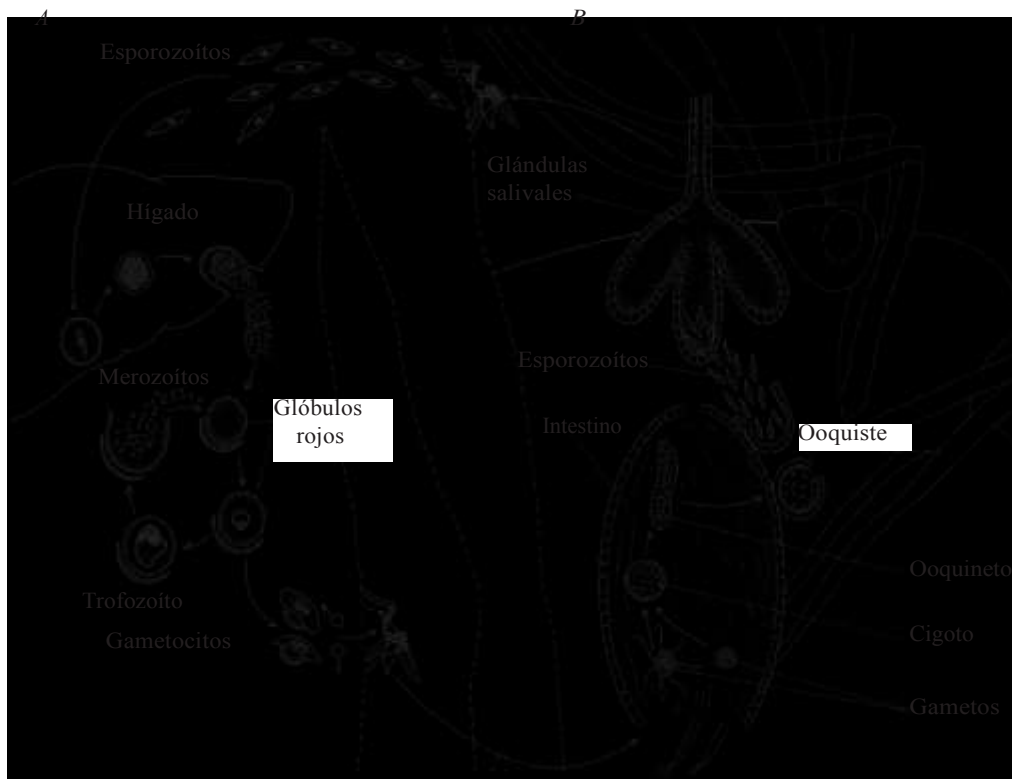
ciclo asexual. Una vez en el torrente sanguíneo, el merozoíto invade al glóbulo rojo, con lo que comienza la fase eritrocítica. En el interior del eritrocito, el merozoíto se diferencia en una forma joven conocida como anillo; a continuación origina un trofozoíto que da origen al esquizonte eritrocítico (célula multinucleada) que al madurar libera ocho a 32 merozoítos a la circulación sanguínea. Estos merozoítos pueden invadir a otros eritrocitos sanos e iniciar de nueva cuenta esta etapa. Tras la invasión del eritrocito, algunos merozoítos se unen para originar a los gametocitos masculino y femenino (gametocitogénesis), que son las formas sexuales del parásito que infectan a la hembra del mosquito *Anopheles* (tras la picadura de un individuo infectado con *Plasmodium*) y continúan su desarrollo en el intestino del mosquito hasta convertirse en gametos.

En una etapa posterior se realiza la fecundación, de la que se origina un cigoto que se transforma en oocineto, forma móvil capaz de atravesar la pared intestinal del mosquito y que se convierte en ooquiste. Este último se ubica entre la pared del epitelio y la membrana basal del intestino. En el ooquiste se observa la síntesis del DNA y gran cantidad de divisiones celulares que generan miles de esporozoítos, los cuales migran hacia la glándula salival

del mosquito, donde sufren modificaciones que los preparan para infectar al siguiente huésped. El paludismo también se transmite por transfusiones de sangre o jeringuillas infectadas. Otra causa, aunque poco probable, es que el vector sea transportado de un lugar a otro; por ejemplo, en un avión procedente de una zona endémica y escape en una región en la que no existe la enfermedad, con su consecuente expansión.

## Factores de virulencia

La morbilidad y mortalidad relacionadas con el paludismo se deben en buena medida a las propiedades de adhesión que adquieren los eritrocitos infectados (EI) por *P. falciparum*. Los EI son capaces de unirse a las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos mediante un fenómeno de adhesión conocido como citoadherencia o secuestro. Unas pequeñas protuberancias electrodensas, conocidas como *knobs*, median esta adhesión y se encuentran en la superficie de los eritrocitos infectados por trofozoítos y esquizontes. Los *knobs* están ausentes en los eritrocitos infectados por anillos, por lo que éste es el único estadio que se



**Fig. 17-1.** Ciclo de vida de *Plasmodium falciparum*. A, Cuando un mosquito infectado pica al hombre, le inyecta esporozoítos a través de su saliva. Los esporozoítos migran hacia el hígado, donde se reproducen asexualmente, para dar origen a miles de merozoítos que se liberan al torrente sanguíneo. En la sangre, los merozoítos infectan a los eritrocitos, dentro de los cuales se desarrollan de manera sucesiva en las formas de anillo y trofozoíto. A continuación, el parásito multiplica sus núcleos y produce una forma multinucleada llamada esquizonte. A partir de ella se liberan ocho a 32 merozoítos capaces de invadir nuevos glóbulos rojos. Una pequeña proporción de merozoítos se diferencia en gametocitos. B, Los gametocitos se adquieren de un mosquito hembra durante la ingestión sanguínea al picar a un individuo infectado. En el intestino del mosquito, los gametocitos se diferencian en gametos femeninos y masculinos, los cuales se fusionan para formar un cigoto. El cigoto da origen a una forma móvil: el oocineto, capaz de atravesar la pared del intestino del mosquito para formar el ooquiste. En el interior del ooquiste se generan miles de esporozoítos que migran a las glándulas salivales del mosquito para terminar su diferenciación y adquirir la capacidad de invadir a su nuevo huésped humano.



encuentra en sangre circulante. La citoadherencia de los EI a la célula endotelial les confiere dos ventajas de supervivencia: *a*) un ambiente microaerofílico ideal para su maduración y *b*) elusión de la acción del bazo para no ser destruidos. Además del fenómeno de secuestro, los EI pueden adherirse a través de los *knobs* con eritrocitos no infectados para formar rosetas, o bien unirse a otros EI y constituir complejos de autoaglutinación. El secuestro de los EI, el de las rosetas y el de los complejos de autoaglutinación a los receptores presentes en las células endoteliales de los capilares que irrigan ciertos órganos conducen a la alteración del flujo sanguíneo, lo que promueve las disfunciones metabólicas que producen las principales manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, si este secuestro ocurre en la placenta se desarrolla el paludismo materno; si se presenta en el pulmón da origen al edema pulmonar, y si sucede en el endotelio del cerebro conduce al desarrollo de paludismo cerebral (fig. 17-2).

## Ligandos de citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales

Debido a su papel central en la patogenia, la citoadherencia se ha estudiado con amplitud. En la actualidad se sabe que la unión de los EI a las células endoteliales se realiza de manera específica mediante unión entre moléculas derivadas del parásito, que se encuentran en los *knobs* (ligandos), y las proteínas que se expresan sobre la superficie de las células endoteliales (receptores). Algunos ejemplos de estos receptores son ICAM-1, CD36, CSA, TSP y VCAM-1. El ligando es una proteína de membrana presente en la superficie del eritrocito infectado por *P. falciparum* denominada PfEMP-1. Esta proteína tiene peso molecular variable, es insoluble en detergente y altamente sensible a la digestión con tripsina. Además, la PfEMP-1 tiene función dual, ya que interviene en la

citoadherencia y la variación antigénica. Es decir, *P. falciparum* elude la reacción inmunitaria de su huésped al variar en cada punto máximo de la parasitemia a la proteína PfEMP-1.

## Manifestaciones Clínicas

Las infecciones por *Plasmodium* inducen un amplio espectro de síntomas en el hombre, desde parasitemias asintomáticas hasta enfermedades graves con resultados fatales. *Plasmodium vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* causan con frecuencia las enfermedades menos peligrosas. Hasta la fecha, prácticamente toda la mortalidad en el mundo se vincula a *P. falciparum*. Las manifestaciones clínicas de infecciones discretas del paludismo son los síntomas típicos de un resfriado, acompañados de fiebre y escalofrío que ocurren cada 48 horas. Esto se produce como consecuencia de la lisis de los eritrocitos infectados al final del ciclo eritrocítico. Entre las complicaciones mayores de la enfermedad se encuentran anemia grave, paludismo cerebral, complicaciones metabólicas, insuficiencia renal, edema pulmonar y paludismo materno.

## Anemia grave

Es la complicación más común secundaria a *Plasmodium* y se debe a destrucción del eritrocito infectado en las fases tardías del ciclo asexual y las afecciones en bazo, médula ósea, o ambas cosas. Esto conduce a pancitopenia y, por ende, a producción disminuida de eritrocitos.

## Paludismo cerebral

Es efecto de la unión de los EI a las células endoteliales del cerebro. Los pacientes con paludismo cerebral muestran cantidades elevadas de ICAM-1, receptor de trombina y CD46, a los que se unen los EI y ello ocasiona hipoxia local.



**Fig. 17-2.** Citoadherencia de los eritrocitos infectados y sus implicaciones en el desarrollo de las afecciones más graves del paludismo.

## Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas producidas por infección con *P. falciparum* son la acidosis y la hipoglucemia. En la mayoría de los casos la acidosis metabólica se acompaña de altos niveles de lactato. Desde el punto de vista clínico, los factores que parecen ser importantes en esta afección son la reducción de volumen de eritrocitos circulantes y, por lo tanto, menor capacidad de transportar oxígeno.

## Insuficiencia renal

Los cambios patológicos de la insuficiencia renal en infecciones producidas por *P. falciparum* provocan necrosis tubular aguda y es más común en personas tratadas con quinina.

## Edema pulmonar

El edema pulmonar semeja el cuadro observado por una sepsis consecutiva a bacterias gramnegativas.

## Paludismo maternal

Esta anomalía se explica en parte por la infección local en la placenta, dado que los EI quedan secuestrados en ella por el receptor sulfato de condroitín A (CSA), sumamente enriquecido en este órgano. La consecuencia de este secuestro es un escaso crecimiento fetal que conduce a que los recién nacidos tengan bajo peso corporal al nacer o a que las madres sufran abortos espontáneos.

## Sistema inmunitario:

### Mecanismos de supervivencia del parásito y enfermedad

Durante el ciclo eritrocítico, productos solubles de *Plasmodium* spp funcionan como toxinas y estimulan a los macrófagos para liberar citocinas proinflamatorias (p. ej., el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] e IL-1). Estas moléculas actúan sobre muchos otros sistemas celulares, como el endotelio vascular. Además, antígenos del parásito estimulan a las células T para que produzcan interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y otras citocinas que otra vez conducen a la producción de TNF- $\alpha$ . Ambas citocinas, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , tienen función importante en el desarrollo de la anemia diseritropoyética y la sobreexpresión del receptor endotelial ICAM-1. El incremento de la expresión de ICAM-1 en el cerebro conduce a mayor secuestro de los EI, y ello a anoxia, coma y la muerte por paludismo cerebral. Con base en lo anterior, se ha propuesto que el paludismo grave es resultado de varios sucesos: a) inducción de las citocinas a través de las toxinas liberadas por el parásito; b) incremento de la expresión y redistribución de los receptores endoteliales, ya sea por el parásito *per se* o a través de las citocinas; c) bloqueo del flujo sanguíneo, y d) daño grave en el órgano afectado.

## Variación antigénica

Si bien el secuestro de los EI a las células endoteliales es un mecanismo importante que le permite sobrevivir en su huésped y evitar su eliminación en el bazo, *P. falciparum* desarrolló un segundo

mecanismo para mejorar su supervivencia y proliferación en el huésped. Se trata de la variación antigénica, una modalidad que diversos organismos (bacterias, virus y parásitos) emplean para contrarrestar la reacción inmunitaria de su huésped al reemplazar de manera regular los antígenos que exponen en su superficie, con lo que eluden el ataque del sistema inmunitario del huésped. Sin embargo, ¿por qué un parásito intracelular revela su presencia al sistema inmunitario del huésped al insertar sus propias proteínas en la membrana del eritrocito que infecta? Esta acción aparentemente suicida no lo es; al contrario, es indispensable para que a través de PfEMP-1 los EI reconozcan al receptor endotelial y de esta forma queden secuestrados y eviten su destrucción en el bazo. La proteína PfEMP-1 varía en una proporción de 2% por generación. De esta manera, para impedir el reconocimiento y su subsecuente destrucción, los EI modifican su molécula de PfEMP-1. Esto produce elevaciones de parasitemia caracterizadas por la presencia de una proteína PfEMP-1 diferente. Tal variación no ocurre sólo durante la infección en el huésped, sino también de modo espontáneo en un cultivo de parásitos *in vitro* en ausencia de presión del sistema inmunitario. Los mecanismos moleculares que controlan la variación antigénica han comenzado a dilucidarse y se sabe que a la proteína PfEMP-1 la codifica una familia multigénica denominada var. Los 50 miembros de esta familia están distribuidos en las regiones centrales, pero son en particular subteloméricos de los 14 cromosomas del parásito. La regulación de la expresión de los genes var ocurre a nivel transcripcional, en el cual cada parásito exhibe sobre su superficie un solo gen var, en tanto que los 49 restantes están inhibidos en cuanto a la transcripción. La expresión de estos genes no requiere reacomodos genómicos, es decir, la activación ocurre *in situ*, sin importar cuál sea su ubicación en el cromosoma.

## diagnóstico

El paludismo se considera la primera parasitosis a nivel mundial debido a que todos los años causa la muerte de 1.5 a 2.7 millones de personas en todo el mundo. La mortalidad secundaria al paludismo se explica porque el diagnóstico es poco acertado y sus principales manifestaciones clínicas, como fiebre, cefalea y náusea, se confunden con los síntomas de otros padecimientos, como el resfriado común. Si esta enfermedad no se diagnostica bien, sobre todo la que produce *P. falciparum*, puede progresar a formas más graves que pueden ser fatales. Es por ello que el establecimiento y empleo de métodos que permitan establecer un diagnóstico rápido y certero son una prioridad.

La forma más utilizada para el diagnóstico del paludismo es la técnica del frotis de sangre. Para esta modalidad se coloca una gota de sangre infectada en un portaobjetos limpio. Con una segunda lámina se esparce una película muy fina de sangre, se deja secar, se fija, se colorea con Giemsa y se observa al microscopio. Este método permite conocer el grado de parasitemia del individuo, y mediante análisis morfológico de los parásitos presentes en las muestras se puede diagnosticar la especie. Esta información es importante en el momento de precisar el diagnóstico e indicar el tratamiento de la enfermedad. Una desventaja es su escasa sensibilidad, puesto que se requiere una parasitemia mínima de 50 parásitos/ $\mu$ l de sangre. En un intento por mejorar la detección de parásitos en un frotis se han ideado las técnicas de inmunofluorescencia, en las cuales se le añaden al frotis colorantes fluorescentes que tienen afinidad por los ácidos nucleicos; ejemplos de estos colorantes son el naranja y la purina de benzocarboxilo. Este método funciona

muy bien para *P. falciparum*, pero no para las otras especies que infectan al hombre.

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa no es una técnica rápida de diagnóstico, ya que consume más de una hora. Sin embargo, su ventaja radica en su sensibilidad porque con ella se pueden detectar cinco o menos parásitos/μl de sangre. Otra ventaja de esta técnica es que modificaciones de ésta, como la PCR anidada o la PCR múltiple, permiten determinar con bastante certeza la especie de *Plasmodium* al amplificar la subunidad grande del ARN ribosómico y el gen de la proteína del circunsporozoito. En fecha reciente salieron al mercado algunas nuevas técnicas rápidas de diagnóstico no microscópicas, como los Dipstick (tira reactiva). Estas técnicas incluyen las inmunocromatografías ICT-Malaria, OptiMAL y Determine. Todas estas pruebas se basan en la detección de la proteína rica en histidina (HRP) o la enzima deshidrogenasa láctica, que son específicas de las infecciones producidas por *P. falciparum*. Algunos métodos de Dipstick también se han empezado a usar para el diagnóstico de otras especies de *Plasmodium*, pero hasta ahora los resultados no son del todo alentadores.

## trataMiento

El control del paludismo se ha realizado sobre todo en dos niveles: a) empleo de medicamentos antipalúdicos que actúan de manera directa sobre el parásito para prevenir el comienzo de la enfermedad, detener su avance en pacientes infectados y atenuar la transmisión de la enfermedad en las poblaciones, y b) aplicación de insecticidas que dañan al vector. Algunos de los fármacos antipalúdicos incluyen doxiciclina, proguanilo, pirimetamina y primaquina, que destruyen a los parásitos que se encuentran en el hígado. Por su parte, cloroquina, quinina, sulfadoxipirimetamina y mefloquina actúan sobre los parásitos que infectan los glóbulos rojos. Sin embargo, *Plasmodium* ha desarrollado resistencia a estos agentes, por lo que se ha enfatizado la necesidad de buscar fármacos efectivos contra el parásito y establecer nuevas conductas que permitan erradicar esta enfermedad.

## proFilaxis

Para evitar el riesgo de adquirir el paludismo se han instituido tres medidas: a) eliminar los cuerpos de agua o los charcos en los cuales se pueden desarrollar las larvas del mosquito *Anopheles*; b)

erradicar las larvas mediante el empleo de larvicidas químicos o métodos biológicos; por ejemplo, el uso de pescados larvívoros, como *Gambusia* o *Lebistes*, y c) reducir el contacto del hombre con el mosquito al utilizar ropa protectora, así como la utilización de repelentes y uso de mallas de alambre fino o mosquiteros en las camas.

## distribución geográfica

Con anterioridad, la enfermedad se encontraba extremadamente dispersa en el mundo. Ahora está confinada a las áreas tropicales más pobres de África, Asia y América Latina. El paludismo es endémico en 91 países con pequeñas áreas de transmisión en ocho países más. De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al hombre, *P. vivax* es el que posee mayor diseminación y el que se localiza más a menudo en regiones templadas del mundo. *Plasmodium falciparum* produce las formas más graves de paludismo y es el más extendido en África, el sur del Sahara y los trópicos. *Plasmodium ovale* se localiza casi de manera exclusiva en África tropical. Por último, *P. malariae* está presente en África, Sudamérica y un área de Nueva Guinea. En México, debido a las campañas de erradicación, el paludismo consecutivo a *P. falciparum* ha desaparecido casi en su totalidad (con sólo 13 casos en el año 2002). En contraste, las 3900 personas infectadas con *Plasmodium* ese mismo año las produjo *P. vivax*, y Chiapas fue el estado en donde se notificó el 60% de estos casos, seguido por Sinaloa y Chihuahua, con 13 y 9%, respectivamente.

## Bibliografía

- Clark IA, Schofield L. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today* 2000;16:451-454.
- Craig A, Scherf A. Molecules on the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol* 2001;115:129-43.
- Kyes S, Horrocks P, Newbold C. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:673-707.
- Miller HL, Good M, Milón G. Malaria pathogenesis. *Science* 1994; 264:1878-1883.
- Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:66-78.
- WHO. The World Health Report. Geneva: 1999:49.

## Preguntas para reflexionar

1. Con el fenómeno de variación antigénica que muestra *P. falciparum*, ¿es factible el desarrollo de una vacuna?
2. La disminución de las condiciones de pobreza extrema existentes en África, ¿tendría algún efecto sobre la reducción de esta enfermedad?
3. ¿Cómo se explica que con sólo 50 genes var que codifican la proteína PfEMP-1, *P. falciparum* sea capaz de causar una enfermedad?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. *Plasmodium falciparum*, por su capacidad para quedar secuestrado en los epitelios que recubren los vasos sanguíneos y porque presenta la variación antigénica de la proteína PfEMP-1.
2. Doxiciclina, proguanilo, pirimetamina y primaquina.
3. La citoadherencia le permite al parásito quedar secuestrado en el endotelio vascular y no ser eliminado en el bazo. Por su parte, la variación antigénica contrarresta la reacción inmunitaria del huésped.
4. Realizar campañas de salud pública, y mejorar el drenaje y pavimentación para reducir los nichos en los que se desarrolla el mosquito.
5. Este conocimiento podría ayudar a desarrollar una mejor conducta que impida la expresión de la proteína PfEMP-1, que desempeña una función clave en la patología de esta enfermedad crónica.

# Cyclosporiasis

Martha Ponce Macotela  
Mario N. Martínez-Gordillo

# 18

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿A qué phylum pertenece este parásito?
2. ¿Cuál es la fase infectante?
3. ¿Cómo se adquiere la infección?
4. ¿Cuál es el hábitat de *Cyclospora*?
5. ¿Por qué se produce la diarrea?
6. ¿Cuál es el método más adecuado para establecer el diagnóstico?
7. ¿Cuáles son las diferencias morfológicas entre los ooquistes de *Cryptosporidium* y los de *Cyclospora*?
8. Describa tres conductas para prevenir la cyclosporiasis.

## Introducción

El género *Cyclospora* tiene por lo menos 11 especies (Lainson, 2005); todas son parásitos intracelulares obligados. Se ignora si *Cyclospora cayetanensis* tiene transmisión zoonótica, pero las evidencias sugieren una alta especificidad huésped-parásito. Este protozooario se ubica en el infrareino Alveolata y en el phylum Sporozoa, sinonimia con Apicomplexa (Cavalier-Smith, 1998). El análisis filogenético basado en la secuencia del gen de la pequeña subunidad del ARN ribosómico demostró que *C. cayetanensis* guarda estrecha relación con *Eimeria*, parásito de aves (Relman y col., 1996).

## Características generales del parásito

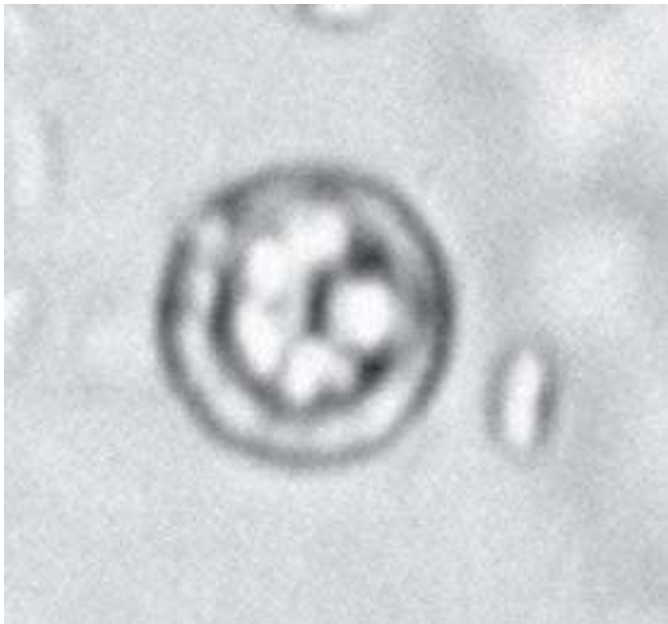
Como todos los esporozoarios, *Cyclospora* tiene varios estadios: ooquistes no esporulados, ooquistes esporulados, esporozoítos, esquizontes, merozoítos y gametos. Los ooquistes no esporulados (estadio diagnóstico) presentan doble pared, son esféricos, hialinos y no refráctiles; miden entre 8 y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, no asimilan el lugol y en el centro se observa una estructura semejante a mórula que refracta la luz (fig. 18-1). La doble pared tiene 113 nm de grosor; su capa externa es rugosa (63 nm) y la interna lisa (50 nm) (fig. 18-2). Los ooquistes esporulados (estadio infectan-

te) contienen dos esporoblastos, cada uno con dos esporozoítos (fig. 18-3). Los esporozoítos miden 1.2  $\mu\text{m}$  de ancho por 9.0  $\mu\text{m}$  de longitud y presentan un núcleo con nucléolo y un complejo apical constituido por micronemas y roptrias. Es probable que los esquizontes contengan seis a ocho merozoítos. Estos últimos también poseen un complejo apical (Ortega y col., 1993; Ortega y col., 1994).

## Ciclo biológico

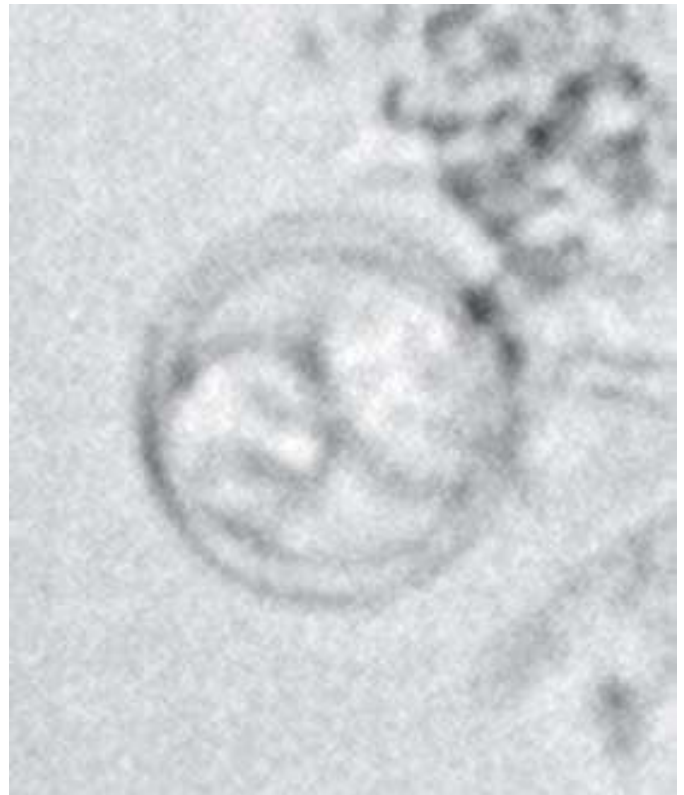
El ciclo de vida de *Cyclospora* no se ha establecido por completo, pero es semejante al de otras coccidias. *Cyclospora* es un parásito intracelular obligado y el ciclo completo (esquizogonia y esporogonia) sólo requiere un huésped. Los ooquistes no esporulados eliminados con las heces no son infectantes; éstos contaminan el agua, las verduras y alimentos que se consumen sin cocción y maduran hasta ooquistes esporulados (estadio infectivo) en un lapso de cinco a 15 días (Ortega y col., 1993; Ponce-Macotela y col., 1996). La infección se adquiere cuando se consumen alimentos o agua contaminados con ooquistes esporulados. En el intestino delgado, cada ooquiste da lugar a cuatro esporozoítos, que invaden el epitelio y penetran en los enterocitos. Dentro de éstos se lleva a cabo la esquizogonia (reproducción asexual) que implica la formación y maduración de seis a ocho merozoítos. Los en-





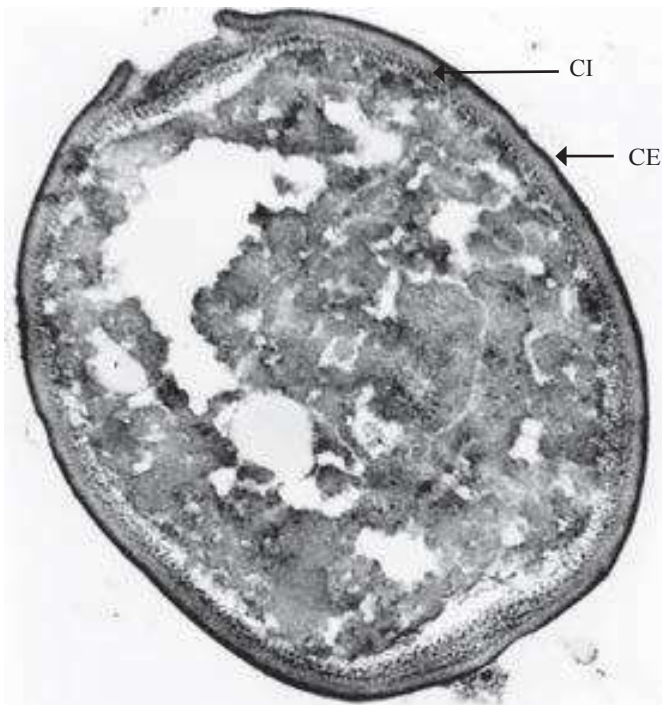
**Fig. 18-1.** Ooquiste no esporulado. Muestra en el centro una estructura semejante a mórula que refracta la luz.

terocitos infectados se rompen y liberan en la luz intestinal a los merozoítos, que pueden invadir a otros enterocitos y de esta forma se reproduce de manera interminable la fase esquizogónica. El parásito utiliza esta estrategia para diseminarse rápido en el huésped sin que exista reinfección. En los enterocitos también se produce el estadio esporogónico (reproducción sexual) que incluye el desarro-



**Fig. 18-3.** Ooquiste esporulado con dos esporozoítos y doble pared.

llo y maduración del microgametocito (masculino) y macrogametocito (femenino). El microgameto fecunda al macrogameto y se forman los cigotos, que se desarrollan a ooquistes no esporulados (estadio diagnóstico y de dispersión); cuando los enterocitos se rompen, liberan ooquistes en la luz intestinal, los cuales se eliminan externamente.)

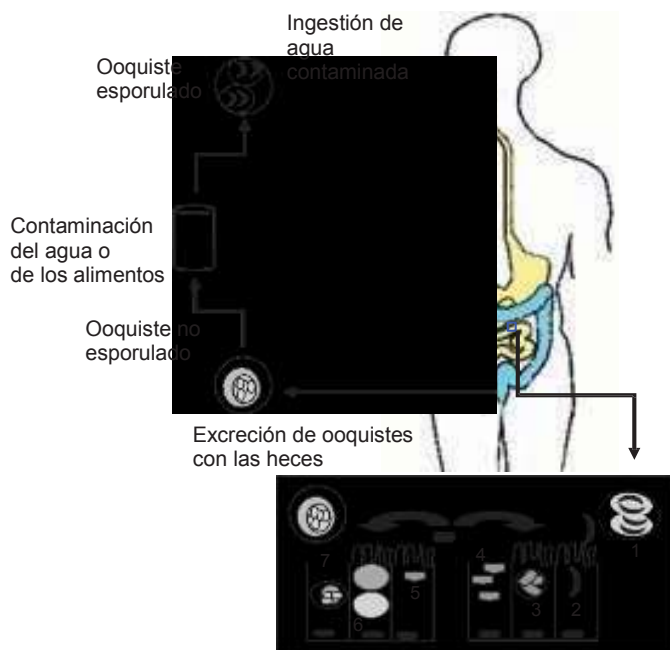


**Fig. 18-2.** Ooquiste en proceso de maduración observado mediante microscopía electrónica de transmisión. (CI, cubierta interna; CE, cubierta

nan con las heces (fig. 18-4).

## Mecanismos patogénicos

Se conoce poco de los mecanismos patogénicos en la cyclosporiasis. Pese a ello, se ha propuesto una cascada de acontecimientos que ocurren cuando los parásitos intracelulares obligados invaden a los enterocitos. Cuando los esporozoítos entran, las células epiteliales liberan citocinas (IL-8) que activan a los fagocitos locales; éstos atraen y reclutan a otros fagocitos del torrente sanguíneo hacia la lámina propia. Los leucocitos activados liberan factores solubles que incrementan la secreción intestinal de cloro y agua e inhiben su absorción. Algunos mediadores, como histamina, serotonina y adenosina, afectan la secreción y absorción porque actúan directo sobre las células epiteliales. Además, el factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos modula la actividad de los nervios entéricos e induce secreción intestinal mediada por neurotransmisores. Por otro lado, la invasión, multiplicación y liberación de los parásitos produce lisis de los enterocitos infectados. Además, los linfocitos T activados afectan el crecimiento de las células epiteliales, producen atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas, sucesos que llevan, por un lado, al aumento de peristaltismo, y por otro a disminución de la absorción de los nutrimentos. En biopsias de la región distal de duodeno y yeyuno se ha identificado inflamación aguda de la lámina propia, de leve a



**Fig. 18-4.** Ciclo biológico. En el recuadro inferior se esquematizan las fases que se desarrollan en los enterocitos. 1, Exquistamiento de ooquistes esporulados. 2, Enterocitos invadidos por esporozoítos. 3, Esquizontes. 4, Lisis de enterocitos y liberación de los merozoítos. 5, Invasión de los merozoítos a otros enterocitos. 6, Formación de gametocitos. 7, Lisis de enterocitos y liberación de ooquistes no esporulados.

moderada, con presencia de neutrófilos; también hay inflamación crónica difusa, con incremento de células plasmáticas en la lámina propia e incremento focalizado de linfocitos intraepiteliales. En la superficie del epitelio, cerca de la punta de las vellosidades hay vacuolización focal, pérdida del borde en cepillo y alteración de la morfología de las células, de columnares a cuboides. También se observa atrofia parcial de las vellosidades con hiperplasia de las criptas; la relación vellosidad-cripta es de 0.6:1 a 1.5:1, en tanto que en individuos normales la relación es de 3:1 a 4:1. Todas estas evidencias explican la diarrea y la malabsorción de los nutrientes (Connor y col., 1993; Goodgame, 1996).

## Manifestaciones clínicas

El parásito infecta a pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos; clínicamente, la parasitosis puede cursar asintomática o sintomática. Con base en el conocimiento inferido de los brotes, el período de incubación es de siete días (límites entre uno y nueve días) y las manifestaciones clínicas pueden persistir desde algunos días, semanas e incluso meses.

En personas inmunocompetentes, la diarrea es acuosa y explosiva, en promedio seis evacuaciones por día y puede alternarse con evacuaciones semiformadas. La diarrea se autolimita o persiste por 40 días o más. Los sujetos afectados presentan, además, náusea, vómito, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, estreñimiento, malestar general, hiporexia, astenia, adinamia, cefalea, fiebre, vértigo y pérdida de peso.

En pacientes inmunocomprometidos, en particular los positivos a VIH, la diarrea es más prolongada, con lapsos de cinco días hasta 12 meses. Presentan las manifestaciones descritas y además

cursan con dolor abdominal, malabsorción intestinal, deshidratación y pérdida de peso (Hart, 1990; Bendall y col., 1993).

## Diagnóstico

El estadio diagnóstico es el ooquiste no esporulado que se elimina con la materia fecal; para identificarlo se puede recurrir a las siguientes técnicas: *i*) estudios coproparasitoscópicos de concentración; *ii*) esporulación; *iii*) tinción de Ziehl-Neelsen; *iv*) fluorescencia, y *v*) reacción en cadena de la DNA polimerasa (Lainson, 2005; Orlandi y col., 2003).

- i. Coproparasitoscópicos.* En los estudios coproparasitoscópicos de concentración llama la atención que los ooquistes no asimilan el colorante de lugol; son esféricos, miden 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, contienen un material de apariencia granular, refráctil, semejante a una mórula, y poseen doble pared. En un estudio morfométrico realizado con ooquistes de una muestra de un paciente, se midieron 100 ooquistes y el diámetro promedio fue de  $8.44 \pm 0.146 \mu\text{m}$  (fig. 18-1). Los ooquistes de *Cryptosporidium* son difíciles de observar en preparaciones efímeras, debido a que su diámetro es muy pequeño (3 a 6  $\mu\text{m}$ ).
- ii. Esporulación.* Cuando se observan ooquistes no esporulados, pero el diagnóstico es incierto, éste se puede confirmar mediante esporulación. Las muestras de materia fecal se homogenizan con dicromato de potasio (2.5 a 5%), se incuban a temperatura ambiente y los ooquistes esporulados se pueden encontrar desde los cinco a los 15 días (fig. 18-3).
- iii. Tinción.* Muchas veces el diagnóstico mediante estudios coproparasitoscópicos de concentración se dificulta debido al tamaño de los ooquistes y a que no asimilan el lugol. En tal caso se puede recurrir a la tinción de Ziehl-Neelsen modificada; con esta técnica, los ooquistes de *Cyclospora* adquieren diferentes tonalidades, desde la ausencia de coloración, pasando por un rosa tenue, hasta un color rojo intenso (fig. 18-5). El diagnóstico diferencial se debe establecer con *Cryptosporidium*, cuyos ooquistes se tiñen también de color rojo intenso.
- iv. Fluorescencia.* Otra alternativa para el diagnóstico es la fluorescencia; los ooquistes de *Cyclospora* observados bajo luz ultravioleta autofluorescen con color azul.
- v. Molecular.* En las protozoosis de difícil diagnóstico debido a que la similitud morfológica enmascara diferencias genotípicas, por su pequeño tamaño o debido a eliminación irregular; como ocurre con *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Microsporidia* y *Giardia*, entre otros; la reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR) es la herramienta de elección. Por ejemplo, se ha amplificado el DNA de la pequeña subunidad 18S del ARNr de *Cyclospora* en muestras de agua contaminada. Será el instrumento que permitirá dilucidar si las estructuras parecidas a *Cyclospora* que se han identificado en algunas aves y perros pertenecen a la especie *C. cayetanensis*; de esta manera sabremos si *C. cayetanensis* comprende sólo una especie o si se trata de un complejo de especies crípticas.

## Tratamiento

El tratamiento de elección es el trimetoprim (TMP) con sulfametoxazol (SMX), que se administran durante siete días consecutivos. La dosis en niños es de 5 mg/kg de peso para TMP y 25 mg/kg de peso para SMX cada 12 horas. En adultos es de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX cada 12 horas (Hoge y col., 1995). Otro



**Fig. 18-5.** Tinción de Ziehl-Neelsen. Ooquistes con asimilación heterogénea al colorante; la tonalidad varía desde rojo intenso, pasando por un rosa pálido, hasta la ausencia de tinción.

fármaco que quizás actúe contra *Cyclospora* es la nitazoxanida; la dosis en niños y adultos es de 200 y 500 mg cada 12 horas, respectivamente, durante seis días.

## Prevención

Los informes de los brotes de cyclosporiasis en países desarrollados demostraron que la parasitosis se adquiere por: *a*) ingestión de agua contaminada (Huang y col., 1995) y *b*) consumo de frutas y verduras que contenían ooquistes esporulados. Es necesario hervir el agua de beber, por lo menos 10 minutos, o filtrarla. Por otro lado, se ha demostrado: 1) la ineficacia del lavado exhaustivo de las frutas y verduras, y 2) la congelación a  $-3.3^{\circ}\text{C}$  durante dos semanas. Quizá sea necesario congelar los alimentos a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante una semana. Para reducir la incertidumbre se ha propuesto que las frutas y verduras que se consumen crudas se rieguen con agua potable y que se castigue a los productores que utilizan aguas residuales o no potables.

## Epidemiología

La cyclosporiasis es una parasitosis que se transmite por agua y alimentos contaminados, como lo sugiere la información de brotes epidémicos en los países desarrollados. En Estados Unidos son notables los casos de contaminación del agua y los brotes relacionados con la ingesta de frutas y verduras, por ejemplo: frambuesas (Ho y col., 2002) y fresas, entre otros.

Se descarta la transmisión directa (bucofecal) de persona a persona porque los ooquistes que se eliminan con la materia fecal no son infectantes y necesitan de varios días para esporular. Es probable que los insectos actúen como transmisores mecánicos. Algunos brotes epidémicos registrados en países desarrollados (Estados Unidos y Canadá) se han vinculado con la ingestión de frutas y verduras importadas de países en desarrollo, como Guatemala y México. La mayoría de los brotes se ha presentado en primavera y verano. Por otro lado, algunos pacientes con cyclosporiasis son residentes de Estados Unidos o Inglaterra que han regresado de vacaciones a países en desarrollo (Guatemala, Haití, Puerto Rico, México, Nepal, Nueva Guinea, Paquistán e India). A pesar de que se han comunicado infecciones en turistas

que viajaron a Acapulco, son pocos los informes registrados en México. En el Instituto Nacional de la Nutrición se identificó el patógeno en siete pacientes adultos con VIH, tres con diabetes y dos sin inmunocompromiso, y en el Instituto Nacional de Pediatría se reconoció en cuatro niños inmunocompetentes; llama la atención que uno era residente de Taxco y dos habían regresado de vacaciones de Acapulco (Ponce-Macotela y col., 1998). Recientemente, en un estudio diseñado para la búsqueda de parásitos en pacientes ambulatorios con diagnóstico reciente de infección por VIH, se encontró que *Cyclospora* tiene prevalencia de 16.3%. Es evidente la necesidad de profundizar el conocimiento de las parasitosis emergentes, ya que muchos casos seguramente pasan inadvertidos. Es forzoso observar que *Cyclospora cayetanensis* representa un nicho de oportunidades, porque todavía ignoramos más de lo que sabemos.

## Bibliografía

- Bendall RP, Lucas S, Moody A, et al. Diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies: a new coccidian enteritis of man. *Lancet* 1993;341:590-2.
- Berlin OGW, Novak SM, Porschen RK, et al. Recovery of *Cyclospora* organisms from patients with prolonged diarrhea. *Clin Infect Dis* 1994;18:606-9.
- Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biol Rev* 1998;73:203-66.
- Connor BA, Shlim DR, Scholes JV, et al. Pathologic changes in the small bowel in nine patients with diarrhea associated with a coccidia-like body. *Ann Intern Med* 1993;119:377-82.
- Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: *Cryptosporidia*, *Microsporidia*, *Isospora* and *Cyclospora*. *Ann Intern Med* 1996;124:439-41.
- Hart AS, Ridinger MT, Soundarajan R, et al. Novel organism associated with chronic diarrhoea in AIDS. 1990;335:169-70.
- Ho AY, Lopez AS, Eberhart MG, et al. Outbreak of cyclosporiasis associated with imported raspberries, Philadelphia, Pennsylvania, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002;8:783-8.
- Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M, et al. Placebo-controlled trial of cotrimoxazole for *Cyclospora* infections among travelers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1995;345:691-3.
- Huang P, Weber JT, Sosin DM, Griffin PM, Long EG, Murphy JJ, Kocka F, Peters C, Kallick C. The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. *Ann Med Int* 1995;123:409-414.
- Lainson, R. The genus *Cyclospora* (Apicomplexa: Eimeriidae) with a description of *Cyclospora schneideri* sp in the snake *Anilius scytale scytale* (Aniliidae) from Amazonian Brazil—a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100:103-110.
- Orlandi PA, Carter L, Brinker AM, deSilva AJ, Chu DM, Lampel KA, Monday SR. Targeting single-nucleotide polymorphisms in the 18S rRNA gene to differentiate *Cyclospora* species from *Eimeria* species by multiplex PCR. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:4806-4813.
- Ortega YR, Gilman RH, Sterling ChR. A new coccidian parasite (Apicomplexa: Eimeriidae) from humans. *J Parasitol* 1994;80:625-9.
- Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, et al. *Cyclospora* species—a new protozoan pathogen of human. *N Engl J Med* 1993;328:1308-12.



- Pollok RCG, Bendall RP, Moody A, et al. Traveller's diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies. *Lancet* 1992;340:556-7.
- Ponce Macotela M, Martínez-Gordillo MN. Búsqueda de *Cyclospora cayetanensis* en los familiares de dos niños con cyclosporiasis. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1998;55:502-4.
- Ponce-Macotela M, Cob-Sosa C, Martínez-Gordillo MN. *Cyclospora* en dos niños mexicanos. *Rev Inv Clín* 1996;48:461-3.
- Relman DA, Schmidt TM, Gajadhar A, et al. Molecular phylogenetic analysis of *Cyclospora*, the human intestinal pathogen, suggests that it is closely related to *Eimeria* species. *J Infect Dis* 1996;173:440-5.
- Shields JM, Olson BE. *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol* 2003;33:371-91.
- Shlim DR, Cohen MT, Eaton M, et al. An alga-like organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:383-9.
- Soave R, Dubey JP, Ramos LJ, et al. A new intestinal pathogen? *Clin Res* 1986;34:533A.
- Wurtz R. *Cyclospora*: a newly identified intestinal pathogen of humans. *Clin Infect Dis* 1994;18:620-3.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Es Acapulco una zona endémica?
2. ¿Por qué no es factible la transmisión directa (bucofecal) de persona a persona?
3. ¿Por qué es difícil diagnosticar la cyclosporiasis?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Pertenece al filum Sporozoa, también denominado Apicomplexa.
2. La fase infectante es el ooquiste esporulado.
3. La infección se adquiere por ingerir agua o alimentos contaminados con ooquistes esporulados.
4. *Cyclospora* es un parásito intracelular que se encuentra dentro de los enterocitos, sobre todo en el yeyuno.
5. La diarrea se produce por varios factores: como producto de la lisis de los enterocitos invadidos y por la activación de fagocitos que liberan factores solubles que incrementan la secreción de cloro y agua e inhiben la absorción.
6. Se recomienda la tinción con Ziehl-Neelsen modificada.
7. Los ooquistes de *Cyclospora* miden 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, presentan doble cubierta, no asimilan el lugol, y con la tinción de Ziehl-Neelsen adquieren afinidad diferencial al colorante (la tonalidad oscila entre su ausencia y el color rojo intenso). Los ooquistes de *Cryptosporidium* miden 3 a 6  $\mu\text{m}$  de diámetro, son difíciles de observar en campo claro y con la tinción de Ziehl-Neelsen se tiñen de color rojo intenso.
8. Hervir o filtrar el agua para beber, lavar las verduras que se consumen sin cocción y congelar las frutas a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante una semana.



# Microsporidiosis

Rosamaría Bernal Redondo

# 19

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales y ciclo biológico del parásito
- Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas
- Infección extraintestinal
- Respuesta del huésped a la infección
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. Anota tres especies patógenas para el hombre.
2. ¿Cuál es la forma infectante?
3. ¿Cuáles son los mecanismos de interacción huésped- parásito?
4. ¿Cuál es el comportamiento del parásito en pacientes con VIH-sida?
5. Menciona un método diagnóstico parasitológico y uno inmunológico.

## Introducción

La filogenia molecular ha modificado en forma importante la taxonomía de numerosos organismos eucariotes. Spague, en 1977, con base en el peculiar mecanismo de infección de un parásito intracelular estricto y no presentar ultraestructuras parecidas a otros phyla, conformó un nuevo phylum dentro del reino Protista y subreino Protozoa, al que denominó Microspora, y en 1998 lo cambió a Microsporidia. Estos organismos fueron identificados como los más pequeños y primitivos con núcleo verdadero, endomembrana y citoesqueleto. Representan una de las primeras ramas del árbol filogenético de los eucariotes. Posteriormente, Cavalier-Smith, en 1983, conformó tres linajes de Protistas-Archezoa (a mitocondriales), Microsporidia, Parabasalia y Metomonada. Con el empleo de la biología molecular basada en el estudio la subunidad ARN ribosómica (SSUrRNA) y de la proteína del factor de elongación (EF-1 $\alpha$  y EF-2), separaron a Microsporidia de Parabasalia y Metomonada. Sogin, en 1997, con estudios del gen Hsp70 en *Varimorpha nectatrix*, cuyo producto es una proteína de mitocondrias, tal vez perdida en la evolución, pero con evidencia genética y el análisis del gen de la tubulina  $\alpha$  y  $\beta$ , proteína estructural de citoesqueleto, reclasificó a Microsporidia en el reino Fungi. Cavalier-Smith (1998), en su artículo Seis Reinos, los coloca en el cuarto phylum del reino Fungi y subreino Eumycota. Taxonómicamente, las microsporidias están agrupadas por la naturaleza del huésped (Acuosporidia, organismos de agua dulce; Marinosporidia, organismos marinos y Terresporidia, organismos terrestres) y

también por características ultraestructurales, como tamaño de la espora, arreglo del núcleo, espirales del filamento polar y presencia o ausencia de vacuola parasitófora.

Se reconocen ocho géneros y 14 especies como patógenos del hombre: *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis* (*Septata intestinalis*), *Enterocytozoon bieneusi*, *Vittaforma corneum* (*Nosema ocularum*), *Brachiola connori*, *B. algerae* (*Nosema algerae*), *Pleistophora ronniae*, *Trachipleistophora anthropophora*, *T. hominis*, *Microsporidium ceylonensis* y *M. africanum*.

## Características generales y ciclo biológico del parásito

*Microsporidia* son organismos intracelulares estrictos; se identifican sólo como esporas fuera de la célula huésped. Las esporas miden 1.0 a 1.5  $\mu\text{m}$  de ancho y 1.5 a 4.0  $\mu\text{m}$  de largo, con forma redonda, ovalada, de pera o bacilar; tienen pared gruesa formada por tres capas: cubierta externa o exospora (glicoproteína); cubierta interna o endospora (quitina), y membrana plasmática trilaminar (fig. 19-1). Presentan núcleo simple, monocarion, los géneros *Encephalocytozoon*, *Enterocytozoon*, *Pleistophora* y *Trachipleistophora*, y dos núcleos unidos que funcionan como una sola unidad, diplocarion, los géneros *Nosema*, *Brachiola* y *Vittaforma*. El genoma es reducido y compacto, el más pequeño de los eucariotes, con 2.3 a 19.5 Mpb; se han identificado 10 a 11 cromosomas. Los ribosomas son parecidos a los de procariotes y sólo

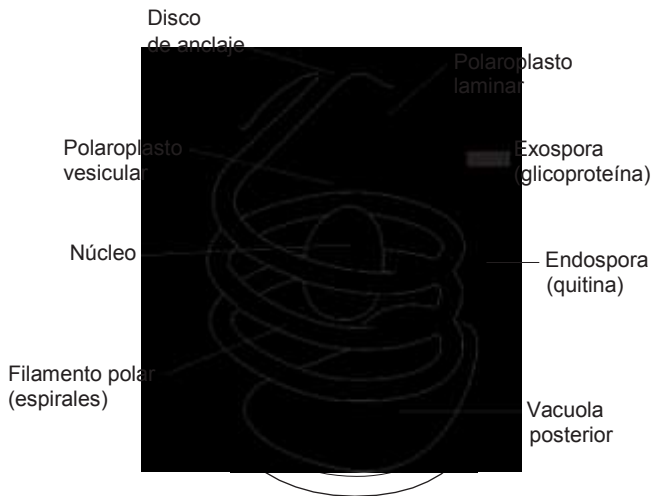


Fig. 19-1. Espora que mide 1 a 5  $\mu\text{m}$  de ancho por 5 a 7  $\mu\text{m}$  de largo.

codifican para la fracción 16S y 26S, sin la fracción 5.3S típica de los eucariotes; están asociados al retículo endoplásmico rugoso. Carecen de mitocondrias y perioxomas. Presentan un aparato

de Golgi atípico o polaroplasto laminar y vesicular. Son característicos por la presencia de un gran filamento polar que ocupa casi la totalidad del cuerpo de la espora (fig. 19-1); se encuentra enrollado en varias espirales (4 a 13), se inicia con un disco de anclaje ubicado en la región anterior y termina en el esporoplasma. En la porción posterior se ubica una vacuola. El metabolismo es heterotrofo estricto.

La infección de tipo monoxeno (sólo un huésped) se inicia con la ingesta, inhalación o contacto (conjuntivas) de la espora. En el interior del huésped, el cambio de pH, de la presión osmótica, o ambos, dilatan la vacuola y el polaroplasto; éstos ejercen una acción para inducir la liberación del aparato de extrusión de la espora (fig. 19-2, A-F). El aparato de extrusión está constituido por un cilindro en donde se moviliza el filamento polar, que se mueve con gran flexibilidad y elasticidad en una elongación de 12 a 50  $\mu\text{m}$  hasta localizar la célula huésped e inyectar el esporoplasma infectante, el núcleo y gran número de ribosomas. La extrusión del filamento polar y localización de una célula es muy rápida (dos segundos). A partir de la penetración del esporoplasma se inicia la reproducción de tipo asexual, que puede ser por repetidos sucesos de división binaria simple (merogonia) o división binaria múltiple (esporogonia); se origina el esporonte que se divide en esporoblastos que maduran a esporas (esporogonia) (fig. 19-3). La merogonia y la esporogonia pueden llevarse a cabo en forma simultánea en la misma célula huésped; pueden ubicarse en forma libre en el citoplasma de la célula o dentro de una vacuola parasitófora de paredes gruesas de tipo panesporoblástica. Las esporas finalmente rompen la célula y abandonan al huésped (fig. 19-3). Existe transmisión horizontal con alta carga parasitaria y patogenicidad, y transmisión vertical con baja virulencia, poco estudiada en el hombre.

## Mecanismos patogénicos y Manifestaciones clínicas

de la célula huésped, cuyo principal mecanismo de interacción huésped-parásito corresponde a la multiplicación dentro de la célula que origina vacuolización citoplásmica y destrucción de ésta; finalmente surge la liberación y diseminación de los nuevos patógenos. La microsporidiosis más frecuente es por *E. bienersi*; los parásitos primero infectan los enterocitos de la mucosa intestinal y las células epiteliales del tracto biliar, lo cual ocasiona alteración de la estructura y la función. Debe establecerse una diferenciación entre las dos *Microsporidias* entéricas (*E. bienersi*, esporas de  $1 \times 1.5 \mu\text{m}$  y *E. intestinalis*, esporas de  $1.5 \times 2.5 \mu\text{m}$ ). La fisiopatología es una combinación de atrofia característica de una respuesta enteropática autoinmune clásica entre el daño directo del parásito al enterocito y la respuesta innata del huésped. Debido a la destrucción de la célula existe aumento en la mitosis epitelial con rápida movilización de enterocitos inmaduros con deficiencia en la absorción de proteínas, carbohidratos y grasas. La alteración de la arquitectura del borde de cepillo de la mucosa duodenal y yeyunal es acompañada de diarrea acuosa, que es el principal síntoma de la microsporidiosis entérica, con más de 20 evacuaciones por día en donde se pierden importantes volúmenes de agua. La alteración en el mecanismo absorción/secreción de agua lleva al paciente a deshidratación grave, con pérdida de  $\text{K}^+$  (hipopotasemia),  $\text{Mg}^{++}$  (hipomagnesemia) y  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , que termina en choque

La microsporidiosis es ocasionada por organismos patógenos de vida intracelular estricta localizados en la región supranuclear

y la muerte. Un estudio en México de 98 biopsias de intestino delgado de pacientes con sida mostró que la diarrea crónica es ocasionada por atrofia de las microvellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas de Lieberkühn e infiltrado linfoplasmocitario crónico. El 87% de estos pacientes tenían cuentas de células CD4 menores a 200/mm<sup>3</sup> y sus evacuaciones eran seis en promedio en 24 horas.

## Infección extraintestinal

La biopsia duodenal y yeyunal identifica en la lámina *propia* una gran cantidad de macrófagos, fibroblastos y células endoteliales adyacentes a capilares, que contienen muchas esporas; en caso de *E. bienuesi*, éstas limitan su daño a la mucosa intestinal y las vías hepatobiliares, pero las esporas de *E. intestinalis* pueden diseminarse a localizaciones extraintestinales e infectar más de un órgano. Mediante biopsia se han identificado esporas en lesiones necróticas de músculo (*Microsporidium ceylonensis*, *Pleistophora* spp., *Brachilola algerae* y *Trachipleistophora hominis*) con miositis, fibras atroficas, fibrosis, reacción inflamatoria por células plasmáticas, linfocitos e histiocitos. Puede haber colonización biliar (*E. bienuesi*) con inflamación que provoca colangitis y colecistitis acalculosa; el parásito alcanza las células de Küppffer en el hígado y ocasiona granulomatosis focal y necrosis supurativa, con numerosas esporas. En los riñones ocurre nefritis tubulointerstitial con disuria y hematuria que evoluciona a insuficiencia renal crónica; además, pueden invadir suprarrenales, ovario, corazón, bazo, pulmón y nódulos linfáticos. *E. cuniculi* y *E. hellem* se asocian a peritonitis y ascitis con grandes cantidades de esporas. La penetración de esporas por conjuntivas (*E. hellem*, *Vittaforma cornea*, *B. algerae*) causa queratoconjuntivitis, queratitis puntata y úlceras corneales. *E. cuniculi* afecta principalmente al sistema nervioso central, con un cuadro neurológico intenso, vómito, cefalea, convulsiones y pérdida de la conciencia. Existe la publicación de un caso africano de un individuo que murió por adenocarcinoma pancreático diseminado, en cuya autopsia se encontraron esporas de *E. bienuesi* en el citoplasma de las células cancerosas.

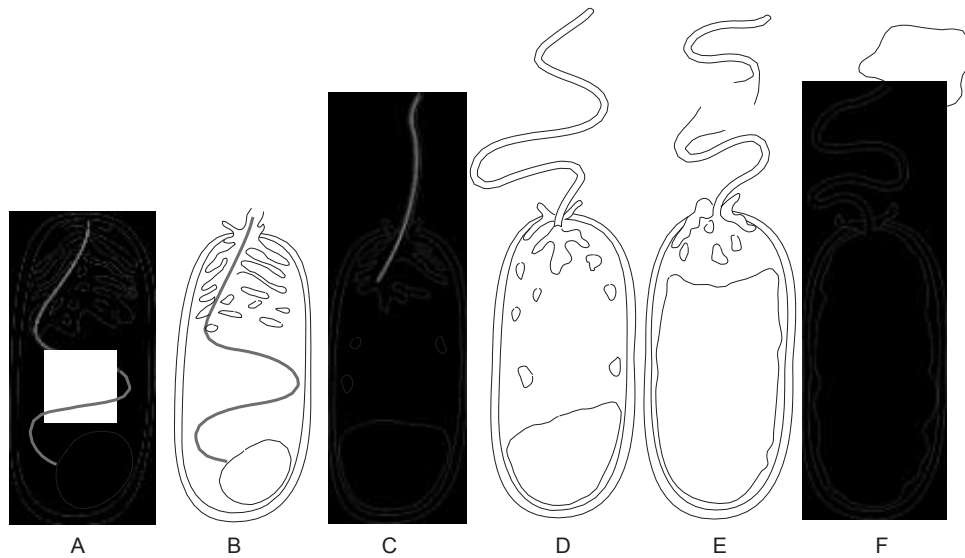


Fig. 19-2. Ciclo de invasión a células.

### Respuesta del huésped a la infección

En el modelo experimental de la microsporidiosis entérica murina (*E. cuniculi*), la respuesta innata es inducida por la presencia del agente infeccioso en el enterocito, que ocasiona la activación de la célula huésped, provoca incremento del metabolismo celular que se observa como proceso inflamatorio con flujo sanguíneo, vasodilatación, edema e infiltrado celular de neutrófilos y mononucleares. La movilización celular se continúa con la liberación de citocinas, que atraen células de la lámina *propria*, que a su vez liberan mediadores como histamina, serotonina, adenosina, leucotrienos, prostaglandinas y activadoras de plaquetas, todos estos con función proinflamatoria que afecta la secreción y absorción de agua. La resistencia demostrada *in vitro* por altos niveles en células peritoneales y linfocitos periféricos en los ratones infectados con *E. cuniculi*, es atribuida al interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). El daño y rotura de los enterocitos es por la presencia y multiplicación de los parásitos, así como consecuencia de la inflamación mediada por células T, proteasas y sustancias oxidantes liberadas por las células cebadas. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina proinflamatoria, se detecta en grandes cantidades en las heces de pacientes con sida, seguro como parte de la respuesta innata del paciente. La respuesta adaptativa con la aparición de inmunoglobulinas IgM e IgG está dirigida contra diferentes especies de *Microsporidia*, en pacientes inmunológicamente competentes, y persisten durante toda su vida. En especies animales carnívoras se ha demostrado que los anticuerpos generados como respuesta humoral forman complejos inmunes que se depositan en el riñón y aumentan el daño renal. El suero hiperinmune de ratones infectados con *E. cuniculi* al ser transferido a otros contribuye a la protección de futuras infecciones. Microsporidiosis afecta sobre todo a los pacientes inmunocomprometidos, más a los adultos con inmunodeficiencia adquirida (hasta 50%) que a niños con VIH-sida. En pacientes con VIH-sida, la infección es más grave, sobre todo en aquellos con menos de 100 células CD4/mm<sup>3</sup>, porque las esporas tienden a permanecer en grandes cantidades en intestino delgado y tracto biliar. Los individuos con inmunocompromiso por la administración de inmunosupresores químicos antes de recibir trasplante de hígado, corazón, pulmón

y médula ósea, pueden sufrir la infección por *E. bienewisi* y varias especies de *Encephalocytozoon*, y desarrollar diarrea acompañada de fatiga, fiebre y náusea. Son pocos los informes de microsporidiosis en individuos inmunocompetentes, en especial con daño entérico, diarrea aguda que se autolimita en poco tiempo; esto mismo ha ocurrido en viajeros. Se observa diarrea persistente en niños inmunocompetentes de los trópicos, en quienes son VIH negativos o presentan desnutrición; esto tal vez sea el factor de riesgo en este grupo etario. El ojo es un sitio inmunológicamente privilegiado; en el hombre se pueden encontrar infecciones por *V. corneum* y las esporas se identifican en el exudado conjuntival.

### diagnóstico

El diagnóstico etiológico se inicia con la búsqueda del parásito mediante biopsia del tejido afectado y observación por microscopía electrónica de transmisión, con identificación de las esporas basada en la estructura de la pared, las vueltas espirales del filamento polar, el esporoplasma y la morfología del núcleo. La dificultad en el diagnóstico enfocó los esfuerzos en la localización e identificación de esporas en heces, orina, líquido cefalorraquídeo, contenido duodenal, exudado conjuntival y secreciones, al observar que eran eliminadas en grandes cantidades. El tamaño tan pequeño de las esporas sólo se visualiza en la microscopía de luz mediante tinciones permanentes, y la observación a inmersión (100 $\times$ ), lo que permite la identificación de esporas, pero no su clasificación. Las esporas muestran afinidad de tinción a la hematoxilina-eosina, Ziehl-Nielsen (rojo), ácido periódico de Schiff (positivo), Goodpasture, Giemsa (rojo pálido), metamina argéntica de Gomori y coloraciones fluorocromáticas, como cromotropo 2R (rojo magenta) (fig. 19-4, A), Quick-hot-Gram cromotropo (violeta) (fig. 19-4, B), tricrómica de Weber (rojo), calcoflúor (azul fluorescente) (fig. 19-5) y Uvitex 2B (azul-verde); todas estas coloraciones son muy sensibles, pero poco específicas. A partir de cualquier producto biológico se recomienda una concentración por centrifugación, frotis muy delgados del sedimento, secar a la flama, fijar con metanol y tinción. La inoculación en animales (ratones) ha permitido el aislamiento a partir de muestras de heces, orina y LCR. Se emplean los cultivos en fi-

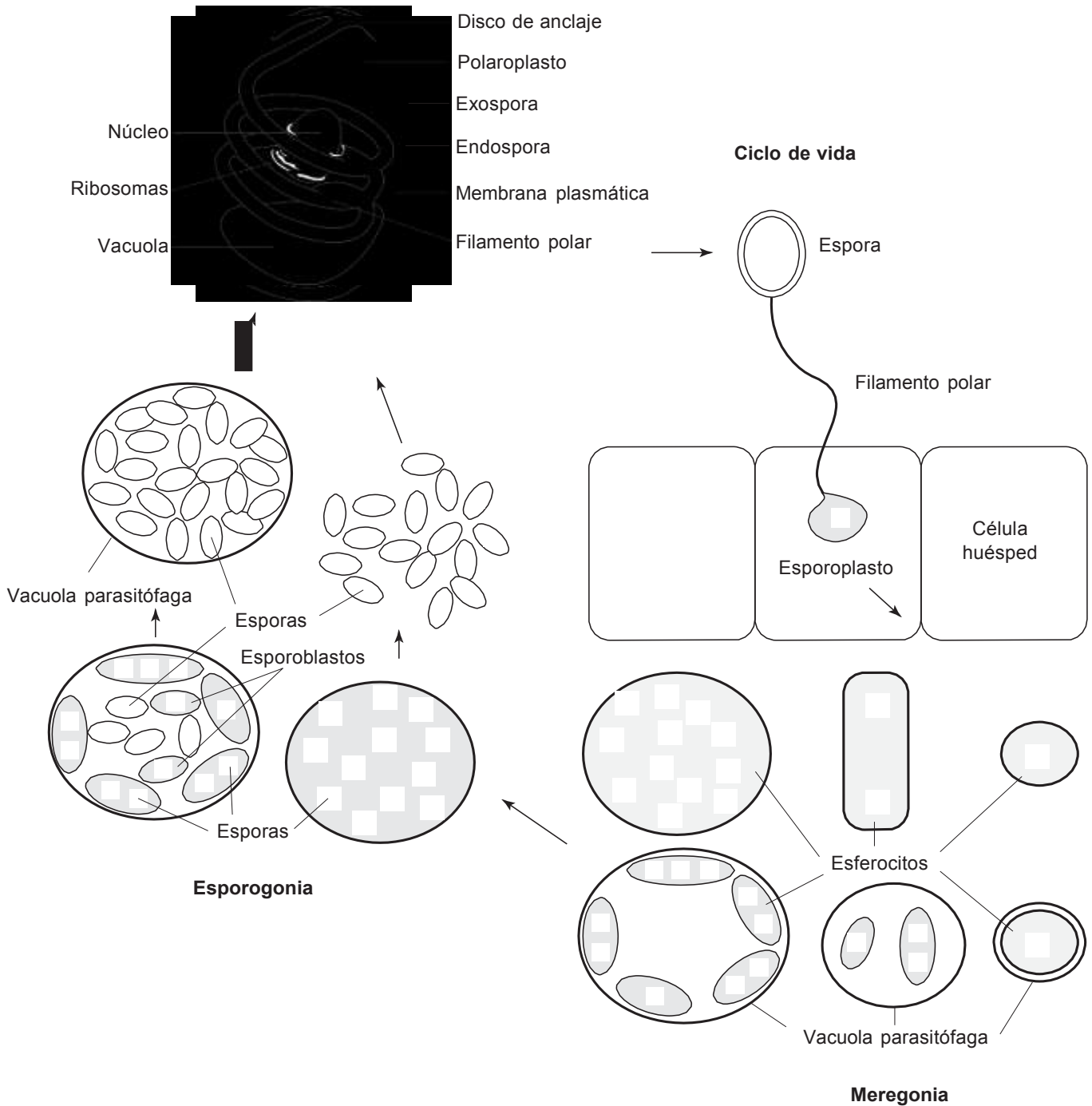


Fig. 19-3. Ciclo biológico de *Microsporidia*.

broblastos fetales humanos (MRC-5) y células epiteliales de riñón de mono (VERO); en ambos se observan las células parasitadas como “mazorca de maíz”. Las técnicas inmunodiagnósticas mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos 3B6, ELISA y Western-blot. La biología molecular también contribuye a la identificación de esporas; el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con iniciadores específicos está siendo ampliamente difundida. Pruebas como incremento de las funciones hepáticas, alteración de la absorción con  $\alpha$ -xilosa y proteínas, pueden relacionarse en forma indirecta a microsporidiosis y son sensibles pero poco específicas.

## trataMiento

Al inicio de la aparición de seres humanos infectados por *Microsporidia* se probaron todos los fármacos utilizados contra protozoarios.

- *Metronidazol* compuesto imidazólico con acción sobre el ADN del parásito. Se administra en dosis de 500 mg tres veces al día, durante dos semanas; su acción ha sido sobre *E. bienewisi* en individuos con trasplante. Es un tratamiento sintomático en donde la biopsia enteral permanece positiva. El disulfirán tiene efecto.



- *Albendazol*, derivado benzoimidazólico. Es un inhibidor del ensamblaje de microtúbulos (tubulina) de citoesqueleto, con buena eficacia sobre varias especies de *Encephalitozoon*. Se administra en dosis de 400 mg dos veces al día durante un mes. Baja la carga parasitaria con desaparición y disminución de síntomas, sin eventos adversos. Se ha empleado la combinación de metronidazol-albendazol y la de albendazol-furazolidona.
- *Atovaquone antiparasitario*, 750 mg tres veces al día. Sin efectos adversos.
- *Nitazoxanida*. Es un derivado nitrotiazol con acción sobre enzimas del metabolismo intermediario de los anaerobios (piruvato ferroxina oxidorreductasa), con eficacia en diarrea persistente en dosis de 500 mg dos veces al día, durante tres días. Sin efectos secundarios; no ocasiona efecto disulfirán.
- *Fumagillin*. Producido por *Aspergillus fumigatus*, de una clase de sesquiterpenos, descrito primero como antibiótico y actualmente identificado como potente y selectivo inhibidor de angiogénesis. Inhibe la replicación intracelular del parásito. Su blanco es la metionina aminopeptidasa II (MetAp-II). Se administra por vía oral en dosis de 60 mg/día (20 mg tres veces al día) durante dos semanas. Es inmunosupresor y ocasiona en el paciente neutropenia y trombocitopenia después de dos a tres semanas. La presentación tópica se utiliza con alta eficacia en conjuntivitis, keratoconjuntivitis y lesiones corneales; esta presentación es menos tóxica. Un análogo sintético del fumagillin, TNP-470 (también llamado AGM-1470), es un compuesto menos tóxico.
- *Talidomina*. Sedante oral, droga hipnótica e inhibidor del TNF- $\gamma$  que ha sido aprobada por la FDA para uso en aftas orales en pacientes con VIH-sida. Se administra en dosis de 100 mg por noche, durante tres semanas. No se emplea durante el embarazo.

Otros fármacos, como furazolidona, sinefungin, azitromicina, itraconazol, ocreotída y sulfas se han empleado con resultados variables. La caracterización molecular de las proteínas del tubo polar (PTP) se utiliza para diseño de estrategias terapéuticas.

A partir de la administración de los retrovirales y los inhibidores de proteasas en los pacientes con sida, así como la recuperación de cuentas de linfocitos CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup>, ocasiona la remisión de la carga parasitaria y de síntomas gastrointestinales.

## Prevenclón

La prevención primaria evita la transmisión y diseminación de esporas por vía fecal-oral, fecal-nasal, persona a persona y fecal-ocular al mejorar los servicios sanitarios y los hábitos higiénicos. Las esporas sobreviven en el medio ambiente y el agua, son resistentes a agentes químicos, pero pueden ser destruidas por la cocción de alimentos, la ebullición y congelación del agua y la higiene personal. Puede haber transmisión persona-persona, animal-humano y tal vez el hombre también infecte a los animales. La prevención secundaria recomienda la detección oportuna del padecimiento, la identificación del agente etiológico y la administración de un antiparasitario. Para los pacientes con VIH-sida, actualmente la prevalencia de *E. bienewsi* y *E. intestinalis* ha decrecido por el estricto control de este grupo.

## Epidemiología

En el siglo XIX, en Francia, durante el auge de la industria del gusano de seda (*Bombyx mori*), apareció una epidemia que fue denominada "pebrina", identificada como puntos negros como gra-

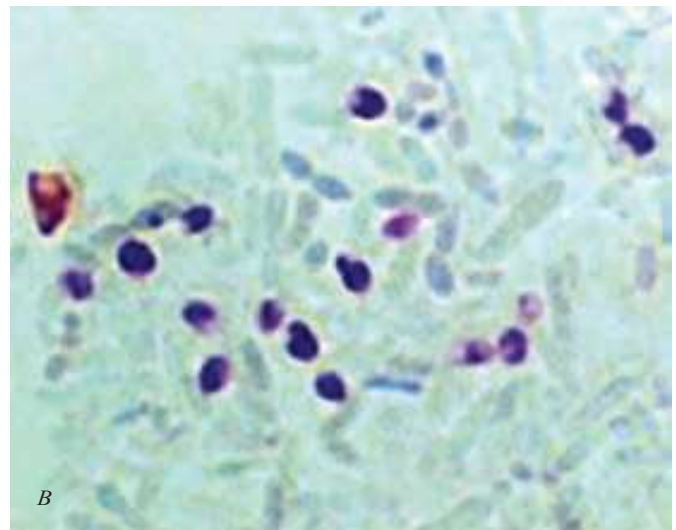
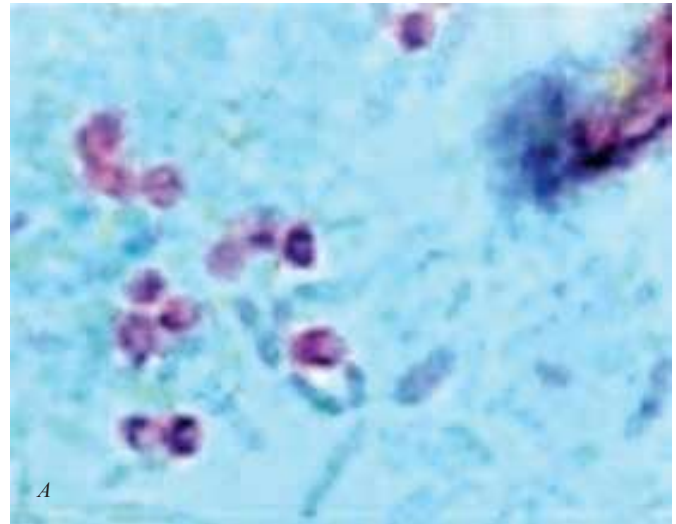


Fig. 19-4. A, Tinción tricrómica de Gomori modificada cromotropo 2R. B, Tinción Quick-Hot-Gram cromotropo.

nos de pimienta (*pepper*) en el cuerpo del gusano. Louis Pasteur (1857) intervino para su identificación y tratamiento, observó que el parásito invadía el intestino del gusano y producía gran cantidad de esporas. Nägeli identificó a la especie *Nosema bombydis* y la clasificó como *Schizomyces*, incluida con levaduras y bacterias. Desde hace 100 años se ha identificado a las microsporidias como parásitos en 1200 especies de invertebrados (gusanos planos, crustáceos e insectos) y vertebrados (peces, anfibios, reptiles y mamíferos). En 1959, Matsubayashi reconoció a *Encephalitozoon* sp como posible parásito en un niño de nueve años con cefalea, fiebre y convulsiones. En 1985, Descartes publicó en París el primer caso humano por *Enterocytozoon bienewsi* como oportunista en un individuo haitiano con VIH-sida, asociado a diarrea persistente; posteriormente fue identificado en animales domésticos. El primer caso identificado de *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* fue descrito en 1993 en un paciente con VIH-sida. Existe la suposición de que las microsporidias forman parte de la flora normal del hombre, la infección permanece asintomática en individuos inmunocompetentes y sólo presenta comportamiento oportunista en individuos inmunocomprometidos. Estudios de seroprevalen-



Fig. 19-5. Tinción de calcoflúor. (Foto cortesía de E.S. Didier.)

cia en la población general en Puebla, México, informan de *Encephalitozoon* sp en 8% de amas de casa, sin comportamiento estacional. A partir del surgimiento de la pandemia del VIH-sida, de ocho casos humanos de microsporidiosis publicados en la década de 1960, surgieron gran cantidad de informes, y en la actualidad se han identificado 14 especies como patógenas del hombre que parasitan aproximadamente a 50% de los pacientes adultos con sida.

También se han detectado en viajeros, ancianos, en individuos que usan lentes de contacto y en pacientes con trasplante de órganos (hígado, corazón, pulmón y médula ósea). El *Central Disease Control* (CDC) los considera parásitos emergentes. Con el empleo de la epidemiología molecular se ha revelado la aparición de numerosos genotipos de *Microsporidia* en el hombre y los animales, con potencial zoonótico y diferencias en todos los continentes.

## Bibliografía

- Cavalier ST. A revised six-kingdom system of life. *Biol Rev* 1998;73:203-266.
- Didier ES, Didier JP, Snowden FK, et al. Microsporidiosis in mammals. *Microbes Infect* 2000;2:709-720.
- Didier ES, Snowden FK, Shaddock JA. Biology of microsporidian species infecting mammals. *Adv Parasitol* 1998;40:283-388.

Didier ES. Microsporidiosis: an emerging and opportunistic infection in humans and animals. *Acta Tropica* 2005;94(1):61-76.

Dunn AM, Smith JE. Microsporidian life cycles and diversity: the relationship between virulence and transmission. *Microbes Infect* 2001;3(5):381-388.

Gamboa DA, Bencosme VC, Kato MM. Microsporidiasis en pacientes con SIDA y diarrea crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Rev Gastroenterol Méx* 1999;64(2):70-74.

Keeling PJ, Fast MN. Microsporidia: Biology and evolution of highly reduced intracellular parasites. *Ann Rev Microbiol* 2002;56:93-116.

Kock MP, Petersen H, Fenner T, et al. Species-specific identification of microsporidia in stool and intestinal biopsy specimens by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(5):369-376.

Mathis A, Weber R, Desplazes P. Zoonotic potential of the Microsporidia. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):423-445.

Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms. *Inat J Parasitol* 2000;30(7):795-804.

Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1963-1969.

Orenstein JM, Dieterich DT, Kotler DP. Systemic dissemination by a newly recognized intestinal microsporidia species in AIDS. *AIDS* 1992;6(10):1143-1150.

Orenstein JM, Russo P, Didier ES, et al. Fatal pulmonary microsporidiosis due to *Encephalocytozoon cuniculi* following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Ultrastruct Pathol* 2005;29(3-4):269-276.

Vossbrinck RC, Debrunner VA. Molecular phylogeny of the *Microsporidia*: ecological, ultrastructural and taxonomic considerations. *Folia Parasitologica* 2005;52:131-142.

Weidner E, Manale SB, Halonen SK, et al. Protein-membrane interaction is essential to normal assembly of the Microsporidian spore invasion tube. *Biol Bull* 1995;188:128-135.

Yanis AT, Berg J, Martínez SA, et al. Disseminated microsporidiosis especially infecting the brain, heart, and kidneys. Report of a newly recognized pansporoblastic species in two symptomatic AIDS patients. *Am J Clin Pathol* 1996;106(4):535-543.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Son estos organismos los eucariotes más primitivos?
2. ¿Por qué serán excluidos del reino Protista, subreino Protozoa?
3. ¿Qué características los hacen organismos emergentes?
4. ¿Cuáles son las causas del decremento de casos humanos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. *Enterocytozoon bienersi*, *Encephalitozoon intestinales*, *Bacillaria algerae*.
2. Espora.
3. Inyección de esporoplasma infectante a través del filamento polar, multiplicación y destrucción de la célula huésped. La respuesta innata del paciente incrementa la inflamación.
4. En pacientes con VIH-sida con  $< 100$  células/mm<sup>3</sup>, los parásitos se multiplican en forma abundante dentro de las células y el daño es grave.
5. Tinción de esporas por Giemsa, hematoxilina-eosina, tricrómica de Gomori. Tinciones fluorocrómicas con cromotrope 2R y calcoflúor; inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos 3B6 antiespora.

# Hymenolepiosis

Manuel Gutiérrez Quiroz  
Marco A. Becerril Flores

# 20

## Contenido

- Introducción
- *Hymenolepis nana*
  - Características generales del parásito
  - Morfología
  - Ciclo biológico
  - Mecanismos patogénicos
  - Manifestaciones clínicas
  - Respuesta del huésped a la infección
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
  - Prevención
- *Hymenolepis diminuta*
  - Características generales del agente causal
  - Ciclo biológico
  - Mecanismos patogénicos
  - Manifestaciones clínicas
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
  - Prevención
  - Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la forma infectante de *Hymenolepis nana* y qué características tiene?
2. ¿Cuáles son los mecanismos de transmisión de *Hymenolepis nana*?
3. ¿A qué porción del tubo digestivo del hombre daña *Hymenolepis nana*?
4. ¿Qué criterios sigue el laboratorio para diferenciar los huevos de *H. nana* de los de *H. diminuta*?
5. ¿Qué medidas de control deben instituirse para eliminar la himenolepiosis por *H. nana* y *H. diminuta*?

## Introducción

Entre los helmintos (gusanos) de importancia médica se ubican dos grupos: platelmintos y nematodos. En el primero están cestodos y trematodos. Los cestodos son organismos pluricelulares que atraviesan por las fases de huevo, larva y adulto. La fase larvaria recibe diferentes nombres, dependiendo del género del parásito. Por ejemplo, el género *Hymenolepis* se llama cisticercoide; el género *Taenia*, cisticerco; *Echinococcus* se llama hidátide, etc. La himenolepiosis es una parasitosis ocasionada por cestodos del género *Hymenolepis*. Las especies causantes de infección humana son *H. nana* y *H. diminuta*. Esta cestodosis se halla en todas partes, pero se registra con más frecuencia en países de clima cálido o templado, en los que las condiciones socioeconómicas deficientes repercuten en el bajo nivel higiénico sanitario general. En la fase adulta es donde presentan órganos de reproducción, que en este caso son genitales masculinos (testículos, vesícula seminal, cirro) y femeninos (útero, ovarios, receptáculo seminal). Ambos órganos genitales se encuentran en un mismo proglótido, lo cual da como resultado un organismo hermafrodita. Un sistema nervioso que

se origina del escólex con ganglios cerebroides, que deriva a cordones nerviosos a lo largo de todo el gusano; un sistema excretor que recoge productos de desecho a lo largo del gusano mediante células especializadas llamadas en flama y que colecta en túbulos colectores, y un sistema reproductor, todos ellos le permiten al cestodo realizar todas sus funciones vitales. No tienen sistema digestivo y obtienen sus alimentos mediante absorción a lo largo de la capa que recubre su cuerpo, llamada tegumento.

## *Hymenolepis nana*

### Características generales del parásito

*Hymenolepis nana* es un cestodo pequeño, ya que por lo general no mide más de 45 mm de largo en su fase adulta, si bien en infecciones experimentales en el ratón se han reconocido parásitos de 21 cm de longitud; su tamaño es inversamente proporcional al número de individuos encontrados; es decir, si un individuo está infectado por decenas o cientos de estos gusanos, por lo general



son de tamaño muy pequeño, quizá menos de 4 cm; por lo contrario, se han encontrado dos o tres gusanos que miden más de 10 cm cada uno, pero aún no son claras las explicaciones.

## Morfología

El cuerpo en la fase adulta se divide en tres regiones: la parte superior, a manera de cabeza, se denomina escólex; le sigue el cuello y por último el resto del cuerpo, llamado estróbilo. El escólex de *H. nana* mide alrededor de 300  $\mu\text{m}$  y está provisto de un rostelo protráctil y retráctil con 20 a 30 ganchos dispuestos en una sola hilera. El cuello, que se inicia en la parte posterior del escólex, es largo y delgado. El estróbilo está formado por numerosas unidades de reproducción denominadas proglótidos, que presentan diferente grado de madurez basada en el desarrollo de sus genitales y cuyo progreso de maduración va del cuello, donde nacen, hasta la parte posterior del gusano; de este modo se llaman proglótidos inmaduros, maduros y grávidos. Los inmaduros son cortos y angostos, y aún no se observan órganos genitales; los maduros presentan órganos genitales ya formados, tanto los masculinos como los femeninos, y tienen un poro genital unilateral, tres testículos redondeados y un ovario bilobulado. Los proglótidos grávidos son más anchos y largos, en comparación con los inmaduros. El útero, que está lleno de huevos, ocupa casi todo el proglótido, y es poco frecuente que el paciente las expulse, dado que las más de las veces se desintegran al desprenderse de la cadena, y los huevos se mezclan con la materia fecal y se eliminan con ella. Se ha calculado que cada gusano adulto tiene alrededor de 200 proglótidos en total.

Los huevos que liberan los proglótidos grávidos son esféricos y hialinos, miden 30 a 50  $\mu\text{m}$  de diámetro y contienen una oncosfera o embrión hexacanto encerrado en una envoltura interna llamada embrióforo, que presenta dos engrosamientos polares, de los cuales se originan cuatro a ocho filamentos polares que se dirigen al ecuador del huevo (fig. 20-1). La oncosfera tiene una membrana externa delgada y una interna lipoproteica; también contiene tres pares de ganchos que son móviles debido a su fijación muscular. Con microscopio electrónico se observan glándulas unicelulares de penetración que contienen sustancias citolíticas que ayudan posteriormente a la preparación del sitio de fijación del embrión en las vellosidades del tubo digestivo del huésped; allí se transforma el patógeno en la fase larvaria, o cisticercoide, rodeado por una membrana recubierta por microtriquias cuya función es aumentar la superficie de absorción; en dicha membrana la larva o cisticercoide se encuentra invaginada. El cisticerco mide unos 300  $\mu\text{m}$  de diámetro y ya se observan todos los organelos que constituyen las estructuras del escólex presentes en el adulto, como ventosas y rostelo, con sus ganchos característicos (fig. 20-2).

## Ciclo biológico

En la hymenolepiosis ocurren dos tipos de ciclo de vida: directo e indirecto. En el hombre por lo regular se presenta el ciclo de vida directo, en el cual la infección se adquiere al ingerir huevos de *H. nana* eliminados junto con la materia fecal, ya sea del ser humano o de un roedor (rata, ratón); estos huevos ya están embrionados al expulsarse y por lo tanto son infectantes. Una vez que el huevo entra por vía oral pasa directo al estómago, donde los jugos gástricos y biliares actúan sobre la pared del huevo y la reblandecen para eclosionar y por último liberar la oncosfera o

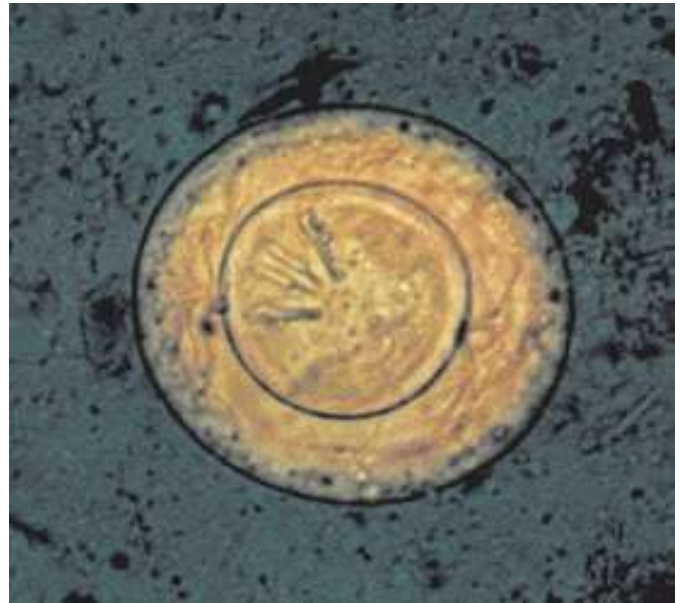


Fig. 20-1. Huevo de *Hymenolepis nana* en preparación con tinción húmeda EVB (40 $\times$ ). (Cortesía de Héctor L. Pedrero.)

embrión hexacanto, el cual penetra las vellosidades del epitelio de las primeras porciones del intestino delgado del huésped, y en unos cinco días se transforma en cisticercoide en esta región. Después de este tiempo, el cisticercoide sale a la luz intestinal, migra hacia las últimas porciones del intestino delgado y ahí, con ayuda de sus ventosas y rostelo con ganchos, se fija para completar su desarrollo hasta la fase adulta, en unas dos a tres semanas. Los proglótidos grávidos liberan los huevos que contienen, caen a la luz intestinal y son arrastrados por el bolo fecal hasta que salen junto con las heces.

En el ciclo indirecto, el hombre se puede infectar al ingerir cisticercoides que se encuentran en los huéspedes intermediarios, como escarabajos y pulgas. Éstos se han infectado previamente porque están en contacto con las heces que contienen los huevos. Entre los géneros de insectos que se infectan con huevos del parásito se encuentran los escarabajos pertenecientes a los géneros *Tenebrio* y *Tribolium*. Entre las pulgas, que también actúan como huéspedes intermediarios, se encuentran *Ctenocephalides*, *Pulex* y *Xenopsylla*. Estos artrópodos se infectan al ingerir huevos de *Hymenolepis*; la oncosfera eclosiona en la luz intestinal del insecto y se fija en la mucosa, para luego migrar al hemocele, donde se transforma en cisticercoide. Si estos artrópodos los ingiere el hombre en forma accidental, o los roedores, que son huéspedes definitivos, los cisticercoides se liberan y migran hasta el íleon donde se evaginan, se fijan con su escólex y se desarrollan hasta alcanzar su estado de adulto en el intestino humano.

Otro mecanismo de infección es la autoinfección interna que se presenta en individuos con estreñimiento o tránsito intestinal lento. Al permanecer más tiempo los huevos en el intestino en condiciones adecuadas, eclosionan, se libera la oncosfera y ésta se fija a las vellosidades intestinales, donde se transforma en cisticercoide, el cual se desprende para migrar al íleon. Se cree que este mecanismo es una de las causas de las parasitosis masivas, ya que las personas infectadas que presentan estos problemas incrementan de modo constante el número de parásitos que albergan, si ocurre con cierta frecuencia. También es importante el meca-





Fig. 20-2. Porción anterior del adulto de *Hymenolepis nana*.

nismo de autoinfección externa (mano-ano-boca), frecuente en niños preescolares.

Cabe señalar que el mecanismo de transmisión más común depende del ciclo directo (ingestión de huevos). La infección de este parásito puede desarrollarse por contagio o fecalismo, o contaminación de alimentos con materia fecal que contiene huevos de *H. nana*.

## Mecanismos patogénicos

El daño que sufre el huésped en la hymenolepiosis guarda íntima relación con el número de parásitos presentes en el intestino, y se origina con la eclosión del huevo y la liberación de la oncosfera o embrión hexacanto, que al acercarse al epitelio intestinal elimina vesículas que contienen gránulos con capacidad lítica. Al romperse estas vesículas, dichas sustancias actúan sobre las vellosidades intestinales y producen deformidad, aplanamiento y destrucción; además, al fijarse la oncosfera con sus ganchos, se induce daño de tipo traumático, que trae como consecuencia una reacción inflamatoria. Asimismo, el parásito adulto causa traumatismo al introducir su escólex en la mucosa intestinal, ya que al parecer se desprende con cierta frecuencia de un sitio para fijarse en otro, lo que da lugar a enteritis superficial sin llegar a ulcerarse o erosionar en forma grave la mucosa intestinal.

Otro mecanismo lesivo de *H. nana* es el tóxico alérgico, producido por la absorción de productos metabólicos del parásito que actúan en diferentes sitios del huésped y provocan alteraciones que se manifiestan en forma clínica.

## Manifestaciones clínicas

Muchas veces se menciona que la aparición de síntomas en la hymenolepiosis exige una carga parasitaria considerable o masiva,

lo cual se correlaciona con datos de laboratorio mediante estudios coproparasitológicos cuantitativos (se requieren al parecer 15 000 huevos por gramo de heces). Sin embargo, en algunos estudios (Romero y col., 1991; Sirivichayakul y col., 2000) se han identificado síntomas en hymenolepiosis leves, muchas detectadas a menudo. En general, este parásito no produce cuadros clínicos graves y en algunos casos la afección es asintomática. Es importante destacar que cuando se presentan los síntomas son más o menos característicos y constantes, ya sea secundarios a esta parasitosis o a otras reconocidas con cierta frecuencia al analizar diferentes casos. Los síntomas en orden de importancia son: a) dolor abdominal en mesogastrio producido por traumatismo en el sitio de implantación de los parásitos, así como por la reacción inflamatoria (enteritis) que origina que el niño sea irritable; b) hiporexia, y como consecuencia pérdida de peso; c) meteorismo, flatulencia y diarrea por aumento del peristaltismo intestinal, a su vez explicables porque el poco alimento que los pacientes ingieren no se desdobra con propiedad por la inflamación del tubo digestivo.

Los productos metabólicos del parásito absorbidos por el huésped, que son tóxicos y alérgicos, provocan cefalea, náusea, somnolencia y prurito nasal y anal, que repercuten en el estado general del paciente, razón por la cual casi siempre parece adinámico. En algunas ocasiones el sujeto suele presentar vómito, estreñimiento y pujo.

Los parásitos que se relacionan con mayor frecuencia con la hymenolepiosis son protozoarios, como *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*, y helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Enterobius vermicularis*.

## Respuesta del huésped a la infección

Los mecanismos que intervienen en la reacción inmunitaria que opone el hombre contra esta parasitosis son complejos y no bien

definidos, a pesar de que *H. nana* parasita con frecuencia al ser humano. No obstante, se ha demostrado que las diferentes fases de desarrollo del parásito desencadenan una respuesta inmunitaria humoral con producción de anticuerpos específicos. Mediante inmunodifusión radial se han hallado IgG, IgM e IgE, y por el método ELISA, el isotipo IgG. Estos estudios son de mucho valor, toda vez que la realización serológica para diagnóstico con antígenos crudos de *H. nana* y cisticercos de *Taenia solium* puede precipitar reacciones cruzadas, puesto que se trata de organismos filogenéticamente cercanos y por lo tanto el diagnóstico puede ser equívoco.

En la mayor parte de los estudios que analizan la reacción inmunitaria contra *H. nana* se ha tomado como modelo experimental al murino y se han infectado ratones con oncosferas viables inoculadas por vía bucal o parenteral, o bien con macerados frescos del parásito, ya sea particulados o solubles, lo que ha suministrado cierto grado de protección.

La infección bucal con cisticercoides de *H. nana* en ratones no induce inmunidad, en tanto que la infección bucal o subcutánea con huevos de *H. nana* es altamente efectiva, ya que en ambos casos se interrumpe el desarrollo de oncosfera a cisticercoide cuando más adelante se enfrenta un segundo inóculo. En consecuencia, al parecer se requiere un contacto de la larva con el tejido intestinal para lograr inmunidad duradera. Se ha propuesto que la respuesta inmunitaria actúa de manera selectiva sobre las diferentes fases de desarrollo de *H. nana* con base en diferencias de su inmunogenicidad. De este modo, la oncosfera es blanco de la reacción inmunitaria temprana; el cisticercoide luminal o juvenil evaginado es blanco de la respuesta tardía y el adulto luminal lo es de la reacción de expulsión.

En ratones infectados con *H. nana* se observa aumento de eosinófilos tisulares, lo cual se ha correlacionado con incremento de la fosfolipasa B. El papel de las células cebadas y los eosinófilos en la reacción inmunitaria celular no está bien definido, aunque es probable que intervengan en la citotoxicidad mediada por células y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, lo que acentúa su sinergismo mediante la liberación de mediadores químicos. Mediante estudios histoquímicos en las células de la mucosa del íleon de ratones infectados con *H. nana*, Sanad y colaboradores (1990) confirmaron que los antígenos liberados por los parásitos a nivel intestinal estimulan a los linfocitos T y éstos a su vez a las células caliciformes de la mucosa intestinal, para la secreción de gran cantidad de moco que impide la colonización del epitelio intestinal por parte de los parásitos. Asimismo, al infectar de modo experimental al ratón con huevos de *Hymenolepis nana*, se ha reconocido la producción rápida de citocinas, como IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5.

Hay muchos estudios relacionados con la transferencia de inmunidad en el ratón, si bien estos aspectos no se han estudiado en la hymenolepiosis humana y se desconocen los factores causantes de la diferencia que se presenta entre la respuesta del murino (inmunidad a las autoinfecciones) y la del hombre, que se manifiesta por autoinfecciones importantes y fallas terapéuticas a menudo observadas en la práctica clínica; esto indica que de alguna manera el parásito contrarresta la reacción inmunitaria opuesta por el huésped para su eliminación.

## Diagnóstico

El hallazgo característico de los huevos de *H. nana* mediante estudios coproparasitológicos confirma el diagnóstico de esta pa-

rasitosis. Para calcular el número de huevos por gramo de heces y correlacionarlo con los síntomas clínicos se recurre a estudios coproparasitológicos cuantitativos. El uso de técnicas o métodos inmunológicos tendientes a detectar anticuerpos contra *H. nana* resulta poco práctico, si se compara con la facilidad y eficacia de esos estudios. No obstante, desde el punto de vista inmunológico, y si se toma en cuenta la multiparasitación por diferentes cestodos y sus formas larvarias en el hombre, es de suma importancia contar con antígenos específicos de especie que hagan posible diferenciar el parásito causante de la infección. Se han aislado extractos antigénicos específicos de especie con peso molecular de 100 y 123 kDa que resuelven el problema de las reacciones cruzadas, sobre todo en pacientes con *H. nana* y cisticercosis de *Taenia solium*.

## Tratamiento

El medicamento de elección es praziquantel, con el que se han practicado diferentes esquemas de dosificación, aunque la dosis más prescrita es la de 25 mg/kg en dosis única por vía oral. Se recomienda realizar estudios coproparasitológicos de control tres semanas después del tratamiento para verificar su eficacia. Otro fármaco suministrado pero con menor eficacia (82% de curación) es nitazoxanida. Es importante considerar que un infectado con *H. nana* no lo esté con cisticercosis, pues el praziquantel también suele destruir al cisticerco, lo que puede desencadenar reacciones toxialérgicas que lleven incluso al choque anafiláctico y la muerte del paciente. Se recomienda investigar si el paciente no tiene cisticercosis.

## Prevención

La disposición adecuada de las excreta, higiene personal eficiente, y manipulación de bebidas y alimentos con estricto control higiénico evitan la contaminación fecal del ambiente que rodea al hombre. Definitivamente, las zonas donde la gente convive con artrópodos, como pulgas y escarabajos, son propensas a adquirir la infección, así como aquellas que conviven con perros y gatos, puesto que éstos pueden estar infestados con pulgas.

## *Hymenolepis diminuta*

### Características generales del agente causal

Es un cestodo frecuente de los roedores (ratas y ratones); se ha encontrado en forma esporádica en el hombre y se han notificado casos aislados en varios países del mundo, en especial relacionados con personas de hábitos higiénicos deficientes y el antecedente de promiscuidad con animales, y sobre todo con la presencia de roedores en la habitación del hombre.

El parásito adulto mide 20 a 60 cm de longitud, su escólex es pequeño y redondeado con cuatro ventosas en forma de copa, y tiene un rostelo sin ganchos que se invagina en una cavidad localizada en la porción más apical del escólex. La cadena estrobilar contiene las tres porciones características de los proglótidos: inmaduros, maduros y grávidos; estos últimos se desprenden del estrobilo, se desintegran y los huevos que se eliminan con la materia fecal del huésped son esféricos y miden 60 a 80  $\mu\text{m}$  (fig. 20-3). Tie-

nen una membrana externa transparente ligeramente amarillenta y una membrana interna alrededor del embrión, u oncosfera, que posee dos engrosamientos polares sin filamentos; entre ambas membranas existe un material gelatinoso incoloro y los seis ganchos de la oncosfera están dispuestos en forma de abanico.

## Ciclo biológico

Varios géneros de artrópodos con hábitos coprozoicos sirven de huéspedes intermediarios, ya que los huevos de *Hymenolepis diminuta* que ingieren eclosionan en su intestino y las oncosferas penetran el hemoceloma donde se transforman en cisticercoides. Cuando los roedores ingieren estos artrópodos se libera el cisticercoides y se fija a la mucosa intestinal de estos huéspedes definitivos, incluido el hombre en raras ocasiones, pero sobre todo los niños por sus hábitos de juego a ras del suelo. El ciclo de *H. diminuta* es idéntico al indirecto de *H. nana*, pero nunca es directo (fig. 20-4).

## Mecanismos patogénicos

Igual que en *H. nana*, las alteraciones anatomopatológicas producidas por *H. diminuta* tienen relación con el número de parásitos presentes en el paciente, debido al traumatismo y la reacción inflamatoria que ocurren en el sitio de implantación en la mucosa intestinal, así como a la acción toxicoalérgica inducida por los productos metabólicos de *H. diminuta* absorbidos por el huésped.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas inducidos por este cestodo son mínimos e inespecíficos debido a que las infecciones son leves y es raro que se presenten parasitosis masivas; empero, en este último caso las manifestaciones clínicas son semejantes a las producidas por *H. nana*,

como lo informó Tena y colaboradores (1998). Aun así, es posible asegurar que el hombre tolera bastante bien la presencia de *H. diminuta*.

## Diagnóstico

La detección de huevos de este parásito mediante estudios coproparasitoscópicos confirma el diagnóstico con certeza. La serología como método diagnóstico tiene poca aplicación por los raros casos de infección humana que se presentan. Los estudios inmunológicos realizados con este cestodo en los murinos han explorado diferentes campos de la reacción inmunitaria.

## Tratamiento

El fármaco de elección es praziquantel en la misma dosis suministrada para la hymenolepiosis por *H. nana*. En ocasiones los gusanos pueden expulsarse de modo espontáneo, quizá por la reacción inmunitaria tardía ya descrita para *H. nana*.

## Prevención

Como el hombre puede infectarse al ingerir accidentalmente artrópodos coprófagos que contienen cisticercoides de *H. diminuta*, son importantes las campañas que tienden a eliminar o reducir las ratas y ratones del medio ambiente, así como el uso de insecticidas dirigidos contra los artrópodos que funcionan como huéspedes intermediarios, para que las posibilidades de infección del hombre sean mínimas.

## Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad parasitaria es notable en la población infantil en edad preescolar y escolar; las tasas más altas



Fig. 20-3. Huevo de *Hymenolepis diminuta* teñido con lugol (40×).

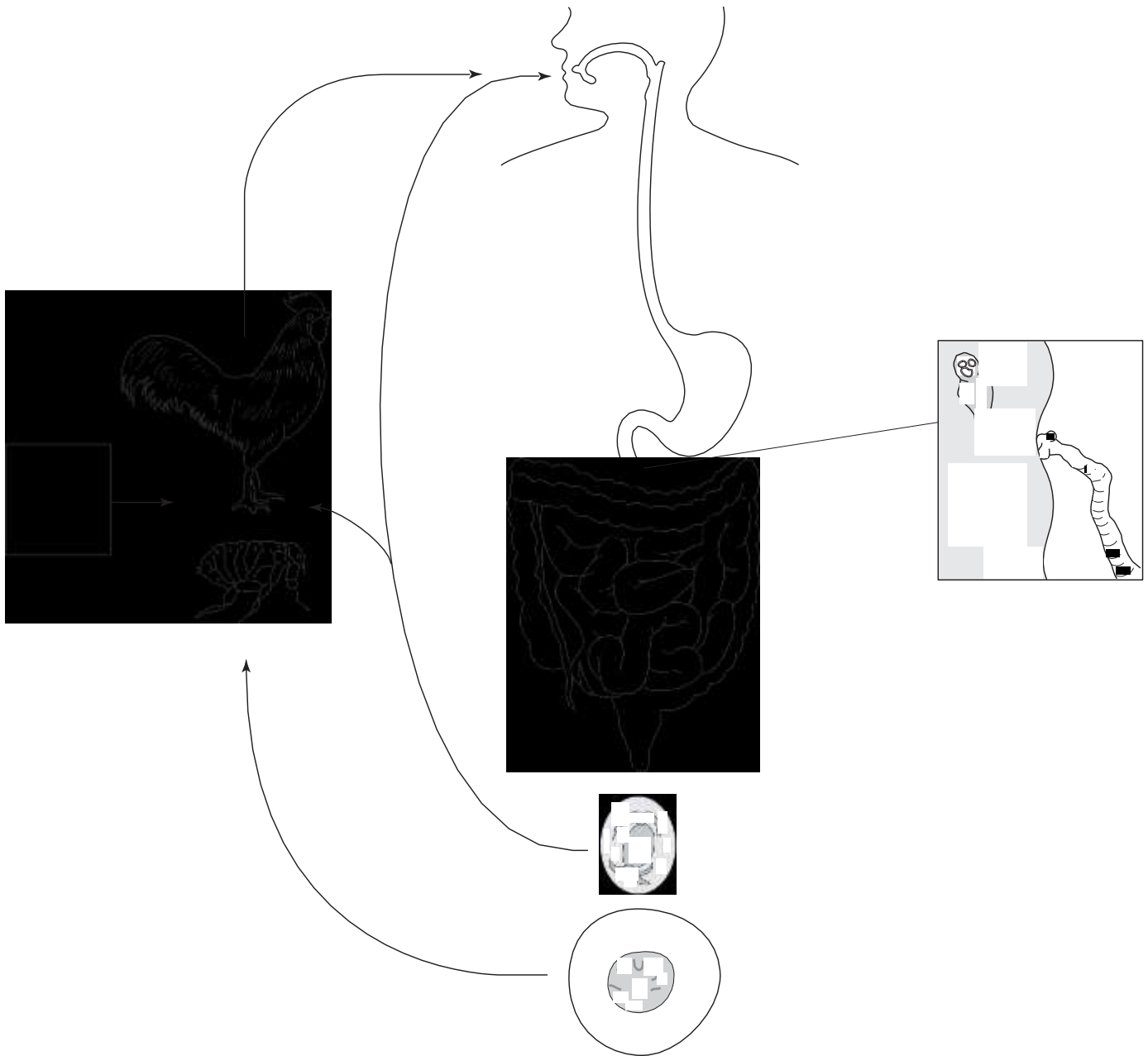


Fig. 20-4. Ciclo de *H. diminuta* y *H. nana*.

se registran en poblaciones del norte de África, India y Medio Oriente. Los índices de frecuencia en países americanos son elevados, ya que se hallan entre 0 a más de 50%, sobre todo en Argentina, Brasil, Ecuador, sur de Estados Unidos y México. Estas frecuencias varían en los mismos países debido a las técnicas de diagnóstico empleadas, así como al sitio donde se obtuvieron las muestras para el estudio; por ejemplo, Tay y colaboradores (1990) informaron frecuencias de 27%, y Romero y colaboradores (1991) de 11.36%. Esta parasitosis es rara en los adultos.

## Bibliografía

Bartoletti G, Gabriele F, Palmas C. Kinetics of mast cells, eosinophile and phospholipase B activity in the spontaneous-cure response of

two strains of mice (rapid and slow responder) to the cestode *Hymenolepis nana*. Parasitol Res 1989;75:465-469.

Conchedda M, Bartoletti G, Gabriele F, et al. Immune response to the cestode *Hymenolepis nana*: cytokine production during infection with eggs or cysts. Internat J Parasitol 1997;27(3):321-327.

Furukawa T, Niwa A, Miyazato T. Ultrastructural aspects of immune damage to *Hymenolepis nana* oncospheres in mice. 1981;11(4):287-300.

Furukawa T. Protective immunity to *Hymenolepis nana* infection in mice. Act Med Kinki Univ 1983;8(3):165-180.

Gómez PA, Godínez HL, Gutiérrez QM. Detection of serum antibodies in human *Hymenolepis* infection by enzyme immunoassay. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 1991;85:645-647.

- Juan JO, Lopez ChN, Gargala G, et al. Comparative clinical studies of nitazoxamide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2002;96(2):321-327.
- Niwa A, Miyazato T. Reactive oxygen intermediates from eosinophiles in mice infected with *Hymenolepis nana*. *Paras Immunol* 1996;18(6):285-295.
- Romero CR, Godínez HL, Gutiérrez QM. Aspectos clínicos de la himenolepiasis en pediatría. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1991;48(2):101-105.
- Sanad MM, Salem SA, El-Gamal RL, et al. Effect of *Hymenolepis nana* on the ileal mucosal cells: histochemical studies. *J Egypt Soc Parasitol* 1990;20(2):697-702.
- Sirivichayakul C, Radomyos P, Praevanit R, et al. *Hymenolepis nana* infection in thai children. *J Med Assoc Thailand* 2000;83(9):1035-1038.
- Tena D, Pérez SR, Gimeno C, et al. Human infection with *Hymenolepis diminuta*: case report from Spain. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2375-2376.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué no se aplica de primera intención una prueba inmunológica para el diagnóstico de himenolepiosis?
2. ¿Cómo ayudaría la fumigación de insectos al control de la himenolepiosis por *H. diminuta*?
3. Para crear una vacuna contra la himenolepiosis, ¿qué fase del parásito se utilizaría para recoger antígenos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. El huevo, que mide 30 a 50  $\mu\text{m}$ , es ovoide y posee cuatro a ocho filamentos polares.
2. Ingestión de los huevos, cisticercoides en pulgas y escarabajos, y autoinfección interna.
3. Porción alta del intestino delgado.
4. Criterios morfológicos.
5. Disposición adecuada de las excreta, higiene, manipulación apropiada de los alimentos, campañas de control de roedores y aplicación de plaguicidas.



# Taeniosis y cisticercosis

Patricia Tato Zaldivar  
José Luis Molinari Soriano

# 21

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped a la infección
- Mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
  - Medidas sanitarias
  - Mejorar las condiciones higiénicas en el medio rural
- Educación para la salud
- Tratamiento oportuno de los individuos taeniásicos
- Vacunación
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cómo se adquiere la taeniosis?
2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de taeniosis?
3. ¿Cómo se disemina la cisticercosis?
4. ¿Cuál es la manifestación más común de la neuro- cisticercosis?
5. ¿Cómo se establece el diagnóstico de neurocisticercosis?

## Introducción

*Taenia solium*, conocida comúnmente como “solitaria” y que desde la antigüedad se ha reconocido como infectante del humano, pertenece a la subclase Eucestoda del orden Cyclophyllidea y la familia *Taeniidae*. El parásito es hermafrodita y tiene dos tipos de huéspedes: uno definitivo (el hombre) y otro intermediario (el cerdo). En el hombre causa taeniosis cuando la fase adulta de *Taenia solium* y *Taenia saginata* se establece en el intestino, y cisticercosis si la fase larvaria de *Taenia solium*, denominada cisticerco, se encuentra en tejidos extraintestinales; en el cerdo se produce sólo cisticercosis. La otra especie importante para el humano y causante de taeniosis es *Taenia saginata*, menos importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico, pues hasta el momento no se ha demostrado que cause cisticercosis en el humano.

## Características generales del parásito

El adulto de *T. solium* es un cestodo que en su fase adulta mide en promedio 2 a 4 m de longitud. En el extremo anterior se encuentra un escólex (diámetro de 1 mm), con cuatro ventosas y un rostelo formado por una doble cadena de ganchos (25 a 30). El cuello se encuentra posterior al escólex, es delgado, mide 5 a 10 mm y se continúa con el estróbilo, que es una cadena de alrededor de 1000 segmentos. Cada proglótido es una unidad reproductiva independiente que contiene órganos reproductores femeninos y masculinos. Los proglótidos más cercanos al cuello son inmaduros, y conforme se alejan en el estróbilo maduran y producen gran cantidad de huevos en el útero (> 50 000), que fecunda el esperma liberado de los testículos. Cuando ya tienen sus órganos de reproducción formados se denominan proglótidos maduros, los

cuales tienen tres lóbulos ováricos. Debido a su capacidad de hermafroditismo, en que sus órganos femeninos y masculinos están en cada proglótido, la fecundación es incontrolada. Conforme se alejan los proglótidos de la parte anterior del gusano van madurando, de proglótidos inmaduros a maduros y hasta grávidos. Los embriones que se van formando después de la fecundación están cubiertos por bloques de queratina y se encuentran en los proglótidos más lejanos, denominados grávidos. Éstas presentan ramas uterinas; en el caso de esta especie hay menos de 13 ramas uterinas por cada proglótido grávido.

Los cisticercos, también llamados metacéstodos invaginados, miden 0.5 a 1.0 cm de diámetro y se observan a simple vista como esferas blanquecinas suspendidas en una vesícula llena de líquido. La vesícula contiene diferentes tipos celulares rodeados de tejido conectivo y corpúsculos calcáreos.

Los huevos son esféricos y miden 47 a 77  $\mu\text{m}$  de diámetro. Poseen una capa vitelina externa, que casi siempre se pierde y recubre un cascarón grueso formado por bloques de queratina que se observa estriada al microscopio de luz (embrióforo), dentro del cual se encuentra un embrión hexacanto (seis ganchos) llamado oncosfera.

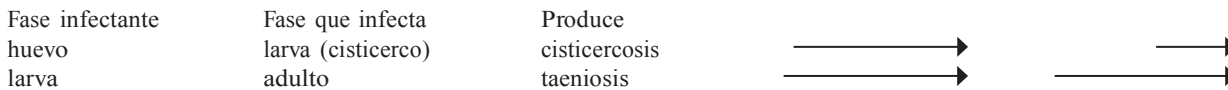
*Taenia saginata* también pasa por las fases de huevo, larva (cisticerco) y adulto. El huevo es idéntico al de *T. solium*, y sólo se distingue por componentes moleculares. El cisticerco es una fase no identificada aún, pero se piensa que seguramente debe desarrollarse en las reses; sin embargo, nadie lo ha observado aún. El gusano adulto mide entre 5 y 10 metros de longitud, y 5 a 10 mm de ancho. El escólex, a diferencia de *T. solium*, no tiene rostelo armado, pero tiene cuatro ventosas que le sirven como órgano de fijación a su huésped. Los proglótidos maduros tienen dos lóbulos ováricos; los grávidos tienen más de 13 ramas uterinas, lo cual sirve para el diagnóstico, y el estróbilo puede contener más de 2000 proglótidos.

## Ciclo biológico

***T. solium*.** El adulto se aloja en el intestino del hombre, en donde los proglótidos grávidos o los huevos liberados se eliminan con la materia fecal. En ocasiones, el proglótido se elimina con movimiento propio, pero en minutos deja de moverse y termina desintegrándose; sin embargo, los huevos permanecen viables y sin movimiento, pero contaminando el ambiente. El hombre, igual que el cerdo, consume alimentos o agua contaminados con huevos del parásito, o por contaminación fecal al llevarse las manos a la boca si están contaminadas con sus propias heces. Cuando el cerdo ingiere heces humanas, alimentos o agua contaminados con los huevos del parásito, las oncosferas se liberan y se activan a su paso por el estómago e intestino por acción del ácido clorhídrico, enzimas digestivas y bilis (fig. 21-1). Las oncosferas activadas penetran en el intestino delgado y perforan los vasos sanguíneos pequeños para ingresar al torrente circulatorio, en el cual migran hasta los órganos blanco (músculo estriado, corazón, cerebro, ojo y tejido subcutáneo), donde se establecen y desarrollan hasta alcanzar, después de unas ocho semanas, la segunda fase de su desarrollo, el cisticerco; debido a que éste ya mide alrededor de 5 mm, ya no es capaz de seguir su curso, y en esos lugares se establece ocasionando la infección que llamaremos cisticercosis. En otros helmintos se ha notificado la presencia de proteasas en las oncosferas, que junto con los ganchos sirven para invadir los tejidos. Los cisticercos permanecen viables por largos periodos,

por lo que al ingerir carne de cerdo cruda o cocida de modo insu-

ficiente, el cisticerco se evagina a su paso por el estómago y el intestino del hombre hasta alcanzar el tercio superior del duodeno; no puede atravesar la pared intestinal y allí se fija con sus ventosas y ganchos, y comienza a crecer hasta formar el adulto; después de tres a cuatro meses empieza a eliminar proglótidos grávidos (fig. 21-2). En estos momentos la infección se conoce como *taeniosis*. De esta forma se completa el ciclo biológico de *T. solium*. Un tercer mecanismo es el de autoinfección endógena, cuando el gusano adulto, sin salir del cuerpo humano puede regresar sus proglótidos durante el reflejo del vómito, y al estar en contacto con el jugo gástrico se liberan de manera que el huevo infecta dentro del intestino ocasionando cisticercosis. En resumen, las infecciones se pueden esquematizar como sigue:



***T. saginata*.** En este caso, el ganado vacuno participa como huésped intermediario en vez del cerdo. El ciclo puede comenzar con la infección del humano, que actúa como huésped definitivo, o sea que alberga la fase adulta en el intestino delgado. Los proglótidos grávidos son expulsados junto con las heces, a veces porciones grandes del gusano. Se desintegran en el ambiente, pues su tegumento es lábil, pero se liberan los huevos que son resistentes al medio externo. Cuando una res ingiere vegetales del suelo y accidentalmente ingiere los huevos de *T. saginata*, en sus músculos deben desarrollarse los cisticercos, y cuando el hombre come carne de res insuficientemente cocida adquiere la cisticercosis por un mecanismo similar que *T. solium*. Hasta el momento se descarta que el hombre pueda infectarse con los huevos de *T. saginata*, lo que produce cisticercosis; de aquí la importancia de hacer diagnóstico diferencial si un adulto de *Taenia* es arrojado por una persona infectada, a fin de saber el riesgo o evitar contraer la cisticercosis (ver fig. 21-3).

**Fig. 21-1.** Oncosfera de *Taenia solium* liberada del embrióforo *in vitro*. Se puede notar la oncosfera con sus seis ganchos y los restos del embrióforo. (Cortesía del Dr. José Luis Molinari.)





**Fig. 21-2.** Cisticerco evaginado de *Taenia solium*. El cisticerco se evaginó mediante la compresión entre dos portaobjetos. Nótese el rostelo con la doble cadena de ganchos y las cuatro ventosas. (Cortesía del Dr. José Luis Molinari.)

## Mecanismos patogénicos

La taeniosis no es una enfermedad grave, ya que el daño de la mucosa producido por los ganchos en el sitio de fijación suele ser discreto, aunque puede haber perforación de la pared del intestino capaz de ocasionar la muerte, si bien esto ocurre rara vez. Sin embargo, su importancia reside en que eliminan huevos en forma continua, lo cual es un riesgo para el desarrollo de cisticercosis en otros individuos.

En cuanto a la cisticercosis, la aparición de la enfermedad se debe a la localización de los parásitos en los diferentes tejidos y las reacciones que inducen en el huésped. La presencia de cisticercos en el cerebro recibe el nombre de neurocisticercosis (NC). En este padecimiento, la naturaleza e intensidad de las reacciones inflamatorias son variables. La inflamación más intensa (células mononucleares, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y células gigantes multinucleadas) se halla alrededor de los cisticercos en estado coloidal, en tanto que en el estado calcificado se identifican escasas células inflamatorias.

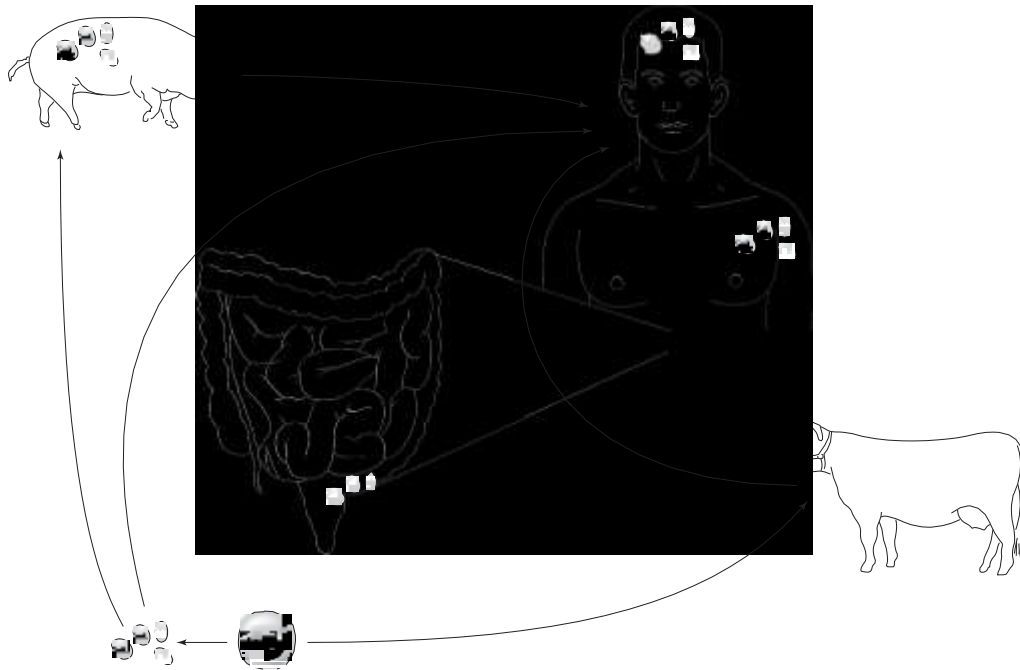
## Manifestaciones clínicas

La taeniosis intestinal por lo general es asintomática. La presencia de adultos en el intestino produce ligero dolor abdominal con diarrea o estreñimiento, sensación de hambre (bulimia) y prurito anal. Se ha notificado también aumento del apetito con pérdida de peso, debilidad y eosinofilia. Es importante señalar que un individuo puede arrojar parte del estróbilos junto con las heces y pensar que ya se desparasitó; sin embargo, si el escólex queda de nuevo adherido a la mucosa intestinal volverá a desarrollarse y se repetirá la sintomatología.

La neurocisticercosis es la enfermedad más grave producida por *T. solium*. El período de incubación es largo, por lo regular de cuatro a cinco años, y los síntomas varían en función del sitio donde se establezcan los cisticercos, el estado y número de parásitos y la reacción inmunitaria. La epilepsia es la manifestación clínica más común, aunque también se observan alteraciones motoras, sensoriales y de la función mental. En áreas endémicas se ha comunicado que más de 50% de casos de epilepsia se debe a NC. La presencia de más de un cisticerco en diferentes localizaciones del cerebro puede producir diversas expresiones clínicas en un solo individuo, como parestesias, anestesia localizada, síntomas visuales y auditivos, afasia y amnesia. La gravedad del cuadro clínico depende de la intensidad de la inflamación perilesional.

## Respuesta del huésped a la infección

En el hombre, las oncosferas inducen síntesis de anticuerpos específicos; al incubar sueros de enfermos con NC y oncosferas en presencia de complemento, éstas se destruyen. Tanto en cerdos como en el hombre, los metacestodos viables están rodeados por una discreta reacción inflamatoria formada por monocitos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos (fig. 21-4). En el hombre, en un momento tardío de la infección, se puede desarrollar una reacción granulomatosa intensa que conduce a la destrucción del metacestodo, que de modo gradual se calcifica (dos a siete años). En muchos individuos, la respuesta inmunitaria es leve y crónica y no es capaz de destruir al parásito, aunque sí causa daños a los tejidos circundantes, por ejemplo en las formas de vasculitis, fibrosis y astrogliosis.



**Fig. 21-3.** Ciclo de *T. saginata* y *T. solium*. Observe en los recuadros inferiores a un adulto de *T. saginata* colectada y lavada después de haberse arrojado junto con las heces de un paciente infectado.

## Mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped

Los metacestodos sobreviven en los tejidos que modulan las respuestas inmunitarias del huésped mediante la producción de diferentes moléculas. Por ejemplo, la paramiosina inhibe la activación de  $C_1$  y afecta la vía común del complemento. También se ha informado de una molécula sensible a ARN-asa, llamada “factor de metacestodo”, que inhibe la proliferación celular inducida por mitógenos, la producción de citocinas (IL-2, IL-4 e IFN- $\gamma$ ), la reacción inmunitaria humoral y celular a antígenos del parásito y la reacción inflamatoria. Se ha informado de una proteasa de cisteína secretada por los metacestodos que reduce el número de linfocitos CD4 humanos *in vitro*. También se ha demostrado que la reducción de linfocitos es por apoptosis inducida por la proteasa de cisteína.

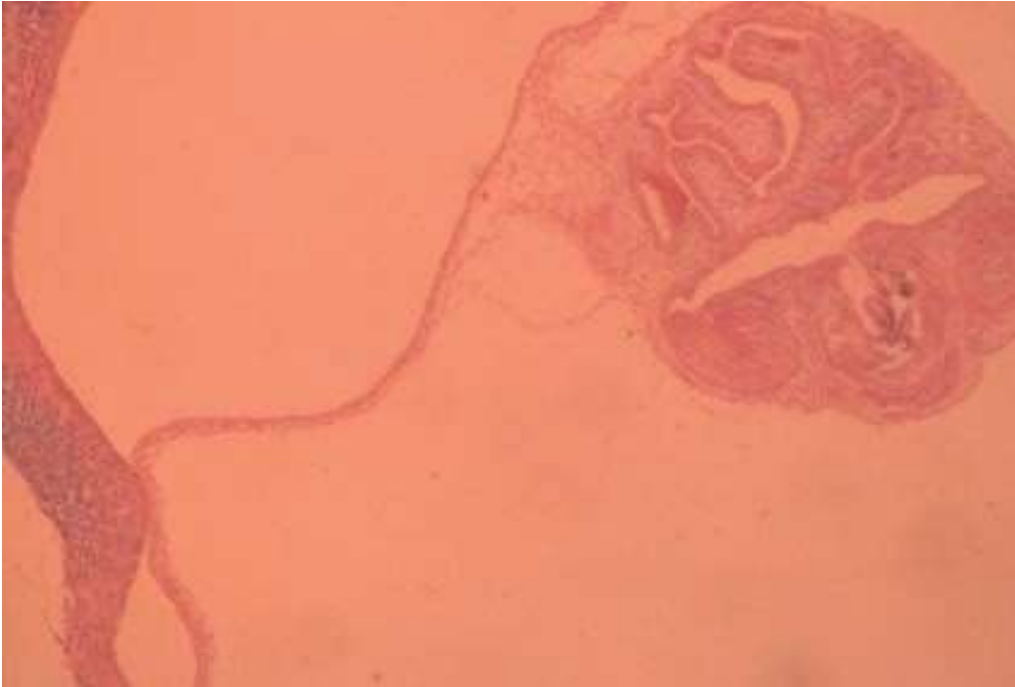
## Diagnóstico

Para el diagnóstico de taeniosis se realizan exámenes coproparasitológicos de concentración (Faust o Ritchie) en busca de huevos de *Taenia* en las heces. Esta técnica no es específica, ya que no hay diferencias morfológicas entre los huevos de *T. solium* y los de *T. saginata*. En las muestras de materia fecal también se pueden buscar coproantígenos por ELISA; esta técnica para *T. solium* tiene sensibilidad de 98% y especificidad de 99.2%. El tamizado de heces es otra técnica recomendable para diagnosticar taeniosis, pues se puede saber si el paciente ha arrojado el gusano adulto completo, ya que en general no sale completo junto con las heces y consiste en coleccionar las heces de 24 a 48 horas del pacien-

te y llevarlas a laboratorio, donde se colocan sobre tres tamices de tamaño de poro distinto y se lava bajo el chorro del agua en condiciones higiénicas. Con un abatelenguas se lava la *taenia* y se observa para buscar la presencia del escólex. El estróbilo, y sobre todo los proglótidos grávidos se pueden aclarar bajo el chorro del agua o mediante KHO a 10% hasta que se observen estructuras internas, y se podrán contar las ramas uterinas para diferenciar entre *T. solium* y *T. saginata*. Si el escólex queda adherido a la mucosa intestinal volverá a regenerarse el estróbilo y al cabo de unos meses volverá a tener taeniosis.

El diagnóstico de presunción de NC se basa en los datos de la historia clínica y se puede confirmar con estudios de neuroimagen. La tomografía por computadora es muy útil en la detección de metacestodos localizados en el parénquima cerebral; en cambio, los estudios de resonancia magnética pueden ser útiles en aquellos ubicados a nivel intraventricular y en el espacio subaracnoideo. En la NC parenquimatosa activa, los estudios de TC y RM pueden mostrar imágenes características, como áreas hipodensas, redondeadas y circunscritas de 2 a 4 mm de diámetro que corresponden a parásitos viables (fase vesicular). Cuando el parásito empieza a degenerar (NC de transición), el líquido vesicular emite señales un poco más altas que el LCR y algunas veces es isodenso con el tejido parenquimatoso. A medida que avanza el proceso degenerativo, la vesícula se hace más pequeña, el líquido se vuelve semisólido y el parásito se rodea de tejido granulomatoso. Por último, cuando el parásito muere, puede absorberse o mineralizarse (calcificarse). Dos o tres de los procesos descritos pueden coexistir en una NC múltiple. Cuando se observan una o más calcificaciones, sin ninguna otra lesión en otra fase, se describe como NC inactiva o como secuela de la NC. De manera paralela a los estudios de imagen, deben realizarse estudios inmunológicos, como ensayos de ELISA e inmunotransferencia, que utilizan diversos antígenos obtenidos





**Fig. 21-4.** Cisticercos de *Taenia solium* en músculo de cerdo. Corte de un cisticercos viable en el que se puede observar la integridad de sus estructuras y la discreta reacción inflamatoria que lo rodea. Nótese la vesícula, parte del rostelo, dos ventosas y el canal espiral libre de células inflamatorias. (Cortesía del Dr. José Luis Molinari.)

del metacestodo y de LCR o suero del paciente. Los antígenos de excreción-secreción del metacestodo pueden ayudar a distinguir una NC activa de una inactiva. El diagnóstico diferencial de la NC incluye tuberculosis, abscesos piógenos, tumores primarios o metástasis e histoplasmosis, entre otras anomalías.

## tratamiento

Para el tratamiento de la taeniosis se administra praziquantel (ver p. 123) y albendazol. En adultos se recomienda una sola dosis de 2.5 a 10 mg/kg de praziquantel, en cambio el albendazol se administra en una dosis de 6.6 mg/kg o dos dosis de 200 mg diarias por tres a cinco días consecutivos. Estos antihelmínticos no deben suministrarse en niños menores de dos años o mujeres embarazadas.

Para el tratamiento de la NC, el uso de albendazol ha mostrado eficacia en 80% en la forma parenquimatosa, en dosis diarias de 15 mg/kg de peso corporal por ocho días; este fármaco anula también la posibilidad de formación de granulomas residuales que ocurren en pacientes no tratados y son causa frecuente de epilepsia. Es recomendable aplicar en forma conjunta dexametasona (10 a 20 mg, IM) los cuatro primeros días para evitar las reacciones inflamatorias agudas inducidas por la destrucción súbita del parásito. Las formas de transición de la NC parenquimatosa se resuelven de modo espontáneo y no requieren tratamiento cisticida. El tratamiento sintomático incluye corticosteroides, antiépilépticos y analgésicos. La intervención quirúrgica se indica para la extirpación de formas racemosas, derivación de LCR hacia el peritoneo

y la cisticercosis ocular y subcutánea. Las lesiones calcificadas sin otro compromiso meningoencefálico no requieren tratamiento.

## prevención

### Medidas sanitarias

La inspección rigurosa de la carne de cerdo en los rastros y la separación de los animales parasitados son medidas efectivas y se observan en muchos países. En México, aunque se aplica esta disposición en muchos rastros, existen comunidades rurales en las que no hay esta clase de control y se comercializa la carne en forma clandestina.

### Mejorar las condiciones higiénicas en el medio rural

Mejorar las condiciones de higiene, por ejemplo con letrinas o agua potable, favorecería la adquisición de hábitos higiénicos que ayudarían a evitar la cisticercosis y otras infecciones secundarias a la contaminación fecal.

### Educación para la salud

En un estudio realizado en una comunidad rural de México se mostró que el conocimiento del parásito y las conductas higiénicas

cas y medidas sanitarias que deben observarse para evitar la infección tuvieron efecto notorio para reducir la transmisión de *T. solium* en el ciclo ser humano-cerdo.

## Tratamiento oportuno de los individuos con taeniosis

Entre 1991 y 1996, en una zona rural de México se llevó a cabo tratamiento masivo con praziquantel contra la taeniosis para prevenir la NC. Seis meses después del tratamiento, la taeniosis había disminuido 53%.

## Vacunación

Se han diseñado diferentes tipos de vacunas con la finalidad de romper el ciclo de vida del parásito a nivel de huésped intermediario. Sin embargo, ninguna ha sido industrializada, tal vez por su alto costo, lo que las hace no comerciables. Sólo una de estas vacunas ha sido probada en una zona endémica de México con resultados satisfactorios (Molinari y cols. 1993, 1997).

## Epidemiología

La infección por *Taenia solium* es endémica en la mayoría de los países de África, Asia, América Central y Sudamérica (sobre todo en México, Perú y Chile), aunque también se encuentra en algunos países de Europa. La migración de individuos de zonas endémicas a países desarrollados ha contribuido a que la NC aumentara en países de Estados Unidos, Canadá y Europa, zonas donde la enfermedad no existía o se había erradicado.

Según la OMS, más de dos millones de personas albergan el parásito adulto y muchas más padecen NC. Estudios epidemiológicos realizados en México han demostrado un alto porcentaje de la población en general con anticuerpos contra antígenos de *T. solium*. Las condiciones que favorecen la presencia de esta parasitosis incluyen fecalismo, libre pastoreo de los cerdos y la costumbre de utilizar a éstos para eliminar las excretas humanas.

## Bibliografía

Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cisticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 1998;39:1025-1040.

Dixon H, Lipscomb F. Cysticercosis: an analysis and follow-up of 450 cases. Medical Resource Council Special Report No. 299. London: HMSO 1961.

Escobar A, Weidenheim KM. The pathology of neurocysticercosis. En: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon, UK: CABI Publishing 2002:289-306.

Evans CAW. *Taenia solium* vaccination: Present status and future prospects. En: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon, UK: CABI Publishing 2002:421-429.

Flisser A, Gauci CG, Zoli A, et al. Induction of protection against porcine cysticercosis by vaccination with recombinant oncosphere antigens. *Infect Immun* 2004;72:5292-5297.

García HH, Del Brutto OH. Emerging and re-emerging diseases in Latin America. *Taenia solium* cysticercosis. *Infec Dis Clin N Am* 2000;14:97-119.

Guo YJ, Sun SH, Zhang Y et al. Protection of pigs against *Taenia solium* cysticercosis using recombinant antigens or in combination with DNA vaccines. *Vaccine* 2004;22:3841-3847.

McKerrow JH. Parasite proteases. *Exper Parasitol* 1989;68:111-115.

Molinari JL, 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;69:55-63

Molinari JL, Soto R, Tato P, et al. Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:502-512.

Molinari JL, Tato P, Lara-Aguilera R, et al. Effects of serum from neurocysticercosis patients on the structure and viability of *Taenia solium* oncospheres. *J Parasitol* 1993;79:124-127.

Molinari JL, Tato P. Molecular determinants of host-parasite interactions: focus on parasite. En: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon, UK: CABI Publishing 2002:25-34.

Sartí E. Epidemiology of *Taenia solium*; taeniasis and cysticercosis in Mexico. En: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon, UK: CABI Publishing 2002:83-90.

Schantz PM. *Taenia solium* cysticercosis: an overview of global distribution and transmission. En: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon, UK: CABI Publishing 2002:63-73.

Willms K, Sotelo J. Cestodes. En: Gillespie S, Pearson RD (eds). Principles and practice of clinical parasitology. New York: John Wiley & Sons 2001:613-633.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cómo es el cuadro clínico de la NC en un paciente inmunodeprimido?
2. ¿Qué datos, en un paciente con epilepsia, hacen pensar que la causa es NC?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. La taeniosis se adquiere por ingerir carne de cerdo cruda o mal cocida parasitada con metacestodos de *Taenia solium*.
2. El diagnóstico de taeniosis se realiza con exámenes coproparasitológicos y ensayos de ELISA para identificar coproantígenos de *Taenia solium*.
3. La cisticercosis se adquiere al consumir alimentos o agua contaminados con huevos de *Taenia solium*.
4. La manifestación más frecuente de la NC es la epilepsia.
5. El diagnóstico de NC se establece a partir de la historia clínica y se confirma con tomografía por computadora o resonancia magnética, con apoyo de estudios inmunológicos.

# Hidatidosis

Paz María Salazar Schettino  
Margarita Cabrera Bravo

# 22

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patógenos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped a la infección
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué fase de *Echinococcus* produce la hidatidosis en el hombre?
2. ¿Qué fase del parásito se presenta en el intestino de los cánidos?
3. ¿Cuál es el principal mecanismo patógeno del quiste hidatídico?
4. ¿En qué sitios del hombre se presentan los quistes con mayor frecuencia?
5. ¿Cómo se puede tratar la hidatidosis?

## Introducción

Esta enfermedad también se denomina equinococosis quística o equinococosis unilocular. Es una zoonosis en la que el hombre se infecta en forma accidental y junto con una gran variedad de mamíferos bovinos, ovinos, caprinos y porcinos desempeñan su papel de huéspedes intermediarios, ya que la forma patógena en ellos es la forma larvaria llamada quiste hidatídico. Los huéspedes definitivos de *Echinococcus granulosus* (cestodo adulto) (fig. 22-1) son los perros domésticos y algunos cánidos silvestres.

## Características generales del parásito

En su forma adulta, este cestodo vive prendido a las vellosidades de la mucosa del intestino delgado del huésped definitivo y mide 3 a 6 mm de longitud. Está compuesto por el escólex piriforme que presenta cuatro ventosas y 30 a 40 ganchos que miden 30  $\mu$ m y están dispuestos en una doble corona para su fijación. Tiene cuello corto y estróbilo con sólo tres proglótidos, de los cuales uno es inmaduro, otro maduro y el último grávido. Mide 2 mm y posee ramas uterinas que contienen 500 a 1500 huevos esféricos o elipsoidales; se desprende del estróbilo y se desintegra dejando los huevos libres en el entorno.

Los huevos miden  $38 \times 28 \mu$ m y contienen una oncosfera (embrión hexacanto). Los embriones en los capilares hepáticos o

pulmonares tienen la apariencia de una masa citoplasmática multinucleada de 30 a 35  $\mu$ m, y dan origen al quiste hidatídico cuyo tamaño varía desde 60 a 70 mm hasta 20 a 30 cm. Este quiste por lo general es unilocular, esférico, sin vellosidades y tiene tres capas (fig. 22-2). La más externa es fibrosa, adventicia o periquística, y la forma el huésped como respuesta de protección contra el parásito. Después viene una capa externa del quiste o ectocisto, anhistita, cuticular o laminar, estratificada, elástica e inerte que mide 200  $\mu$ m a 1 cm y es una protección de la capa interna o endocisto. Esta última capa es granulosa, prolígera o germinativa, delgada y mide 20  $\mu$ m. Posee núcleos activos, con funciones de crecimiento y de formación de escólex, de líquido y de cutícula. De esta capa brotan cápsulas o vesículas prolíferas de 200 a 500  $\mu$ m donde se desarrollan los escólices en promedio de 30 (por poliembrionía) que constituyen las formas infectivas. Las vesículas se adhieren a la pared mediante un pedúnculo, o bien quedan libres en el líquido hidatídico del que está lleno el interior del quiste. En él también se observan ganchos y todo el conjunto se conoce como arenilla hidatídica. Los escólices miden 200  $\mu$ m y están invaginados dentro de las vesículas; tienen doble corona de ganchos y cuatro ventosas (figs. 22-3 y 22-4) y se determinó que su respiración es aeróbica y anaeróbica.

Las vesículas hijas tienen la misma estructura que la hidátide madre y la misma capacidad para formar vesículas prolíferas, escólices y líquido hidatídico. Pueden ser endógenas o exógenas



Fig. 22-1. Adulto de *Echinococcus granulosus*.

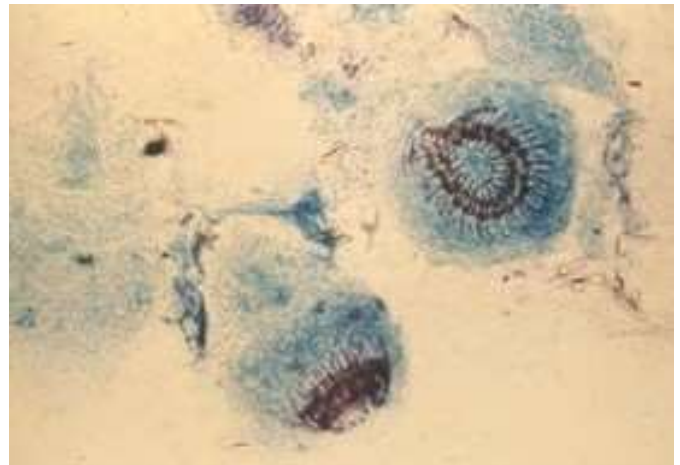


Fig. 22-3. Hidátides en las que se observan ganchos.

según se desarrollen en el interior o exterior del quiste; las endógenas aparecen en los quistes de larga duración, el tamaño es variable, ya que oscila entre 5 y 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, y la mayor parte son estériles.

El líquido hidatídico en el interior del quiste es límpido, ligeramente alcalino, con pH de 6.7 a 7.9, en general estéril, con densidad de 1.007 a 1.015 g/ml y punto crioscópico de 0.53 a 0.70. El 98% es agua con varias sustancias orgánicas e inorgánicas, como cloruro de sodio (5 g/L), sulfato y fosfato de sodio, ácido acético, propiónico, valérico y succínico, glucosa, colesterol, ésteres de colesterol, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos, aminoácidos, proteínas y lípidos. Se encuentra también urea, ácido úrico, creatinina y bilirrubina. No hay DNA, RNA, ni amoníaco. El tamaño más común de las hidátides es de 0.8 a 1.5 cm de diámetro.

En 2003, la OMS dio a conocer la clasificación internacional por ultrasonido del quiste hidatídico para aplicación clínica y epidemiológica, la cual se basa en el contenido y la pared interna del quiste; sus siglas en inglés son CE, por ser un quiste por *Echinococcus*, pero en español son QH. El quiste hidatídico se clasifica en cinco tipos, desde QH1 hasta QH5. Las características generales de QH1 y QH2 es que son activos, por contener los protoescolices

viables; QH3 es de transición por dar inicio a una degeneración, y QH4 y QH5 son inactivos, ya que en ellos existe muy poca viabilidad. Puede haber estados intermedios en esta clasificación, ya que QH2 y QH3 presentan hidátides hijas, pero en este último ya existen señales de colapso y destrucción de la pared germinativa. Para que esto no se preste a confusión, muchos clínicos en sus informes sólo utilizan QH2 para aquellos que tienen hidátides hijas.

### Ciclo biológico

El proglótido grávido que contiene los huevos se desprende del cestodo adulto que se encuentra en el intestino delgado del perro doméstico o de cánidos silvestres. Los huevos son eliminados con las excretas y contaminan su pelaje, el suelo, los pastos, verduras y el agua para beber. El ganado se infecta en los pastizales donde hay huevos. Cuando los huevos llegan al intestino, específicamente el duodeno del ovino o de cualquier otro huésped intermediario, se desintegra la cubierta que rodea al embrióforo para dejar salir a la oncosfera (embrión hexacanto). Ésta, por medio de sus ganchos, atraviesa la pared y penetra en los vasos sanguíneos tributarios de la vena porta. El hígado es el primer órgano a su paso,

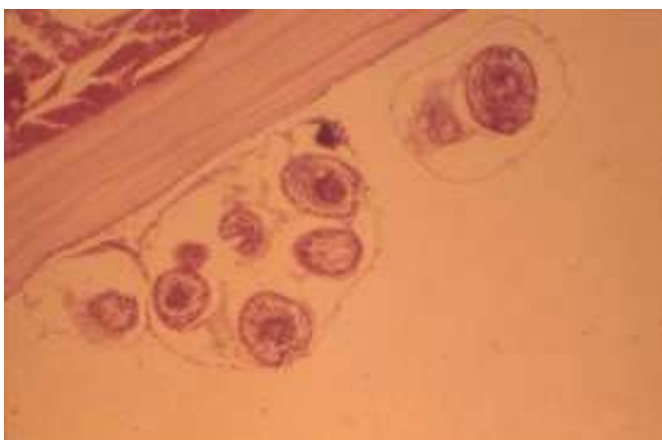


Fig. 22-2. Corte histológico de un quiste hidatídico en el que se observan cápsulas prolíferas.

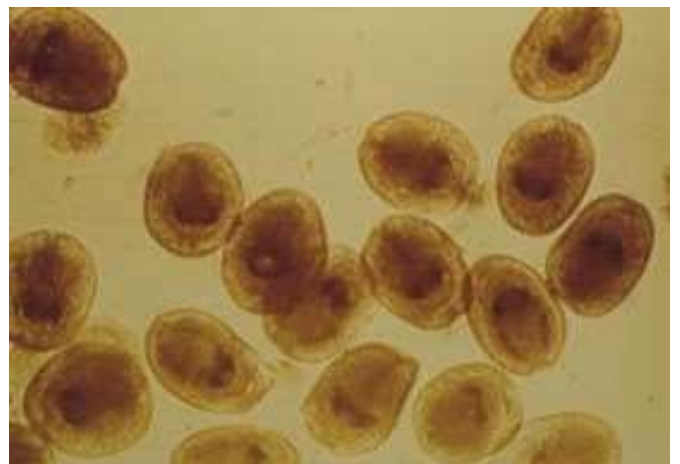


Fig. 22-4. Múltiples escolices.



y si el embrión pasa los capilares hepáticos, alcanza las venas suprahepáticas y la cava inferior para llegar al corazón derecho; de allí sigue por la arteria pulmonar hasta los pulmones.

A esta migración se debe que su presencia sea más frecuente en hígado y pulmones, que es donde se empieza a desarrollar la forma larvaria, hidátide o quiste hidatídico. Al cuarto día de su llegada se inicia la vacuolización central, futura cavidad quística. Al séptimo día mide 60 a 70 mm. El desarrollo de la hidátide es lento: crece más o menos 1 cm por año. Es muy raro que llegue al corazón izquierdo y por la circulación arterial a cualquier parte de la economía. El tiempo promedio desde que el ovino ingirió los huevos hasta la formación de los protoescólices es de nueve meses.

Para cerrar el ciclo es necesario que los cánidos ingieran las vísceras con el quiste. Así, de los protoescólices (quistes fértiles) sale el escólex, se fija en el intestino delgado y se desarrolla en un adulto de *Echinococcus granulosus*. El adulto inicia su producción de huevos a partir de los 47 a 61 días después de la ingestión de protoescólices de la hidátide.

## Mecanismos patógenos

Para explicar este aspecto es necesario analizar las estructuras y tejidos del quiste hidatídico en función de su capacidad para producir una respuesta inmunitaria. La capa laminar, por su carácter acelular y no degradable, no estimula el sistema inmunitario del huésped. Además, es una barrera que impide que las células inmunocompetentes se pongan en contacto con las estructuras parasitarias, pero sí permite el paso de macromoléculas del huésped, cuyo movimiento es regulado por la capa germinativa. La estimulación inmunológica la proporcionan inmunógenos parasitarios contenidos en el líquido hidatídico, los cuales saldrían del quiste atravesando la capa laminar. Al inicio de la infección se puede encontrar una significativa respuesta celular inflamatoria, en la que se encuentra incremento de leucocitos a base sobre todo de eosinófilos, linfocitos y macrófagos; independientemente de la reacción inflamatoria, también se encuentran fibroblastos, que son los encargados de formar la capa fibrosa que separa al parásito del huésped. Si hay daño en este tegumento de la capa germinal, se modifica la permeabilidad de ésta y es posible el paso de inmunógenos hacia el huésped.

Según lo anterior, hay una variedad de respuestas del huésped que depende de la integridad de la membrana germinal, puesto que el quiste puede estar intacto o romperse y liberar gran cantidad de antígenos. Los antígenos producen una fuerte estimulación inmunológica que conduce al choque anafiláctico y la muerte. Estas dos situaciones serían los extremos. El mecanismo patógeno principal es mecánico, por ser una masa que ocupa espacio, y que comprime y desplaza.

## Manifestaciones clínicas

Las reacciones locales y generales que causan la llegada del embrión hexacanto al órgano o tejido pasan inadvertidas. El quiste evoluciona con lentitud y en forma silenciosa, por lo que no causa signos ni síntomas, y sólo se demuestra por su volumen, lo que origina síndromes tumoral, doloroso y de hipersensibilidad, según sea el órgano afectado. El cuadro clínico también puede abarcar complicaciones del quiste, entre ellas infección bacteriana, rotura y calcificación; en las manifestaciones influye la sensibilización del huésped y el tejido parasitado, por lo que el período asintomático varía y llega a ser hasta de 30 años cuando se localiza en hueso.

En la hidatidosis hepática, la localización más frecuente es el lóbulo derecho; en 80% es unilocular, y cuando es múltiple y de diferentes tamaños se podría pensar en reinfecciones. En repetidas ocasiones las hidátides son estériles en el hombre y reciben el nombre de acefalohidátides.

Cuando la nutrición de la hidátide es deficiente o envejece se produce vesiculación filial y se convierte en multilocular. La más frecuente es la vesiculación endógena.

Los quistes sin complicaciones evolucionan en silencio durante 10 a 30 años; después originan síntomas, como dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pesantez en el hipocóndrio derecho y en epigastrio, tumoración palpable, indolora, intolerancia a alimentos grasos, los cuales ocasionan sensación de distensión abdominal y urticaria.

Los quistes con localización central suelen alcanzar gran tamaño y tardan mucho para que presenten síntomas, a menos que se rompan u obstruyan las vías biliares por vesículas o restos de membranas.

Los quistes de la cara superior comprimen el diafragma y la base del pulmón derecho, por lo que generan síntomas respiratorios. Estos quistes pueden abrirse a los bronquios o a la cavidad pleural.

Los de la cara inferior o borde anterior se palpan como una masa redondeada de superficie lisa, indolora, y en ella se puede encontrar el frémito hidatídico, que es la sensación de onda que choca en el dedo que percute, y que representa el signo patognomónico. Estos quistes pueden vaciarse a vísceras huecas, como estómago o colon, y en algunos casos originar la curación. También pueden romperse en forma espontánea o por traumatismo en la cavidad peritoneal, lo cual produciría choque anafiláctico o hidatidosis secundaria en cualquier parte del organismo por metástasis. Si se deja evolucionar, se complica por penetración de gérmenes en vías biliares. Asimismo, el líquido puede reabsorberse, y calcificarse en forma parcial la membrana externa o todo el quiste, lo que significa la muerte del parásito.

La hidatidosis pulmonar se observa con frecuencia en los lóbulos inferiores, de preferencia en el pulmón derecho. Igual que en el hígado, con mayor frecuencia es unilocular, pero si es múltiple los quistes supernumerarios pueden ser secundarios. Casi todas las hidátides en esta localización son estériles, pequeñas, de forma ovoide o redonda y no tienen cubierta externa o es muy delgada. Por esta última razón se les expulsa con facilidad con el esputo. Aunque alcancen dimensiones considerables no deforman el tórax, ni horadan las costillas.

Los síntomas se llegan a iniciar cuando el quiste mide 5 a 6 cm de diámetro o porque se complica. El quiste no complicado es asintomático o presenta síntomas como dolor inespecífico, tos con expectoración y disnea; en ocasiones se llega a diagnosticar por examen radiológico. Cuando alcanzan un gran tamaño disminuye el murmullo pulmonar y hay matidez.

Estos quistes evolucionan y se complican con mayor rapidez que los hepáticos. La complicación más frecuente es la abertura a los bronquios, lo que ocasiona hidatidoptisis o hidroneumoquiste con la consecuente infección; a esto se le llama pnoneumoquiste hidatídico. Con la rotura se presenta la vómica, con expulsión de membranas, vesículas y líquido con arenilla hidatídica; lo anterior se podría acompañar de hemoptisis. También se pueden romper en la cavidad pleural, producir una reacción serosa y, en raras ocasiones, una hidatidosis secundaria porque la mayor parte de los quistes en estos lugares es estéril. Además, por tener la cubierta externa delgada o no presentarla, estos quistes no muestran calcificación.

También es posible encontrar quistes, aunque con menor frecuencia, en bazo, riñón, corazón, páncreas, mama, órbita, músculos, genitales, parótidas, tiroides, mediastino, sistema nervioso central, hueso, tejido subcutáneo y vejiga.

Como la localización más frecuente es en pulmón, es importante realizar diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas, como enfermedades colagenovasculares (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis o granulomatosis de Wegener), neoplasias, quiste broncogénico congénito, procesos de origen mecánico (cuerpo extraño, bulas infectadas, enfisema o radiación), enfermedades vasculares (infarto pulmonar o émbolo séptico) y procesos infecciosos causados por bacterias (tuberculosis, nocardiosis, actinomicosis), absceso pulmonar piógeno, micosis (histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis, aspergilosis y neumocistosis).

## Respuesta del huésped a la Infección

La capa fibrosa que cubre al quiste la forma el huésped en dos a cuatro semanas, y las estructuras de las diferentes capas del parásito se forman junto con él; de éstas, la fibrosa es una barrera que por su conformación acelular no produce estimulación inmunológica en el huésped. Por ello, la ausencia o presencia de anticuerpos en portadores de quistes está determinada por la existencia de una microfisura en la membrana germinal, ya sea por traumatismo o por infección bacteriana. A través de ella se liberarían los componentes del líquido hidatídico que actuarían como antígenos. También pasan macromoléculas del huésped, por lo que albúmina e inmunoglobulinas del huésped se encuentran en el líquido hidatídico. En este líquido se encontraron 12 componentes; el antígeno A, que cuenta con cinco componentes, y el B se utilizan para diagnóstico. El antígeno A es termolábil y de 60 kD; en condiciones de reducción se separa en dos subunidades de 20 y 38 kD. En cuanto al B, es termoestable y se separa en tres bandas inmunógenas de 8/12, 16 y 23 kD; el que más se utiliza para diagnóstico es el 8/12. Además, se encontró una molécula lipoproteica de 116 kD, que es un heterotetrámero formado por subunidades de 45, 66, 75 y 116 kD unidos por puentes disulfuro.

La mayoría de los pacientes con hidatidosis presenta incremento de IgM, IgG e IgE; de la segunda predominan IgG1 e IgG4; además presentan marcada disminución de TNF, así como reducción, aunque no significativa, del porcentaje de células CD20 (células B), pero es necesario considerar que la edad y el género pueden condicionar los porcentajes, ya que en mujeres mayores de 60 años es elevado el porcentaje de células CD20. Respecto a la IgG, las mujeres presentan concentraciones más bajas. Es importante considerar estas circunstancias para valorar el estado inmunológico del paciente luego que el parásito se establece, y para localizarlo. La respuesta inmunitaria depende del órgano afectado, así como de la ubicación dentro del mismo. Torcal y colaboradores observaron que los enfermos con quistes en una localización central o paracentral en los segmentos I, IV, V y VIII del hígado mostraron concentraciones altas de IgG, IgE, IL1, IL2 e IL4, en comparación con los pacientes que presentaban quistes en la periferia. En animales reinfectados, IL10, IL4 e IL5 se detectan en la primera semana posinfección y la primera es la más aparente durante toda la infección. La función de las citocinas para unir la respuesta inmunitaria humoral y celular en la respuesta del huésped al quiste hidatídico puede ser muy importante, ya que se determinó una correlación entre las concentraciones de IgG total e IL4, entre las de IgG e IgE, y entre IgE total e IgE específica contra el parásito. En pacientes con varios quistes o de gran

tamaño se encontró activación del complemento e incremento de las concentraciones de IgE e IL2, lo que demostraría calcificación periquística.

Cuando el quiste inicia su infiltración o destrucción, la respuesta es predominantemente con IgG1, IgG2 e IgG3.

Por estar expuesto el quiste a factores humorales del huésped que actúan en sus capas externa e interna, es probable que el sistema del complemento sea uno de los principales componentes de la respuesta del huésped para la cual el parásito debe poseer mecanismos de evasión con el fin de sobrevivir. Esto puede presentarse por inhibición del paso C3b, lo que puede derivarse del parásito, del huésped o por moléculas unidas al parásito. Lo anterior se probó *in vitro* con oncosferas de huevos de *Echinococcus granulosus* y protoescolices; se colocaron en suero normal y las oncosferas fueron las primeras en ser destruidas, para después hacerlo los protoescolices debido a la estimulación de la vía alterna del complemento. En suero inmune, la que se activa es la vía clásica y la lisis es más rápida que en el suero normal. También se observó que la concentración selectiva del factor H del plasma intersticial del huésped puede contribuir a que el parásito evada el complemento.

Los niveles de citocina en los pacientes con quistes en hígado o pulmón se encuentran elevados. La coexpresión de IL10 e IFN- $\gamma$  en altos niveles sugiere que la respuesta inmune es regulada por Th1 (Th0) y Th2. No existe explicación para los altos niveles de las citocinas Th1 y Th2, y se podría deber a la complejidad de la mezcla de antígenos del fluido del quiste que probablemente tenga distintos epítomos para cada subgrupo de células T; sin embargo, la situación se complica debido a que es raro que en la fase crónica en el humano estén involucradas las células Th0.

El crecimiento del quiste se relaciona con una respuesta inmunitaria celular. Las citocinas que se producen son resultado del desequilibrio entre Th1 y subpoblaciones de Th2. En modelo murino, la actividad de células Th1 se relaciona con quistes en regresión, que sería el equivalente de QH5 (inactivo) en humanos con buena respuesta a la quimioterapia, y Th2 se relaciona con la enfermedad activa y con una escasa respuesta a la quimioterapia. Con antígenos específicos se observa elevada respuesta linfoproliferativa y producción predominante de citocinas Th2. Hay una diferencia significativa a la respuesta linfoproliferativa entre los pacientes curados en forma radical mediante una intervención quirúrgica y los enfermos sometidos a operación parcial o a no resección. Por lo tanto, esta prueba se puede usar para vigilar el tratamiento con intervención quirúrgica.

Hay pruebas de que las diferencias morfológicas del quiste tienen diferentes parámetros inmunológicos, lo que indica que la interacción del huésped con el parásito es influida por la estructura del quiste; por ejemplo, en un paciente con QH2, la respuesta de anticuerpos al fluido quístico es a base de IgG4, lo cual está ligado a incremento de la sintomatología y a una respuesta pobre a la quimioterapia. Aunque se necesitan muchos estudios en el rubro de la inmunología sobre esta enfermedad, como saber si el sistema inmune tiene función significativa en los cambios morfológicos del quiste, o si responde a cambios causados por otros factores, lo que es un hecho es que altas concentraciones de IgG4 y niveles de IgE reducidos en las formas inactivas se relacionan con la enfermedad activa.

La eosinofilia y la producción de altos niveles de IgE son una respuesta natural a la infección de tejidos por helmintos. Como en esta parasitosis los eosinófilos, igual que los neutrófilos, están implicados en la fagocitosis de este parásito, estas últimas células

son más fagocíticas que los eosinófilos en el proceso de destrucción del parásito.

## diagnóstico

Para el diagnóstico se tiene que hacer una historia clínica dirigida. Se debe averiguar el contacto con perros o la existencia de familiares con quiste hidatídico. Téngase en cuenta que este padecimiento normalmente es de larga evolución y silencioso. El frémito hidatídico es muy orientador pero poco frecuente.

El diagnóstico de laboratorio o de gabinete se realiza con los exámenes siguientes: análisis parasitológico del líquido cuando el quiste está comunicado al exterior, biometría hemática, intradermorreacción de Casoni, reacciones serológicas, exámenes radiológicos, centelleograma, ultrasonografía, tomografía axial por computadora, resonancia magnética y laparoscopia exploradora.

En los exámenes parasitológicos de líquidos, el diagnóstico de certeza se realiza al identificar los elementos del quiste, como cutícula, escólices y ganchos.

En la biometría hemática puede existir hipereosinofilia sólo con la rotura del quiste. Es común que la eosinofilia y los altos niveles de IgE se encuentren en las infecciones por helmintos, por lo que se encuentran en este padecimiento.

La intradermorreacción de Casoni se debe efectuar con antígenos estandarizados para obtener 90% de sensibilidad; la reacción positiva precoz es la que tiene valor diagnóstico. Puede haber falsos positivos con triquinosis y fasciolosis, por lo que se debe interpretar en conjunto con la clínica y otros exámenes.

Sobre las reacciones serológicas, la inmunoelectroforesis tiene especificidad de 100% cuando se detecta el arco 5° de Capron; sin embargo, su sensibilidad no es alta, por lo que un resultado negativo no significa la inexistencia de esta enfermedad. Este Ag es reconocido igual que el Ag B por la IgG1 y la IgG4. Por otro lado, no se recomiendan la hemaglutinación ni la aglutinación con partículas de látex. La inmunofluorescencia indirecta es muy sensible y específica, lo mismo que ELISA-IgG, por lo que estas dos últimas son las más recomendadas. Es importante considerar que 10 a 20% de pacientes con quistes en hígado y cerca de 40% con quistes en pulmón no producen anticuerpos específicos en suero, por lo que existen falsos positivos.

Los exámenes radiológicos se deben hacer en la zona afectada, pero además siempre se pide una radiografía de tórax para verificar la inexistencia de hidatidosis pulmonar. Los quistes no complicados dan una imagen redonda con límites precisos, pero no deben confundirse con neoplasias. En ocasiones se observa en la periferia una depresión llamada signo de la muesca, y cuando el quiste se complica puede penetrar aire entre la adventicia y la cutícula, lo que se representa mediante una zona clara alrededor de la hidátide, llamada signo neumoperiquístico. Si el aire llega a penetrar en el quiste se tiene una imagen de doble arco; si hay demasiado aire, existe una imagen con nivel líquido horizontal con membranas que flota que se conoce como signo de camalote. Por otro lado, el quiste pulmonar sin líquido con membranas retenidas da una imagen poligonal. Todas las imágenes descritas son características pero no patognomónicas. Es muy raro que se lleguen a observar calcificaciones, pero cuando llega a suceder hay una imagen de halos concéntricos o en bola de billar.

En el centelleograma hepático, no hay captación de iones en la zona donde se encuentra el quiste hidatídico; con esto se puede precisar ubicación, tamaño, forma y cantidad. Si se utiliza la vía

sanguínea se observa como zona avascular, en tanto que los tumores son vascularizados.

La ultrasonografía en el hígado puede proporcionar el diagnóstico y ubicar el lóbulo afectado al tiempo que se determinan forma, dimensiones, cantidad, contenido y la relación del quiste con las vías biliares y grandes vasos, además de su utilidad para la observación del estado o evolución del quiste dentro de la clasificación QH1 a QH5.

En la tomografía axial por computadora se observan con mayor claridad las imágenes anatómicas y se detectan lesiones focales hepáticas. Por tal razón, es más sensible y específica que las dos técnicas anteriores. En el hígado, los quistes se ven como imágenes bien delimitadas, menos densas que el hígado normal, y es posible observar vesículas hijas.

La resonancia magnética se puede aplicar en cualquier órgano. El hígado se observa de color gris más intenso que el bazo. También se detectan estructuras intraquísticas.

La laparotomía exploradora no es el método más recomendado por el riesgo existente de romper el quiste.

## tratamiento

El tratamiento puede ser quirúrgico o farmacológico, sobre todo si el quiste está en el hígado. Si el tratamiento quirúrgico es radical, conlleva el riesgo de que se abra en la cavidad peritoneal y produzca choque anafiláctico, metástasis de las arenillas hidatídicas, o ambos. Otra forma es la exéresis del contenido del quiste y la inyección de formol, etanol al 95% o solución salina hipertónica al 15% dentro de éste para fijar los elementos restantes. A este procedimiento se le denomina marsupialización. También existen algunas combinaciones terapéuticas, como cirugía, punción-aspiración-inyección-reaspiración (PAIR) utilizando soluciones parasitocidas y quimioterapia.

Los medicamentos que se utilizan son albendazol (10 mg/kg), mebendazol (40 a 50 mg/kg) y praziquantel (25 mg/kg). Estos fármacos también se utilizan por periodos hasta de seis meses después de la intervención quirúrgica.

Si el quiste se localiza en hueso, se tiene que extraer por completo, y después de la operación se practican injertos óseos o prótesis. Es difícil establecer el pronóstico a largo plazo en los pacientes, por lo que es recomendable efectuar seguimiento a largo plazo con técnicas de imágenes.

## prevención

Control de perros pastores (tratamiento periódico con praziquantel [5 mg/kg]), educación para la salud (higiene personal, aseo de manos antes de comer y después de jugar con los perros), e inspección de carne y vísceras.

## epidemiología

La prevalencia se observa en zonas geográficas con climas templados, como el cono sur de América, litoral del Mediterráneo, el Oriente Medio, el sur y centro de lo que era la URSS, Asia central, India, Nepal, China, Australia, África y Estados Unidos. En algunos países con incidencias elevadas ya se considera el manejo de los conceptos de emergente o reemergente.

Si se considera que la morfología del tipo de quiste representa el desarrollo natural de éste, por lo tanto la prevalencia del quiste



será según la edad, por lo que QH1 sería de jóvenes sobre los 20 años y QH4 de personas de mayor edad, por encima de los 60 años; esto se fundamenta en el supuesto de que la infección es alrededor de los tres años de edad, y considerando que QH4 y QH5 son quistes viejos, no se deberían encontrar en niños; sin embargo, se han descubierto en niños entre seis y 14 años de edad, con lo que se asume que el tipo de quiste es más bien sobre la edad del parásito que sobre la edad del huésped.

En China se realizó un trabajo al respecto en tres comunidades. En la primera de 216 casos se obtuvo prevalencia de 6.8% con predominio de QH1; en la segunda de 49 casos, 2.7% con predominio de QH2 y QH3, y en la tercera localidad de 75 casos, 1.6% con predominio de QH4 y pocos casos de QH1; en esta última localidad, la población de perros disminuyó 10 años antes de este estudio, debido al envenenamiento con raticidas; este factor influyó para los pocos casos de reciente infección (QH1) y a la mayor prevalencia de QH4.

En México es aparentemente baja la incidencia por esta parasitosis; se han dado a conocer casos en Nuevo León, Estado de México, Hidalgo y Zacatecas, y mediante estudios seroepidemiológicos se han detectado casos seropositivos en los estados de Querétaro, Jalisco y Guanajuato.

## Bibliografía

- Carrada Bravo T. Equinococosis pulmonar: investigación clínico-patológica. *Med Int Mex* 2004;20:65-71.
- Clavel A, Varea M, Doiz O, et al. Visualization of hydatid elements: comparison of several techniques. *J Microbiol* 1999;37:1561-1563.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17(1):107-135.
- Díaz A, Ferreira A, Robert BS. Complement evasion by *Echinococcus granulosus*. *J Immunology* 1997;158:3779-3786.
- González Román AD, Ramírez Jiménez H. Quiste hidatídico pulmonar. *Rev Méd Hosp Gral* 1980;43(12):490-496.
- Kharebov A, Nahmias J, El-on J. Cellular and humoral immune responses of hydatidosis patients to *Echinococcus granulosus* purified antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57(5):619-625.
- López-Moreno HS. Cestodiasis tisulares: participación de los linfocitos T cooperadores 1 y 2. *Salud Pública de México* 2002;44(2):145-152.
- Rami JY. Hydatid disease of the breast: a case report and literature review. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(5):714-715.
- Rogan TM, Hai WY, Richardson R, Zeyhle E, Craig PS. Hydatid cysts: does every picture tell a story? *Trends Parasitol* 2006;22(9):431-438.
- Sánchez GJ, Rivera CA, Vázquez MA y col. Anticuerpos anti-*Echinococcus* (hidatidosis) mediante hemaglutinación pasiva en sujetos expuestos a riesgo. *Patología Clínica (Méx)* 1997; 44(4):233-239.
- Schantz PM, Okcilo GBA. Echinococcosis (Hydatidosis). En: Warren KS, Mahmoud AAF (ed). *Tropical and geographical medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. USA: University Hospitals of Cleveland, 1990:504-518.
- Sallami S, Noura Y, Gargouri M, Horchani Ali. Intravesical Hydatid Cys. *Urology* 2005; 66(5):1110.e7-1120.e8.
- Torcal M, Navarro R, Lozano L, et al. Immune response and *in vivo* production of cytokines in patients with liver hydatidosis. *Clin Exp Immunol* 1996;106:317-322.
- WHO, Internacional classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological setting. *Acta Trop* 2003;85:253-261.
- Zang W, Li J, Mc Manus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16. 1.18-36.

## Preguntas para reflexionar

1. En la respuesta del huésped, ¿qué papel tiene la membrana germinal?
2. ¿En qué situaciones se presentaría una complicación fatal?
3. ¿Por qué en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad los estudios de imágenes son muy importantes?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. La fase de huevo que entra por vía oral.
2. La fase adulta.
3. Mecánico.
4. En el siguiente orden de frecuencia: hígado, pulmón, huesos.
5. Tratamiento farmacológico y quirúrgico.

# Dipylidiosis

Javier Ambrosio Hernández

# 23

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico y respuesta del huésped a la infección
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuáles son los huéspedes intermediarios de *Dipylidium caninum*?
2. ¿Cuál es la fase infectiva para el humano?
3. ¿Cómo se diagnostica la infección?
4. ¿Qué antiparasitario se emplea contra la infección?
5. De acuerdo con la edad, ¿qué población humana es la más afectada?

## Introducción

La dipylidiosis es una enfermedad parasitaria de importancia médica y veterinaria, la cual es producida por *Dipylidium caninum*. Afecta a perros, gatos y animales salvajes, como zorros, hienas, chacales o felinos, y de manera accidental al ser humano, en especial a los niños; por tal motivo se le considera una zoonosis. Esta parasitosis común es de distribución mundial. La búsqueda en internet del nombre del parásito mediante el buscador Google (<http://www.google.com>) muestra 750 sitios con la información más diversa al respecto, pero casi toda relacionada con la infección que produce en perros y gatos domésticos. Antiguamente, *D. caninum* se conocía con los nombres de *Taenia canina* o *T. cucumerina*, lo cual es la razón de que se identifique a la enfermedad como la taeniosis de los perros.

## Características generales del parásito

*D. caninum* se clasifica dentro del phylum de los platelmintos por varias razones, las cuales se relacionan principalmente con su fase parasitaria adulta. Es un gusano plano en forma de cinta con simetría bilateral y que carece de alguna cavidad general, sistema circulatorio y aparato digestivo. Debido a que estos parásitos son hermafroditas, cubiertos por un tegumento no ciliado, y presentan un escólex provisto de ventosas y ganchos con los que se fijan a los tejidos de su huésped, su cuerpo se divide en forma transversal en segmentos sexualmente completos llamados proglótidos. Se

clasifica en la clase Cestoidea. La importancia médica de parásitos de esta clase da lugar a que *D. caninum* se considere en el orden *Cyclophyllidea* (<http://es.wikipedia.org/wiki/Cestoda>), dentro del cual también se hallan parásitos como *T. solium*, *T. saginata*, *Taenia asiatica* y *H. nana*.

La característica general de estos parásitos es que tienen una porción cefálica con rostelo armado y ventosas, así como poros sexuales que se abren lateralmente en los proglótidos. Este orden, por ciertas características particulares de los parásitos, se divide a su vez en familias. *D. caninum* fue clasificado en la familia Dipylididae, porque el parásito adulto tiene un rostelo armado con ventosas inermes, su útero se divide en cápsulas ovíferas y sus órganos genitales son sencillos. El género *Dipylidium* se caracteriza porque los proglótidos grávidos de los parásitos adultos presentan dos poros (Gr., *dís*, dos, y *pylís*, abertura). En 1758, Linneo clasificó a la especie *caninum* porque se encontró que afectaba sobre todo a los perros.

En general, los platelmintos son parte de los invertebrados más antiguos del reino animal, con simetría bilateral y tejidos especializados que soportan órganos reproductivos complejos femenino y masculino, los cuales generan millones de embriones infectivos llamados oncosferas, y los que a su vez son capaces de desarrollarse hasta gusanos nuevos. La persistencia de estos gusanos en las áreas endémicas se apoya en su enorme capacidad reproductiva y la resistencia que muestran frente a los factores ambientales.

Durante el desarrollo de *D. caninum*, tres diferentes fases parasitarias alcanzan su desarrollo respectivo, dependiendo del huésped en el cual se encuentren: huevo en las larvas de pulgas y piojos (huéspedes intermediarios), cisticercoide o fase larvaria en



las pulgas adultas y fase adulta o taenia en los animales infectados (huéspedes definitivos).

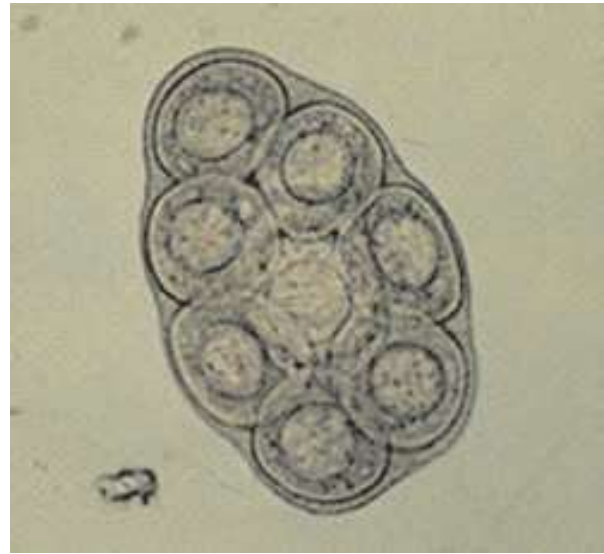
Los huevos son microscópicos (25 a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro) y esféricos con una cubierta delgada y hialina. En su interior se encuentra la oncosfera, en la que se presentan los ganchos (fig. 23-1). Hay dos maneras en que los huevos alcanzan el exterior de los proglótidos. En una de ellas, los huevos salen de los paquetes de huevos o cápsulas y en la otra alcanzan el exterior aun dentro de los paquetes o cápsulas matriciales, como también se les conoce, y en las cuales se pueden encontrar varios de ellos (fig. 23-2). Una vez que los huevos o los paquetes se depositan en el suelo, pueden ser ingeridos por los estadios larvarios de pulgas, como *Ctenocephalides canis* (que infecta a los perros), *C. felis* (que infecta gatos) o *Pulex irritans* (que infecta al hombre), así como de piojos (*Trichodectes canis*). Dentro de ellos continúan con su siguiente fase de desarrollo.

Durante el tiempo de metamorfosis de la pulga, de su fase larvaria a la adulta, las oncosferas que salieron de los huevos permanecen en su cavidad hemal, y luego el parásito completa su desarrollo al estado de cisticercoide o fase larvaria. Esto es diferente en los piojos, puesto que una vez que las oncosferas salen de los huevos mudan, penetran en la cavidad corporal y se desarrollan hasta cisticercoides (<http://www.umanitoba.ca/faculties/science/zoology/faculty/dick/z346/dipylhome.html>). Según lo que se ha podido determinar en relación con el tamaño de los cisticercoides, éstos miden alrededor de 1 mm, presentan un escólex aparentemente comprimido, pero no evaginado, dentro de una pequeña vesícula, la cual se encuentra llena de un líquido.

*D. caninum* alcanza el estadio parasitario de adulto una vez que los cisticercoides se desarrollaron dentro de los huéspedes definitivos. Esto se debe a que tanto las pulgas como los piojos son ingeridos y tragados accidentalmente en el momento en que los animales limpian su pelo. Una vez que los parásitos adultos se establecieron en el intestino de sus huéspedes definitivos, se distinguen



**Fig. 23-1.** Huevo de *D. caninum*. En su interior se observa una oncosfera que presenta seis ganchos. (Tomada de [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)).



**Fig. 23-2.** Paquete de huevos de *D. caninum*. Como el de esta figura se encuentran dentro de los proglótidos del parásito adulto y, como en este caso, dentro de ellos se observan hasta ocho huevos. Tomada de [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)

por ser más complejos que los estadios parasitarios que los precedieron, y los destacan varios aspectos morfológicos (<http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/default.htm>). Este tipo de parásitos ya está formado como gusano plano clásico en donde se diferencian con toda claridad la porción cefálica y el estróbilo. En la porción cefálica se encuentran la corona rostral armada con diferentes círculos de espinas, cuatro ventosas, el cuello corto y delgado, y el estróbilo, el cual también se denomina cadena estrobilar (fig. 23-3). Este último, de casi 20 cm de largo, está compuesto por una serie de segmentos conocidos como proglótidos, los cuales presentan diferente grado de desarrollo y diferenciación que dependen de la longitud de la cadena estrobilar y de su distribución desde el cuello hasta el último proglótido (<http://www.umanitoba.ca/faculties/science/zoology/faculty/dick/z346/dipylhome.html>).

Uno de los aspectos morfológicos que caracterizan a los proglótidos diferenciados de *D. caninum*, posterior a su tinción con colorantes, es la presencia de poros alternos y de órganos reproductores dobles, como se muestra en las figuras 23-4 y 23-5. Sólo en los últimos proglótidos, cuando se observan mediante microscopía de luz se ven los paquetes de huevos. Cuando estos proglótidos son expulsados de sus huéspedes definitivos, ya que por lo general no se desintegran en el intestino de éstos, son similares a las semillas de calabaza, según las observaciones macroscópicas (<http://cvm.msu.edu/courses/mic569/docs/parasite/dcaninum.htm>). Después, cuando se secan, alcanzan un tamaño aproximado de 2 mm, se parecen a granos de arroz, se vuelven duros y adquieren un color amarillento (fig. 23-5).

## Ciclo biológico y respuesta del huésped a la infección

*Dipylidium caninum* produce dos parasitosis diferentes: en los huéspedes intermediarios por cisticercoides, y en los huéspedes definitivos por los parásitos adultos. El cisticercoide es un estadio



**Fig. 23-3.** Parásito adulto de *D. caninum*. En la parte más delgada del parásito se encuentra la porción cefálica y a partir de ésta se presentan los diferentes proglótidos que conforman la cadena estrobilar. Suele haber diferencias, de acuerdo con la madurez de éstos, como sus dimensiones; los proglótidos grávidos son los más grandes y los que se desprenden con mayor facilidad de los gusanos. Tomada de [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)

infectivo, pero el parásito adulto intestinal es el estadio que permite realizar el diagnóstico.

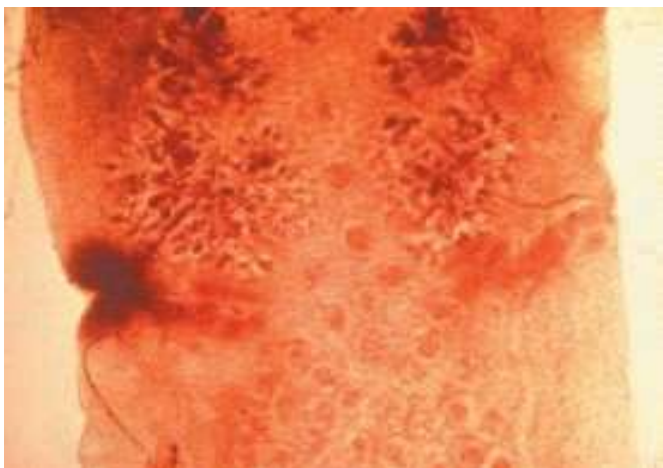
El análisis detallado del ciclo de vida de *D. dipylidium* permite definir que para la prevención completa de la dypilidiosis, tanto en perros y gatos como en seres humanos, es necesario poner atención a la presencia de los huéspedes intermediarios (pulgas y piojos), por lo que se recomienda visitar el sitio de la división de enfermedades parasitarias de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Atlanta, Georgia, Estados Unidos ([http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)). Esto significa que es necesario efectuar limpieza minuciosa de los sitios en donde cohabitan animales y seres humanos, asear a los animales y poner cuidado al jugar con ellos.

Destaca también en el análisis del ciclo de vida que la defecación al aire libre de los huéspedes definitivos es una forma

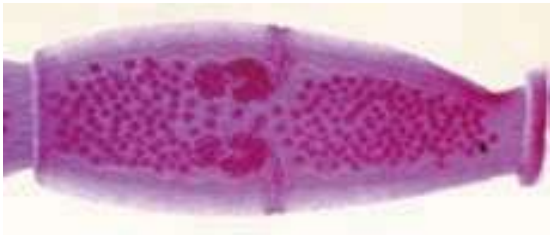
de mantener las parasitosis por *D. caninum*. Esto se debe a que cuando los huéspedes definitivos están infectados con el parásito adulto, junto con sus heces liberan huevos del parásito, los cuales continúan su desarrollo al ser ingeridos por los estadios larvarios de las pulgas o piojos. Ésta es otra de las razones por las que se recomienda la desparasitación de animales, así como evitar que los niños jueguen con éstos. En este punto cabe destacar la importancia del tratamiento quimioterapéutico, el cual permite la eliminación y destrucción de los parásitos intestinales.

Del análisis del ciclo de vida también se desprende que para evitar que las parasitosis se propaguen es necesario aplicar tratamientos antiparasitarios a los animales, porque ellos son quienes preservan en realidad dicho ciclo. El ser humano es un huésped definitivo, pero la manera por la cual llega a infectarse es del todo casual. Con mayor frecuencia los niños son los que resultan afectados y la causa podría ser haber tragado accidentalmente alguna pulga o piojo infectados al jugar con los animales infectados.

Según se indicó anteriormente, los huéspedes definitivos son piezas clave para la preservación del ciclo de vida. Una vez que los parásitos adultos intestinales se desarrollaron y diferenciaron hasta proglótidos grávidos llenos de paquetes de huevos, comienza la separación de estos últimos de la cadena estrobilar. Por esta razón, dichos proglótidos pueden ser liberados hacia el exterior de los huéspedes junto con la materia fecal, o bien pueden salir por sí mismas de la región perianal del huésped. Luego, una vez en el exterior, los proglótidos se desintegran y liberan los paquetes. Sin embargo, existe la posibilidad también de que algunos paquetes se rompan y con ello se liberen los huevos. Dichos huevos tienen que ser ingeridos en un plazo no mayor a dos días, pues de otra manera la sequedad los destruye. Las formas larvarias de las pulgas o los piojos ingieren los huevos, y éstos, una vez en el tracto digestivo de los huéspedes intermediarios, sufren una conversión hasta oncosfera a causa del ambiente que priva ahí. Luego, la oncosfera es liberada hacia el intestino. En el caso de las pulgas, después que las oncosferas atraviesan la pared intestinal e invaden la cavidad corporal o hemocelo del insecto, éstas se desarrollan hasta la forma larvaria o cisticercoide y se mantienen así hasta que las pulgas alcanzan la forma adulta, lo cual sucede, según estimaciones, en 18 a 30 días.



**Fig. 23-4.** Proglótido maduro de *D. caninum*. Segmento de un proglótido en el que se pueden ver los dos poros alternos y las ramificaciones correspondientes a los órganos sexuales diferenciados. (Tomada de <http://www.cvm.missouri.edu/cvm/courses/vm556/Platyhelminths/Cestodes/406.jpeg>).



**Fig. 23-5.** Proglótidos de *D. caninum*. El proglótido maduro de la izquierda tiene los característicos poros genitales situados en medio del segmento, así como las estructuras sexuales que lo conforman según la tinción de carmín. Del lado derecho se ve un proglótido grávido fijado en formol y proveniente de la infección parasitaria de un niño de nueve meses. (Tomada de [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)).

Independientemente de que estas formas parasitarias (cisticercoides) se alberguen en una pulga o un piojo adulto, son las más infectivas de *D. caninum*. Esto requiere atención especial, ya que en esta fase los vertebrados pueden resultar infectados por la ingestión accidental de los insectos. Normalmente, este tipo de accidente ocurre en perros y gatos cuando lamen su pelaje. En los humanos, en especial en los niños, los insectos contaminados son ingeridos accidentalmente en el momento en que éstos juegan con los animales, como pudo haber sucedido en forma circunstancial en una pequeña de seis meses de edad, quien desde los tres meses estuvo arrojando proglótidos del parásito adulto de *D. caninum* en forma asintomática (Molina y col., 2003).

Una vez que los insectos infectados alcanzan el tubo digestivo de los huéspedes definitivos, las condiciones que ahí se presentan permiten que los insectos sean digeridos y liberen de su intestino a los cisticercoides, que a su vez deben sufrir algún fenómeno relacionado con la evaginación de su escólex y la liberación de sus espinas y ventosas, mediante las cuales se fijan al intestino del huésped. Luego, dadas las condiciones ambientales, los parásitos comienzan a desarrollarse una vez que se fijaron, hasta alcanzar la diferenciación y madurez, con lo cual se cierra el ciclo de vida ([http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)).

## Manifestaciones clínicas

Aunque la infección es asintomática, algunos pacientes podrían tener pérdida de apetito, indigestión, dolor abdominal, irritabilidad, pérdida de peso o diarrea (Molina y col., 2003).

## diagnóstico

A nivel de observación general, no existe un cuadro sintomático definido durante las infecciones por *D. caninum*, aunque podría haber casos de perforaciones intestinales. Sin embargo, hay ciertas formas de comportamiento de los animales que permitirían suponer la presencia de este tipo de parásitos, ya que los animales muy rara vez resultan enfermos. Entre dichas formas de comportamiento destaca el hecho de que los animales pueden presentar pérdida de peso, molestias digestivas, vómitos en los que se encuentren segmentos de los parásitos adultos por su paso desde el intestino al estómago, así como malestar en la región anal, que los impulsa a arrastrarse friccionando el ano contra el suelo; esto se debe a que la presencia de proglótidos produce irritación en los bordes del ano. En el caso de animales domésticos, sobre todo cuando se arrastran sobre una alfombra, es posible seguir el camino que van dejando y encontrar proglótidos expulsados. A pri-

mera vista de materia fecal fresca, éstos son similares a semillas de pepino; pero cuando la materia fecal ya está seca, semejan granos de arroz (Molina y col., 2003).

Si los proglótidos fueron expulsados en otros sitios y no en alfombras (suelo o pasto), fácilmente se les podría confundir con larvas de mosca o de gusanos. Es fácil distinguir la presencia de proglótidos liberados por su movimiento sobre la superficie de las heces frescas de los animales infectados, o bien por el movimiento que presentan alrededor del ano. Estas observaciones directas en las que se encuentran proglótidos de parásitos adultos son la medida más eficaz para el diagnóstico, ya que la identificación y detección de huevos mediante métodos ordinarios de laboratorio no es muy precisa. Se recomienda utilizar técnicas de flotación de huevos en muestras de materia fecal, ya que mediante ellas hay posibilidades de recuperar e identificar los paquetes o grupos de huevos, así como los proglótidos grávidos, que pueden identificarse después. Si estos segmentos de los parásitos adultos se observan directo con el microscopio, se identifican con facilidad los paquetes de huevos que se encuentran en el interior, debido a que las cápsulas que los contienen son de tipo hialino (<http://cvm.msu.edu/courses/mic569/docs/parasite/dcaninum.htm>).

Otra característica que destaca al observar proglótidos es que poseen dos poros que se localizan en cada uno de sus lados, los cuales, cuando se tiñen con colorantes específicos, destacan junto con los órganos sexuales como si tuvieran distribución simétrica.

En el caso de personas infectadas con *D. caninum*, como los niños, también existe la posibilidad de encontrar proglótidos en su materia fecal fresca o en sus pañales, y ello requiere de una observación inmediata porque se desintegran rápidamente (Molina y col., 2003). La presencia de proglótidos ya secos y adheridos al ano puede ser la causa de que los niños sufran irritación, que los induce a tener fuertes impulsos por rascarse. Como en el caso de los animales domésticos, la inspección de la zona, así como de las prendas interiores o del sitio en que se hayan sentado, es una estrategia importante para el diagnóstico de dipylidiosis en humanos.

## tratamiento

La dipylidiosis que se presenta tanto en animales como en seres humanos se trata de manera muy simple con resultados satisfactorios. Para esto, el medicamento de elección es el praziquantel, que es bien tolerado y se administra por vía oral, o en el caso de animales domésticos, por vía parenteral. Debido a que el tratamiento destruye al parásito intestinal, su efecto no puede ser evaluado por la observación de parásitos adultos, o de sus restos, en las heces de los animales tratados. Se recomienda la desparasitación regular de los animales domésticos mediante tratamientos antipara-



sitarios a los dos, seis y 12 meses luego de su nacimiento, y por lo menos cada seis meses con la finalidad de disminuir su carga parasitaria.

## prevención

Se pueden aplicar ciertas medidas de precaución para no contraer dipylidiosis; por ejemplo, evitar la presencia de pulgas en los interiores o exteriores en donde se encuentren los animales, para lo cual se requiere limpieza adecuada de estas zonas; desparasitar de inmediato a los animales infectados en caso de notar la presencia de proglótidos; recoger las heces después de que éstos defecaron; evitar que los niños jueguen en los mismos sitios en donde lo hacen los animales; exigir que los niños se laven las manos una vez que hayan jugado en un parque o en aquellos sitios en donde es común que haya animales, y también después de haber jugado con ellos; mantener bajo un esquema de desparasitación continua a los animales domésticos.

## epidemiología

La dipylidiosis es de distribución mundial y se presenta sobre todo en sitios donde los animales domésticos son perros y gatos. La enfermedad podría presentarse de manera importante en la población de habla inglesa, ya que se estima que al menos 50% tiene un gato o un perro. Aunque no es una enfermedad grave, su presencia es incómoda para quien la padece y puede evitarse de manera efectiva si se conoce el ciclo de vida del parásito, se amplía la educación de la población y se toma conciencia de la responsabilidad que se adquiere al tener un perro o gato en casa.

Este problema parasitario suele ser más complejo en países en vías de desarrollo, como los latinoamericanos, ya que en estas regiones es común que deambulen libremente por las ciudades tanto gatos como perros. En estudios realizados para buscar hel-

mintos intestinales en la necropsia de perros callejeros, los resultados mostraron que la frecuencia de *D. caninum* es de 34% en los animales mayores de seis meses de edad en la ciudad de Mérida, Yucatán, en tanto que en la ciudad de Querétaro la frecuencia es de 54% en perros sacrificados y estudiados durante cinco meses. En estos lugares, los animales se reproducen sin control alguno, defecan al aire libre en cualquier zona, no se les asea, no se les somete a un régimen de desparasitación alguna y lo normal es verlos en sitios insalubres en busca de alimento para satisfacer su apetito. Estas condiciones son ideales para preservar el ciclo de vida de *D. caninum*, por lo que en caso de no poner atención a las medidas de prevención ya mencionadas, y si las autoridades o la población no toman en cuenta que debe haber control de estos animales callejeros, la zoonosis se podría volver peligrosa.

## Bibliografía

- Cox FE. History of human parasitology. Clin Microbiol Rev, 2002; 15(4):595-612.
- Faust EC, Russell PF, Jung RC. Gusanos planos. Morfología, biología y clasificación. En: Parasitología clínica. México: Salvat 1983:407.
- Fernández CF, Cantó AG. Frecuencia de helmintos en intestinos de perros sin dueño sacrificados en la ciudad de Querétaro, México. Veterinaria México 2002;33(3):247-253.
- Molina CP, Ogburn J, Adegboyega P. Infection by *Dipylidium caninum* in an infant. Arch Pathol Lab Med, 2003;127(3):e157-59.
- Quiñones-Ávila F, Espaine-Aliet LE, Rodríguez-Vivas RI y col. Contribución al estudio de los helmintos del tracto digestivo en perros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. Revista AMMVEPE, 1998;9(6):191-193.
- Willms K, Sotelo J. Cestodes. Principles and practice of clinical parasitology. En: Gillespie S, Pearson RD (ed). John Wiley & Sons, 2001:613-633.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuál es la razón de la existencia de zonas con abundancia de perros con pulgas que participan en el ciclo biológico de *Dipylidium caninum*, pero con pocos humanos infectados?
2. ¿Qué factores intervienen para que cachorros y niños sean los que más adquieran parásitos?
3. Desde el punto de vista evolutivo, ¿por qué los huevos de este parásito se encuentran en cápsulas ovígeras?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Pulgas de diferentes especies.
2. Cisticercoides.
3. Mediante técnicas CPS.
4. Praziquantel.
5. Los niños.

# Diphyllobothriosis

Javier Ambrosio Hernández

# 24

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico y manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cómo adquiere la infección el hombre?
2. ¿Qué fase del parásito es eliminada junto con las heces del hombre?
3. El parásito utiliza una vitamina, lo que ocasiona deficiencia de la misma en el hombre ¿cuál es dicha vitamina?
4. ¿Cómo se diagnostica la infección?
5. ¿Cuál es el tratamiento más empleado contra la infección?

## Introducción

Los gusanos de *Diphyllobothrium latum* son los más largos que infectan a los seres humanos y llegan a alcanzar hasta 15 metros de longitud (<http://www.emedicine.com/ped/topic597.htm>). Se les conoce también como gusanos de peces, gusanos anchos o taenias anchas debido a lo dilatado de sus proglótidos. Los parásitos que pertenecen al género *Diphyllobothrium* deben cumplir con las características anatómicas con las que se les ha definido, como *dis*, doble, *phyllon*, hoja, y *bothros*, acanaladura o ventosa. Los parásitos adultos producen la enfermedad conocida como diphyllobothriosis o botriocefalosis en sus huéspedes definitivos, reconocida desde la época de los médicos griegos y romanos. El parásito ya era tan conocido en la antigüedad que algunas veces fue citado indirectamente en escritos médicos clásicos, entre los que destacan el papiro de Ebers, el Corpus Hippocraticum y los trabajos de Celso y Avicena (Cox, 2002), y desde entonces ya se sabía que estos gusanos pertenecían al género *Taenia*. Por sus características morfológicas, Lineo los clasificó como *Taenia lata*, aunque

también han recibido otros nombres, como *Bothriocephalus latus*, *Dibothriocephalus latus*, *Bothriocephalus taenioides* y *Dibothriocephalus minor*. Por otro lado, se les ha clasificado dentro del orden Pseudophyllidea por su importancia médica (<http://es.wikipedia.org/wiki/Cestoda>).

La diphyllobothriosis es una enfermedad parasitaria que se observa en personas que viven en regiones lacustres, así como en

huéspedes intermediarios de *D. latum*. Debido a la baja frecuencia con la que la diphyllobothriosis se presentaba en poblaciones de algunas regiones del mundo, se consideraba como enfermedad de amas de casa judías o escandinavas por la costumbre de éstas de probar platillos elaborados con pescado antes de que estuvieran cocidos por completo.

Aunque es una parasitosis de grandes poblaciones y *D. latum* sólo se relaciona con los hábitos de vida y alimenticios de los seres humanos, es un parásito conocido. Sólo en una búsqueda usando como palabra clave el nombre del parásito a través de Google (<http://www.google.com>) se encontraron hasta 1190 sitios en que se refieren exclusivamente al parásito. Una forma indirecta de encontrar referencias al parásito es el empleo de la palabra clave anemia megaloblástica o perniciosa, y una vez dentro del sitio elegido es necesario dirigirse a la sección que se refiera a los factores etiológicos de deficiencias de vitamina B<sub>12</sub>. Durante la diphyllobothriosis se producen cuadros de <sup>ave</sup> relacionados con deficiencias de vitamina B <sup>anemia gr</sup> tratamiento, aparte del antipar <sub>12</sub>. Ésta es la causa de que en el <sup>que se emplee</sup>, es necesario quienes consumen pescado crudo o poco cocido, ya que éstos son

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



asitario

restablecer los niveles de vitamina B<sub>12</sub> (<http://www.emedicine.com/ped/topic597.htm>).

## Características generales del parásito

*D. latum* no es el único del género que infecta seres humanos, ya que otras especies, como *D. pacificum*, *D. cordatum*, *D. ursi*, *D.*

*dendriticum*, *D. lanceolatum*, *D. dalliae* y *D. yonagoensis* lo hacen con menor frecuencia. Otra enfermedad, también producida por *D. latum*, sólo que rara y que se relaciona con una de sus formas intermedias de desarrollo conocida como plerocercoides, es la esparganosis. Ésta es una enfermedad relacionada con huéspedes considerados poco comunes para esta forma parasitaria y que, en el caso de los seres humanos, se presenta por ingestión accidental de copépodos, o por consumo de carne mal cocida de quienes la contienen, como anfibios, reptiles, pájaros e incluso cerdos ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)).

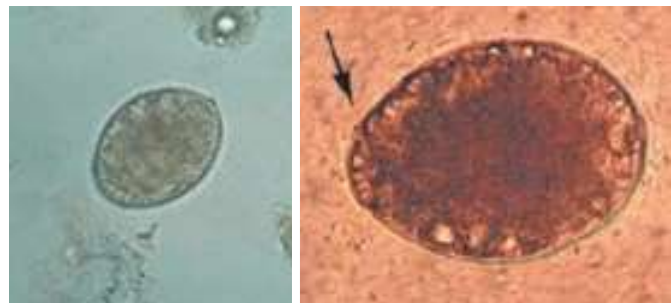
Los parásitos adultos de *D. latum* son organismos de importancia médica además de *T. solium*, *T. saginata*, *Taenia asiatica* y *H. nana*, los cuales han sido clasificados dentro del orden Cyclophyllidea (<http://es.wikipedia.org/wiki/Cestoda>). Aunque en el siglo XVIII se encontró cierta asociación entre la diphyllbothriosis y las personas cuya dieta principal era el pescado, no fue fácil definir el ciclo de vida de *D. latum* debido a que participan tres tipos de huéspedes: los copépodos o crustáceos pequeños, los peces y el hombre. Esta definición se logró casi un siglo después de 1790.

La diphyllbothriosis es una infección que puede persistir mucho tiempo en los individuos que la padecen y ello se debe a que la mayoría de las veces es asintomática. Empero, existen manifestaciones clínicas que podrían ser resultado de la infección, como distensión abdominal, calambres abdominales intermitentes, flatulencia, diarrea, vómito y pérdida de peso. Muchos de los problemas abdominales pueden comenzar 10 días después del consumo de pescado crudo o mal cocido. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> junto con anemia perniciosa es otra de las manifestaciones que suelen presentarse durante la infección. Ya se demostró que el parásito capta selectivamente la vitamina en pacientes con *D. latum*, y además quizá compita con el huésped por la captación de dicha vitamina. Cuando las infecciones son masivas, los parásitos podrían captar toda la vitamina disponible, lo que generaría los cuadros clínicos más graves de anemia megaloblástica. Al parecer hay individuos que son más susceptibles que otros a estas condiciones de uso de la vitamina B<sub>12</sub>, y pueden llegar a padecer anemia megaloblástica. Los síntomas de este padecimiento son palidez, glositis, pérdida de las papilas de la lengua. Es de llamar la atención el caso de Finlandia, pues a pesar de ser considerado como un país con alta prevalencia de *D. latum* no se encontraron casos relacionados con anemia durante un período de tres años. Existen posibilidades de obstrucción intestinal en caso de infecciones masivas. Debido al movimiento que presentan los proglótidos, éstos pueden migrar y provocar problemas de colecistitis o colangitis. Además, podría ser que la parasitosis ocasionara otro cuadro clínico relacionado con síntomas neurológicos, como entorpecimiento, pérdida del sentido de la vibración y debilidad ([http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm); [http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm); <http://www.emedicine.com/ped/topic597.htm>).

Una de las características de los parásitos adultos de *D. latum* es que llegan a alcanzar una longitud de 10 m o más y son los gusanos planos más largos que infectan a un ser humano (Wicht y col., 2007); sus proglótidos grávidos tienen la capacidad de liberar huevos periódicamente a través de los poros uterinos, sin que haya destrucción de la cadena estrobilar. La periodicidad de tal expulsión podría ocasionar que se liberen hasta un millón de huevos por día, aunque su viabilidad se pierde con rapidez en caso de desecación o putrefacción. Estos huevos, que en promedio miden 6 por 44 µm, se caracterizan por ser anchos, ovoides, operculados (fig. 24-1), contienen embriones inmaduros cuando se realiza la ovoposición y son expulsados en las heces.

Debido a las condiciones de humedad y temperatura (15 a 25°C) que el medio acuoso ofrece a los huevos, éstos sufren una transformación que les permite desarrollarse hasta coracidios, los cuales tienen, a su vez, la capacidad de nadar libremente hasta que los copépodos los ingieren. Entre éstos destacan *Diaptomus vulgaris* (el más común), *D. gracilis*, *D. gracilioides*, *D. denticornis*, *Cyclops strenuus*. Dentro de los crustáceos, en su intestino medio, los embriones que se encuentran en los coracidios abandonan su cubierta ciliada, y mediante sus tres pares de ganchos penetran hasta la cavidad hemal de los crustáceos en donde sufren una transformación hasta la forma larvaria o procercoide y alcanzan hasta 600 µm de largo. Los procercoides permanecen dentro de los copépodos hasta que éstos son ingeridos por los segundos huéspedes intermediarios, que son algunos peces de agua dulce como el salmón. Luego de haber atravesado el intestino de los peces y haber llegado a sus músculos, los procercoides se transforman en plerocercoides o esparganos. Estas larvas son brillantes, de color blanco y poseen polaridad anteroposterior y un extremo anterior invaginado, pero carecen de escólex y no están segmentadas. Puede darse el caso de que los peces que ingirieron a los copépodos infectados sean peces pequeños y que, a su vez, dentro de la cadena alimenticia también sean ingeridos por peces más grandes, como lucios, truchas y otros, como el salmón. Entonces, estos otros huéspedes intermediarios más grandes se convierten en huéspedes paraténicos en los que los plerocercoides también migran hacia sus tejidos musculares. En estos huéspedes alcanzan dimensiones que ya pueden ser visibles al ojo humano; en pescados sin cocer tienen la apariencia de una masa blanca que está adherida al tejido muscular ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)).

El desarrollo de los plerocercoides hasta parásitos adultos se logra cuando los huéspedes definitivos, como perros, gatos, puercos, lobos, zorros, osos y seres humanos ingieren los pescados infectados. Los gusanos que se forman, una vez adheridos al intestino (fig. 24-2), sobreviven dentro de estos huéspedes por mucho tiempo (Willms y Sotelo, 2001). Aunque los perros pueden infectarse con facilidad, los gusanos que se desarrollan alcanzan menor tamaño y su vida es mucho más corta que la que llegan a tener en el hombre. Por consiguiente, los huevos que se producen tienen viabilidad menor. Los parásitos adultos presentan las regiones clásicas que caracterizan a los ténidos: una porción cefálica similar a un dedo y que presenta un escólex con botrios en las superficies dorsal y ventral, un cuello no segmentado y más largo que la cabeza y un estróbilo largo en el que se distinguen



**Fig. 24-1.** Huevos de *D. latum*. Como se aprecia en la morfología de los huevos de esta ilustración, todos pueden presentar una forma oval o elipsoidal con un opérculo en uno de sus extremos (señalado por la flecha), el cual puede presentarse en forma de botón. (Tomado de [http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Diphyllbothriosis\\_il.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Diphyllbothriosis_il.htm)).

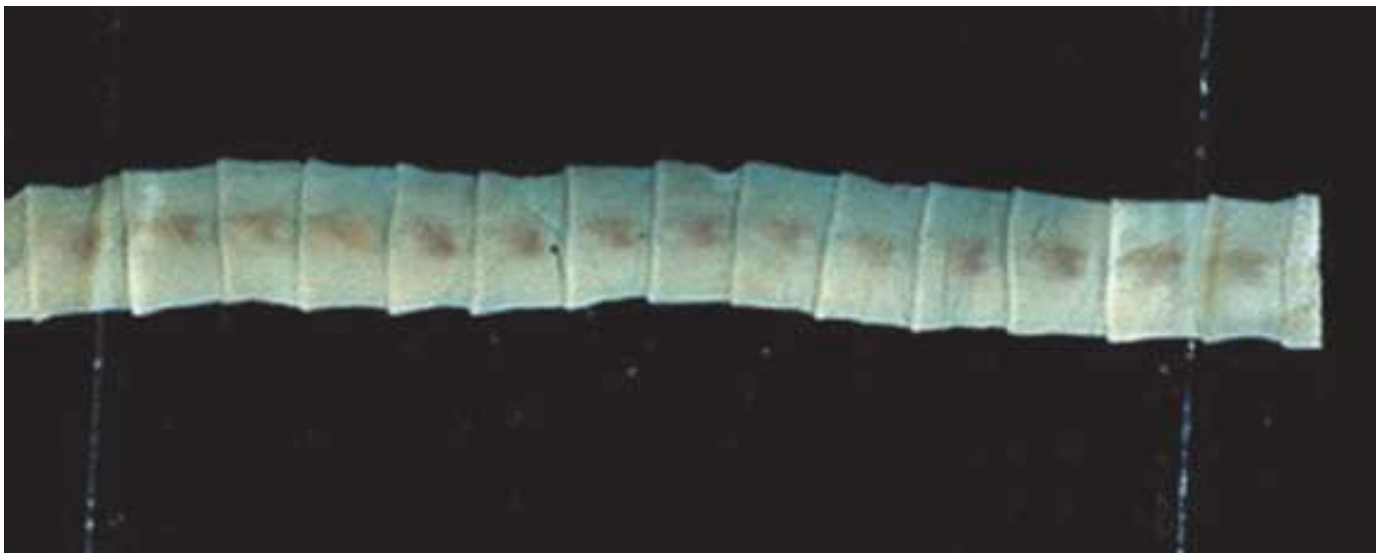
con claridad los proglótidos. Estos últimos, igual que en los ténidos, se localizan en esa porción estrobilar dependiendo de su grado de desarrollo y diferenciación; los grávidos son los últimos y en ellos se encuentran los huevos. Sin embargo, a diferencia de los cestodos ciclofilídeos, los proglótidos maduros en estos parásitos son más anchos y prácticamente están llenos de los órganos sexuales. No existe en este grupo de cestodos una clara diferencia entre proglótidos grávidos y maduros. No obstante, en el caso de los primeros, se dice que presentan como característica un útero en forma de roseta ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)). No existe, como en los ténidos, una separación del estróbilo de los proglótidos más distales, pues cuando dejan de funcionar se desintegran gradualmente. Este fenómeno en que los gusanos mudan o se deshacen de sus proglótidos gastados recibe el nombre en inglés de *anapolytic* ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)).

## Ciclo biológico y manifestaciones clínicas

Como ya se mencionó, para mantener y completar su ciclo de vida, los parásitos del género *Diphyllbothriidae* requieren forzosamente varios estadios parasitarios: huevo, coracidio, que es el estadio de vida libre de corta duración en el agua y el primer estadio larvario, un segundo estadio larvario o procercoide, un tercer estadio larvario o plerocercioide, y una taenia o parásito adulto. Uno de los sitios recomendados para consultar lo referente al ciclo de vida del parásito es el sitio de la división de enfermedades parasitarias de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Atlanta, Georgia, en Estados Unidos ([http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)). Las dos formas larvianas requieren huéspedes intermediarios, como los copépodos y los peces, en tanto que los huéspedes definitivos, como el hombre, son importantes para mantener el ciclo ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm); <http://www.emedicine.com/ped/topic597.htm>).

De acuerdo con el ciclo de vida, el hombre infectado con una taenia de *D. latum* es la causa principal de que se mantenga la infección, sobre todo porque la infección intestinal por lo general es asintomática (lo cual es de llamar la atención cuando los gusanos adultos pueden llegar a medir más de 10 m de largo) y puede pasar inadvertida hasta que se detecta accidentalmente, como en el caso de una colonoscopia (Lal y Steinhart, 2007). Si las heces de este paciente infectado alcanzan sitios de agua dulce, los huevos liberados encuentran en este ambiente las condiciones perfectas para que sus embriones maduren, eclosionen y sean liberados en forma de coracidios en un lapso de alrededor de 12 horas. Estos coracidios tienen la característica de nadar libremente, y por esa razón tienen más posibilidades de que los ingieran los copépodos, dentro de los cuales el embrión se desprende de su cubierta ciliada y penetra a la cavidad hemal. Luego de dos a tres semanas, los embriones se transforman en larva procercoide. Si en ese momento los copépodos fueran ingeridos por peces, las larvas se abrirían paso a través de los tejidos del pez y se instalarían libremente en sus fibras musculares. Después de haberse instalado, la larva procercoide se transforma en una larva plerocercioide o espargano.

El ser humano se llega a infectar de manera accidental con las dos primeras formas larvianas de *D. latum* y podría sufrir esparganosis; el hombre se infecta casi siempre con los parásitos adultos. Esta infección puede ser resultado de ingerir copépodos infectados, así como alimentos mal cocinados de anfibios, reptiles, pájaros o incluso cerdos. Como en los peces grandes, los plerocercoides migran a través de los tejidos hacia los tejidos musculares de los seres humanos, y una vez ahí inducen la formación de nódulos debido a la reacción del huésped. En estos sitios, los parásitos resultan muy peligrosos y llegan a sobrevivir muchos años. En algunas personas proliferan y suelen encontrarse grandes cantidades de ellos en los tejidos ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)). En resultados de estudios realizados durante los meses de noviembre del 2004 a agosto del 2006, en 22 casos clínicos se encontró que en varios de los casos los pacientes infectados con *D. latum*, a pesar de que eran asintomáticos, refi-



**Fig. 24-2.** Proglótidos de *D. latum*. En la porción estrobilar que se presenta aquí se muestran proglótidos de longitud variable. Estos proglótidos son anchos, a diferencia de los encontrados en otros ténidos. (Tomada de [http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTM/ImageLibrary/Diphyllbothriasis\\_il.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTM/ImageLibrary/Diphyllbothriasis_il.htm)).

rieron dolor abdominal, depresión, problemas digestivos, cólicos, diarrea, bulimia y escozor (Wicht y col., 2007).

Según la dinámica de la cadena alimenticia, los peces pequeños infectados con esparganos sirven de alimento a peces grandes comestibles, los cuales también resultan infectados con estas formas larvianas, que terminan por alojarse en sus tejidos musculares. Cuando los huéspedes definitivos consumen estos peces comestibles infectados, crudos o cocidos inadecuadamente, se infectan con plerocercoides. Ya en el interior de estos huéspedes, los plerocercoides se desarrollan hasta parásitos adultos inmaduros y luego maduran una vez fijos en el intestino delgado del huésped. El proceso de maduración se ve reflejado luego de cinco a seis semanas, tiempo en el cual el huésped empieza a arrojar huevos junto con sus heces, con lo cual se cierra el ciclo de vida de *D. latum*.

## Diagnóstico

El diagnóstico específico de la diphyllbothriosis se logra con la identificación microscópica de los huevos arrojados en las heces de los pacientes. Los huevos son tan numerosos que no se requiere aplicar técnicas de concentración, pero sí pueden concentrarse mediante sedimentación. Aunque los huevos presentan una morfología clásica, ya que son operculados y dan la impresión de presentar un tapón en uno de sus extremos, es necesario diferenciarlos de huevos de *Nanophyetus* spp. Otra forma de diagnóstico macroscópico es la observación de pequeñas cadenas de proglótidos que se encuentren en las heces ([http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm); <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap26.html>). Recientemente se ha indicado que, debido a que la clasificación taxonómica del género *Diphyllbothrium* se ha basado en los caracteres morfológicos tanto de las larvas como de los adultos inmaduros, hay necesidad de hacer una precisa diferenciación entre los parásitos adultos de *D. latum*, *D. nihonkaiense*, *D. klebanovskii* y *D. ursi*. Esto se debe a que todos estos parásitos también infectan al hombre y tienen un estróbilus muy semejante entre ellos; las tres últimas especies utilizan a los salmones del Océano Pacífico como huéspedes intermedios y presentan semejanza casi total entre los plerocercoides. Sin embargo, la identificación de los parásitos tendría que recaer en un análisis del genoma mitocondrial, el cual se propone que podría usarse como sistema de marcaje ideal no sólo para el diagnóstico, sino también para la epidemiología y los estudios filogeográficos de la diphyllbothriosis humana (Nakao y col., 2007).

## Tratamiento

Se recomienda como fármaco de elección el praziquantel (5 a 10 mg/kg en una sola dosis), así como la administración parenteral de vitamina B<sub>12</sub> para suplir la deficiencia causada por la parasitosis. Otro fármaco que se ha utilizado con éxito y efectividad es la niclosamida ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm); [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht\\_dipylidium.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/factsht_dipylidium.htm)).

## Prevención

Debido a que los hábitos alimenticios de la población humana y las heces de los seres humanos infectados son las causas de que se mantenga el ciclo de vida, se recomienda tomar en cuenta estos factores para evitar la propagación de la enfermedad. En primer

lugar, es imprescindible la cocción completa de todos los peces de agua dulce sospechosos de estar infectados o congelarlos a  $-12^{\circ}\text{C}$  por lo menos 24 horas. Las aguas negras que se vierten en los ríos o lagos se deben tratar previamente con cloro ([http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d\\_latum.htm](http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/d_latum.htm)).

Es necesario tener presente que cuando se practica la pesca en sitios potencialmente contaminados con coracidios y los pescados son llevados a otras comunidades lejanas, se deben inspeccionar para evitar que se propague la enfermedad a otras comunidades. Se recomienda que antes de la preparación de alimentos con pescado crudo o semicocido, como en el caso de platillos de poblaciones judías y sobre todo cuando se hacen preparados de lucio, se efectúe inspección microscópica de filetes delgados de pescado o de la digestión de los mismos para verificar la inexistencia de plerocercoides (<http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap26.htm1>). Se recomienda que la carne de pescado previamente haya sido congelada a  $-18^{\circ}\text{C}$  por lo menos durante 24 h, o bien que se haya cocido a  $55^{\circ}\text{C}$  durante 5 min con la idea de matar todas las larvas (Wicht y col., 2007); el consumo de sushi de salmón es un mecanismo por el cual se puede contraer la diphyllbothriosis en seres humanos (<http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap26.html>). Es evidente que si se quiere contar con pescados aptos para el consumo humano se requieren sistemas continuos y eficientes para la vigilancia y el diagnóstico de pescado congelado con objeto de evitar apariciones de la diphyllbothriosis.

## Epidemiología

Hasta la fecha no existen informes de la presencia de esta enfermedad en México, o al menos no se ha dado a conocer oficialmente que exista. Aunque se considera que la enfermedad por *D. latum* no existe en varios países, hay indicios de que es una enfermedad reemergente en Suiza y en otros países europeos subalpinos donde se consume de manera frecuente el pescado crudo o poco cocido (Wicht y col., 2007; <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap26.html>; <http://www.emedicine.com/ped/topic597.htm>); además, ya existen casos informados y confirmados en Corea, Japón y Sudamérica, específicamente en Argentina, Chile y Brasil. Recientemente, en un caso incidental se encontró en un paciente de 70 años de edad (al que se le practicó colonoscopia para evaluar la causa de su sangrado del recto y que se sospechaba de pólipos) un parásito adulto bien diferenciado de *D. latum*, el cual se trató eficientemente con una dosis única de praziquantel (Lal y Steinhart, 2007).

## Bibliografía

- Bouza-Suárez M, Hormilla-Manso G, Dumenigo-Ripoll B, et al. The first certain case of *Diphyllbothrium latum* in Cuba. *Rev Cub Med Trop*, 1990;42(1):9-12.
- Cox FE. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(4):595-612.
- Faust EC, Russell PF, Jung RC. Gusanos planos. Morfología, biología y clasificación. En: *Parasitología clínica*. México: Salvat, 1983:407.
- Lal S, Steinhart AH. *Diphyllbothrium latum*: A case of an incidental finding. *World J Gastroenterol*, 2007;13(12):1875-876.
- Nakao M, Abmed D, Yamasaki H, Ito A. Mitochondrial genomes of the human broad tapeworms *Diphyllbothrium latum* and *Diphyllbothrium nihonkaiense* (Cestoda: *Diphyllbothriidae*). *Parasitol Res*, 2007;101(1):233-36.

- Rohela M, Jamaiah I, Chan KW, et al. Diphyllbothriasis: the first case report from Malaysia. *SE Asian J Trop Med Public Health*, 2002;33(2):229-30.
- Semenas L, Kreiter A, Urbanski J. New cases of human diphyllbothriasis in Patagonia, Argentina. *Rev Saude Publica*, 2001;35(2):214-6.
- Wicht B, de Marval F, Peduzzi R. *Diphyllbothrium nihonkaiense* (Yamane et al., 1986) in Switzerland: First molecular evidence and case reports. *Parasitol Int*, 2007; doi:10.1016/j.parint.2007.02.002
- Willms K, Sotelo J. Cestodes. Principles and practice of clinical parasitology. En: Gillespie S, Pearson RD (ed.). John Wiley & Sons, 2001:613-633.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué en México no existe la diphyllbothriosis?
2. ¿Cómo se controlaría la presencia de peces infectados?
3. ¿Qué factores geográficos influyen en la existencia de esta parasitosis?

## Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

1. Al consumir peces insuficientemente cocidos infectados con larvas plerocercoides.
2. Los huevos.
3. Vitamina B<sub>12</sub>.
4. Mediante exámenes coproparasitológicos por sedimentación.
5. Administrar praziquantel.



# Fasciolosis

Irene de Haro Arteaga

# 25

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped a la infección
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la forma infectiva de *Fasciola hepatica*?
2. ¿Qué fase es la que realmente penetra el manto del caracol?
3. ¿Cuáles son las fases que se desarrollan en el he- patopáncreas del caracol?
4. ¿Cuáles son los órganos por los cuales migran las adole- scarias de *Fasciola hepatica*?
5. ¿Con qué se confunde generalmente la fase de esta- do de fasciolosis?

## Introducción

La fasciolosis es una zoonosis parasitaria producida por el trematodo *Fasciola hepatica*. Según la dinámica de transmisión, básicamente se considera una zoonoantroposis, pues es una enfermedad común en diversos animales herbívoros que puede ser adquirida por el hombre.

## Características generales del parásito

El parásito en su fase de estado se localiza en los conductos biliares; mide alrededor de 3 cm y tiene forma de hoja con un cono cefálico y “hombros” característicos del género. En su hábitat secreta en forma constante sustancias líticas y anticoagulantes, y se alimenta con profusión de restos de células y de sangre. En el ganado ovino, las parasitosis masivas pueden producir la muerte, y en general representa grandes pérdidas económicas por el decomiso de hígados parasitados y la baja producción de carne y leche.

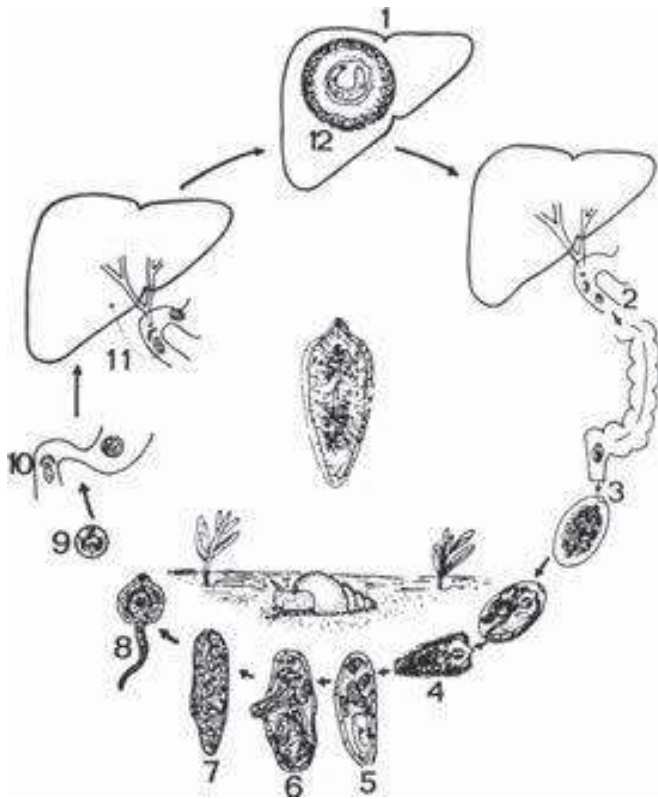
*Fasciola hepatica* es hermafrodita; en su hábitat natural puede haber copulación entre dos individuos cuando hay más de dos o autocopulación cuando sólo se trata de un parásito. Este organismo tiene fases de multiplicación en sus estadios larvarios que se denominan poliembrionía. Después de la primera fase larvaria, la

segunda origina una cantidad considerable de las siguientes fases, y así sucesivamente, por lo que el potencial biótico del parásito es enorme, sobre todo que a partir de un solo huevo se originan miles de formas infectivas que se distribuyen por medio del agua de los canales de riego hacia las praderas donde pasta el ganado. Por esta razón se hace énfasis en el grado de peligro que representa esta parasitosis para la ganadería nacional. En cuanto al ser humano, la importancia radica en que casi todos los casos de fasciolosis en México son problema de diagnóstico, con excepción de unos cuantos en que se detectó la parasitosis a tiempo.

## Ciclo biológico

Los huevos de *F. hepatica* son operculados, miden en promedio  $140 \times 75 \mu\text{m}$ . Deben caer en agua dulce donde haya caracoles pulmonados de la familia *Lymnaeidae*, de los cuales se han descrito en México *Lymnaea attenuata*, *L. obrussa*, *Fossaria humilis*, *F. (Bakereylmnaea) cubensis* y *L. bulimoides* en distintas zonas geográficas del país.

Al ser expulsados los huevos en las heces tienen desarrollo embrionario parcial en forma de mórula. En término de 15 días a 22°C (observación de laboratorio) crece una larva ciliada o miracidio con forma que recuerda el gusano adulto, pues presenta una papila cónica en la parte proximal y es más ancha y se adelgaza progresivamente hacia la región posterior; mide en promedio



**Fig. 25-1.** Ciclo biológico de *F. hepatica*. 1, Adulto en conducto biliar; 2, salida de huevos por conductos biliares; 3, eliminación de los mismos en las heces; 4, miracidio; 5, esporoquiste; 6, redia de primera generación; 7, redia de segunda generación; 8, cercaria; 9, metacercaria; 10, liberación de la adolescaria en duodeno; 11, penetración de la adolescaria de la pared abdominal e inicio de la migración; y 12, ubicación final. (Cortesía de Irene de Haro, UNAM.)

128 × 25 μm, tiene fototropismo positivo marcado y geotropismo negativo (fig. 25-1).

El esporoquiste joven o inmaduro es la fase que se encuentra en el momento en que el miracidio o larva ciliada establece una interfaz con el manto del caracol específico y se libera de su cubierta de cilios; según las observaciones de Dawes (1960), éste es el que penetra al caracol.

El esporoquiste maduro es un saco oval con extremo redondeado y otro cónico; se localiza en el manto o collar del manto del caracol. Mide en promedio 550 μm y se transforma en una larva que origina la primera generación de redias en plazo promedio de 14 días desde la penetración. Su desarrollo se conoce como poliembrionía y sucede por multiplicación activa de células que se concentran en masas germinales que dan origen, como ya se indicó, a las redias madres o de primera generación.

Las redias<sub>1</sub> miden 1 a 3 mm de largo, según sean de primera o segunda generación; también son sacciformes, con numerosas masas germinales en distintos grados de desarrollo, las cuales se transforman en redias<sub>2</sub> o de segunda generación; tienen movimiento activo y se localizan en la parte distal del caracol, en la glándula digestiva; también se pueden encontrar en la cavidad corporal. El desarrollo de las redias varía según la temperatura (entre 25 y 35 días). Después de este período, las masas germinales de las redias<sub>2</sub> se transforman en cercarias gimnocercas con una porción anterior redondeada en reposo y alargada cuando está activa; su porción posterior corresponde a la cola por medio de la

cual nada activamente. Mide 270 a 340 μm de largo por 270 μm de ancho en su porción cefálica, y la cola alcanza 700 μm.

Las cercarias liberadas de los caracoles se enquistan en cualquier superficie, aunque tienen selectividad por plantas acuáticas, en un tiempo aproximado de 20 a 30 minutos, proceso durante el cual pierden la cola, secretan polímeros de quinona que les darán protección suficiente y actuarán como curtido de la superficie. En este momento se denominan metacercarias. Como se encuentran en los tejidos de las plantas donde se enquistan, el lavado de las mismas no es suficiente para controlar la ingesta de metacercarias, que es el mecanismo por medio del cual se adquiere la fasciolosis. También se puede adquirir la parasitosis por beber agua contaminada con estas mismas formas infectivas, pues también se llegan a enquistar en la superficie del agua.

Una vez ingerida la metacercaria en el vehículo correspondiente pasa por los procesos digestivos gástricos, llega al duodeno y por medio de los jugos intestinales se liberan las adolescarias o gusanos juveniles (fig. 25-2).

Las adolescarias, de 3 a 5 mm, mediante poderosas proteasas atraviesan la pared intestinal y migran a través del peritoneo hacia la cápsula de Glisson, la cual también cruzan. Se desplazan durante dos o tres meses, y finalmente se ubican en conductos biliares donde maduran sexualmente, se efectúa la fecundación cruzada o autofecundación y se inicia la oviposición. En la figura 25-3 se muestra un adulto de *F. hepatica*.

## Mecanismos patogénicos

El grado de cambios patológicos depende del número de parásitos juveniles o adolescarias que penetran la pared del intestino, migran por el peritoneo, atraviesan la cápsula de Glisson y llegan al parénquima hepático para desplazarse por el mismo y, por último establecerse en los conductos biliares. La penetración de la pared de duodeno y yeyuno causa hemorragias focales e inflamación, aunque las lesiones no se traducen en signos y síntomas clínicos detectables. Los cambios patogénicos se observan durante la migra-



**Fig. 25-2.** Salida de una adolescaria de la cubierta quística rota mediante los jugos gástricos y duodenales. (OS: ventosa oral; CR: receptores de contacto; VS: ventosa ventral; VP: tapón ventral; B: bacteria; CY: cubierta quística.) (Cortesía de Irene de Haro, UNAM.)



**Fig. 25-3.** Fotografía en la que se muestra un adulto de *F. hepatica* con su morfología típica en forma de hoja. En la porción anterior se observa el cono cefálico en cuya porción distal se encuentra la ventosa oral. (Cortesía de Irene de Haro, UNAM.)

ción de las adolescarias a través del parénquima durante cuatro a seis semanas antes de localizarse en los canalículos; durante este periodo los parásitos digieren los tejidos hepáticos mediante potentes proteasas, con lo que causan destrucción extensa. En este lapso migratorio pueden atravesar grandes vasos y producir un hemoperitoneo, que puede ser letal si no se piensa que podría tratarse de un parásito que entra y sale por el parénquima hepático lisando los tejidos que lo circundan. Junto con los focos hemorrágicos empiezan los fenómenos inmunológicos e inflamatorios del huésped.

En algunos casos las fasciolas adolescentes quedan atrapadas, y al morir dejan cavidades llenas de tejido necrótico. Aquí se pueden encontrar las espinas que quedan como signo característico de su presencia. Cuando los gusanos tienen éxito en su migración parenquimatosa y se sitúan por último en los conductos biliares provocan estasis biliar, inflamación de los canalículos, y fibrosis y engrosamiento de los mismos, así como litiasis *in situ*.

Las localizaciones ectópicas se presentan durante la fase migratoria, de las cuales existen numerosos registros en el mundo; en

algunos casos, en la necropsia se hallan nódulos en la subserosa del estómago. Chen y Mott (1990) señalaron el hallazgo de un adulto en el páncreas de una mujer thai. En América, los focos ectópicos que con más frecuencia se encuentran son los cutáneos, como lo demostraron algunos autores, entre ellos Millán Marcelo y colaboradores (1985). Otras lesiones ectópicas dadas a conocer en el mundo se localizan en pared abdominal, bazo, tejido celular subcutáneo, grandes vasos, pulmones y cavidad pleural, cerebro, órbita, músculo esquelético, apéndice y epidídimo.

## Manifestaciones clínicas

El período de incubación después de la ingestión de las metacercarias infectivas varía considerablemente en función del inóculo. En Francia, donde se hicieron estudios más formales, sobre todo en un brote epidémico que afectó a 79 personas, en 69 de las cuales se comprobó la ingesta de berros, el período de incubación promedio fue de 15 días. Los datos clínicos iniciales fueron fiebre, diaforesis, dolor abdominal difuso y urticaria. En otra epidemia que afectó a 44 personas en Inglaterra, los primeros datos clínicos aparecieron entre dos y tres meses después de la ingesta de berros.

El período previo de permeabilidad entre la ingestión de la forma infectiva y la presencia de huevos en heces también varía según el huésped, y depende del número de adultos parásitos. El tiempo más largo registrado en animales de experimentación, de acuerdo con las publicaciones especializadas, es de 35 a 42 días en el ratón, que puede llegar hasta 55 días en el cobayo, en ambos casos con infecciones de 200 y menos metacercarias, en tanto que en inóculos de 2000, los huevos aparecen entre 91 y 105 días después de la infección. En el hombre se tienen registros de tres a cuatro meses para que los gusanos alcancen la madurez sexual.

Los períodos de la infección se pueden clasificar en tres: *a*) aguda o invasiva, *b*) latente y *c*) obstructiva. A veces la primera es grave. Según los registros del Instituto Nacional de Pediatría hubo un caso fatal con hemoperitoneo, causado por la migración de las adolescarias por el parénquima hepático.

La fase aguda o invasiva es el período durante el cual las adolescarias migran desde la pared intestinal y el peritoneo, atraviesan la cápsula de Glisson y siguen desplazándose por el parénquima hepático. Los síntomas de esta fase se deben sobre todo a la destrucción mecánica del tejido hepático y del peritoneo, por lo que hay reacciones alérgicas y tóxicas durante dos a cuatro meses. No obstante, en áreas endémicas en las cuales la parasitación es repetitiva, las lesiones desencadenan una enfermedad crónica. Las manifestaciones son fiebre, dolor abdominal, alteraciones gastrointestinales, como pérdida del apetito, flatulencia, diarrea y urticaria.

La fase latente puede durar meses o años, y se define como el período entre la entrada de los parásitos a los conductos biliares y el inicio de la ovipostura. Hay gran proporción de casos asintomáticos. Ocurre eosinofilia desde 10 hasta 90% no explicada, así como ciertas manifestaciones gastrointestinales no definidas, aunque hay molestia abdominal difusa en forma de cinturón.

Las manifestaciones en la fase de estado u obstructiva son cólicos biliares, dolor en epigastrio, intolerancia a los alimentos grasos, náusea, prurito generalizado, dolor abdominal en cuadrante superior derecho con irradiación hacia el hombro del mismo lado. Todos estos datos son indistinguibles de colangitis, colecistitis y colelitiasis de origen diferente a la parasitación. En infecciones de larga duración hay hepatomegalia dolorosa (figs. 25-4 y 25-5).

Durante la exploración quirúrgica se observa el colédoco distendido y engrosado, donde la obstrucción es más frecuente. La vesícula está edematosa, engrosada y de mayor tamaño; podría





**Fig. 25-4.** Microfotografía en la que se muestra un corte con una fasciola en conducto biliar. Nótese el engrosamiento de la pared del mismo. (Cortesía de Irene de Haro, UNAM.)

haber adhesión fibrosa de la misma a órganos adyacentes. Son frecuentes la litiasis, tanto coledociana como vesicular, y el contenido de la vesícula, aparte de la litiasis, es sangre mezclada con bilis (hemobilia), coágulos y restos fibrinosos.

La fasciolosis ectópica se considera en general como una complicación de la fase migratoria. Podría haber invasión gástrica y también invasión del páncreas. El peritoneo podría ser afectado y simular un linfoma. Estos problemas se resuelven por cirugía. Ya se mencionó que los casos ectópicos más frecuentes en Latinoamérica son los cutáneos.

En las publicaciones especializadas se dan a conocer algunos casos de fasciolosis hepatobiliar masiva en los cuales el antecedente

de ingesta de berros (*Nasturtium officinalis*) es positivo. En este padecimiento se presentan ictericia, dolor abdominal y dilatación coledociana; por infortunio, el diagnóstico se hace en el transcurso de una intervención quirúrgica en la que se hallan los parásitos.

## Respuesta del huésped a la Infección

La fasciolosis experimental ha aportado bastante información respecto de la respuesta del parásito. Tliba y colaboradores (2002) sugieren que la presencia de células asesinas (NK) en el transcurso de la infección en ratas con metacercarias podría ser un mecanismo para la producción temprana de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), aunque no encontraron evidencia de que las mencionadas células intervieran en los fenómenos iniciales relacionados con la formación de granulomas. Cervi y colaboradores sugieren que la supresión de la respuesta mediada por interleucinas 4 y 10 en el bazo y la menor producción de óxido nítrico en el peritoneo pueden ser mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria durante las fases de migración hepática del parásito.

## Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico se establece con base en la identificación de los huevos del parásito en exámenes coproparasitológicos. Se recomienda el de sedimentación simple en copas, en el que se utilizan cantidades grandes de materia fecal y la búsqueda de los huevos típicos se efectúa con el objetivo panorámico (4 $\times$ ) del microscopio. Una técnica que ha caído en desuso en los últimos años es el Enterotest, que permite obtener contenido duodenal para examinarlo de modo directo en búsqueda de huevos. En general, se puede utilizar cualquier examen coproparasitológico



**Fig. 25-5.** Microfotografía de hígado de bovino en donde se observan los conductos biliares engrosados, lo cual se puede apreciar macroscópicamente. (Cortesía de Irene de Haro, UNAM.)

de sedimentación; los de flotación no se recomiendan por el tamaño y el peso de los huevos del parásito.

Es necesario aclarar que puede existir seudoparasitismo cuando se ingieren extractos de hígado o hígado de animales parasitados, en los cuales puede haber eliminación de huevos de *F. hepatica*, pero no parasitación.

El diagnóstico inmunológico se hace mediante intradermorreacción, para la cual se utiliza antígeno crudo de parásitos adultos, o bien fracciones purificadas. Esta técnica cayó en desuso, pues las pruebas serológicas que no sólo detectan anticuerpos, sino también antígenos, son las que se utilizan en la actualidad. Entre ellas se encuentran: fijación de complemento (FC), inmunofluorescencia (IF), contraímmunoelectroforesis (CIEF), microhemaglutinación indirecta, antígenos circulantes, coproantígenos, complejos inmunitarios circulantes y ELISA.

El diagnóstico patológico se establece por biopsia, que en ocasiones puede revelar granulomas con huevos, secciones del parásito o las espinas del tegumento del mismo. El diagnóstico clínico se efectúa por la sospecha previa de parasitación y por el interrogatorio. Es necesario considerar los aspectos epidemiológicos para pensar en la fasciolosis. Cualquier problema de vías biliares en individuos que acostumbren comer ensaladas de berros u otras plantas acuáticas debe ser considerado como una fasciolosis hasta no demostrar lo contrario.

## tratamiento

La emetina es el alcaloide obtenido de la ipecacuana, pero tiene cierta toxicidad; no así la dehidroemetina, con la cual se tiene una amplia experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría para el tratamiento contra la fasciolosis infantil. Sus efectos secundarios son nulos, siempre y cuando se administre en dosis de 1 mg/kg/día por 10 días, sin exceder de 60 mg diarios.

El hexacloro-paraxilol es un fármaco que se utiliza en Rusia y China contra algunas otras trematodosis orientales. La dosis utilizada es de 50 a 80 mg/kg por siete días consecutivos, dividida en tres tomas. Se han registrado efectos terapéuticos buenos y los adversos son molestias gastrointestinales.

El bitionol es un fenol halogenado con efectos más o menos satisfactorios sobre *F. hepatica*. Se utiliza en dosis de 50 mg/kg/día alternada por 10 días, o 40 mg/kg/día alternada por 15 días. Este fármaco se utiliza en casos de resistencia a la dehidroemetina. Los efectos secundarios que se presentan son hiporexia, náusea, vómito y dolor abdominal.

El albendazol es un bencimidazol de amplio espectro. Se ha ensayado ampliamente en el ganado, pero no existen registros de su uso en la parasitosis del hombre. Se utiliza en diversas helmintiasis y trematodosis, pero sería necesario comprobar su eficacia en pacientes humanos.

El praziquantel es una isoquinolinpiracina con acción contra *F. hepatica* en humanos, pero con dudosos resultados. Lo más probable es que no sea efectivo, pues en la mayoría de los enfermos en quienes se utilizó como medicamento alternativo no se tuvieron resultados satisfactorios. Algunos autores recomiendan su uso, y otros francamente lo rechazan, por lo que se necesitan más estudios para desecharlo o aceptarlo.

## prevención

Las medidas para evitar la fasciolosis en el hombre son no ingerir plantas acuáticas, como berros o algunas otras que por lo general

ingieren los campesinos; controlar las praderas en época de lluvias con molusquicidas, por ejemplo, solución de sulfato de cobre, que puede disminuir en gran medida la infección de los caracoles, y la eliminación de cientos de miles de metacercarias que se enquistan en la superficie del agua o en las plantas de las riberas de los charcos de agua.

El tratamiento del ganado es una de las medidas más adecuadas para evitar esta zoonosis peligrosa para el ser humano, pues suele representar un problema de diagnóstico, al mismo tiempo que este tratamiento quimioterápico sirve para evitar las grandes pérdidas económicas como consecuencia de la parasitación.

## epidemiología

Aunque *Fasciola hepatica* es un parásito común de ruminantes y la causa de enormes pérdidas en la ganadería nacional e internacional, la fasciolosis no se considera importante en el hombre, a pesar de que un buen número de casos representa un problema de diagnóstico. Se tienen registros de enfermos en numerosos países y se han presentado pequeñas epidemias. Se debe considerar que el médico no piensa en esta parasitosis cuando existe un problema de vías biliares; en algunos enfermos, la presencia de *F. hepatica* en vesícula o en colédoco es un hallazgo fortuito durante una intervención quirúrgica.

Otro hecho interesante en los hallazgos de casos clínicos de fasciolosis humana es la infantil. Balci publicó en 1975 el caso de un niño de cinco años, y Bannerman y Manzur, en 1986, otro de una niña de seis años de edad.

Se puede afirmar que la fasciolosis humana se diagnostica sólo en aquellos casos en que se piensa en la parasitosis y se efectúa una buena historia epidemiológica. Por cierto, en los países en donde hay mayor número de casos registrados, como Cuba y Perú en América, y Francia, Portugal, España y Rusia en Europa, existen grupos de investigación dedicados al diagnóstico y estudios de campo, básicos y clínicos, que contribuyen a difundir la problemática de esta zoonosis que, como ya se señaló, es un problema de diagnóstico para el clínico y puede llegar a causar la muerte.

Otra situación es la relacionada con la casuística en México, la cual, como en otras partes del mundo, no es la adecuada. Pero aún más, existe un subregistro de casos, pues con relativa frecuencia se encuentran de modo fortuito durante las operaciones problemas coledocianos por la presencia del parásito en el conducto. Información patológica de la presencia del parásito, como restos de espinas refringentes de fasciolas destruidas y huevos, es por demás importante, puesto que puede orientar hacia lo que ya se señaló: esta parasitosis puede tener mayor importancia de la que se le ha dado hasta la fecha. Los últimos dos casos diagnosticados fueron de trastornos hepatobiliares masivos en dos individuos cirróticos por alcohol con antecedente de ingesta frecuente de berros.

## Bibliografía

- Balci S. Human fascioliasis. Gall bladder invasion by flukes in a five-year-old boy. Clin Pediatrics, 1975;14:1068-9.
- Bannerman C, Manzur AY. Fluctuating jaundice and intestinal bleeding in a 6-year-old girl with fascioliasis. Lancet, 1986;1:1270-1.
- Cervi L, Cejas H, Masih DT. Cytokines involved in the immunosuppressor period in experimental fasciolosis in rats. Int J Parasitol, 2001;31(13):1467-73.



- Chen MG, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Fasciola hepatica* infection: a review of recent literature. *Tropical Dis Bull*, 1990;87(4):1-38.
- Dawes B. The penetration of *Fasciola hepatica* into *Limnaea truncatula*, and of *F. gigantica* into *L. auricularia*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1960;54:9-10.
- De Haro Arteaga I. Estudio integral de fasciolosis en Tulancingo, Hidalgo. México, UNAM, Facultad de Medicina, Div Est Posgrado, 1981:155.
- Escudero-Corona JL, Flores-Crespo R. Hospederos intermediarios. En: Flores-Crespo R, Quiroz-Romero H, Ibarra-Velarde F (ed): Fasciolosis. Número conmemorativo del descubrimiento del ciclo de *Fasciola hepatica* (Thomas y Leuckart, 1883), 1986:55-90.
- Millán-Marcelo J, Martínez-Rodríguez R, Lazo-Lopetegui O y colaboradores. Síndrome similar a *Larva migrans* visceral en el curso de la fascioliasis hepática. *Rev Cub Med Trop*, 1985;37:26-9.
- Tliba O, Chauvin A, Le-Vern Y, et al. Evaluation of the hepatic NK cell response during the early phase of *Fasciola hepatica* infection in rats. *Vet Res*, 2002;33(3):327-32.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué las adolecencias migran hacia el parénquima hepático?
2. ¿Qué consecuencias patógenas tiene la presencia de proteasas en la fasciolosis?
3. ¿Cuál es el papel específico que desempeñan los caracoles en la poliembrionía?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Metacercaria.
2. Miracidio.
3. Esporoquiste, redias y cercaria.
4. Atraviesan la pared intestinal, peritoneo, luego cápsula de Glisson y llegan a los conductos biliares.
5. Colangitis, colecistitis y colelitiasis.

# Paragonimosis

# 26

Adela Luisa Ruiz Hernández

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
  - Localizaciones extrapulmonares de *paragonimus*
- Respuesta inmune
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Profilaxis
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es el mecanismo de transmisión en la paragonimosis?
2. ¿Cuál es la distribución geográfica de la paragonimosis?
3. ¿Cuáles son las características morfológicas del adulto y del huevo de *Paragonimus mexicanus*?
4. ¿Quiénes son los huéspedes definitivos de las diversas especies de *Paragonimus*?
5. ¿Cuál es el órgano que se afecta con mayor frecuencia en la paragonimosis y cuáles son las manifestaciones clínicas que se presentan?
6. ¿Qué recursos se emplean para establecer el diagnóstico?
7. ¿Cuál es el tratamiento que se administra en la paragonimosis?

## Introducción

La paragonimosis es una enfermedad parasitaria que afecta principalmente el parénquima pulmonar de diversos animales y el hombre. Esta zoonosis también se conoce como distomatosis pulmonar, duela pulmonar, hemoptisis parasitaria o hemoptisis endémica. El agente etiológico es un trematodo del género *Paragonimus* y el padecimiento se manifiesta por la presencia de masas quísticas y fibrosas que rodean al parásito, donde la sintomatología pulmonar que se desencadena es de grado variable. Las localizaciones extrapulmonares no son raras e incluyen la parasitación del sistema nervioso central (SNC) y del hígado, entre muchas otras. Además del hombre, los animales que actúan como huéspedes definitivos son felinos, como gato, gato montés, tigre, leopardo y pantera. También se han aislado parásitos de zorros, lobos, perros, cerdos, castores y mangostas, entre otros.

La paragonimosis tiene amplia distribución geográfica en África, Asia y América. En África se han presentado casos en Trípoli, Nigeria, Congo y Camerún. En América se encuentra en Canadá, Estados Unidos, México, Cuba, Venezuela, Perú, Costa Rica, Guatemala, Colombia, Brasil y Ecuador; este último país en el que en un lapso de 38 años se notificaron 511 casos, y de 1972 a 1976 se diagnosticaron 316. Las áreas endémicas más importan-

tes se localizan en Asia oriental y sudoriental: China, Filipinas, República de Corea, República Democrática Popular de Laos, Malasia, Vietnam, Tailandia, Taiwán y Japón, entre otros. Autoridades de salud en Japón han determinado que la paragonimosis es una enfermedad que ha vuelto a surgir.

Desde que Toussaint (1895) informó en México el primer caso humano, a la fecha se han detectado un promedio de 30 casos. En el país se han diagnosticado pacientes provenientes de Yucatán, Michoacán, Colima, Veracruz, Tabasco, Chiapas, Nayarit, Hidalgo, Puebla, Estado de México y San Luis Potosí. Sólo en este último se han diagnosticado 20 casos. Asimismo, en el estado de Nayarit se identificaron dos nuevos huéspedes intermediarios de *Paragonimus mexicanus*, dos especies de cangrejos: *Pseudothelphusa nayaritae* y *P. terrestres*.

En publicaciones especializadas se han dado a conocer más de 50 especies de este género (Blair, 1999), pero se ha notificado que sólo nueve de ellas parasitan al hombre (cuadro 26-1).

Diesing (1850) descubrió la primera especie del género al examinar los pulmones de una nutria gigante del Mato Grosso, en Brasil, y la denominó *Distoma rude*. Posteriormente, Kerbert (1878) describió otra especie aislada de los pulmones de un tigre de Bengala muerto en el zoológico de Ámsterdam, Holanda, y a

esta especie la llamó *Distoma westermanni*. En 1899, Braun creó el género *Paragonimus* e incluyó al trematodo que anteriormente había identificado Kerbert, para denominarlo *Paragonimus westermanni*.

En este capítulo se hace referencia a *P. mexicanus*, las especies *P. peruvianus* y *P. ecuadoriensis*, consideradas por algunos autores como sinónimo de la primera; sin embargo, mediante estudios actuales moleculares se pretende clarificar la identidad de *P. mexicanus* con respecto a las otras. Hasta ahora, *P. mexicanus* es la única especie de este trematodo que se ha encontrado en México.

Después del informe de Toussaint (1895), Lara (1913) refirió la presencia de un síndrome respiratorio manifestado en inmigrantes coreanos residentes en el estado de Yucatán, cuadro denominado “hemoptisis endémica de los países tropicales”. Mazzotti (1963), en el estado de Colima, descubrió a *Paragonimus mexicanus* en los pulmones de un tlacuache (*Didelphys marsupialis*), y en 1968 estos ejemplares fueron enviados al Dr. Miyazaki, en Japón, para su identificación.

### Características generales del parásito: fuente de infección y mecanismo de transmisión

La fuente de infección para el hombre y otros huéspedes definitivos la constituyen los cangrejos, y en algunas regiones diferentes a México los langostinos y acociles dulceacuícolas que contienen las larvas infectantes (metacercarias). La transmisión en el hombre se produce cuando se consume carne cruda, marinada o parcialmente cocida. La costumbre en algunos países asiáticos de conservar crustáceos en vino, salmuera o vinagre representa un

riesgo de infección, ya que el preparado no destruye las metacercarias. En Japón se ha observado que aun consumiendo crustáceos con buena cocción se presenta la enfermedad; la explicación es que la fuente de infección se atribuye a las manos que manejan la carne cruda de cangrejo o al empleo de utensilios de cocina que quedan contaminados con las larvas.

### Morfología del parásito y ciclo biológico

En su forma adulta *P. mexicanus* presenta cuerpo oval con extremos redondeados (fig. 26-1). Mide entre 8 y 16 mm de longitud y 3 a 8 mm de ancho; el grosor en promedio es de 3 mm, cubierto por un tegumento grueso provisto de espinas escamosas de borde liso o dentado. Cuando se observa vivo muestra color marrón rojizo o pardo (fig. 26-2). Los adultos por lo general se encuentran agrupados en pares encapsulados en el parénquima pulmonar de sus huéspedes definitivos. La forma adulta presenta dos ventosas, una bucal y otra ventral denominada acetábulo y cuya ubicación es ligeramente precuatorial. Son parásitos hermafroditas y dentro de sus estructuras destaca una faringe musculosa y un esófago pequeño que se bifurca para formar dos ciegos que se extienden hasta el extremo posterior, describiendo en su trayecto dos o tres asas características.

El aparato reproductor masculino está constituido por un par de testículos ramificados que se localizan en el tercio posterior del cuerpo; muestran una pequeña vesícula seminal, carecen de cirro y el poro genital es de localización posacetabular. El aparato reproductor femenino presenta un solo ovario ramificado que se sitúa hacia el lado derecho del cuerpo y del acetábulo. La masa principal del útero se localiza en el lado opuesto del ovario. Las

Cuadro 26-1. Especies del género *Paragonimus* identificadas en el humano y en otros huéspedes

Especies	Distribución geográfica	Otros huéspedes
<i>P. africanus</i>	Camerún, Guinea ecuatorial y Nigeria	Monos
<i>P. heterotremus</i>	China, República de Laos y Tailandia	Gatos y roedores
<i>P. kellicotti</i>	Estados Unidos	Cánidos, félidos, cerdos y cabras
<i>P. mexicanus</i>	México, Centroamérica, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela	Marsupiales, monos y carnívoros silvestres
<i>P. miyazakii</i>	Japón	Carnívoros silvestres y cerdos
<i>P. ohirai</i>	Japón	Carnívoros silvestres y cerdos
<i>P. skrjabini</i>	China	Carnívoros silvestres y monos
<i>P. uterobilateralis</i>	Camerún, Gabón, Guinea, Liberia y Nigeria	Carnívoros silvestres, monos y perros
<i>P. westermanni</i>	China, Rusia, Filipinas, Gabón, India, Indonesia, Japón, Nepal, Papúa Nueva Guinea, Corea, República de Laos, Samoa, Taiwán, Vietnam, Malasia y Tailandia	Monos macacos, carnívoros silvestres y domésticos, cerdos, roedores, aves galliformes y anseriformes

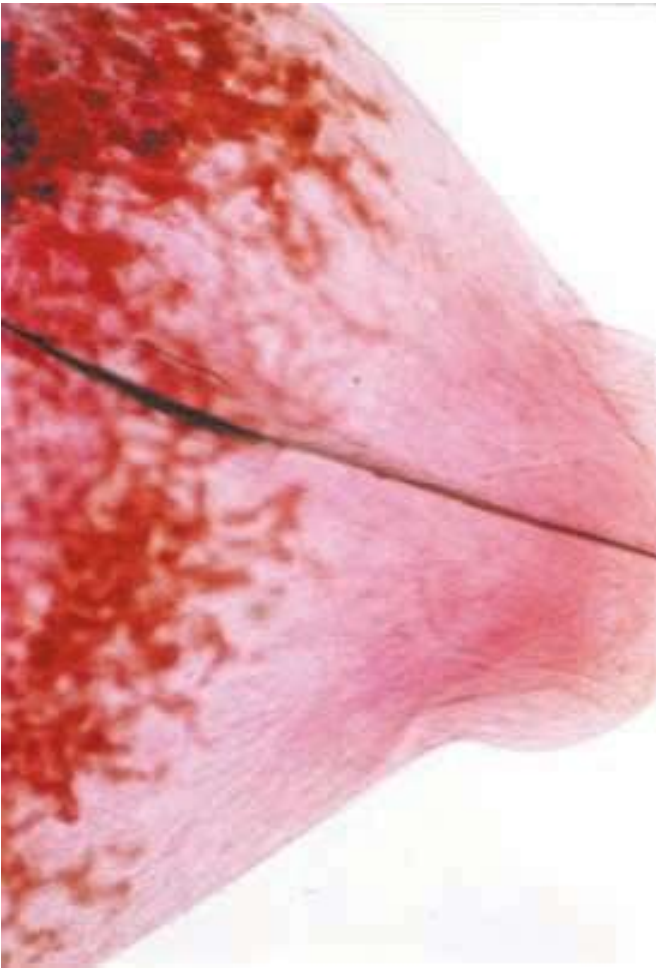


Fig. 26-1. Parte anterior del adulto de *P. mexicanus*.

glándulas vitelógenas se extienden hasta el extremo posterior y están formadas por numerosos folículos tubulares. Posee una vesícula excretora ubicada en la parte media que se extiende hasta la parte posterior y termina en el poro excretor.

Los huevos tienen una cubierta amarillenta, son ovoides con un opérculo muy visible y relativamente aplanado; además, se muestran algo engrosados en el extremo del opérculo. Su color es castaño dorado y miden de 80 a 100  $\mu\text{m}$  de largo y entre 35 y 60  $\mu\text{m}$  de ancho (fig. 26-2). El parásito pone alrededor de 1000 a 2000 huevos diariamente. Los adultos eliminan huevos que cruzan la cápsula y pasan a los bronquiolos para ser expulsados con el esputo o ser deglutidos y arrastrados con las heces. Si el parásito se encuentra en otros tejidos, los huevos sólo saldrán de esa cápsula luego de que se forme un absceso y éste se abra (fig. 26-3).

Fuera del huésped, los huevos deben caer en el agua y permanecer en ella alrededor de 10 días para convertirse en embrión y abrir para liberar al miracidio, larva ciliada que nadará activamente hasta encontrar a su primer huésped intermediario, un caracol (*Aroapyrgus alleei*) de agua dulce, en término no mayor a 24 h; de lo contrario, el miracidio muere al agotarse su energía. Dentro del molusco, el miracidio se transforma en un esporoquiste, estructura semejante a un saco en cuyo interior se desarrolla la primera generación de redias y dentro de ellas se forma una segunda generación, donde a su vez se constituirán en su interior nuevas formas juveniles denominadas cercarias. Éstas son microcercarias, ya que



Fig. 26-2. Adulto y huevo de *Paragonimus mexicanus* (adulto, 4 $\times$ ; huevo, 10 $\times$ ).

miden 200  $\mu\text{m}$ , tienen una cola corta y un pequeño estilete en la ventosa oral (fig. 26-3); la multiplicación de estadios juveniles en el caracol incrementa enormemente el número de parásitos producidos por cada huevo y, por lo tanto, su potencial biótico. Estas formas abandonan el caracol y se desplazan con movimientos lentos en el medio acuático hasta encontrar al segundo huésped intermediario, un crustáceo (cangrejo) al que ingresan activamente o al ser aspirados, o cuando el crustáceo come caracoles infectados. El género de este segundo huésped es *Pseudohelphusa*; una vez que la cercaria llega a los músculos o agallas de este huésped se transforma en una metacercaria que queda libre y sin cubierta “desnuda”, la cual se enquistada en la glándula digestiva o en las masas musculares de las patas y el resto del cuerpo. La metacercaria mide 1.3 mm, y deben transcurrir entre seis y ocho semanas para que se desarrollen sus estructuras internas.

Cuando el hombre ingiere el crustáceo con la metacercaria, las enzimas digestivas, la temperatura y el pH favorecen el desenquistamiento de la forma juvenil, perfora la pared del duodeno e inicia un recorrido hasta alcanzar la cavidad peritoneal, lo que consigue en un lapso de tres a seis horas. Durante varios días permanece en esta zona, desplazándose por ella mientras se transforma en gusano joven para luego continuar su trayecto hacia el diafragma. Cruza este músculo y dos semanas después llega a la cavidad pleural y el parénquima. Se ha observado que en este sitio se agrupan las parejas y así inician la formación del quiste a expensas de tejido conectivo, muy cerca de los bronquiolos y conectándose hacia vías aéreas. Por lo general, el parásito adquiere la forma adulta en ocho a 10 semanas posteriores a la infección; se supone que *Paragonimus* adulto morfológicamente es hermafrodita, pero de manera funcional son parásitos de actividad unisexual y no se autofertilizan (situación diferente a lo que presentan las formas triploides de *P. westermani*). Los ejemplares juveniles que no encuentran pareja tienden a la migración pleural o parenquimatosa, lo que se traducirá en mayor daño. Iniciada la producción de huevos, éstos podrán salir del huésped humano con la expectoración o con las heces. En el hombre, los parásitos adultos pueden vivir hasta seis años.

## Mecanismos patogénicos

Las lesiones son diversas y dependen de varios aspectos, como número de parásitos, migración hacia los pulmones, cuando buscan una pareja en la cavidad pleural, mientras permanecen en los quistes pulmonares y cuando tienen localizaciones ectópicas



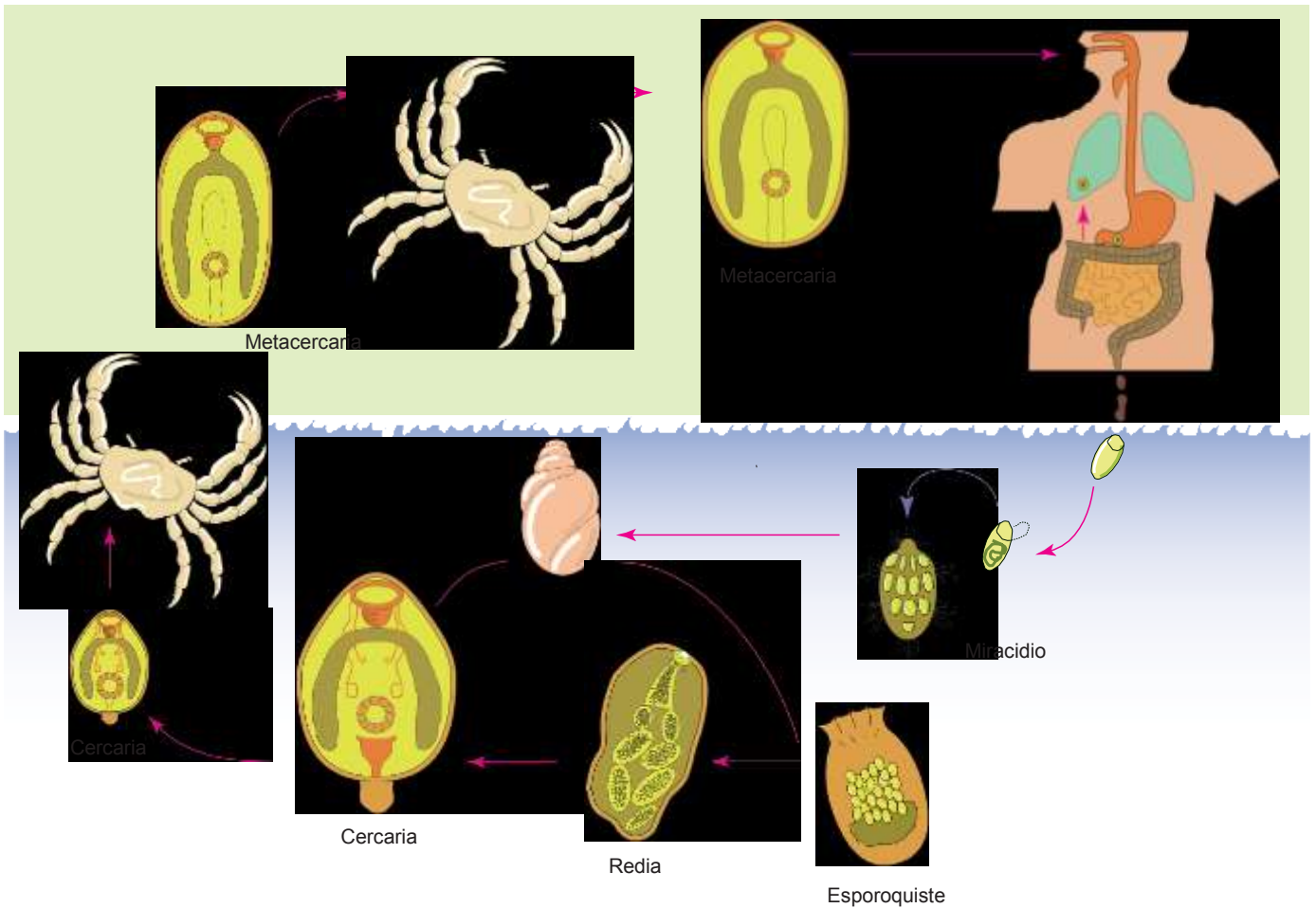


Fig. 26-3. Ciclo biológico de *Paragonimus mexicanus*.

importantes. En infecciones leves, el daño es localizado, pero en infecciones masivas hay compromiso de otros órganos. Durante la migración en el huésped, el trematodo estimula la proliferación de tejido conectivo que finalmente culminará envolviéndolo en una cápsula de color pardusco o azulado. Estas cápsulas a menudo tienden a ulcerarse, y si la respuesta inmune del huésped es adecuada suelen curar lentamente; por lo contrario, una respuesta tisular no favorable hará factible la parasitación, lo que desencadena la formación de microabscesos, acompañados de pequeñas hemorragias y el desarrollo de una reacción granulomatosa que corresponde al inicio de la formación de la cápsula fibrosa. La reacción se lleva a cabo debido a la presencia del adulto, de los huevos atrapados en el pulmón y de los metabolitos excretados. La adventicia fibrosa y la quística que rodea a los adultos puede alcanzar un diámetro hasta de 3 cm, en la que se aprecia abundante infiltrado leucocitario, sobre todo de eosinófilos.

Es posible ver las cápsulas quísticas en la superficie del pulmón, en la cara posterior y en la zona perihiliar. Las cápsulas formadas contienen un líquido sanguinolento, exudado purulento y cristales de Charcot-Leyden. Esta patología puede formar adherencias pleurales, y la pleura puede mostrar mayor grosor y presentar un derrame; además de estas lesiones se aprecia daño en el árbol bronquial y en los linfáticos torácicos. Es característica la presencia de pequeños vasos sanguíneos dentro de la matriz capsular y de las salidas bronquiolares o bronquiales. Junto con

el líquido purulento y hemático suele formarse la acumulación de material herrumbroso constituido por masas de huevos.

En la paragonimosis también llegan a presentarse focos de atelectasia; la mucosa bronquial muestra congestión y edema con abundante descamación epitelial. La luz de bronquios y bronquiólos se obstruye por la presencia de exudados o se reduce su diámetro por el edema.

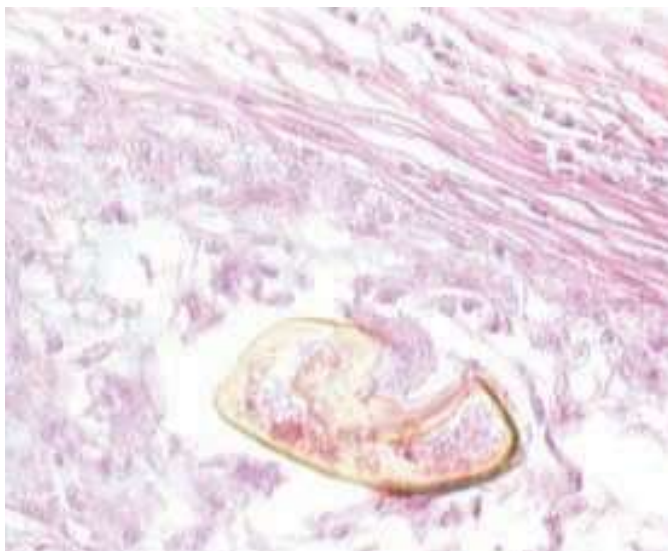
Además de la principal localización en el pulmón, los quistes que contienen al trematodo se pueden encontrar en hígado, ganglios linfáticos, pared intestinal, músculos, mesenterio, testículos, peritoneo, cerebro y médula espinal, entre otros (fig. 26-4).

Los quistes, cualquiera que sea su ubicación, albergan parásitos vivos o muertos. Si el parásito muere o abandona el quiste, éste se contrae poco a poco al ser absorbido su contenido y da lugar a la formación de un nódulo de tejido fibroso; los huevos pueden calcificarse parcialmente. La muerte del parásito produce una reacción tisular de larga evolución.

### Manifestaciones clínicas

En la forma clásica de la paragonimosis pulmonar, el periodo de incubación puede ser de uno a dos meses. El inicio del cuadro es insidioso y con una leve tendencia a la cronicidad. Las primeras manifestaciones corresponden a un síndrome febril o a un cuadro de dolor abdominal transitorio en epigastrio debido a la trayec-





**Fig. 26-4.** Reacción inflamatoria en tejido fibroso como respuesta a la infección por *P. mexicanus*.

toria de migración reptante que ejerce el parásito en dirección al pulmón. Al llegar a su hábitat, la sintomatología fundamental será ocasionada por el desarrollo de las cápsulas fibrosas; otros elementos importantes en la presentación y evolución del cuadro clínico son el número de parásitos y las características propias del huésped, como la edad del individuo y su estado nutricional.

Las manifestaciones son comunes a la invasión pulmonar, con diversos grados de fibrosis (difusa, localizada o generalizada), los cuales pueden corroborarse mediante estudios de imagenología que detallan los infiltrados difusos o segmentarios, la presencia de nódulos, cavidades o quistes anulares. Toda esta patología tal vez se acompañe o no de derrame pleural. Los bronquios pueden estar dilatados con la persistencia de un cuadro neumónico, con formación de abscesos. Cuando las cápsulas quísticas se rompen se producirá o exacerbará la tos dando lugar a incremento en la producción de esputo. La tos se vuelve constante, agregándose hemoptisis como consecuencia de la intensidad de la tos paroxística. En forma paulatina se incorpora dolor torácico, produciendo en el paciente la sensación de opresión a causa de la pleuritis. En ocasiones puede haber un cuadro respiratorio grave, con grandes accesos de tos y hemoptisis grave; si el padecimiento es de larga evolución se puede generar una fibrosis progresiva de pulmón. Al inicio el esputo es viscoso y adherente, y después se apreciará la presencia de estrias pigmentadas color pardo anaranjado, dando el aspecto de un minúsculo contenido de partículas oscuras y que con la ayuda del microscopio pueden apreciarse masas de huevos; es común encontrar en estas muestras estrias sanguinolentas.

A la exploración física, al principio se puede encontrar un individuo con apariencia saludable o aquel cuya única manifestación sea un cuadro respiratorio crónico bien tolerado con tos y hemoptisis, que no le da importancia. A la auscultación de campos pulmonares puede haber signos de hipersonoridad o incluso datos de condensación pulmonar o derrame, dependiendo de la evolución.

En algunos casos puede haber pérdida de peso, anorexia y fatiga. Este padecimiento se podría confundir con cuadros de neumonía bacteriana, bronquiectasias o tuberculosis. Es importante señalar que el empleo de las técnicas de coloración para acido-

resistentes, que se emplean para identificar bacilos de la tuberculosis, destruyen los huevos del trematodo y con ello impiden su diagnóstico.

## Localizaciones extrapulmonares de *Paragonimus*

La paragonimosis no clásica es la localización ectópica del parásito en zonas diferentes al pulmón, como SNC, pared intestinal, cavidad peritoneal, hígado, ganglios linfáticos, tejido celular subcutáneo e incluso vías genitourinarias. La forma cerebral de la paragonimosis se localiza por lo general en los lóbulos temporal y occipital; puede iniciar con un cuadro febril y cefalea, náusea y vómito, y debilidad motora que culmina con una forma especial de epilepsia jacksoniana semejante a la que se presenta en la neurocisticercosis. Puede haber cuadros de hemiplejía y monoplejía, diversos grados de paresias, así como trastornos de la visión y deterioro mental. Los síntomas dependen evidentemente de la ubicación del parásito, y su presencia en el conducto cefalorraquídeo es causa de parálisis.

Cuando los parásitos se localizan en la cavidad abdominal puede haber dolor en esta región, sensibilidad, rigidez abdominal y diarrea mucosanguinolenta. Las formaciones quísticas pueden observarse en la pared abdominal, mesenterio, inclusive en ganglios linfáticos regionales. Los huevos pueden llegar por infiltración a la mucosa intestinal y desencadenar un proceso de ulceración.

La forma cutánea de esta enfermedad se puede ubicar en el estroma y en tejido adiposo, rodeado de una zona de inflamación con abundantes eosinófilos y células plasmáticas. Como el hombre no es un huésped adecuado, se efectúan todas estas migraciones a diversos tejidos. Se han registrado casos mortales de paragonimosis cardíaca o de parasitación pulmonar, extrapulmonar y tuberculosis.

## Respuesta Inmune

La respuesta inmune que muestra el huésped ante la presencia y migración de trematodos tisulares es tanto de tipo humoral mediada por la síntesis de IgE, IgM e IgG, como de tipo celular, en especial la mediada por la presencia de eosinófilos, linfocitos y macrófagos. En la enfermedad crónica se desencadena la respuesta debido a la reacción granulomatosa contra los huevos y la consecuente fibrosis. La migración y desarrollo de las fases larvares y la presencia del adulto generan mecanismos para evadir la respuesta inmune cubriendo su superficie con antígenos del huésped. Los huevos que quedan atrapados en los tejidos producen una inflamación granulomatosa, en la que se observa un infiltrado temprano de neutrófilos y linfocitos que los rodea, a diferencia de los granulomas que se forman después, donde se distribuyen macrófagos y eosinófilos en la porción central, circunscritos por una banda de linfocitos.

A medida que avanza el proceso se incrementan los fibroblastos, y así la lesión celular se reemplaza poco a poco por colágena. Un hecho observado en la esquistosomosis y que quizá suceda en la paragonimosis es que el grupo de células que forman el granuloma es un complejo de diversos mecanismos de formación, modulación y fibrosis, donde participan citocinas así como factores del propio huevo que podrían ser tanto quimiotácticos como mitógenos para los fibroblastos. En experimentos efectuados con animales se observó que se requieren citocinas derivadas

de células T como elementos clave para la interacción huésped-parásito.

La eosinofilia es un factor común en las infecciones por helmintos. El examen histológico de los helmintos y los tejidos del huésped confirma de manera invariable la presencia múltiple de este leucocito.

La respuesta humoral específica de cada estadio del parásito indica una evolución aguda o crónica. La hipersensibilidad cutánea inmediata y tardía se desarrolla en la mayoría de los individuos durante la evolución de la enfermedad.

Observaciones en otras especies demuestran la identificación de una proteasa de cisteína que secreta la larva de *P. westermani*, invasora del tejido del huésped, que podría estar implicada en la evasión de la respuesta inmune, y que al parecer degrada inmunoglobulinas del huésped. Esta enzima se aisló en los productos de secreción y excreción de la metacercaria recién desenquistada, y se determinó su capacidad para modificar la función de estimulación de eosinófilos. Estudios realizados *in vitro* han demostrado una importante reducción de la desgranulación y producción de la peroxidasa de los eosinófilos. Estos efectos inhibitorios de la proteasa de cisteína impiden la función de la IgG dependiente de eosinófilos y reduce la asociación al tejido infectado durante el período de migración del parásito. Tal vez éstos sean factores que explican la permanencia del parásito en los tejidos del huésped y conduzcan la infección a la cronicidad.

Otro aspecto importante es la presencia de cristales de Charcot-Leyden, los cuales son un marcador clínico útil en las reacciones de vías respiratorias y del parénquima, mediadas por eosinófilos, como en el caso de la paragonimosis pulmonar.

## diagnóstico

La clave del diagnóstico consta de los antecedentes clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico específico de la forma pulmonar se establece mediante el hallazgo de los huevos en esputo, heces, material aspirado del pulmón, material de derrame pleural o por biopsia. El esputo se puede examinar directamente luego de efectuar una mezcla con hidróxido de potasio (KOH) al 2% en relación de 1:2; se homogeniza y después de 15 minutos se centrifuga a 600 G durante cinco minutos para observar el sedimento al microscopio.

También se practican exámenes coproparasitológicos de concentración para la búsqueda de huevos en heces.

El material obtenido por biopsia facilita el estudio histopatológico; la tinción se realiza con hematoxilina-eosina, que es una técnica sencilla y rápida.

La biometría hemática permite detectar la eosinofilia, que en esta parasitosis puede ser del 20 al 60%.

Entre las técnicas inmunológicas con que se cuenta para esta parasitosis están la reacción de fijación de complemento; los títulos mayores de 1:128 hacen pensar en este padecimiento. También es útil el método ELISA, y se ha probado que empleando antígenos de excreciones y secreciones se obtiene 100% de especificidad. La intradermorreacción es un examen complementario, en donde la presencia de una zona eritematosa e indurada mayor de 1 cm se considera reactor positivo.

La reacción en cadena de la polimerasa se aplica con esta finalidad diagnóstica (Maleewong, 1997); sin embargo, aún no es una técnica que esté al alcance debido a su costo.

El estudio del LCR resulta transparente o xantocrómico con aumento de mononucleares y escasos eosinófilos.

Entre los exámenes de imagenología se emplean los rayos X, la tomografía axial por computadora, el ultrasonido y la resonancia magnética, los cuales facilitan la detección de masas quísticas. El estudio radiográfico puede resultar de utilidad, pero puede ser negativo aun en pacientes sintomáticos; por otro lado, su interpretación puede dificultarse en las áreas no endémicas, porque se puede confundir con tuberculosis.

## diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la paragonimosis pulmonar debe hacerse fundamentalmente con tuberculosis, neumonía lobar o con espiroquetosis pulmonar. La paragonimosis de tipo cerebral debe diferenciarse de tumores, quiste hidatídico, cisticercosis, y diversas causas de encefalitis y meningitis. En la paragonimosis cutánea debe hacerse diagnóstico diferencial contra otras larvas migratorias.

## tratamiento

En la terapéutica antiparasitaria actual, el fármaco de elección es el praziquantel, que se administra por vía oral en dosis de 25 a 50 mg/kg/día por tres días. Se absorbe rápido y su máxima concentración sérica ocurre durante la primera y tercera horas posteriores a la administración. El praziquantel es metabolizado por el hígado, y casi 80% de una dosis administrada se elimina por vía renal. Muestra efectividad de 90% y tiene la propiedad de incrementar la permeabilidad de la membrana del parásito e inducir procesos de vacuolización y desintegración del mismo. Los efectos secundarios que pueden presentarse son cefalea, náusea, urticaria o vómito. Durante mucho tiempo se empleó el bitionol, pero en la actualidad ya no se fabrica. En Estados Unidos puede obtenerse a través de los CDC (*Centres for Diseases Control and Prevention*). Otro fármaco alternativo en el tratamiento es el triclabendazol.

Puede recurrirse a tratamiento quirúrgico en casos particulares y por decisión del especialista.

## profilaxis

Las medidas preventivas incluyen: educar a la población en zonas endémicas respecto del ciclo que efectúa el parásito, haciendo énfasis en la parasitación de crustáceos; insistir en la cocción completa de los cangrejos o langostinos, pues las metacercarias mueren al someterlas por cinco minutos en agua caliente a 55°C; lavarse las manos y utensilios empleados en la preparación de estos crustáceos al cocinarlos.

Las medidas propuestas por la OPS/OMS en una zona endémica son la vigilancia en caso de epidemia, incluso de grupos pequeños o en infecciones esporádicas. Examen de aguas locales en búsqueda de cangrejos, caracoles y langostinos (dependiendo del área) o la revisión de mamíferos locales a la fuente, que actúen como reservorios, y así establecer las medidas adecuadas de control.

## Bibliografía

Aguilar F. Parasitología Médica. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado, 1997.

- Atias A. Parasitología Clínica. 3a ed. México: Mediterráneo, 1991.
- Beaver P, Jung R, Cupp E. Parasitología Clínica. 3a ed. México: Masson, 2003.
- Bernal R. Diagnóstico integral de la paragonimiasis. Rev Mex Patol Clin, 1987;34(4):209-13.
- Blair D, Xu ZB, Agatsuma T. Paragonimiasis and the genus Paragonimus. Adv Parasitol, 1999;42:113-222.
- Brenes M. Cerebral hemorrhagic lesions produced by *Paragonimus mexicanus*. Report of three cases in Costa Rica. Am J Med Hyg, 1982;31:522-6.
- Fischer G, McGraw G, Bass J. Pulmonary paragonimiasis in child. A cause of persistent pneumonia and hemoptysis. JAMA, 1980;241:1360-1362.
- Katagiri S, Kondo M, Ohnuki J, et al. A case of *Paragonimus miyazakii* with migrating infiltrates: use in diagnosis and treatment. Nih Kok Gakk Z, 2002;40(3):225-9.
- Katzung B. Farmacología básica y clínica. 8ª ed. México: El Manual Moderno, 2002.
- Lamothe R, García L. Helmintiasis del hombre en México. Tratamiento y Profilaxis. 1ª ed. México: AGT Editor, 1988.
- Lamothe R, Jaimes B. Nota sobre un hospedero nuevo y una localidad nueva de *Paragonimus mexicanus* en México. UNAM, Anales Inst Biol. Ser Zool, 1993;64(2):171-2.
- Lamothe R. ¿Es la paragonimiasis un problema de salud pública en México? Rev Mex Parasitol, 1989;2(1):19-20.
- Miyazaki I, Ishii Y. Studies on the Mexican lung flukes, with special reference to a description of *Paragonimus mexicanus* sp. nov. (Trematoda: Troglotrematidae.) Jap J Parasit, 1968;17(5):445-53.
- OPS. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3a ed. Vol III. Parasitosis. Publicación Científica y Técnica No. 580. 2003.
- Shin M, Kita H, Park H, et al. Cysteine protease secreted by *Paragonimus westermani* attenuates effector function of human eosinophil stimulated with immunoglobulin G. Infect Immun, 2001;69(3):1599-604.
- Stites D, Terr A, Parslow K. Inmunología básica y clínica. 8ª ed. México: El Manual Moderno, 1996.
- Vanijanonta S, Radamyos P, Bunnang D, et al. Pulmonary paragonimiasis with expectoration of worms: a case report. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1981;12:104-6.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuáles serán las señales que encuentra el parásito para dirigirse a determinado órgano o tejido?
2. ¿Será la respuesta inmunitaria del huésped humano semejante a la que se genera en otras trematodosis tisulares o en dónde radicaría la diferencia?
3. Si existen las condiciones para que se lleve a cabo la cadena epidemiológica y de transmisión, ¿por qué no se ha determinado un mayor número de casos en México?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Esta parasitosis se adquiere por la ingesta de crustáceos de agua dulce infectados con metacercarias y que se consumen crudos o insuficientemente cocidos.
2. La principal zona endémica se encuentra en países de Asia, como Japón, China y Tailandia, entre otros. En África y en América se han diagnosticado casos desde Canadá hasta Brasil.
3. El adulto mide de 8 a 16 mm de largo por 3 a 5 mm de ancho; presenta un tegumento espinoso y está provisto de una ventosa bucal y una ventral. Es hermafrodita y posee un aparato digestivo incompleto que termina en ciegos. Los huevos son operculados, de color café dorado, miden de 80 a 100 µm de longitud y de 35 a 60 µm de ancho.
4. El hombre, diversos felinos silvestres, perros, zorros y tlacuaches, entre otros.
5. El pulmón, aunque el parásito puede tener migraciones erráticas a otros órganos; cuando se localiza en el cerebro, las consecuencias son fatales. Cuando el parásito está en el pulmón se produce tos, hemoptisis y dolor torácico.
6. El estudio clínico y epidemiológico. Entre los exámenes de laboratorio se hallan el coproparasitológico y el examen de esputo; en ambos se buscan huevos. También están los estudios inmunoserológicos, como las pruebas HAI (hemaglutinación indirecta), de contraelectroforesis, ELISA y la intradermorreacción, así como el estudio histopatológico y de imagenología.
7. En el tratamiento específico se emplean bitionol y praziquantel.

# Schistosomosis

Belkisyolé Alarcón de Noya  
Oscar Noya

# 27

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito: su huésped intermediario
- Ciclo biológico
- Mecanismos de acción patógena y de evasión del parásito, y respuesta inmunitaria del huésped vertebrado
  - Fisiopatología
  - Respuesta inmunitaria protectora
  - Mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Epidemiología y control
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. Debido a que la schistosomosis es una enfermedad metaxénica y fundamentalmente antroponótica en América, ¿cuáles son las causas de su persistencia en este continente?
2. Los adultos del género *Schistosoma* habitan el lecho vascular a la vista de las células del sistema inmunitario; ¿entonces por qué no son eliminados del torrente sanguíneo donde viven muchos años?
3. De todas las formas evolutivas, ¿cuál es la responsable del establecimiento del síndrome de hipertensión portal en la schistosomosis intestinal y por qué?
4. A pesar de que los huevos de este parásito son expulsados por heces u orina, ¿por qué el diagnóstico de infección activa es tan difícil?
5. Si se trata del mismo género y de ciclos biológicos muy parecidos, ¿por qué las estrategias de control son diferentes en América y en Asia?

## Introducción

La schistosomosis humana es una trematodiasis causada por cinco especies del género *Schistosoma*. Se encuentra ampliamente distribuida a nivel mundial, afecta a 74 países e infecta a 200 de 600 millones de personas expuestas al riesgo. El género *Schistosoma* pertenece a la familia *Schistosomatidae*, orden Strigeiformes, subclase Digenea, clase Trematoda y filum Platyhelminthes del reino Animalia. Los esquistosomas, a diferencia de todos los de su filum, no son hermafroditas y se diferencian claramente en machos y hembras. En su forma adulta son parásitos hemáticos y producen las enfermedades infecciosas transmitidas por caracoles de agua dulce, condición que las hace de muy difícil control por estar asociada a costumbres de cultivos ancestrales o a condiciones de subdesarrollo. Varias especies pueden infectar al hombre: *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*, *S. bovis*, *S. mattheei* y *S. guineensis*, pero sólo las tres primeras constituyen problemas importantes de schistosomosis humana.

## Características generales del parásito: su huésped Intermediario

Los machos de *S. japonicum* miden alrededor de 15 mm, su tegumento presenta protrusiones con depresión central, y tiene siete testículos en la parte dorsal. Las hembras miden 22 mm, presentan espinas diminutas en su superficie y se caracterizan por desarrollar en su largo útero 50 a 150 huevos al mismo tiempo. Los adultos viven en venas mesentéricas y los huevos (70 a 100 × 50 a 65 µm), con un pequeño proceso espinoso en un extremo, son eliminados por las heces. Los huéspedes intermediarios son caracoles anfibios (fig. 27-1) del complejo *Oncomelania hupensis*, que miden menos de 10 mm de altura. *S. japonicum* se comporta como zoonantroposis afectando perros, gatos, roedores, bovinos, cerdos, cabras, caballos y al hombre. Se distribuye geográficamente en Asia suroriental, China, Filipinas y las islas Célebes.





**Fig. 27-1.** Caracoles de agua dulce, huéspedes intermediarios en schistosomosis. A. *Biomphalaria glabrata*, transmisor de *Schistosoma mansoni*. B. *Oncomelania hupensis*, transmisor de *S. japonicum*. C. *Bulinus truncatus*, transmisor de *S. haematobium*. (Cortesía del Dr. Jean Pierre Pointier. UMR 5244 CNRS-EPHE UPVD.)

*Schistosoma haematobium* tiene por hábitat las venas de los plexos vesical y pélvico, por lo que se le denomina schistosomosis urinaria; se pueden encontrar en venas porta y mesentérica. Los machos miden 10 a 15 mm, su tegumento presenta pequeñas excrescencias verrugosas y posee cuatro a cinco testículos. Las hembras miden 16 a 26 mm y el ovario se sitúa en el tercio posterior, por lo que el útero es muy largo pudiendo albergar hasta 100 huevos. Éstos miden  $112 \times 170 \times 40 \times 70 \mu\text{m}$  y presentan una característica espina terminal. *S. haematobium* se alberga en monos, mandriles, chimpancés y seres humanos. Se distribuye en África y Medio Oriente, donde *Bulinus globosus* y *B. truncatus* son sus huéspedes intermediarios más importantes.

Los otros esquistosomas que afectan al hombre son de localización mesentérica. *S. intercalatum*, *S. bovis* y *S. matthei* se distribuyen en África y utilizan los mismos huéspedes intermediarios de *S. haematobium* y *B. africanus*. *Schistosoma mekongi* se encuentra en Laos, Camboya y Tailandia, y su huésped intermediario es *Neotricula aperta*.

*Schistosoma mansoni* es el único representante en América, con distribución en Brasil, Venezuela, Surinam y algunas islas del Caribe, como Guadalupe, Martinica, República Dominicana, Puerto Rico, Santa Lucía y Antigua (fig. 27-2). En África se ubica en el Delta del Nilo y en toda la región central y sur del continente, así como también en el Oriente Medio. Los adultos macho miden 6 a 12 mm, el tegumento presenta tubérculos y espinas finas, y poseen cuatro a 13 testículos. Las hembras, de 7 a 17 mm, tienen el ovario en el tercio anterior, por lo que el útero es muy corto y alberga sólo a cuatro huevos a la vez. Los huevos, de  $114 \times 175 \times 45 \times 68 \mu\text{m}$ , poseen una espina lateral típica. El huésped intermediario es un caracol planorbideo del género *Biomphalaria*; los representantes en África son *B. alexandrina*, *B. sudanica*, *B. pfeifferi* y *B. choanomphala*; en América son *B. glabrata* y *B. straminea*. Si bien *S. mansoni* puede infectar monos, mandriles y chimpancés en África y ratas en focos aislados en América, el hombre es el principal responsable de la transmisión.

## Ciclo biológico

Los adultos, desde las ramas declives más finas de las venas mesentéricas o de los plexos vesical y pélvico, eliminan los huevos

muy cerca de las paredes del intestino grueso y el recto, o de la vejiga urinaria, según sea el caso de esquistosomas intestinales o de *S. haematobium* (schistosomosis urinaria), respectivamente. De este modo, los huevos inmaduros con un embrión en su interior son depositados en las paredes de estos órganos. El embrión se desarrolla para formar una larva ciliada o miracidio, el cual, a través de pequeños poros del huevo, elimina enzimas proteolíticas que le permiten abrirse camino hacia la luz del intestino o la vejiga y llegar así a heces u orina, de acuerdo con la especie.

Una vez en contacto con el agua dulce, los huevos eclosionan y los miracidios se desplazan activamente por movimiento continuo de los cilios en busca de los caracoles susceptibles a la infección. Existe gran especificidad entre los huéspedes intermediarios con el parásito, inclusive entre cepas provenientes de localidades diferentes. Los miracidios, activos por 8 h, penetran las partes blandas del caracol, pierden su superficie ciliada y se inmovilizan transformándose en un pequeño saco llamado esporoquiste primario o madre. Dentro de esta forma evolutiva, las células germinativas se multiplican y dan origen a esporoquistes secundarios o hijos, los cuales al final de la segunda semana de infección abandonan el esporoquiste madre y migran hacia el hepatopáncreas del caracol. Dentro de cada esporoquiste hijo se desarrollan nuevas formas evolutivas denominadas cercarias, las cuales miden  $400 \mu\text{m}$ , poseen una cabeza con glándulas cefálicas, dos ventosas oral y ventral, y cola bifurcada. Cada miracidio da origen a miles de cercarias del mismo sexo. El número depende de la especie; por ejemplo, un miracidio de *S. mansoni* produce alrededor de 300 000 cercarias durante la vida de un caracol *Biomphalaria*. El período desde la infección del caracol hasta la emisión de cercarias, dependiente de la especie y las condiciones externas de humedad y temperatura, oscila entre un mes y 45 días. Los esporoquistes hijos pueden volver a formar una tercera generación de esporoquistes que generarán nuevas cercarias. La emisión de cercarias ocurre por lo regular en horas de mayor luminosidad y temperatura, y una vez que abandonan los tejidos del caracol se mueven activamente en forma de tirabuzón en el agua. Al hacer contacto con la piel del huésped vertebrado, se colocan perpendicularmente a la superficie moviendo la cola en forma activa, y ayudadas por las secreciones líticas de las glándulas cefálicas penetran la piel perdiendo la cola. Una de las transformaciones más llamativas





Fig. 27-2. Niños en contacto con aguas de ríos del área endémica de schistosomosis en Venezuela.

en este parásito es la que ocurre como sigue: las cercarias pasan en breves minutos del agua a los tejidos del huésped vertebrado y pierden su glicocálix, a la vez que adquieren una doble membrana plasmática (heptalaminar).

Las nuevas formas evolutivas, esquistosómulos, migran hasta caer en diminutos linfáticos o directo en vénulas, para ser llevadas al corazón derecho y de allí a los pulmones, lo cual ocurre en cuatro a seis días. En el pulmón, estas larvas migratorias pasan en forma activa del lecho vascular venoso al arterial, rompiendo los pequeños espacios de tejido alveolar que los separa. De este modo llegan al corazón izquierdo para ser distribuidas por el sistema aórtico a toda la economía. Las formas juveniles que llegan a los plexos arterial, mesentérico, pélvico o vesical (según la especie) logran abandonarlos y pasar activamente al torrente venoso. *Schistosoma japonicum* y *S. mansoni* alcanzan el hígado, donde las larvas maduran en seis a 10 semanas hasta convertirse en adultos. Éstos se aparean, los machos cargan a las hembras en una depresión ventral o canal ginecóforo, para viajar contra la corriente del sistema porta ayudados por sus potentes ventosas, hasta alcanzar de nuevo capilares mesentéricos o vesicales donde las hembras depositan los huevos, completando así el ciclo evolutivo.

## Mecanismos de acción patógena y de evasión del parásito, y respuesta inmunitaria del huésped vertebrado

### Fisiopatología

Desde la penetración de las cercarias hasta el estadio adulto ocurren una serie de eventos fisiopatológicos que condicionan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La penetración de la piel por las cercarias y su inmediata transformación en esquistosómulo se expresa como una respuesta de tipo alérgica, denominada “dermatitis cercariana” (fase inicial). Esta reacción es más intensa con las especies propias de aves, en las que hay muerte de las cercarias/esquistosómulo en la piel, sin haber progresión ulterior al estadio adulto. La fase de maduración del esquistosómulo al estadio adulto (fase prepatente) por lo regular no se traduce en

patología, a menos que se trate de casos de infecciones masivas en las cuales los antígenos de excreción-secreción circulantes de los esquistosómulos y de los huevos al comienzo de la oviposición condicionen una respuesta inmunitaria, que se traduzca en fiebre, fatiga, malestar general y tos, denominada “fiebre de Katayama”. Si bien los vermes adultos llegan a consumir cantidades sustanciales de sangre, uno de los condicionantes de anemia, su función patógena es secundaria. Los huevos son los principales causantes de la patología al condicionar la formación del granuloma bilharziano (fig. 27-3), evento central de la inmunopatología de la schistosomosis y cuya expresión clínica dependerá de los tejidos más afectados, como intestinal (schistosomosis intestinal), hígado (schistosomosis hepatointestinal y hepatoesplénica), sistema genitourinario (schistosomosis genitourinaria) y con menor frecuencia, alteraciones pulmonares y neurológicas. Una vez depositados por las hembras, los huevos tienen tres destinos: pasar a la luz intestinal o vesical para cumplir la función de dispersión y transmisión, quedarse atrapados en la mucosa de estos órganos o ser embolizados al hígado. En la fase aguda hay formación de microabscesos en pared intestinal o vesical, los cuales se rompen liberando los huevos a la luz, acompañándose de cuadros de diarreas sanguinolentas y disenteria o hematuria, los cuales van cediendo en forma progresiva. En el hígado ocurre la mayor patología de la infección parasitaria. La obstrucción derivada de la presencia de los huevos no sólo se debe a su atascamiento en la circulación portal intrahepática y consiguiente formación de granulomas, sino además a la flebitis de los vasos cercanos a los granulomas y su progresiva fibrosis, que condiciona la llamada “fibrosis en tallo de pipa” o “fibrosis de Zimmer”, típica de la schistosomosis. El impacto es mayor a nivel hepático ante la sumatoria de granulomas que van bloqueando la circulación portal y el drenaje de las venas colaterales (esplénica, mesentérica, esofágica y hemorroidal), estableciéndose la hipertensión portal en la fase crónica.

El granuloma al inicio está conformado por infiltrado eosinofílico (TH2), el cual es invadido progresivamente por linfocitos, células gigantes y fibroblastos (TH1). Éstos producen colágena y otras moléculas de la matriz extracelular, lo que lleva a la fibrosis de los tejidos afectados. Al pasar el tiempo, el volumen del granuloma se reduce por mecanismos inmunorreguladores inducidos por el propio parásito, lo cual disminuye los eventos inmunopatológicos y permite mayor sobrevida del huésped. A diferencia de

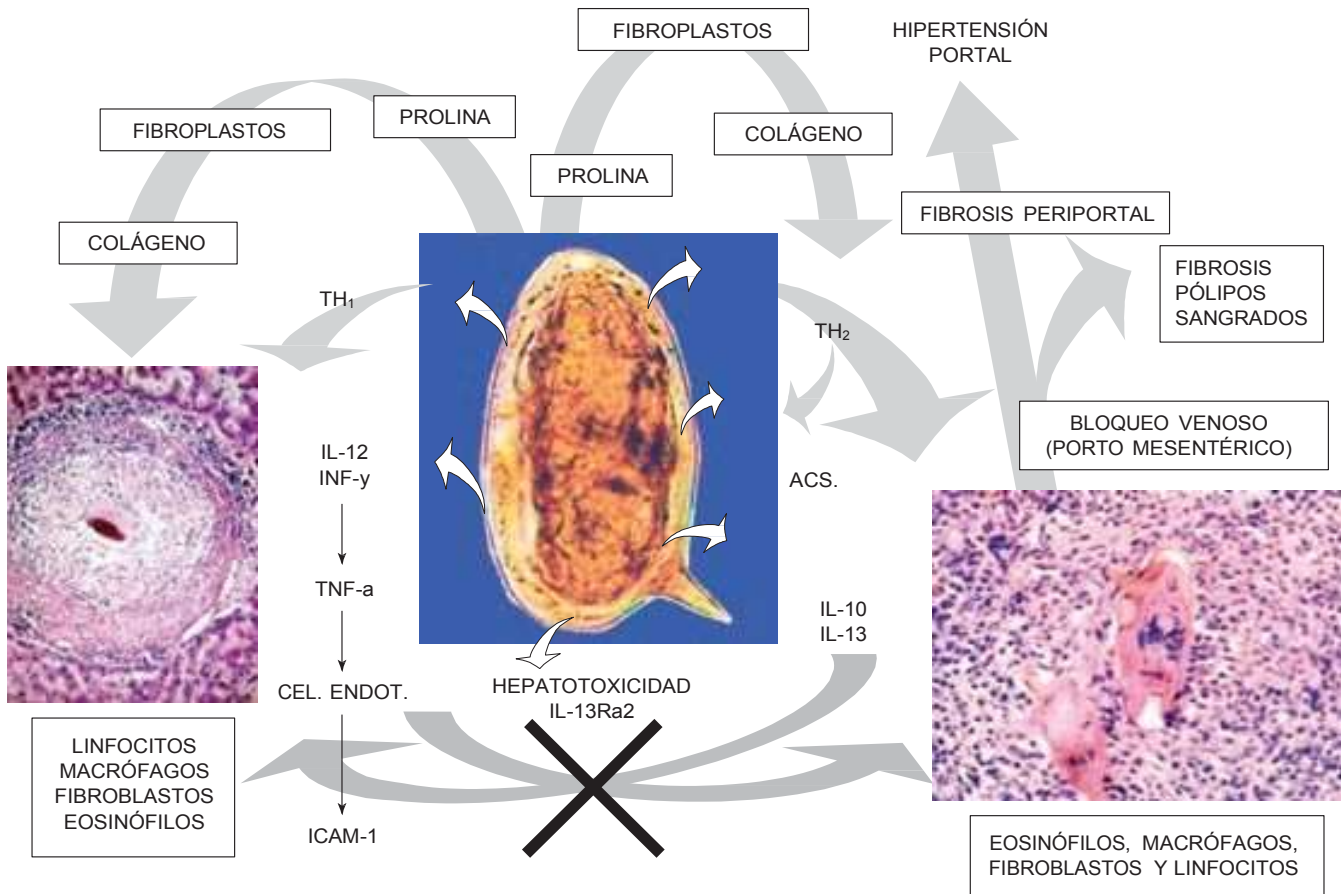


Fig. 27-3. Inmunopatología del granuloma bilharziano.

la cirrosis hepática, en la schistosomosis no existe retracción de las fibras de colágena. Al no retraerse las “cicatrices”, se altera poco la arquitectura hepática, persiste el flujo arterial y la nutrición de los hepatocitos, y por ende el funcionalismo de este órgano, a diferencia de la cirrosis que conlleva a insuficiencia hepática temprana.

## Respuesta inmunitaria protectora

Hay evidencias experimentales y epidemiológicas de la existencia de mecanismos protectores en la schistosomosis. Los animales infectados son resistentes a nuevas infecciones.

**Inmunidad concomitante.** Este proceso consiste en la incapacidad de destruir los gusanos ya instalados, en tanto que se eliminan los nuevos estadios larvarios que tratan de invadir al huésped infectado. Algo similar se ha observado en los humanos expuestos a reinfecciones, en particular postratamiento. Esta resistencia es mayor en los adultos, en quienes por lo regular tanto las prevalencias como las cargas parasitarias son menores que en los niños. Si bien existen mecanismos de defensa no bien conocidos, en general se acepta que la inmunidad protectora está dirigida principalmente contra los esquistosómulos (fig. 27-4), con período de mayor susceptibilidad al ataque de la respuesta inmunitaria protectora hasta 72 horas después de la penetración de las cercarias, pues de allí en adelante el esquistosómulo desarrolla una serie de mecanismos de evasión, que le permiten continuar su ciclo evolutivo. En el caso de los vermes adultos, sólo se ha podido demostrar

inmunidad antifecundidad, la que al disminuir la producción de huevos, baja la patología. La respuesta inmunitaria protectora es predominantemente TH2. Los elementos participantes de esta respuesta son anticuerpos de las clases IgG (IgG1 e IgG3), IgM, IgE e IgA. Las IgM e IgG tienen función dual, ya que pueden actuar como anticuerpos protectores como bloqueador, que es el caso de los isotipos IgG2 e IgG4, que actúan como anticuerpos bloqueadores y que corresponden a los isotipos predominantes en niños, de allí su mayor susceptibilidad. El complemento asociado a algunos de estos isotipos ayuda a lesionar el tegumento de los esquistosómulos. Las células participantes son los eosinófilos, macrófagos, plaquetas, mastocitos y neutrófilos. Este proceso se denomina mecanismo de citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (*antibody dependent cell cytotoxicity*; ADCC). Ciertos mediadores dependientes de una respuesta de tipo TH1, TNF- $\alpha$  y óxido nítrico producido por las células endoteliales, especialmente en pulmón, al parecer tienen función secundaria en la destrucción de los esquistosómulos en su tránsito desde la piel hasta el hígado.

## Mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria

Este hemoparásito es uno de los organismos que ha desarrollado los más sofisticados mecanismos de evasión conocidos, lo cual le permite vivir por años (hasta 30 y más) en el lecho vascular, ro-

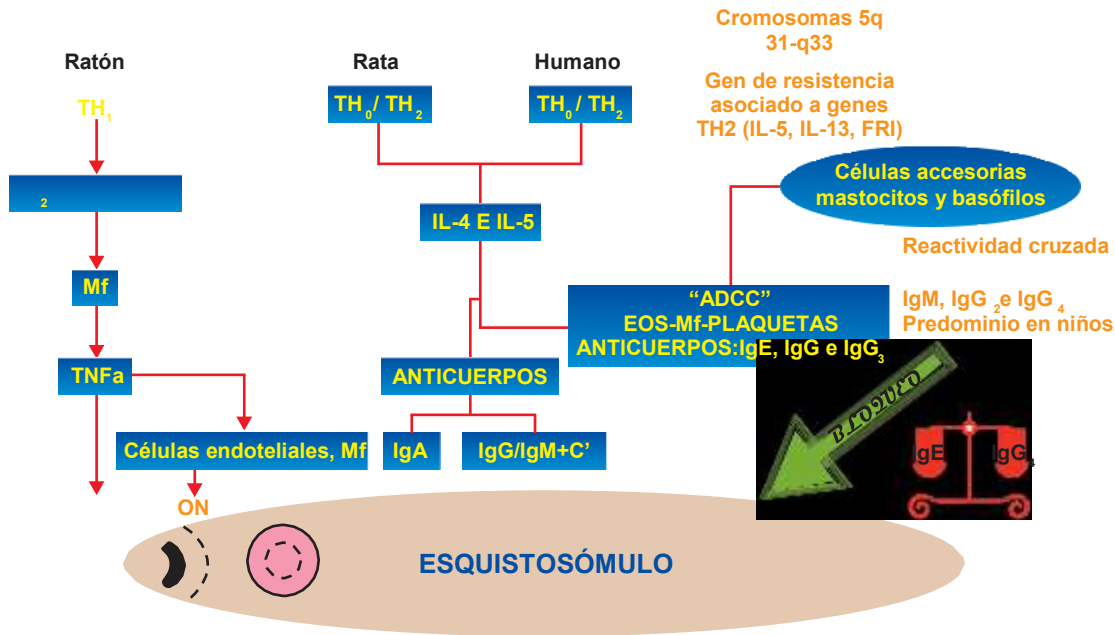


Fig. 27-4. Respuesta inmune contra el esquistosóculo, según el hospedador vertebrado.

deado de todo el arsenal inmunológico. A partir de las 72 horas de la penetración, el esquistosóculo adquiere las siguientes propiedades que lo hacen casi invulnerable: adquisición de una doble membrana plasmática, producción de PG2 (prostaglandina que inmoviliza las células de Langerhans que pretenden atacarlo) y la producción de dos enzimas, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa, neutralizadoras de los radicales de oxígeno tóxicos para el tegumento de este estadio.

En su estadio adulto, este parásito muestra un arsenal defensivo muy eficiente conformado por los siguientes mecanismos: secreción-excreción de antígenos solubles consumidores de anticuerpos, los cuales se dispersan y así no lo afectan; disfraz antigénico que produce moléculas similares a las de su huésped y que las toma de él (grupos sanguíneos, fibronectina, albúmina, etc.), con las que se recubre y esconde elementos esenciales para el parásito; doble membrana plasmática (heptalaminar), que le permite desprender su capa externa cuando se fijan anticuerpos y así evitar su perforación al fijar complemento; disponer de proteasas en su superficie con capacidad de digerir los anticuerpos que se fijan en la membrana plasmática, y por último un grupo de enzimas (glutatión-peroxidasa, superóxido-dismutasa, etc.) con capacidad de neutralizar los radicales de oxígeno, tóxicos para el verme adulto.

A pesar de todas las estrategias defensivas del parásito, se trabaja sobre blancos potenciales para el desarrollo de vacunas. Glutatión-S-transferasa, triosa-fosfato-isomerasa, asparaginil-endo-peptidasa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, proteína de unión a los ácidos grasos, paramiosina y tioredoxina, entre otras, son moléculas funcionales en estudio, en su mayoría enzimas, algunas con moderada capacidad protectora.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas acompañan a los acontecimientos del desarrollo de los parásitos. La penetración de las cercarias se

manifiesta con máculas y pápulas pruriginosas como una dermatitis, la cual tendrá la intensidad y extensión según el inóculo y los sitios de penetración. Por lo regular desaparece en una semana. La migración de los esquistosóculos en pulmón excepcionalmente puede producir tos y hemoptisis. Otra afección clínica, como malestar general, anorexia, dolor abdominal o anemia, puede acompañar la fase prepatente. Cuando la fase aguda se manifiesta en forma clínica, aparece alrededor de un mes después de la penetración de las cercarias, es de brusca instalación con fiebre acompañada de escalofríos y sudación, linfadenopatías, diarrea o disentería, hepatomegalia y esplenomegalia. Puede presentarse exantema generalizado y representa la fase tóxica de la infección correspondiente a la maduración de los vermes con las primeras oviposiciones de las hembras y las descargas de numerosos huevos a los tejidos. Este cuadro se denominó en Japón fiebre de Katayama, y puede presentarse en infecciones masivas en niños por *S. japonicum* o *S. mansoni*; se acompaña de leucocitosis con eosinofilia y aumento transitorio de las transaminasas y fosfatasa alcalina. En infecciones por *S. haematobium*, la clínica se limita al área genitourinaria con hematuria, dolor pélvico y disuria. La fase aguda se presenta sólo en 30% de las personas infectadas y en el resto la infección pasa inadvertida a la fase crónica.

Con el establecimiento de los vermes adultos en las venas mesentéricas, la deposición de los huevos se realiza de manera continua y prolongada debido a la larga vida de los parásitos. Durante la fase intestinal, los huevos maduros con miracidios en su interior se abren camino a la luz intestinal liberando sustancias proteolíticas y formándose microabscesos, que al confluir forman úlceras en colon, sigmoides y recto para determinar la diarrea o disentería, dependiendo de la extensión de las lesiones. A medida que la infección se vuelve crónica, la eliminación de los huevos es menor y esto se traduce epidemiológicamente en mayor prevalencia de personas que eliminen huevos hasta los 15 o 20 años, y después comienza a decrecer, hasta que los huevos desaparecen del contenido fecal, aunque continúe la infección.



Según se ha descrito, los huevos constituyen la unidad fisiopatológica de la schistosomosis. Inicialmente se presenta una hepatomegalia inflamatoria y congestiva con obstrucción del flujo sanguíneo venoso portal que deriva en hipertensión portal. La falta de drenaje hacia el pulmón deriva en congestión venosa absorbida por todo el sistema venoso de drenaje, venas esofágica, gástrica, esplénica, del bazo, mesentérica y hemorroidal, para constituirse en el síndrome de hipertensión portal. La inflamación inicial se sustituye progresivamente por fibrosis, tanto en los granulomas como en la flebitis. Se crean nuevos caminos de drenaje con neoformación de vasos y desviaciones venosas al sistema cava. El hígado disminuye en tamaño pero aumenta en consistencia, y la esplenomegalia es irreversible, con establecimiento del síndrome de hipertensión portal crónica compensada o descompensada, según la evolución clínica del paciente. Se presentan varices esofágicas, hepatomegalia y esplenomegalia con aumento de consistencia, hemorroides y dilatación de venas abdominales colaterales. Como consecuencia del hiperesplenismo, se evidencia anemia. La disfunción del hígado puede traducirse en ascitis y la muerte sobreviene en general por hematemesis. En schistosomosis intestinal pueden encontrarse localizaciones ectópicas del parásito en pulmón y plexo medular, lo que origina mielitis transversa, y como consecuencia de las conexiones hacia la vena cava puede presentarse embolia de huevos hacia cerebro y pulmón, lo que ocasiona hipertensión o cor pulmonale.

Las formas clínicas de *Schistosoma mansoni* se clasifican en asintomática, intestinal, hepatointestinal, hepatoesplénica compensada y hepatoesplénica descompensada (fig. 27-5). En áreas de baja transmisión predominan las formas asintomáticas, lo cual dificulta el diagnóstico clínico.

En schistosomosis urinaria, si bien los adultos pueden encontrarse en venas mesentéricas, su ubicación principal es en plexos vesical y pélvico, y los huevos se acumulan de preferencia en las paredes de la vejiga, donde se forman los granulomas fibrosos que confieren al órgano un engrosamiento y calcificación desproporcionadas, con proliferación papilar de la mucosa y lesiones nodulares o polipoides que protruyen a la luz vesical y se asocian a la presencia de lesiones carcinomatosas. La salida de los uréteres se obstruye y en consecuencia se instalan cuadros de hidronefrosis, que se acompañan de infecciones urinarias y disfunción renal.

La localización en los órganos genitales femeninos (vulva, vagina y cuello uterino) es frecuente y durante el embarazo los vermes pueden ascender a los plexos de drenaje uterino. En el varón, los huevos se localizan, además de la vejiga, en vesículas seminales, conducto deferente y próstata.

## diagnóstico

El diagnóstico tiene dos aproximaciones, individual y comunitaria. El diagnóstico individual parte de la clínica y se establece el diagnóstico diferencial con otras patologías, por cuanto la schistosomosis no se presenta con signos ni síntomas característicos. Por el análisis de los factores de riesgo epidemiológico de la persona, aunado al algoritmo seleccionado de exámenes de laboratorio, se llega al diagnóstico de certeza de infección por *Schistosoma* sp. Por otro lado, la búsqueda activa de casos en lugares donde se sospecha la presencia de la infección en humanos tiene otra estrategia. Aquí se parte de la sospecha epidemiológica, bien porque haya surgido un caso índice o porque exista el huésped intermediario con infección parasitaria o no. En el caso de diagnóstico comunitario, se ofrecen charlas de información sanitaria, y previo consentimiento ético, se realiza encuesta con toma de muestra fecal y sanguínea. En primera instancia se practican ensayos inmunoenzimáticos altamente sensibles para ser corroborados por exámenes más específicos (Kato-Katz, prueba de precipitación circumoval), detectando así los casos que requieren tratamiento. Sea cual fuere la aproximación del diagnóstico, éste se basa en cuatro pilares (fig. 27-6).

- **Diagnóstico epidemiológico.** Se determina área de procedencia y se precisa el contacto con aguas posiblemente contaminadas, actividades acuáticas y costumbres, así como edad y oficio, ya que los niños, agricultores y amas de casa presentan más riesgo de infección.
- **Diagnóstico clínico.** Es importante la exploración clínica, en especial cuando se trata del diagnóstico individual, ya que en estudios de comunidades por lo general las personas presentan la forma asintomática de la infección. El examen físico debe enfatizar la exploración abdominal tratando de determinar visceromegalia, consistencia de los órganos y hepatometría. El ultrasonido

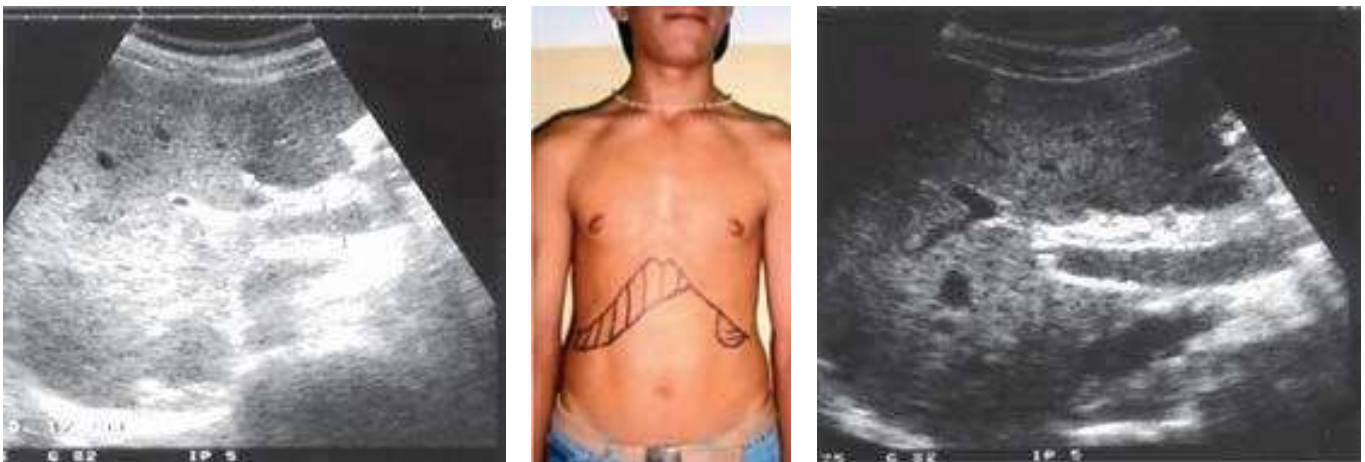


Fig. 27-5. Ecografías que muestran fibrosis periportal, dilatación de vena porta y hepatomegalia. Adolescente con forma hepatoesplénica de *Schistosoma mansoni*.

abdominal puede detectar formas incipientes de hipertensión portal por engrosamiento de las paredes de venas portales intrahepáticas y otros parámetros ecográficos.

- **Diagnóstico parasitológico.** Es el más utilizado por su sencillez y bajo costo, pero es poco sensible en personas con bajas cargas parasitarias. El examen coprológico de elección es el Kato-Katz, ya que el volumen de heces es grande y cuantitativo. En el caso de schistosomosis urinaria, el método de elección es la filtración de 20 ml de orina a través de un dispositivo de plástico con filtro de tela o papel adaptable a la jeringa. Este método también es cuantitativo. El método de eclosión de miracidios también es de bajo costo, pero más engorroso, y se ha utilizado ampliamente en infecciones por *S. japonicum*. La biopsia rectal o de la vejiga en busca de granulomas típicos se reserva para casos de hospitalización o cuando se requiere establecer un diagnóstico diferencial y los resultados de las pruebas inmunológicas no son concluyentes.
- **Diagnóstico inmunológico.** Como quiera que la forma más frecuente de consulta es cuando la enfermedad se encuentra en fase crónica, siendo ésta también la situación cuando se trabaja en la búsqueda de casos activos en comunidades, el diagnóstico inmunológico recobra mayor importancia que el parasitológico en las áreas de baja transmisión, como en América. Se utilizan varios exámenes: la prueba de precipitación circumoval (PPCO), en la cual los huevos maduros procedentes de animales de experimentación se exponen a los sueros problema. Los anticuerpos específicos, al encontrarse con antígenos liberados por los miracidios a través de los diminutos poros del huevo, darán

origen a precipitaciones en forma de pilas de moneda alrededor del huevo. Esta prueba, aunque engorrosa, es altamente sensible y específica. Los ensayos inmunoenzimáticos basados tanto en detección de anticuerpos (ELISA-MPS, IEFA, MAMA) como de antígenos circulantes (antígeno anódico circulante, CAA, antígeno catódico circulante, CCA) son valiosos, pues se utilizan como despiste de la infección esquistosomótica en campo, por ser más sensibles que la búsqueda de huevos por coprología o el examen de orina.

- **Diagnóstico parasitológico.** Es el diagnóstico de laboratorio más utilizado debido a su sencillez y bajo costo. Tiene aplicabilidad en áreas con mediana o alta intensidad de infección, pero tiene poca sensibilidad en áreas de baja transmisión. El examen coprológico de elección es el Kato-Katz, ya que el volumen de heces es grande y se utiliza para cuantificar la infección de acuerdo con el número de huevos por gramo de heces. En el caso de schistosomosis urinaria, el método de elección es la filtración de 10 a 20 ml de orina y su filtración a través de un dispositivo de plástico con filtro de tela o papel adaptable a la jeringa. Este método también es cuantitativo. El método de eclosión de miracidios también es de bajo costo pero más engorroso, y se ha utilizado ampliamente en infecciones por *S. japonicum*. La biopsia rectal o de la vejiga en busca de granulomas típicos se reserva para casos de hospitalización o cuando se requiere establecer un diagnóstico diferencial y los resultados de las pruebas inmunológicas no son concluyentes.

## tratamiento

Para todas las especies de esquistosomas, el fármaco de elección es praziquantel, que induce flujo de iones de calcio a través del tegumento, lo que causa fuerte contracción muscular, y ayudado por la respuesta inmunitaria humoral del huésped logra dañar los vermes. Para *Schistosoma japonica* se recomiendan tres dosis de 20 mg/kg cada 4 h. Para *S. mansoni* y *S. haematobium* se utiliza una sola dosis de 40 mg/kg. Los efectos secundarios son escasos y pasajeros, como somnolencia, cefalea, náusea, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, el uso de praziquantel por más de 25 años no ha pasado inadvertido para el parásito, y se conocen ineficiencias en la efectividad del tratamiento. En lugares donde la cisticercosis se sobrepone a las áreas endémicas de schistosomosis, la administración de praziquantel debe ser bajo vigilancia médica, ya que se pueden presentar convulsiones por irritación de cisticercos cerebrales.

Para *Schistosoma mansoni* se utiliza también oxamniquine en dosis de 15 mg/kg en adultos y de 20 mg/kg en niños, dividida en dos dosis con 4 h de intervalo. Su uso es limitado en personas con antecedentes neurológicos, ya que puede causar irritabilidad y convulsiones.

## epidemiología y control

La schistosomosis es una parasitosis asociada al contacto del hombre y algunos animales con cuerpos de agua dulce contaminados con cercarias provenientes de caracoles infectados, a su vez, por heces del hombre o reservorios animales. El hombre es el principal responsable de la transmisión de la schistosomosis, a excepción de *S. japonicum* en el cual numerosas especies de animales tienen desempeño fundamental en la transmisión (zooantroponosis). La epidemiología cambiante en la schistosomosis es determinada por



Fig. 27-6. Prueba de precipitación circumoval positiva de paciente con schistosomosis. (Sección Biohelmintiasis, IMT-UCV.)



las diferentes especies de *Schistosoma*, los huéspedes vertebrados que afecta, el mecanismo de infección de las aguas (heces u orina), los factores socioculturales (pobreza, migraciones, costumbres) y los cambios ambientales (lagos artificiales y represas, adaptaciones y dispersión de los caracoles), entre otros. Estas tres condiciones: contaminación fecal de las aguas, caracoles y uso del agua por el hombre, son los factores que determinan la persistencia de la schistosomosis en las áreas endémicas, independientemente de su ubicación geográfica. La comprensión de los factores epidemiológicos que permiten la persistencia de esta infección parasitaria, sólo superada a nivel mundial por el paludismo, se centra en el triángulo epidemiológico constituido por el huésped vertebrado infectado, el caracol y el huésped vertebrado susceptible.

- El hombre infectado contamina las aguas con sus heces u orina. La inadecuada disposición de las excreta, bien por falta de letrinas, baños públicos, o porque las aguas negras finalizan en cuerpos de agua, o porque las actividades laborales o recreacionales no le permiten al hombre defecar en los sitios adecuados, constituye la piedra angular de la transmisión. Es conocida la curva etárea de eliminación de huevos, en la cual los mayores porcentajes de eliminación e intensidad de infección (huevos/g de heces) se encuentran en menores de 15 años, lo que los constituye en los grandes dispersores de los huevos. La condición de subdesarrollo por la inapropiada disposición de las excretas humanas es determinante en schistosomosis mansónica y urinaria. En el caso de *S. japonicum* se añade la contaminación fecal de los cultivos por reservorios infectados, como los bueyes, considerados como beneficiosos por la contribución de sus excrementos como abono.
- El huésped intermediario, caracol de agua dulce, sin cuya presencia no es posible la existencia de la schistosomosis, en general es muy resistente a los cambios climáticos, como la sequía e inclusive la polución. La condición de hermafroditismo de los géneros *Biomphalaria* y *Bulinus* confiere a estos caracoles la capacidad de rápida reproducción y dispersión. La construcción de embalses, lagunas artificiales y sistemas de irrigación para mejorar cultivos, garantizar agua permanente y energía hidroeléctrica, han permitido la aparición de brotes de schistosomosis por la rápida dispersión de los caracoles.
- Son múltiples los ejemplos de contacto del hombre sano con aguas contaminadas. Los más frecuentes son ocupacionales (agricultores en cultivos de arroz u ocumo chino, amas de casa que utilizan los ríos y lagunas para sus oficios domésticos), recreacionales (juegos acuáticos, baños vacacionales) o religiosos (bautizos).

El control está directamente relacionado con el triángulo epidemiológico y los factores que influyen en cada vértice. A nivel de huésped infectado, el control se centra en evitar el contacto directo o indirecto de los excrementos con los cuerpos de agua. Todo lo que significa mejoras en la calidad de vida, como planes de viviendas, plantas de tratamiento de aguas negras, puentes, etc., evitará el contacto tanto de las excretas infectadas con los caracoles, como el contacto del hombre sano con los cuerpos de agua infestados con larvas del parásito. La aplicación masiva de tratamiento con praziquantel ha permitido disminuir de manera considerable la morbilidad y bajar las intensidades de infección. Sin embargo, la aplicación de quimioterapia en masa como medida única no es sustentable por cuanto la efectividad del medicamento no es 100%, y ya existen evidencias de resistencia al medicamento. En relación con las medidas sobre el caracol, por

años el control se basó exclusivamente en su exterminación con molusquicidas químicos. Esta medida antiecológica, por afectar a todo ser vivo en el cuerpo de agua, no resolvió el problema de la transmisión, pues con muy pocos caracoles sobrevivientes se coloniza en poco tiempo el sector. La aplicación de molusquicidas tiene indicaciones muy precisas. El control biológico con la introducción de otros caracoles competidores ha demostrado utilidad en algunas regiones.

El control es multifactorial, pero la educación sanitaria, la interacción de comunidades con las autoridades de salud para la solución de los problemas sanitarios y el mejoramiento de la vivienda son sin duda las medidas conducentes al control de la schistosomosis mansónica y urinaria. En general, la schistosomosis japónica es de difícil control por cuanto el parásito elimina la mayor cantidad de huevos; además del hombre existen otros huéspedes vertebrados que eliminan grandes cantidades de materia fecal al ambiente (caballos, bueyes, búfalos, vacas), y esta parasitosis se asienta en las zonas del globo terráqueo más pobladas. Sin embargo, el mejoramiento de las condiciones de vida y la concientización de la problemática por parte de la población han sido las claves del control exitoso en Japón.

## Bibliografía

- Alarcón de Noya B, Ruiz-Guevara R, Colmenares C, Losada S, Noya O. Low transmission areas of schistosomiasis in Venezuela: consequences on the diagnosis, treatment, and control. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2006;101:29-35.
- Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Schistosomes or blood flukes. En: Beaver, JC. *Clinical Parasitology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984;415:1-825.
- Doenhoff M, Chiodini P, Hamilton J. Specific and sensitive diagnosis of schistosome infection: can it be done with antibodies? *Trends in Parasitology* 2004;20:35-39.
- Hunter JM, Rey L, Chu KY, Adekolu-John EO, Mott KE. Parasitic diseases in water resources development. The need for intersectorial negotiation. Geneva: WHO, 1993:1-152.
- Kojima S. "Schistosomes". En: Cox FEG, Kreier JP, Wakelin D (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Parasitology*. Editorial Arnold. 1998;5:479-505, 701.
- Malek E. Schistosomiasis. En: Malek E (ed). "Snail-transmitted parasitic diseases". CRC Press. 1980;I:179-291, 334.
- Pagès JR, Jourdan J, Southgate VR, Tchuem Tchunte LA. Reconnaissance de deux espèces jumelles au sein du taxon *Schistosoma intercalatum* Fisher, 1934, agent de la schistosomose humaine rectale en Africa. Description de *Schistosoma guineensis* n. sp. En: Combes C, Jourdan J (eds). "Taxonomie, Ecologie et Evolution des Métazoaires Parasites". Universitaires de Perpignan. 2003;II:139-146, 380.
- Rey L. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: o parasito; *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: a doença; *Schistosoma haematobium* e esquistossomose; *Schistosoma* e esquistossomose: epidemiologia e controle. En: Rey L (ed). "Parasitologia". Editora Guabara Kogan. 1991:351-410, 731.
- Silva IM, Thiengo R, Conceicao MJ, Rey L, Lenzi HL, Pereira Filho E, Ribeiro PC. Therapeutic failure of praziquantel in the treatment

of *Schistosoma haematobium* infection in Brazilians returning from Africa. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2005;100:445-449.

WHO 2001. Report of the informal consultation on schistosomiasis in low transmission areas: control strategies and criteria for elimination. Document WHO/CDS/CPE/SIP/2001.1. Geneva, 51 pp.

Wilson M, Mentink-Kane M, Pesce J, Ramalingam T, Thompson R, Wynn T. Immunopathology of schistosomiasis. Immunology and Cell Biology 2007;85:148-154.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuales moléculas deberían considerarse candidatas para vacunas: las relacionadas con la penetración de las cercarias, con la alimentación de los adultos o con la oviposición?
2. ¿Somos capaces de defendernos de estos parásitos?  
¿Cuáles son los mecanismos más importantes de protección?
3. ¿Cuál es la factibilidad de las medidas de erradicación de esta parasitosis?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. La existencia de un huésped intermediario susceptible, hermafrodita y resistente a la desecación. Las condiciones de salubridad que continúan presentes en comunidades con pobreza que permite contaminación de aguas con las excretas humanas y la utilización de cuerpos de agua para labores domésticas, ocupacionales y recreacionales.
2. Tan temprano como a los seis días de vida, el parásito desarrolla una doble membrana plasmática y se cubre con un grupo de moléculas del huésped vertebrado, evitando ser reconocido por las células efectoras del sistema inmune. A ello se suman otros muy eficientes mecanismos de evasión.
3. Los huevos constituyen la unidad fisiopatológica responsable de la hipertensión portal. Los granulomas y la fibrosis periportal acumulada en el hígado deriva en obstrucción progresiva al flujo sanguíneo estableciéndose, en consecuencia, el síndrome de hipertensión portal.
4. En infecciones crónicas disminuye la oviposición por envejecimiento de los vermes, los cuales además que- dan atrapados en los tejidos fibrosados. En personas del área endémica expuestas a nuevas infecciones, éstas no progresan por inmunidad concomitante y la carga parasitaria es en esencia la misma que sobre- vivió de la primera infección. La PPCO, indicador de actividad parasitaria, es positiva pero el hallazgo de los huevos en heces es cada vez más difícil.
5. La razón fundamental es el carácter zoonótico que caracteriza la infección por *S. japonicum*, con participación de grandes animales (bueyes y vacas) que amplifican la dispersión de los huevos y contaminan arrozales donde trabaja el hombre.

# Ascariosis

Jorge Tay Zavala  
Marco Antonio Becerril Flores

# 28

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la fase infectiva de *Ascaris lumbricoides* para el humano?
2. ¿Dónde se establece el parásito en el hombre?
3. ¿De qué edad es la población más infectada?
4. ¿Por qué se dice que es un geohelminto?
5. ¿Cómo se diagnostica la ascariosis?

## Introducción

La ascariosis es una geohelminthiasis, ya que el agente causal requiere de la tierra para que se forme la fase infectiva para el hombre, que en este caso la fase es el huevo larvado conteniendo larva de segundo estadio. Es una infección producida por el nematodo *Ascaris lumbricoides*, uno de los parásitos descritos desde la antigüedad (véase capítulo 1, Historia de la parasitología). Esta parasitosis tiene gran importancia epidemiológica, pues las zonas donde se presenta con mayor frecuencia son las de gran pobreza; aquellas donde la gente acostumbra defecar a ras del suelo, pues no tiene el recurso económico necesario para construir baños, ni dispone de agua potable. Esta parasitosis afecta a 25 a 35% de la población mundial.

## Características generales del parásito

*Ascaris lumbricoides* es un gusano que atraviesa por la fase de huevo, cuatro fases larvarias y el adulto, macho o hembra, pues es dioico (sexos separados, macho o hembra). En su cuerpo existen sistemas urinario, nervioso, digestivo y reproductor, este último maduro cuando alcanza el estadio adulto. En fase adulta la hembra alcanza una longitud de 15 a 45 cm. Los genitales consisten en vulva de localización medioventral, vagina cónica, que se bifurca

para formar un par de tubos genitales que se diferencian en útero, receptáculo seminal, oviducto y ovario. Pueden contener hasta 27 millones de huevos y se estima que su oviposición es de 200 000 huevos diarios. Las hembras presentan en su terminación posterior una forma recta, en tanto que los machos tienen forma curva, y es donde se presenta su espícula copulatriz. En su extremo anterior se encuentra su boca, provista de tres labios con bordes dentados; los labios tienen papilas gemelas en los bordes laterales, se continúan con el esófago e intestino tubular, y terminan en la cloaca sexual, en el macho, y en el ano, en la hembra.

El macho es más pequeño que la hembra, mide 15 a 30 cm de longitud (fig. 28-1); los genitales son túmulos que están diferenciados en testículos, conducto deferente, vesícula seminal, conducto eyaculador y cloaca, de localización subterminal junto con el recto y las espículas copulatrizes.

Se pueden observar dos tipos de huevos: los fecundados y los no fecundados. Los primeros son ovoides, de cápsula gruesa y transparente formada por tres capas, que son la interna o membrana vitelina, de naturaleza lipóide; la media, derivada del glucógeno, y la externa o albuminoide con mamelones múltiples de 50 a 65  $\mu\text{m}$  de largo por 45 a 50  $\mu\text{m}$  de ancho (fig. 28-2). Las hembras que no se aparearon con machos depositan los huevos sin fecundar; a este fenómeno se le denomina *partenogénesis*, y lo que ponen son óvulos, más largos y estrechos, sin membrana vitelina, cubierta muy delgada, y en general carecen de mamelones; miden 85 a 90  $\mu\text{m}$  de longitud por 30 a 40  $\mu\text{m}$  de ancho.



Fig. 28-1. Hembras y machos colocados longitudinalmente para conocer sus dimensiones y forma.

## Ciclo biológico

El mismo humano actúa como huésped de *Ascaris lumbricoides*, para que de ahí surjan los huevos y para que regresen. Es decir, es un parásito monoxeno, pues requiere de un mismo huésped para completar el ciclo biológico. El sitio de establecimiento preferencial y definitivo del parásito es el intestino delgado. Macho y hembra copulan en la luz intestinal y después de varios días la hembra ovipone; los huevos caen a la luz intestinal y son arrojados hacia el exterior junto con la materia fecal durante la defecación de la persona infectada. Los huevos no son infectivos en estos momentos; requieren 15 a 21 días para que se larve en su interior, y para ello requiere de suelo arcilloso-arenoso, humedad y temperatura ambiental entre 21 y 35°C, y media de 25°C. Ahí en la tierra el huevo sufre una transformación, en la que en su interior se forma una larva de primer estadio; cinco a 10 días después la larva muda y se transforma en larva de segundo estadio, todo esto dentro del huevo. En estos momentos adquiere fase infectante para el humano: huevo larvado, con larva de segundo estadio (fig. 28-3). En condiciones adecuadas puede permanecer viable durante varios



Fig. 28-2. Huevo de *Ascaris lumbricoides* fecundado pero sin larva.

meses. Después que el hombre ingiere los huevos infectivos junto con los alimentos o mediante otros mecanismos, los huevos pasan por el estómago, el jugo gástrico y enzimas que están en contacto con el nematodo no lo afectan, pero cuando llega al duodeno, la larva de segundo estadio eclosiona alcanzando la segunda porción del duodeno. Dicha larva mide 200 a 300  $\mu\text{m}$ , penetra la pared intestinal, alcanza los vasos mesentéricos y en 24 horas llega por vía corta al hígado, donde permanece tres a cinco días (fig. 28-4). Aquí aumenta de tamaño y llega a tener 900  $\mu\text{m}$  de longitud; ahora es larva de tercer estadio. Ésta sigue migrando por las venas suprahepáticas, cava inferior, aurícula y ventrículo derechos, arterias pulmonares, atraviesa la membrana alveolocapilar y cae en los alvéolos, donde permanece en este estadio o bien muda y se transforma en larva del cuarto estadio. La larva de tercer estadio mide ahora 1.5 cm de longitud, lo que ocasiona sintomatología. Esta fase del parásito asciende por bronquiolos, bronquios, tráquea y laringe, y es deglutida, pasa a esófago y estómago; por último llega al intestino delgado, donde se convierte en cuarto estadio y luego en adulto. Se desarrolla hasta alcanzar la madurez sexual en 50 días después de la infección; luego se efectúa la fecundación entre machos y hembras que están alojados en el intestino, y 10 días más tarde se pueden encontrar huevos en las heces, con lo que se cierra el ciclo biológico.

## Mecanismos patogénicos y Manifestaciones clínicas

*Ascaris lumbricoides* produce alteraciones anatomopatológicas en su fase de migración (larvas) así como en la fase de estado (adulto); también se presentan alteraciones como resultado de migraciones erráticas de larvas y de adultos.

1. **Fase o período larvario.** Las formas larvarias de *Ascaris lumbricoides* que atraviesan la membrana alveolocapilar y llegan al parénquima pulmonar producen lesiones mecánicas con procesos congestivos e inflamatorios fugaces, además de eosinofilia local y sanguínea, acompañados de fiebre elevada, tos y estertores bronquiales por la presencia de exudado bronquioalveolar; a este cuadro se le conoce como síndrome de Löfller



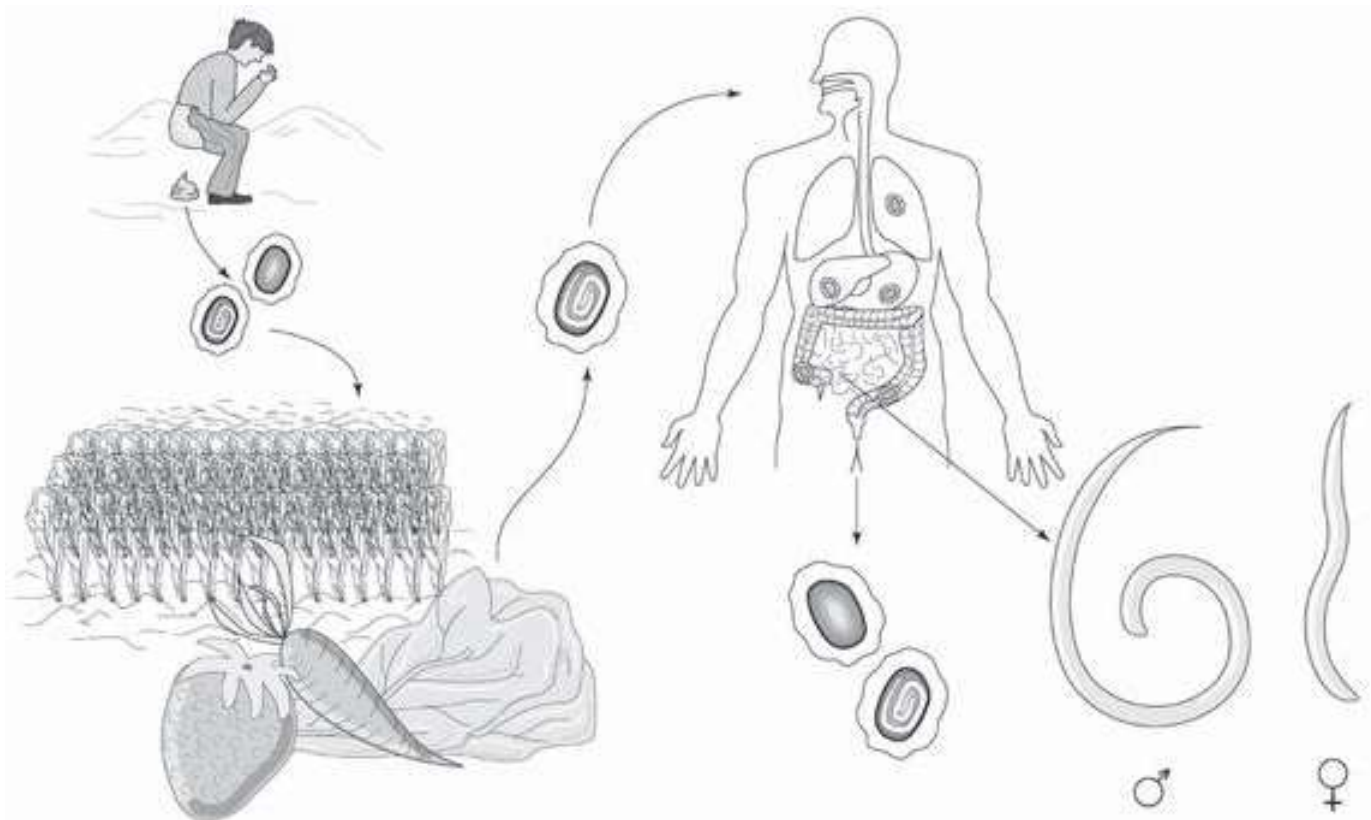


Fig. 28-3. Ciclo biológico de *Ascaris lumbricoides*.

o neumonía eosinófila, que dura alrededor de una semana. En las reinfecciones continuas, y sobre todo en los niños, hay sensibilización con manifestaciones alérgicas, infiltración pulmonar, ataques asmáticos y edema labial.

2. **Fase o período de estadio.** El parásito adulto muestra distintos tipos de acción patógena en el hombre, como mecánica, tóxica,

expoliatriz, inflamatoria, traumática o irritativa. Se sabe que *Ascaris lumbricoides* produce pequeñas equimosis de la mucosa en los sitios de su implantación junto con infección bacteriana y desarrollo de abscesos; cuando el paciente es sensible o hay parasitosis masivas se aprecia marcada acción que irrita la mucosa intestinal, y que clínicamente se manifiesta por síndrome diarreico, anorexia, palidez, pérdida de peso y malestar general.

Los gusanos consumen carbohidratos y alimentos que el paciente ingiere. Esta situación y la sustancia inhibidora de la tripsina que produce *A. lumbricoides* interfieren con la digestión y aprovechamiento de las proteínas que ingiere en su dieta el huésped. De esta forma los gusanos contribuyen a la desnutrición e impiden un desarrollo normal, sobre todo en los niños.

En ocasiones hay complicaciones con cuadros clínicos que requieren intervención quirúrgica, sobre todo en pacientes que presentan parasitosis masivas; los más frecuentes son suboclusión y oclusión intestinal debido a la acumulación de parásitos en una porción del tubo digestivo, vólvulo, invaginación, perforación, apendicitis, diverticulitis, abscesos hepáticos y obstrucción laríngea.

3. **Migraciones erráticas.** Se producen alteraciones graves y a veces fatales cuando *Ascaris lumbricoides*, tanto en forma de larva como de adulto, se desplaza de manera errática, por lo que pueden ser regurgitados y salir por la boca, escapar por las narinas, invadir las vías biliares, vesícula, hígado, riñón, apéndice, conducto lagrimal, conducto auditivo externo, cicatriz umbilical y vejiga, entre otros.

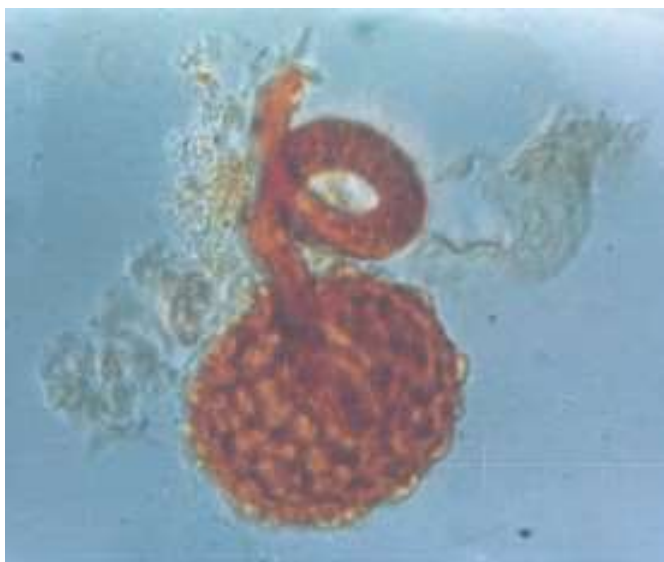


Fig. 28-4. Huevo larvado de *A. lumbricoides* en el momento de la eclosión.



## Diagnóstico

El dato más alarmante se refiere a la eliminación de lombrices al defecar. En ocasiones, el paciente le lleva al médico un espécimen de *Ascaris*. Las características morfológicas permiten sospechar la infestación. Los huevos se detectan mediante CPS directo o por concentración cualitativa o cuantitativa; los métodos cuantitativos son los de elección porque correlacionan las parasitosis con los síntomas y orientan acerca del tratamiento a seguir por el pronóstico.

Mediante rayos X se detectan las sombras de los gusanos en los intestinos, más aún cuando en dicho estudio se emplea material de contraste. Los estudios serológicos son de mucho valor, sobre todo en la etapa de migración larvaria, para efectuar el diagnóstico diferencial contra problemas pulmonares; sin embargo, no es común la serología para el diagnóstico de esta infección. La eosinofilia es un dato muy importante en la fase extraintestinal.

## Tratamiento

Existen varios medicamentos eficaces contra esta parasitosis. Los más adecuados son piperacina, pirantel, mebendazol, albendazol y nitazoxanida. La oclusión y perforación intestinales, así como la penetración a apéndices y obstrucción de conductos biliares, se tratan quirúrgicamente. El albendazol se administra en dosis de 400 mg/día, única dosis. Si no hay cura se recomienda repetir la dosis a la tercera semana. En niños menores de dos años se aplica una dosis única de 200 mg/día; para mayores de dos años la administración es como la de adultos. En embarazadas no es recomendable, aunque no hay literatura que mencione experiencias y efectos indeseables. El mebendazol se puede emplear en dosis de 100 mg/día por tres días consecutivos. Si no hay cura se puede volver a administrar en tres a cuatro semanas. En menores de dos años no se ha establecido la dosis, y en mayores de dos años es igual a la del adulto. Tampoco hay documentación respecto de mujeres embarazadas, pero se aconseja no administrarlo. La piperazina es otro antiparasitario que puede emplearse. Se recomienda en casos de obstrucción biliar o gastrointestinal, pues ocasiona parálisis fláccida del gusano; la dosis en adultos es de 3.5 g/día durante dos días. En edad pediátrica es de 75 mg/kg/día por dos días, sin exceder de 3.5 g/dosis. No hay informes en relación con embarazadas, pero se recomienda no administrar. Pamoato de pirantel ocasiona parálisis espástica del gusano; no es recomendable en casos de ascariosis masiva, ya que puede ocasionar asfixia. Se administra en dosis de 11 mg/kg en una simple dosis, sin exceder de 1 g/dosis. En edad pediátrica se administra igual que en adultos. Piperazina y pirantel son antagonistas, por lo que no deben usarse juntos. Ivermectina daña a las células musculares y nerviosas del parásito. Se administra en adultos en dosis de 150 a 200 mg/kg, en una sola ocasión. En edad pediátrica igual que en adultos, y no se ha documentado en embarazadas. Levamisol inhibe la cópula entre machos y hembras. Se administra en dosis única de 2.5 mg/kg. En edad pediátrica es la misma dosis, y en embarazadas no hay datos, pero no se recomienda su administración.

## Prevención

Se orienta a la eliminación adecuada de las excretas mediante la instalación de letrinas sanitarias o instalaciones similares, y observar medidas higiénicas personales adecuadas, tanto individuales

como comunitarias, así como en el manejo de los alimentos. La ascariosis se puede controlar mediante quimioterapia, en la que se administran periódicamente fármacos, y por observación de las medidas anteriores con objeto de eliminar los parásitos adultos y luego los inmaduros, a tal grado que los huevos que permanecen en el suelo se tornen inviábiles a fin de que si se ingieren no produzcan infección. Este mecanismo es válido sólo para comunidades cerradas, ya que en poblaciones abiertas se observa que al cabo de unos años la población presenta de nuevo la parasitosis, porque hay condiciones adecuadas para que continúe el ciclo biológico (fig. 28-5).

## Epidemiología

*Ascaris lumbricoides* es un parásito cosmopolita y el más común de los helmintos. Se distribuye en zonas tropicales y templadas del mundo, sobre todo en el medio rural, donde son deficientes las condiciones socioeconómicas e higiénicas. En todo el mundo hay 1400 millones de personas infectadas con *Ascaris lumbricoides*, cuyas prevalencias varían en diferentes países y van desde 4 hasta 90%. Las complicaciones secundarias varían de 11 a 67% de los infectados, y la complicación más común es la obstrucción intestinal y biliar; ocurren 8000 a 100 000 muertes por año en todo el mundo, sobre todo en los niños. Aunque varones y niños son los más frecuentemente parasitados, no hay predisposición hormonal o genética; más bien se debe a hábitos higiénicos, jugar con la tierra y comerla. Se estima que en México 33% de la población tiene este parásito, aun cuando al parecer sólo 6% de los infectados presenta parasitosis masiva.

La ascariosis se presenta en todas las edades, pero es más frecuente en los niños debido principalmente a ciertos factores, como hábitos de jugar en el suelo, infección a través de la boca por tener las manos sucias, práctica de geofagia, etc., aparte de la ingestión de verduras regadas con aguas negras, alimentos y bebidas contaminados con la forma infectiva, tanto por el hombre como por vectores. El varón y la mujer pueden ser parasitados, pero los adultos que ya sufrieron la infección muestran cierto grado de resistencia.

La longevidad del parásito adulto se calcula en 18 meses. Desde el punto de vista epidemiológico es muy importante evitar el fecalismo a ras del suelo.



Fig. 28-5. Condiciones epidemiológicas favorables para la ascariosis.

## Bibliografía

- Albonico M, Ramsan M, Wright V, et al. Soil-transmitted nematode infections and mebendazole treatment in Mafia Island school children. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002 Oct; 96(7):717-26.
- Arya PK, Kukreti R, Arya M, Gupta SN. Magnetic resonance appearance of gall bladder ascariasis. *Indian J Med Sci*, 2005 May; 59(5): 208-10.
- Garg D, Khurana M. *Ascaris lumbricoides* in the lacrimal passage. *Indian J Ophtal*, 2000;48(4):331.
- González AH, Regalado VC, Van-den-Ende J. Non-invasive management of *Ascaris lumbricoides* biliary tract migration: a prospective study in 69 patients from Ecuador. *Trop Medicine Int Health*, 2001;6(2):146-50.
- Habbari K, Tiffnouti AG, Manddil A. Geohelminthic infections associated with raw waste water reuse for agricultural purposes in Beni-Mella, Morocco. *Parasitol Int*, 2000;48(3):249-54.
- Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *Indian J Gastroenterol*, 2001;20(1):C28-32.
- Mackrell PJ, Lee K, García N, et al. Pancreatitis secondary to *Ascaris lumbricoides* infestation. *Surgery*, 2001;129(4):511-2.
- Mahmood T, Mansoor N, Quraishy S, et al. Ultrasonographic appearance of *Ascaris lumbricoides* in the small bowel. *J Ultr Medicine*, 2001;20(3):269-74.
- Nacher M, Garay F, Singhasivanon P, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with protection from cerebral malaria. *Paras Immunol*, 2000;22(3):10007-13.
- Osoegawa M, Matsumoto S, Ochi H, et al. Localized myelitis caused by visceral larva migrans due to *Ascaris suum* masquerading as an isolated spinal cord tumor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001;70(2):265-6.
- Singh AK, Singh M. *Ascaris* psychosis: an unusual presentations of round worm infestation. *J Ass Physicians India*, 2000;48(4):456.
- Tay J, Navarrete F. Frecuencia de las parasitosis intestinales en Ometepec, estado de Guerrero (Méx). *Medicina (Méx)*, 1960;40(843):200-203.
- Tay J, Ruiz A, Sánchez VJT y col. Las helmintiasis intestinales en la República Mexicana. *Bol Chil Parasitol*, 1996;50:10-16.
- Tay J. Comparación al microscopio electrónico de los epitelios intestinales de *Ascaris lumbricoides* y *Fasciola hepatica*. *Rev Latinoamer Microbiol*, 1971;13:125-136.
- Tiao MM, Liang CD, Huang SC, et al. Pancreatitis with gallbladder ascariasis in child: case report. *Chang Gung Medical J*, 2001;24(1):68-71.
- Valentine CC, Hoffner RJ, Henderson SO. Three common presentations of ascariasis infection in an urban, Emergency Department. *J Emerg Medicine*, 2001;20(2):135-9.
- Vizer G, Patai A, Dobronte Z. Endoscopic treatment of cholestasis caused by *Ascaris lumbricoides*. *Orvosi Hetilap*, 2001;142(13):681-3.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿A qué se debe que durante más de seis décadas no haya disminuido de manera importante la prevalencia de ascariosis en México?
2. ¿Qué medidas se pueden aplicar para eliminar la ascariosis?
3. ¿Cómo influye la nutrición en la adquisición de esta infección en una comunidad?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Huevo con larva de segundo estadio.
2. A lo largo del intestino delgado.
3. Los niños entre dos y seis años.
4. Porque requiere la tierra para formar su fase infecciosa.
5. Mediante exámenes coproparasitológicos.

# Trichuriasis

Marco A. Becerril Flores  
Óscar Vázquez Tsuji  
Ignacio Martínez Barbabosa

# 29

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped ante la infección
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Dónde se establece el parásito en el humano?
2. ¿Cuál es la fase infectiva?
3. ¿Por qué el parásito requiere temperatura, humedad y tierra para ser infectivo?
4. ¿Qué tipo de anemia puede producir?
5. Mencione un antiparasitario contra la infección.

## Introducción

Esta infección también recibe el nombre de tricocefalosis y la produce el nematodo *Trichuris trichiura*, denominado tricocéfalo, el cual infecta sólo el intestino del hombre. Hay tricocéfalos parecidos a este nematodo pero infectan a monos, perros y cerdos. A este parásito se le considera geohelminto y su infección es una geohelmintiasis, debido a que requiere estar en la tierra para adquirir la fase infectante para el ser humano. Esta característica permite entender el mecanismo de transmisión y tomar las medidas necesarias para evitar la infección al hombre.

## Características generales del parásito

El parásito pasa por las fases de huevo, cuatro larvarias y una de adulto, que puede ser hembra o macho. La hembra mide entre 35 y 50 mm y el macho entre 30 y 45 mm. Una característica morfológica importante del parásito es que tanto en hembras como en machos, aproximadamente su primer tercio anterior es mucho más delgado que los dos tercios posteriores; de aquí que también se le llame gusano látigo. La parte final del esófago presenta una serie de células secretoras que reciben el nombre de esticocitos, y el cordón se llama esticosoma, el cual es importante porque permite diferenciarlo de otros nematodos. Otro nematodo de importancia médica que también presenta este esticosoma es *Trichinella spiralis*, pero su ciclo y zonas de infección humana son distintas.

El extremo posterior del macho de *T. trichiura* está muy enrollado y en ocasiones se observa su espícula copuladora (fig. 29-1). La hembra puede presentar la curvatura, pero ésta es más ligera, o bien es recta.

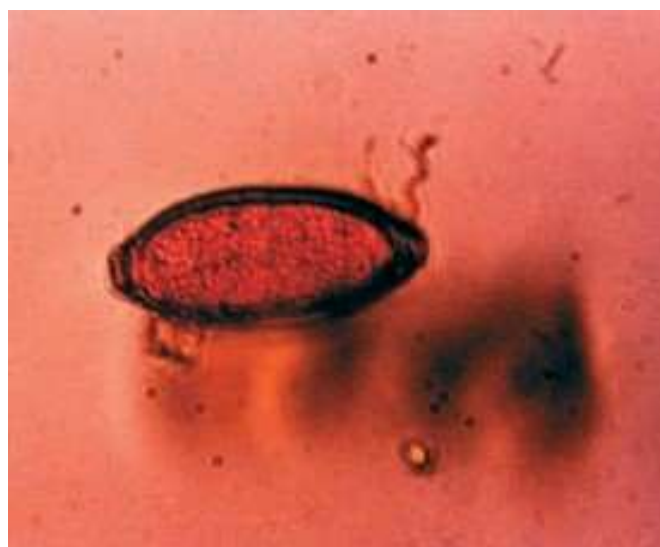


Fig. 29-1. Huevo de *Trichuris trichiura* sin larva.

El huevo de *T. trichiura* tiene forma de balón de fútbol americano, barril o bolillo; mide 45 a 55  $\mu\text{m}$  de longitud y 20 a 25  $\mu\text{m}$  de diámetro corto (fig. 29-2). Los extremos del huevo están constituidos por tapones mucosos y la cubierta de todo el huevo la forman dos capas gruesas que lo protegen de condiciones ambientales adversas.

## Ciclo biológico

Los huevos deben permanecer en suelo arcillo-arenoso entre 10 y 14 días a una temperatura que oscila entre 10 y 32°C, y con más de 50% de humedad relativa ambiental para que en su interior se desarrolle una larva de primer estadio, lo cual se favorece en sitios sombríos. Se supone que una hembra pone más de 1000 huevos por día. Una persona se infecta al ingerir huevos de *T. trichiura* con larva de primer estadio en su interior. Cuando pasan por el estómago e intestino delgado eclosionan y la larva de primer estadio migra por todo el intestino delgado. Durante este trayecto muda a segundo, tercero y cuarto grados, y finalmente a adulto. Al llegar al ciego intestinal se introduce en el epitelio por medio de su parte anterior, que es muy delgada. A veces también se encuentra en la mucosa de diversas regiones del intestino grueso (fig. 29-3). Hay relación entre el tiempo que tarda el helminto en desarrollarse a fase adulta y el período de incubación; como ambos períodos son de tres meses, esto hace pensar que la fase adulta es la causante de los síntomas. En el intestino grueso, la hembra y el macho copulan, y la hembra ovipone. Los huevos se encuentran en la luz intestinal y el huésped los elimina al exterior junto con las heces. Si el individuo parasitado defeca a ras del suelo, en un ambiente favorable para el desarrollo del parásito, entonces se forma una larva en el huevo y se convierte en infectivo, de aquí que se considere en el grupo de los geohelminos. Recuérdese que si el huevo no está larvado no es infectivo para las personas.

## Mecanismos patogénicos y Manifestaciones clínicas

A pesar de que se introduce en la mucosa de diversas partes del intestino delgado, el parásito no produce daños sólo allí, sino que lo hace en todo el intestino grueso. Con frecuencia se establece en la región ileocecal porque es un sitio donde los microorganismos



Fig. 29-2. Porción terminal de un adulto macho de *T. trichiura*.

pueden quedar atrapados con facilidad. Hasta el momento poco se sabe de sustancias identificadas con precisión que conduzcan al cuadro clínico, entre ellas, sustancias de excreción y secreción que conducen a una reacción inflamatoria y a daños del epitelio intestinal.

En general, los mecanismos que emplea el parásito para ocasionar daño a su huésped se dividen en mecánicos y químicos. Entre los primeros está la situación observada de que con su porción anterior, que es más delgada, se introduce a la mucosa, sobre todo a nivel de las criptas de Lieberkühn; en la región afectada se observa hiperemia, reacción inflamatoria y eosinófilos. En el gusano se pueden encontrar glóbulos rojos, lo cual indica que el microtraumatismo conduce a lesiones de vasos sanguíneos y a que los gusanos se alimenten de eritrocitos. En un individuo saludable, estas lesiones se restablecen y no son suficientes para producir anemia, pero si el individuo parasitado es un niño con desnutrición, entonces aparece anemia y el parásito contribuye a ésta.

Se estima que cada hembra ocasiona diariamente la pérdida de 0.005 ml de sangre, es decir, que con una infección de 1000 tricocéfalos se produce pérdida de 5 ml de sangre. Esta anemia es hipocrómica. Pocas veces hay eosinofilia y nunca rebasa 15%. Los microtraumatismos conducen a incremento del peristaltismo por afeción de los plexos nerviosos, lo cual favorece la presencia de diarrea y espasmos que originan cólicos. El trastorno intestinal conduce a deseo ineficaz, continuo y doloroso para defecar (tenesmo); el enfermo, al no poder eliminar su excremento, realiza un esfuerzo poco productivo (pujo) y sufre cólicos. Es probable que en infecciones masivas haya distensión de los músculos de la mucosa rectal que ocasiona el "prolapso rectal". En estos casos también suele presentarse un cuadro de disentería. En niños hay anorexia (no quieren comer), debilitamiento (astenia) y palidez si llegan a desnutrición; todo esto conduce a pérdida de peso y crecimiento deficiente. La situación se convierte en un círculo vicioso: la presencia de gusanos produce anorexia, y ésta ocasiona desnutrición, y la desnutrición debilita a la persona y la hace más susceptible de infectarse.

Aunque la tricocéfalo no compromete la vida del huésped, si la infección es masiva, la anemia y la diarrea podrían desencadenar la muerte. Se sabe que también hay desnutrición y que en niños entre dos y cinco años hay retardo del crecimiento. Otro factor que influye en la parasitación es la edad. Los niños de dos a cinco años y personas de la tercera edad son más susceptibles.

En relación con los factores químicos, es posible que existan sustancias que eliminan el parásito que originen reacciones en el huésped, como la formación de una reacción fibrosa que rodee al helminto pero no lo elimine. Por razones desconocidas se produce una reacción a nivel de los enterocitos que ocasiona un sincitio, y éstos dejan de realizar las funciones normales del epitelio intestinal. Cuando hay diarrea se observa una mucosa edematosa y hemorragias; asimismo, el esfínter anal pierde tono y da lugar a prolapso rectal. Los síntomas dependen de la cantidad de parásitos que están causando la infección.

## Respuesta del huésped ante la infección

La respuesta inmunitaria del huésped indica que la respuesta celular desempeña un papel muy importante: en tanto que la respuesta Th1 conduce a susceptibilidad a la infección por parte del huésped, la respuesta por Th2 produce resistencia a la infección por



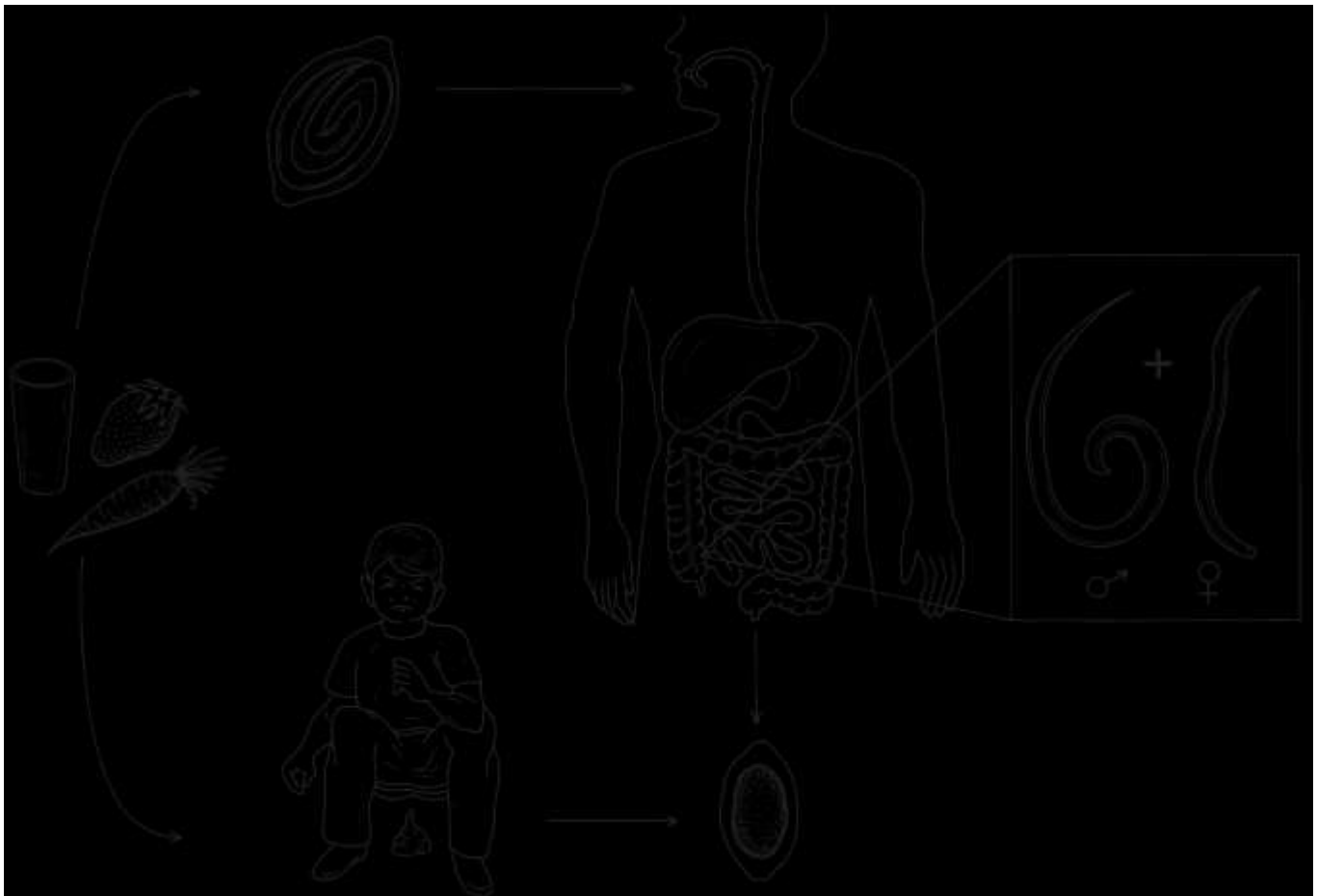


Fig. 29-3. Ciclo biológico de *T. trichiura*.

*T. trichiura*. Se conocen moléculas que actúan como factores de transcripción para la expresión de la respuesta Th2: moléculas de la familia NF-Kappa.

## diagnóstico

La información clínica importante que orienta hacia el diagnóstico son el tenesmo frecuente y la disenteria; otros datos son estatura baja, desnutrición, dedos en palillo de tambor y prolapso rectal. En este último caso se observa la presencia de los gusanos en la mucosa rectal que sobresale. En infecciones no tan graves, mediante exámenes coproparasitológicos se observan los parásitos. Se considera una infección masiva si hay más de 5000 huevos por gramo de heces. Otros datos de laboratorio son anemia hipocrómica y microcítica (cantidad baja de glóbulos rojos y de hemoglobina), y en ocasiones eosinofilia.

## tratamiento

Los antiparasitarios que se recomiendan según la Organización Mundial de la Salud son mebendazol, albendazol y flubendazol (OMS, 1996). El albendazol se recomienda en una dosis única, pero con los otros dos se requieren tres días de tratamiento. Estos

fármacos impiden la captación de glucosa. Además de los antiparasitarios se recomienda la administración de una dieta rica en proteínas y hierro. En infecciones fuertes se recomiendan tres días de antiparasitarios. Da mejor resultado mebendazol que albendazol. Sin embargo, el tratamiento prolongado con mebendazol condiciona que helmintos como las uncinarias se vuelvan resistentes. La resistencia es variable en las infecciones de cada especie de parásito; en *T. trichiura* es más lenta la adquisición de resistencia, pero al final de cuentas se adquiere, y en un nuevo tratamiento no se eliminan los gusanos. Para ello, la nitazoxanida es una nueva opción.

## Epidemiología

La trichuriasis es de distribución mundial. Junto con otras geohelminthiasis prevalece en zonas donde se defeca a ras del suelo, y en regiones cuyo suelo es húmedo, caliente y sombrío, por lo que es común en regiones tropicales. El huevo forma larva en dos a cuatro semanas. Es mucho más frecuente en niños que en adultos, y las condiciones son la poca higiene y la geofagia. Esta parasitosis afecta a 500 millones de personas en todo el mundo y la población más infectada oscila entre cinco y 14 años de edad. El perro puede ser una fuente de transmisión del parásito junto a *A. lumbricoides* y uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*).



## Bibliografía

- Abner SR, Hii DE, Turner JR, et al. Response of intestinal epithelial cells to *Trichuris suis* excretory-secretory products and the influence on *Campylobacter jejuni* invasion under *in vitro* conditions. *J Parasitol*, 2002;88(4):738-45.
- Albonico M, Ramson M, Wright V, et al. Soil-transmitted nematode infections and mebendazole treatment in Mafia Island school children. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002;96(7):717-26.
- Artis D, Shapira S, Mason N, et al. Differential requirement for NF-Kappa B family members in control of helminth infection and intestinal inflammation. *J Immunol*, 2002;169(8):4481-7.
- Bennett AB, Anderson TJ, Barker JC, et al. Sequence variation in the *Trichuris trichiura* beta-tubulin locus: implications for the development of benzimidazole resistance. *Int J Parasitol*, 2002;32(12):1519-28.
- Deschoolmeester ML, Else KJ. Cytokine and chemokine responses underlying acute and chronic *Trichuris muris* infection. *Int Rev Immunol*, 2002;21(4-5):439-67.
- Dunn JJ, Columbus ST, Aldeen WE, et al. *Trichuris vulpis* recovered from a patient with chronic diarrhea and five dogs. *J Clin Microbiol*, 2002;40(7):2703-4.
- Humphreys NE, Grenics RK. Effects of aging on the immunoregulation of parasitic infection. *Infect Immun*, 2002;70(9):5148-57.
- Juan JO, López CN, Gargala G, et al. Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazol and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002;96(2):193-6.
- Mahmoud LH. Scanning electron microscopy of *Trichuris trichiura*. *J Egypt Soc Parasitol*, 2002;32(2):469-74.
- Pearson RD. An update on the geohelminths: *Ascaris lumbricoides*, hookworms. *Trichuris trichiura* and *Strongyloides stercoralis*. *Current Infect Dis Rep*, 2002;4(1):59-64.
- Stephenson LS, Holland CV, Cooper ES. The public health significance of *Trichuris trichiura*. *Parasitol*, 2000;121(Suppl):573-95.
- Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections. *Parasitology*, 2001;121(Suppl):S23-38.
- Traub RJ, Robertson ID, Irwin P, et al. The role of dogs in transmission of gastrointestinal parasites in a remote tea-growing community in northeastern India. *Am J Trop Med Hyg*, 2002;67(5):534-45.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué será difícil erradicar esta parasitosis en México?
2. ¿Por qué no hay una vacuna que prevenga la infección?
3. ¿Qué ocurre dentro del huevo para que forme larvas en el suelo?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. En el ciego intestinal.
2. El huevo larvado.
3. Porque es un geohelminto.
4. Anemia hipocrómica microcítica.
5. Mebendazol, albendazol, flubendazol.

# Enterobiosis

Marco A. Becerril Flores  
Óscar Vázquez Tsuji  
Ignacio Martínez Barbabosa

# 30

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de la evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿En cuánto tiempo se forma la larva en el huevo de *Enterobius vermicularis*?
2. ¿En qué sitio se establece dentro del cuerpo humano?
3. ¿Qué regiones extraintestinales puede invadir el parásito?
4. ¿En qué consiste la técnica de Graham?
5. ¿Cuáles son las condiciones epidemiológicas que favorecen la enterobiosis?

## Introducción

Esta infección es intestinal en el hombre y el agente causal es el nematodo *Enterobius vermicularis*, al que también se denomina *oxyuro*. A pesar de que es una infección intestinal en el humano, es la única que no requiere el mecanismo oral-fecal para la transmisión, pero sí el mecanismo ano-mano-boca. Tampoco es una geohelmintiasis, y más bien el ambiente que se requiere para llevar a cabo la infección es el estrecho contacto entre la gente, en particular la convivencia en hacinamiento, o que las personas intercambien la ropa, sobre todo la interior. En inglés se denomina “pinworm”, o gusano alfilerillo, debido a su extremidad posterior tan delgada como alfiler.

## Características generales del parásito

Como todos los nematodos, *E. vermicularis* atraviesa por las fases de huevo, cuatro larvianas y una de adulto, que puede ser hembra o macho (fig. 30-1). El huevo es ovoide y tiene apariencia plana en uno de sus lados longitudinales; su longitud varía entre 50 y 60  $\mu\text{m}$  y 20 a 30  $\mu\text{m}$  de ancho. Se forma una larva después de seis horas. La hembra mide 8 a 13 mm de largo por 0.3 a 0.5 mm de diámetro; este último es mayor cuando se encuentra grávida, ya que su útero se ensancha al estar lleno de huevos. Su vulva se localiza en la región media ventral de su cuerpo (fig. 30-2). El extremo posterior es muy afilado.

El macho mide 2 a 5 mm de largo y 0.1 a 0.2 mm de diámetro. Como en la mayoría de los nematodos, la región ventral posterior del macho está curvada. Quizá dos estructuras importantes para identificarlo sean la presencia de dos aletas caudales en la región anterior y una espícula copuladora en la región posterior ventral. En la hembra también se observan las aletas caudales (fig. 30-3).



Fig. 30-1. Porción cefálica del adulto.



Fig. 30-2. Porción ventral de la hembra.

### Ciclo biológico

La fase infectiva para el humano es el huevo larvario (figs. 30-4 y 30-5), el cual entra por vía oral. Aunque no está comprobado, podría ser que infectara al ser inhalado. El huevo de *E. vermicularis* tiene metabolismo muy rápido, tanto que en menos de 10 horas los huevos se vuelven larvarios. Esto trae consecuencias en la transmisión, de manera que algún portador puede transmitir huevos no larvarios, pero en el transcurso del mismo día de infección los huevos se llenan de larvas y se convierten en infectivos. El huevo larvario de *E. vermicularis* pasa hacia el tubo digestivo, y al llegar al estómago y luego al duodeno se eliminan las capas que componen la cubierta del huevo para que la larva eclosiona. Ésta migra por el intestino delgado. Cuando llega al ciego, el parásito ya se convirtió en estadio adulto, y aquí mismo, macho y hembra copulan. La hembra llena su útero de huevos. Por razones aún desconocidas, el ensanchamiento de la hembra ocasiona que se desprenda de la mucosa intestinal y comience a reptar hasta que llega a la periferia anal del hombre. En este momento deposita los huevos, los cuales, gracias a la presencia de polisacáridos presentes en la cubierta del huevo, se vuelven pegajosos, lo que les permite adherirse a la piel de la región perianal. Cada hembra pone más de 10 000 huevos. Se ha sugerido que las hembras son capaces de regresar de nuevo al intestino grueso, pero ello no está del todo comprobado. Lo que sí es cierto es que siguen reptando



Fig. 30-3. Huevos de *Enterobius vermicularis*; examen directo (100×). (Cortesía del Dr. J. Tay.)

alrededor del ano, y en el caso de mujeres infectadas, el helminto se puede desplazar hacia la vagina y llegar hasta los ovarios o al peritoneo. Después de la oviposición, las hembras mueren; es raro que repitan la cópula. Los machos de *E. vermicularis* pueden permanecer en el ciego intestinal adheridos a la mucosa, pero también se desplazan por todo el intestino grueso. Por lo general mueren después de la cópula. Los huevos evolucionan con tanta rapidez que incluso dentro del intestino grueso se forman las larvas, o en la región perianal, cuando se depositan los huevos. En sólo seis horas los huevos llegan a contener larvas del tercer estadio, infectivas para el hombre (fig. 30-6).

### Mecanismos patogénicos y Manifestaciones clínicas

Los causantes de los síntomas son los adultos ubicados en diferentes regiones y los huevos depositados en la región perianal y perineal. Por un lado, los movimientos tan activos de los adultos, y quizá la cauda de las hembras, tan afilada, faciliten la penetración a la mucosa y la serosa del ciego intestinal. No obstante, se ha podido observar infiltrado en la pared intestinal por la presencia de huevos de *E. vermicularis*. Es probable que el mismo parásito produzca sólo un foco inflamatorio con infiltrado celular sin eosinófilos del huésped como respuesta a la infección, con un área de hiperemia multifocal. En chimpancés se llegaron a observar parásitos en vena porta y parénquima hepático, pero el daño es insuficiente para producir síntomas. Lo que sí es cierto es la presencia de bacterias que penetran estas capas de la mucosa del intestino debido a que el parásito dejó un microtraumatismo, es decir, una puerta de entrada para ellas. El cuadro que se presenta es apendicitis, y en operaciones del apéndice se encuentran los adultos de *E. vermicularis* (fig. 30-7).

Como ya se mencionó, las hembras pueden llegar a vulva, útero, trompas de Falopio, ovarios o bien peritoneo. A causa de su presencia en esos sitios se genera una reacción inflamatoria, que ocasiona vulvovaginitis, salpingitis y peritonitis. Recuérdese que en las mucosas se produce una reacción inflamatoria local y que es muy probable que se deba a lesiones físicas que el gusano causa por sus movimientos. Pero también hay que tener en cuenta que este microorganismo se alimenta de sustancias que encuentra en el medio, las metaboliza, y los productos de excreción y secreción

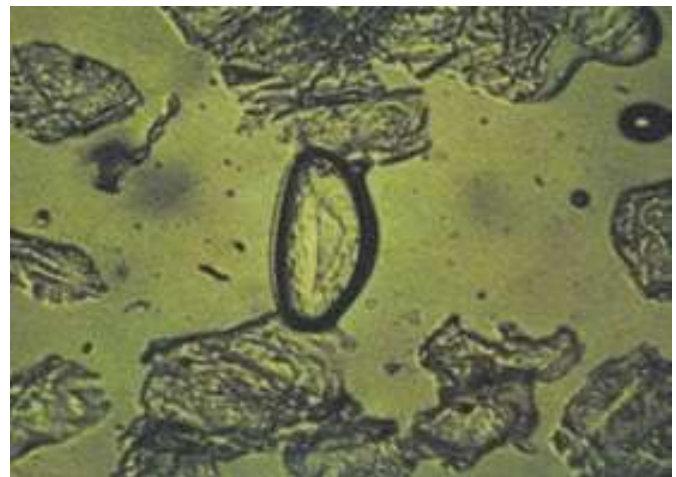


Fig. 30-4. Huevo larvario.



Fig. 30-5. Huevo de *Enterobius larvatus*.

podrían ser tóxicos o actuar como antígenos que desencadenan una respuesta inmunitaria local, o por lo menos la reacción inflamatoria.

Se ha observado que el parásito es capaz de ocasionar granulomas necrosantes que en infecciones en ovarios y en cáncer desen-

cadena metástasis. En la mujer se puede presentar leucorrea, así como prurito y malestar en los genitales. Hay casos en los que se demostró la presencia de esta especie de helminto en hígado y pulmones. En el caso del hígado se supone que en vez de desplazarse hacia el tubo digestivo bajo sube por el intestino delgado hasta los conductos biliares. Por otro lado, también puede ocasionar enfermedad pélvica inflamatoria. En el caso de enterobiosis pulmonar no se explica cómo llega el parásito hasta ese sitio. Algunos creen que es por inhalación de huevos en el tercer estadio, bajan por el árbol traqueoalveolar y maduran a adultos en los pulmones.

La presencia de los huevos en la región perianal o perineal, y el movimiento de las hembras del parásito, ocasiona prurito anal. También hay prurito nasal, aunque no se conocen las causas; se supone que se debe a una reacción de hipersensibilidad por sustancias que elimina el parásito, pero esto no está confirmado. Además, se ha tratado de relacionar la infección con un cuadro alérgico, lo cual sí se ha logrado pero no de manera determinante en el cuadro clínico de la enterobiosis. Se sospecha que podría haber enuresis (micción involuntaria) nocturna debido a la presencia de *E. vermicularis* en la región perianal y perineal, así como vaginal en niñas. Todo esto causa irritación nocturna del perineo y estimulación refleja de la vejiga que conduciría a dicha enuresis.

La infección se presenta más en niños que en adultos. En las noches es cuando los parásitos tienen más actividad, pero la razón aún se desconoce. El rascado que presenta el infectado suele ser muy intenso y esta irritación conduce a que no duerma con tran-



Fig. 30-6. Ciclo biológico de *Enterobius vermicularis*.



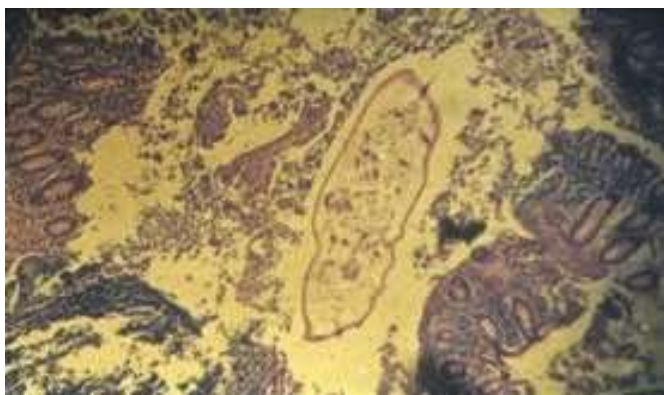


Fig. 30.7. Corte transversal del adulto de *Enterobius vermicularis* en el apéndice. (Tinción con hematoxilina férrica, 40×.)

quilidad; en ocasiones se observa bruxismo, es decir, el enfermo rechina los dientes durante el sueño. Al día siguiente sufre irritación, nerviosismo, somnolencia y cansancio, lo cual se observa en su apariencia por no dormir bien. El prurito es constante durante el día pero más intenso en la noche, y a veces llega a dermatitis eczematosa e infecciones bacterianas secundarias.

Aunque no está del todo confirmado, es muy interesante saber que una consecuencia “beneficiosa” observada en el humano debido a la infección por *E. vermicularis* es el papel inmunorregulador contra la diabetes y el asma. Los niños diabéticos o asmáticos infectados con este nematodo no presentan riesgo de problemas por ambos padecimientos, o por lo menos disminuye. Las razones aún no son muy claras, pero hacen pensar en sustancias que secreta el parásito y que desencadenan tal respuesta.

Es posible que la carencia de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> favorezca la infección, pero no se sabe a ciencia cierta la otra posibilidad: la infección conduce a deficiencia de estas dos vitaminas, lo que origina afección del moco intestinal.

## diagnóstico

Los datos clínicos señalados antes, sobre todo en niños, y las condiciones epidemiológicas en que vive el paciente conducen a la sospecha de la infección. Información importante son noches de insomnio, prurito anal y nasal. Aunque puede haber huevos y microorganismos adultos en la luz intestinal, no es frecuente observarlos. Los huevos se encuentran con mayor probabilidad pegados en la región perianal, por lo que se tienen que extraer de esa región. El procedimiento más eficaz que permite identificarlos es el uso de la cinta engomada en contacto perianal, también denominada *técnica de Graham*. Como en la madrugada las hembras de *E. vermicularis* efectúan la oviposición, entonces en ese momento el paciente presenta mayor cantidad de huevos del parásito. Por tal razón se recomienda que el enfermo sea examinado antes de bañarse por la mañana, con objeto de disminuir la probabilidad de no encontrar los huevos del helminto.

La técnica consiste en preparar una cinta de celofán engomada, o “durex”, como la cinta “scotch” (fig. 30-8A), y colocarla en un abatelenguas, de tal forma que la parte pegajosa se encuentre hacia afuera y sujeta con los dedos pulgar e índice. Enseguida se pone en contacto sobre el ano del paciente (fig. 30-8B), y luego la cinta se separa del abatelenguas y se coloca sobre un portaobjetos, de manera que la parte engomada se pegue en éste. El portaob-

jetos se observa bajo el microscopio sin teñir y sin cubreobjetos. Un caso de infección por *E. vermicularis* se diagnostica al ver los huevos de este parásito. Es muy rara la presencia de huevos del parásito y del gusano adulto en las heces. Es importante señalar que con la cinta “scotch” se pueden encontrar accidentalmente otros parásitos intestinales, como los huevos de *Taenia* spp.

## trataMiento

Mebendazol y albendazol son fármacos cuya acción es evitar que el helminto pueda captar la glucosa que proporciona la energía para las funciones del parásito; se administran en una sola dosis. El pamoato de pirantel bloquea el sistema neuromuscular del parásito, con lo que quedan inmobilizados. Se administra en dosis única. Se aconseja otra dosis dos a cuatro semanas después. La piperacina también se recomienda, pero durante siete días. Definitivamente se recomiendan la higiene y las reglas sanitarias en la comunidad.

## prevención

Las medidas preventivas tienen que ver con los mecanismos de transmisión. En este sentido la higiene personal desempeña un papel importante, ya que los huevos del parásito se adhieren a la periferia anal. El baño diario con jabón ayuda a eliminar los huevos, pero no la parasitación, ni la evita por completo. Otras medidas profilácticas son evitar el contacto con fómites, por lo que se recomienda no usar la ropa de otra persona, evitar el hacinamiento, limpiar el interior de la casa, dormir en camas separadas, sobre todo los niños y comer alimentos limpios. En las niñas es muy importante la higiene del pubis para evitar infecciones en el sistema reproductor femenino.

## epideMioLogía

La enterobiosis se encuentra en todo el mundo. Es de las parasitosis más frecuentes a nivel mundial. Se estima que *E. vermicularis* infecta a más de 400 millones de personas en todo el orbe, lo que representa alrededor de 10% de la población total. En Norteamérica y Europa es el parásito más común. Las condiciones que favorecen la infección son el hacinamiento, la falta de higiene y la onicofagia (hábito de morderse las uñas). Debido a que el parásito se encuentra en la periferia anal y la infección propicia el prurito, los infectados se rascan y en sus manos se llevan al parásito. La ropa es un vehículo muy importante en la transmisión, así que el intercambio de la misma, a menudo entre hermanos, favorece el contagio. Las personas infectadas contagian a los que duermen junto a ellas, por eso es más común en asilos, orfanatos, casa de huéspedes, escuelas, internados, etc. Además, en los lugares de clima templado o frío los niños duermen juntos, lo que propicia la propagación de la enfermedad. Es más frecuente en la población de edad entre cinco y 14 años.

La poca higiene es otro factor que favorece esta parasitosis, porque el hecho de no bañarse impide la eliminación de los parásitos y permite que se transmitan de persona a persona. La falta de limpieza en el hogar también propicia la infección, ya que sábanas, ropa, camas y otros fómites pueden arrastrar los parásitos que se llegan a pegar en las manos. La onicofagia es un factor sumamente importante, pues cuando el enfermo se rasca, los huevos del helminto se quedan en sus uñas, y al mordérselas se lleva los huevos a la boca.





**Fig. 30-8.** A, Colocación de la cinta engomada para realizar la técnica de Graham. B, Contacto perianal del abatelenguas para la técnica de Graham. (Cortesía del Dr. Rubén Álvarez Ch.)

No lavarse las manos antes de comer o preparar los alimentos sin lavarse las manos también favorece la transmisión, sobre todo en poblados de bajo nivel socioeconómico. Los hijos de madres que no tienen la higiene adecuada se infectan en forma constante. Algunos opinan que al sacudir las sábanas los huevos flotan y pueden ser inhalados.

La infección se observa por igual en varones y mujeres, aunque es más frecuente en varones púberes, quizá por la higiene ma-

yor en la mujer. Según algunos estudios, las niñas presentan alto riesgo. Es mayor la infección en niños, quizá por cuestiones de higiene, aunque se supone que la edad también influye desde el punto de vista inmunológico.

## Bibliografía

- Devera R. *Enterobius vermicularis* y enuresis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2001;19:411-12.
- Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetology*, 2002; 45(4):588-94.
- Georgiev VST. Chemotherapy of enterobiasis (oxyuriasis). *Expert Opin Pharmacother*, 2001;2(2):267-75.
- Herrstrom P, Henricsson KA, Raberg A, et al. Allergic disease and the infestation of *Enterobius vermicularis* in swedish children 4-10 years of age. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2001;11(3):157-60.
- Hong ST, Choi MH, Chai JY, et al. A case of ovarian enterobiasis. *Korean J Parasitol*, 2002;40(3):149-51.
- Lee SC, Hwang KP, Tsai WS, et al. Detection of *Enterobius vermicularis* eggs in the submucosa of the transverse colon of a man presenting with colon carcinoma. *Am J Trop Med Hyg*, 2002;67(5):546-8.
- Murata K, Hasegawa H, Nakano T, et al. Fatal infection with human pinworm, *Enterobius vermicularis*, in a captive chimpanzee. *Korean J Parasitol*, 2002;31(2):104-8.
- Olivares JL, Fernández R, Fleta J, et al. Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in children with intestinal parasitic infection. *J Am Coll Nutr*, 2002;21(2):109-13.
- Santos VM, Silva MB, Bernardes JM, et al. Granulomatous nodule with *Enterobius vermicularis* in epiplon stimulating metastasis of ovarian cancer. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2002;35(2):191-3.
- Saxena AK, Springer A, Tsuka J, et al. Laparoscopic appendectomy in children with *Enterobius vermicularis*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2001;11(4):284-6.
- Sung JF, Lin RS, Huang KC, et al. Pinworm control and risk factors of pinworm infection among primary-school children in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*, 2001;65(5):558-62.
- Tandan T, Pollard AJ, Money DM, et al. Pelvic inflammatory disease associated with *Enterobius vermicularis*. *Arch Dis Child*, 2002;86(6):439-40.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cómo se puede explicar que una reacción de hipersensibilidad ocasionada por antígenos del parásito provoque nerviosismo, prurito anal y nasal?
2. ¿Cómo podría la infección de *E. vermicularis* determinar una acción inmunorreguladora en que diabetes y asma no se manifiesten?
3. ¿Cómo influye la nutrición en la infección?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Después de seis horas a la temperatura del cuerpo.
2. En el ciego intestinal y, en segundo lugar, en el colon ascendente.
3. La vagina, trompas de Falopio, hígado, pulmones.
4. Consiste en poner un pedazo de cinta engomada en contacto con la región perianal para colocarlo luego en un portaobjetos y hacer la observación al microscopio con el fin de buscar los huevos del parásito.
5. Mala higiene, hacinamiento, clima templado.

# Strongyloidosis

Irene de Haro Arteaga

# 31

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
  - Infectividad y mecanismos de infección
  - Resistencia al parasitismo
- Mecanismos patogénicos
  - Lesiones cutáneas
  - Lesiones pulmonares
  - Lesiones intestinales
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped a la infección
- Mecanismos del parásito para evadir la respuesta del huésped
- Diagnóstico
  - Exámenes parasitológicos
  - Pruebas inmunológicas
- Tratamiento
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuál es la forma infectiva de *Strongyloides stercoralis*?
2. ¿Qué fase es la que produce la parasitosis?
3. ¿Cuáles son las fases diagnósticas?
4. ¿En qué circunstancias se pueden encontrar larvas F<sub>3</sub> infectivas?
5. ¿Cuál es el último antihelmíntico evaluado en la strongyloidosis?

## Introducción

La strongyloidosis es la parasitosis causada por especies del género *Strongyloides* que pertenecen a la superfamilia Rhabdiasoidea, familia Strongylidae, caracterizadas por tener especies pequeñas que pueden encontrarse en el agua y en el suelo como organismos de vida libre, o bien, como en el caso del género mencionado, con especies de interés en medicina y veterinaria. La strongyloidosis en el hombre se caracteriza por producir un cuadro de gastroenteritis de pronóstico variable, ya que puede ser una infestación leve, por lo general asintomática, o parasitosis con cuadros de enteritis o enterocolitis crónicas que, junto con fenómenos de inmunodepresión, pueden ser fatales.

## Características generales del parásito

Las hembras parásitas son partenogénicas y producen larvas que se desarrollan hasta machos y hembras de vida libre. Éstos originan, a su vez, nuevas generaciones de larvas. En la figura 31-1

se muestra la porción cefálica de una larva rabditoide obtenida en un estudio coproparasitológico (CPS) y teñida con lugol.

Mediante estudios citológicos llevados a cabo con algunas especies de *Strongyloides* que parasitan a animales superiores, se demostró que los machos de vida libre participan de manera parcial en el proceso reproductivo, aunque se requieren la cópula y la penetración de los espermatozoides para que se formen los embriones de los oocitos. La fusión del núcleo masculino con el femenino no existe, por lo que al proceso se le denomina pseudogamia, y por tanto la reproducción de las hembras de vida libre se efectúa mediante partenogénesis meiótica. Las características de estos nematodos varían de acuerdo con la fase del ciclo de vida en que se encuentran.

En el ciclo de vida libre, las hembras miden 1 a 1.5 mm, son fusiformes con su extremo anterior romo, en donde se localiza la boca cercada por tres pequeños labios; la porción distal es afilada (figs. 31-2 y 31-3). El útero es del tipo anfídelfo, pues la vulva se abre a unos 70 a 100 µm por debajo de la región central y se extiende a ambos lados de la misma; se encuentra repleto de huevos larvarios.



**Fig. 31-1.** Porción anterior de una larva  $R_1$  obtenida en un CPS y teñida con lugol.

El macho es más pequeño que la hembra y mide entre 0.8 y 1 mm, y su porción caudal está curvada ventralmente; sólo tiene un testículo cuya continuación es un canal deferente y el conducto eyaculador que se abre en la cloaca, junto con el tubo digestivo. La cópula se facilita por la presencia de dos pequeñas espículas quitinosas (fig. 31-4). Tanto hembras como machos de vida libre tienen un esófago rabditoide, caracterizado por un bulbo esofágico, un istmo o estrechamiento, y enseguida una dilatación bulbar que desemboca en el intestino. La función de este esófago es permitir que tanto larvas como adultos rabditoides se alimenten activamente de materia orgánica en descomposición.

En el ciclo parasitario, algunas larvas rabditoides de primero y segundo estadios, y producidas por hembras de vida libre y parásitas, miden entre 150 y 300  $\mu\text{m}$ ; como su nombre lo indica, tienen esófago rabditoide y en la porción media presentan un primordio genital muy evidente. Estas larvas pasan a un tercer estadio o  $F_3$  (filariformes) en el que se caracterizan por tener un esófago largo y cilíndrico, sin dilatación bulbar; miden alrededor de 500  $\mu\text{m}$  y pueden permanecer viables durante cinco semanas.



**Fig. 31-2.** Porción anterior de una hembra de vida libre. Nótese la estructura del esófago y el útero con huevos.



**Fig. 31-3.** Porción posterior de una hembra de vida libre. Nótese los huevos larvarios igual que en la figura anterior.

Las  $F_3$  son las formas infectivas. Penetran la piel a través de la excreción de colágena y metaloproteasa, que actúan sobre las glucoproteínas y elastina de la piel. Por migración tisular, mediante dos mudas o ecdisis sucesivas en las cuales también interviene la metaloproteasa, originan a las hembras partenogenéticas parásitas y filariformes que se sitúan en la mucosa del intestino delgado, sobre todo en duodeno y yeyuno. En este sitio, que es su hábitat final, depositan huevos perfectamente larvarios, los que casi de inmediato dan origen a las larvas rabditoides ( $R_1$  y  $R_2$ ) que atraviesan la pared del intestino hacia la luz y se eliminan con las heces. En la figura 31-5 se presentan las características morfológicas comparativas de adultos de vida libre, y larvas rabditoides y filariformes.

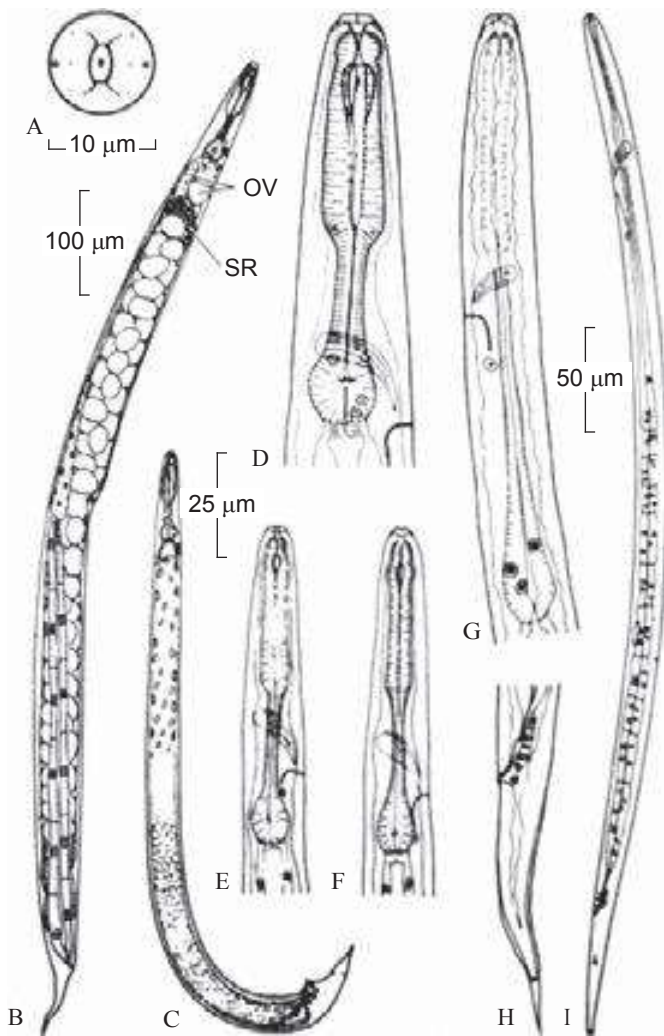
## Ciclo biológico Infectividad y mecanismos de infección

Sólo las larvas  $F_3$  son infectivas para el hombre y los animales. La vía de entrada es la cutánea; la mayor parte de las veces dicha vía son los pies. Después de 24 horas las larvas alcanzan la circulación



**Fig. 31-4.** Macho de vida libre teñido con lugol. Obsérvese la espícula copulatriz en la porción distal.





**Fig. 31-5.** *Strongyloides stercoralis*. A, Vista frontal de la hembra de vida libre; se observan la boca y los labios. B, Hembra de vida libre; se indica la ubicación del ovario (OV) y del receptáculo seminal con el esperma (SR). Además, se aprecia con facilidad el esófago rabditoide. C, Macho de vida libre; obsérvese el esófago que es morfológicamente idéntico al de la hembra. D, Extremo proximal de una hembra de vida libre en el que se muestran detalles del esófago rabditoide con el istmo. Éste es la parte adelgazada seguida del anillo nervioso y el bulbo esofágico que desemboca en el intestino. E y F, Extremos proximales de larvas rabditoides obtenidas por sondeo duodenal y en CPS, respectivamente. G y H, Extremos anterior y posterior de larvas rabditoides de segundo estadio en proceso de transformación a filariformes. En la porción distal, dentro de la vaina, se puede observar la cola bifurcada, típica de las  $F_3$ . I, Larva filariforme infectiva. Obsérvense el esófago cilíndrico y el extremo caudal bifurcado típico de la especie.

venosa, con lo que se inicia la fase pulmonar y el descenso hacia el tubo digestivo y su penetración a su hábitat final, la mucosa del intestino delgado. Otra vía posible de infección, aunque rara, es la digestiva, cuando el paciente ingiere alimentos contaminados con agua o tierra con larvas infectivas.

Cuando un individuo adquiere por primera vez el parásito por contacto con el suelo contaminado con excreta de otros individuos parasitados se denomina heteroinfección. En esta parasitosis pueden desarrollarse los mecanismos de autoinfección interna y externa cuando las larvas  $F_3$  se desarrollan en forma

temprana dentro del tubo digestivo; dichas larvas penetran la pared intestinal en el caso de autoinfección interna, o bien, las regiones perianales o perineales en el caso de autoinfección externa. Cuando estos mecanismos ocurren sin control, existe el estado conocido como hiperinfección, pues nuevas hembras filariformes partenogénicas se suman a las ya existentes, con lo que se acentúa el cuadro clínico, sobre todo en individuos que cursan con alguna inmunodeficiencia.

Hay pruebas de que en animales domésticos parasitados por *S. ransomi* y *S. papillosus* las larvas se encuentran en el calostro; además, existe la posibilidad de transmisión a los neonatos. En Zaire se observó una considerable prevalencia de niños parasitados con *S. fulleborni* proveniente de monos arborícolas, y se aislaron larvas  $F_3$  en la leche materna, lo que hace tener una fuerte sospecha de transmisión a través de la misma.

## Resistencia al parasitismo

En experimentos con *S. ratti* como modelo se determinó cierto grado de resistencia a reinfecciones e hiperinfecciones en ratas sometidas a inoculaciones repetidas con diferentes concentraciones de larvas infectivas. No obstante, tal resistencia tiene duración cercana a dos meses. Con la edad, perros y gatos muestran creciente resistencia a superinfecciones; esta situación no se observa en la clínica humana.

En algunos pacientes de zonas endémicas se observa hipersensibilidad que se manifiesta por la respuesta cutánea en los sitios de reinfección, o bien después de la inyección de material antigénico obtenido de larvas  $F_3$ . En ciertos casos, este parasitismo puede provocar crisis asmáticas. La importancia de los mecanismos protectores en los seres humanos se valora al observar la evolución de la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos. Los individuos que reciben medicación inmunopresora en casos de trasplante de órganos, por ejemplo, o bien en aquellos que sufren el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y a la vez están parasitados por *S. stercoralis*, manifiestan cuadros de hiperinfección de muy mal pronóstico que ensombrece en modo considerable su situación y puede llevarlos a la muerte.

## Mecanismos patogénicos

Las lesiones provocadas por este nematodo se relacionan con: a) la penetración cutánea de la forma infectiva al huésped; b) su migración durante la fase pulmonar, y c) su permanencia y multiplicación en la mucosa del intestino delgado, así como en localizaciones ectópicas.

## Lesiones cutáneas

Pueden ser discretas. Cuando el inóculo es pequeño, los signos y síntomas pasan inadvertidos; cuando es de consideración, se presentan placas eritematoescamosas, casi siempre en los espacios interdigitales de los pies, en el dorso o en el arco (fig. 31-6). Cuando existe autoinfección externa se presentan lesiones urticariformes transitorias y recurrentes en las zonas anal y perineal.

## Lesiones pulmonares

En la migración pulmonar de los parásitos se presentan hemorragias petequiales cuando las larvas pasan de los capilares a los





**Fig. 31-6.** Lesiones cutáneas en el dorso del pie en las que se observan los puntos inflamatorios, donde se encuentran las larvas reptando.

alvéolos, donde también ocurre la muda de las mismas. Al aumentar de tamaño las larvas, las lesiones están en relación directa con el número de larvas en migración. También aparecen lesiones inflamatorias que se traducen en neumonitis difusa o síndrome de Löffler. En los casos más graves se presentan focos múltiples de consolidación neumónica, expectoración y derrames pleurales que pueden contener larvas.

El cuadro pulmonar puede agravarse cuando las larvas retardan su migración debido a la abundancia de secreciones y edemas localizados, lo que ocasiona que en situaciones extremas se encuentren hembras partenogenéticas en el parénquima pulmonar, en donde al oviponer salen las larvas rabditoides. Éstas se pueden encontrar en los productos de expectoración. Estos casos también se consideran fenómenos de hiperinfección.

## Lesiones intestinales

Las hembras parásitas ponen huevos larvarios en duodeno y yeyuno, los cuales dan origen a las larvas  $R_1$ . Estas larvas atraviesan la pared intestinal hacia la luz, y al hacerlo producen lesiones mecánicas, histolíticas e irritativas que provocan una inflamación catarral con infiltrados de eosinófilos, células epitelioides (histiocitos) y, en ocasiones, gigantocitos. También se encuentran puntos hemorrágicos de diversos tamaños, los cuales dependen de la carga parasitaria. La congestión y edema hacen que las paredes

intestinales aumenten de espesor y las vellosidades se alarguen y achaten. Todas estas manifestaciones son las de un cuadro de duodenoyeyunitis catarral.

La mucosa se vuelve disfuncional, hay secreción mucosa abundante y aumento de peristaltismo, lo que lleva a la presencia de evacuaciones diarreicas, algunas veces con sangre y otras, que son las más frecuentes, con sangre oculta en las mismas.

Con el tiempo, al edema inflamatorio se suma cierta fibrosis, alteraciones de la submucosa y atrofia de la muscular. Mediante radiología se observan duodeno y yeyuno como un tubo liso y relativamente rígido, lo cual es signo de strongyloidosis crónica.

En los casos más graves hay extensas lesiones necróticas o un cuadro de suboclusión alta (primeras porciones del intestino delgado); las infecciones bacterianas secundarias pueden complicar el proceso. En los casos fatales, la necropsia revela diseminación abundante de hembras parásitas y de larvas que no se limita al tubo digestivo, tanto delgado como grueso, sino que también invaden vías biliares, vesícula, hígado, estómago, peritoneo, ganglios linfáticos abdominales y pulmones. La muerte puede ocurrir por obstrucción intestinal alta, íleo paralítico o caquexia.

## Manifestaciones clínicas

La penetración cutánea, según el inóculo, puede pasar inadvertida o bien aparecer eritema pruriginoso, edema local y manifestaciones urticariformes. Esto último en pacientes con hipersensibilidad a los productos parasitarios. En esta fase es necesario hacer el diagnóstico diferencial con las manifestaciones cutáneas que se observan en la necatorosis y la ancilostomosis.

El cuadro pulmonar se inicia pocos días después de la fase cutánea y es muy variable o puede estar ausente. Tos, expectoración, fiebre ligera y moderado ataque al estado general son manifestaciones de strongyloidosis benigna, pero también se podrían presentar signos y síntomas de bronconeumonía o neumonía atípica. Algunos pacientes pueden sufrir crisis asmáticas.

Los síntomas más frecuentes e importantes son los relacionados con el aparato digestivo. En este caso, las manifestaciones podrían reflejar la presencia de un cuadro benigno o asintomático, o bien, formas graves e impresionantes. La fórmula diferencial revela leucocitosis y eosinofilia, que puede ser de 15 a 40%. Los períodos diarreicos se alternan con estreñimiento; el paciente se queja de dolor abdominal tipo cólico en epigastrio e hipogastrio, que podría llegar a confundirse con otros padecimientos, como giardosis. En algunos casos, el dolor en epigastrio es tan intenso que se llega a confundir con úlcera péptica. En muchos se manifiestan pérdida del apetito, náusea y vómito, además de otras manifestaciones de problemas dispépticos.

En cuanto a los síntomas generales puede haber anemia, emaciación, deshidratación, irritabilidad nerviosa y depresión en los casos más graves. No se sabe con certeza si algunas de estas manifestaciones, sobre todo las relacionadas con la conducta, se deban al parasitismo o a las condiciones precarias que privan en las zonas endémicas. La desnutrición ensombrece aún más el pronóstico de este tipo de cuadros parasitarios. Los mecanismos de autoinfección permiten a la strongyloidosis convertirse en enfermedad crónica, que puede ser de 20 a 40 años en algunos casos.

## Respuesta del huésped a la infección

La respuesta del huésped varía en relación con su estado inmunológico, pues como ya se señaló, esta parasitosis transcurre como

infección asintomática durante varios años, y cuando declina el sistema inmunitario aparece *S. stercoralis* como agente oportunista. Esto provocaría un cuadro grave que puede llegar a producir la muerte.

Se han encontrado respuestas anormales, como defectos en el cabello que simulan la tricorrexis nodosa que se observa en pacientes con strongyloidosis, en quienes el padecimiento se complicó con tricomicosis axilar, una actinomicetosis que afecta también la estructura del cabello.

En los casos de pacientes asmáticos, el compromiso pulmonar que causa el parásito es muy común. Se presentan abscesos pulmonares con abundantes larvas, y larvas migratorias por el parénquima.

Otra complicación atribuida a *S. stercoralis* es una artritis que no responde a corticosteroides antiinflamatorios, pero que tiene respuesta con el antihelmíntico tiabendazol, lo cual observaron Bocanegra y colaboradores (1981) en dos pacientes.

En portadores del virus de la leucemia de células T humanas tipo I (HTLV-I), el terreno es agravante para un cuadro florido de strongyloidosis con diseminación a todos los órganos. Lo mismo sucede con los individuos VIH positivos.

La sepsis por *Escherichia coli* es una complicación mortal en individuos sexagenarios o de mayor edad parasitados con *S. stercoralis* y que reciben medicación a base de corticosteroides por problemas artríticos, los cuales son comunes en personas de la tercera edad y que viven en zonas endémicas.

## Mecanismos del parásito para evadir la respuesta del huésped

Los mecanismos de evasión de *S. stercoralis* no se conocen con certeza; el descubrimiento de metaloproteasas que actúan en la penetración de las larvas  $F_3$  infectivas así como en la ecdisia o mudas en la fase de migración parece constituir también un factor que actúa con suficiente éxito para hacer llegar las larvas de cuarto estadio hasta los pulmones, y luego ser deglutidas para que al final, mediante la secreción de sus proteasas, penetren la pared intestinal y se alojen en ella, sin ninguna respuesta evidente del huésped. Recuérdese que hay strongyloidosis asintomáticas en las que se observa poca o ninguna respuesta por parte del huésped. Y luego, otra vez mediante la secreción de proteasas, las larvas  $R_1$  y  $R_2$  se liberan y se dirigen hacia la luz intestinal con ligera respuesta inflamatoria por parte del individuo parasitado. Quizá los cambios de fase que se desarrollan durante el ciclo sean un excelente medio para evadir la respuesta del huésped, lo que se traduce en la cronicidad ya mencionada de la enfermedad.

## Diagnóstico

Debido a que esta parasitosis cursa con signos y síntomas que pueden atribuirse a otros agentes etiológicos, es necesario hacer el diagnóstico diferencial, que se apoya en las técnicas de laboratorio apropiadas. Una biometría hemática con diferencial permite obtener el grado de anemia y el porcentaje de eosinofilia y linfocitosis. Los exámenes parasitológicos revelan la presencia del agente etiológico y en los pacientes graves es necesario el interrogatorio con respecto a medicación con agentes inmunodepresores.

## Exámenes parasitológicos

El objetivo de estos estudios es demostrar la presencia del parásito. Debido a que el periodo prepatente puede ser de tres a cuatro semanas, es difícil hallarlo en este lapso, por lo que una eosinofilia elevada puede orientar el diagnóstico y luego solicitar el examen de heces como recurso para su confirmación. En un examen coproparasitoscópico directo en fresco se pueden observar con toda facilidad las larvas rhabditoides en movimiento, con su primordio genital muy evidente hacia la porción media.

Se recomienda un CPS de concentración cuando la parasitosis es leve o moderada. Se puede practicar cualquier estudio, ya sea por sedimentación, centrifugación o flotación. Algunos autores afirman que hay presencia de huevos larvados en heces, lo cual es prácticamente imposible debido a que el hábitat de las hembras filariformes es el tejido; aquí es donde se encontrarán los huevos, los cuales eclosionan ahí mismo y dan origen a las larvas rhabditoides, como se mencionó en el ciclo biológico. Sólo en casos extremos de esfacelo de la mucosa, que no se explicó en la patología, sería factible encontrarlos.

Como esta parasitosis cursa con periodos de estreñimiento, en este caso es factible encontrar larvas  $F_3$ . Otra técnica parasitológica es el examen del contenido duodenal obtenido por sondeo o por cápsula, que en estos últimos años ha caído en desuso.

Otro método que rinde resultados bastante satisfactorios es el de concentración de larvas por medio del dispositivo de Baermann. Éste se puede efectuar en dos formas. En la primera se utiliza una microtécnica o microbaermann en copas cónicas con cajitas de plástico comerciales para muestras. Éstas llevan una malla fina, y en ella se coloca el material biológico; luego se envuelve en una gasa y se coloca en una copa cónica en contacto con el nivel del agua a 40°C. La otra es la técnica tradicional en la que se utiliza un soporte universal y un embudo con una malla de alambre donde se coloca una gasa con la muestra, de manera que esté en contacto con el nivel del agua (fig. 31-7).

El coprocultivo también es útil, sobre todo en zonas donde se traslapan las parasitosis por *A. duodenale*, *N. americanus* y *S. stercoralis*. Es una técnica que describieron Harada y Mori en 1955, y que lleva el nombre de los investigadores; permite establecer las diferencias entre las larvas filariformes de los tres agentes etiológicos mencionados.

## Pruebas inmunológicas

Los métodos inmunológicos proporcionan buenos indicios para el diagnóstico de esta parasitosis, aunque cabe recordar que la confirmación parasitológica se logra mediante las técnicas antes señaladas. La prueba ELISA es la que se utiliza en la actualidad con antígenos obtenidos de *S. ratti*. Se han señalado reacciones cruzadas con *Ascaris lumbricoides*, y sobre todo con *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*.

## Tratamiento

Los tratamientos actuales son la administración de tiabendazol, el cual se discontinuó en México, pero que aún se utiliza con bastante efectividad en diversas partes del mundo. Otros quimiote-rápicos son mebendazol y albendazol, los cuales se administran durante tres días. Desde hace varios años se comenzó a utilizar la ivermectina que, según la bibliografía, da excelentes resultados y es un antihelmíntico de amplio espectro. Zaha y colaboradores la

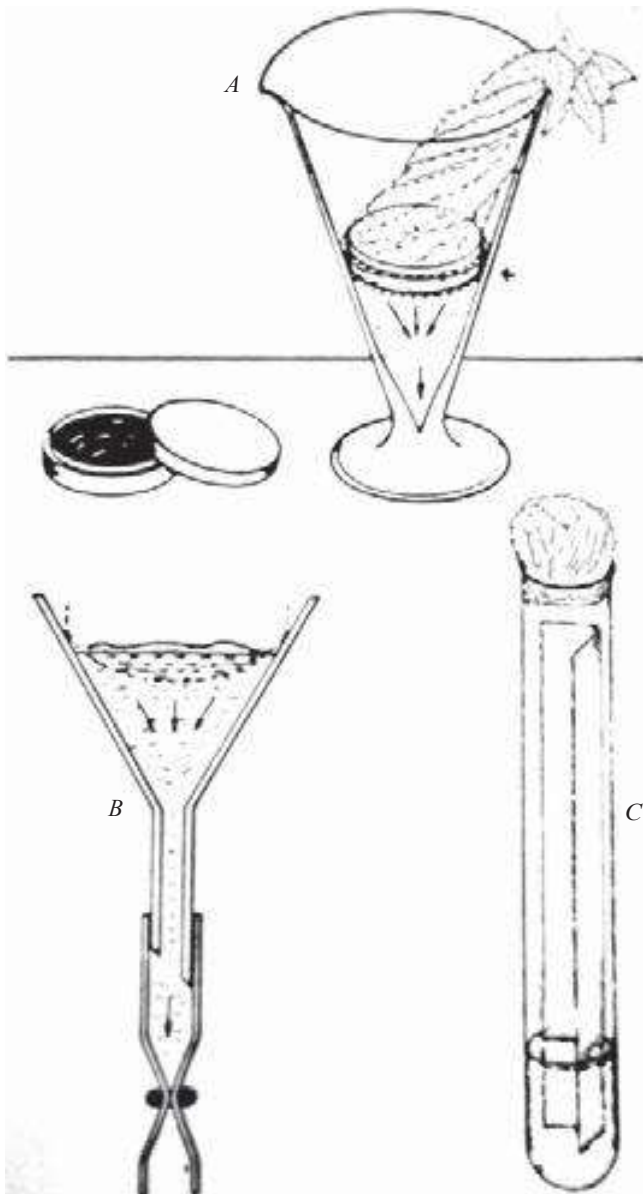


Fig. 31-7. A, Microbaermann en copas; B, dispositivo de Baermann para grandes muestras; C, cultivo de heces de Harada-Mori.

recomiendan en dos dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso: una la primera semana, se dejan pasar siete días y luego se repite la dosis.

El tratamiento es de efectividad excelente cuando se trata de strongyloidosis en la que no existe factor adverso que esté agravando el cuadro; es decir, en individuos parasitados inmunocompetentes, no así en los inmunocomprometidos, pues en estas circunstancias es necesario llevar a cabo el ataque del factor inmunodepresor que esté en juego.

La evaluación del tratamiento se efectúa desde los exámenes parasitológicos para la búsqueda de larvas en heces hasta los controles con serología (ELISA).

Las cuentas de eosinófilos y los estudios serológicos pueden servir como marcadores del éxito o del fracaso de un tratamiento. También se debe considerar que el fracaso en un tratamiento de strongyloidosis puede ser el resultado de una infección concomitante con HTLV-I.

## Prevención

Uno de los factores más importantes que influyen en la presencia de esta parasitosis es la eliminación inapropiada de excreta. Debido a que la strongyloidosis es una de las enfermedades adquiridas a través de los pies descalzos que tienen contacto con la tierra contaminada con larvas infectivas, es necesaria la recomendación de evitar el fecalismo al aire libre. Los usos y costumbres desempeñan un papel determinante en la infección, por lo cual se deben entablar pláticas de concientización y de conocimiento de los factores ambientales que favorecen la presencia de esta enfermedad entre la población rural y semirural, la cual es la más afectada.

## Epidemiología

*Strongyloides stercoralis* es cosmopolita; es más común en climas tropicales y subtropicales, aunque se encuentra con relativa frecuencia en climas templados. Las condiciones climáticas para su desarrollo son menos rigurosas que las que necesitan *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*.

Las migraciones humanas influyen de manera muy importante en la aparición de pacientes con strongyloidosis en países en los cuales esta parasitosis ya estaba controlada o erradicada. Un ejemplo son los refugiados del sureste asiático, región en donde esta enfermedad es endémica y presenta altos índices de morbilidad. Una situación semejante sucede cuando algún turista visita zonas endémicas y regresa infectado a su lugar de origen, por lo general un país desarrollado. También los excombatientes de la Segunda Guerra Mundial que estuvieron prisioneros en campos de concentración japoneses, y que ahora presentan enfermedades cronicodegenerativas propias de la edad, son factores que favorecen la aparición de la strongyloidosis que permaneció latente durante varias décadas.

Ya en 1947, Norman Stoll, en su discurso presidencial ante la Sociedad Americana de Parasitólogos cuyo título era *This wormy world* ("Este mundo agusanado"), hacía una pregunta premonitona que reflejaba la preocupación actual de la OMS: "¿Hay alguna forma de que los parasitólogos puedan contribuir a impedir la perspectiva de la rápida progresión del mundo hacia más de 3000 millones de casos de helmintosis humanas en el año 2000?"; pues su estimación para aquellos años referente a parasitación por nematodos fue de 2000 millones de personas, de los cuales 35 millones padecían parasitosis de *S. stercoralis*. En la actualidad, Siddiqui y colaboradores (2001) estiman que existen 30 millones de parasitados en 70 países. Estos países se encuentran en zonas tropicales y subtropicales del mundo y en algunas zonas de climas templados en donde, por usos y costumbres de la población, se crean microhábitat en donde en primavera y verano se desarrollan las formas de vida libre, en tanto que en meses desfavorables el parásito efectúa las autoinfecciones interna y externa. Una zona por demás crítica por la alta prevalencia de strongyloidosis es la del Amazonas.

La strongyloidosis está registrada en diferentes poblaciones de México, que corresponden a zonas tropicales y subtropicales, como Copainalá, Chis., Putla, Oax., Macuspana, Tab. y El Alto, Jal., con prevalencias muy altas de 25, 21, 16 y 11%, respectivamente.

La prevalencia global para la república mexicana es de 4.3%, según el trabajo de Tay y colaboradores de 1976, el cual, aunque tiene varias décadas de antigüedad podría reflejar la actualidad, dada la explosión demográfica del país.



En cuanto a la edad, esta parasitosis no se encuentra en grupos de edad específicos. Se observa tanto en lactantes como en adultos de más de 50 años, en quienes el síndrome de hiperinfección es más común. Por ejemplo, según los estudios de Ashford y colaboradores, en Papúa, Nueva Guinea, en 1979, se encontraron niños de tres a ocho semanas con esta parasitosis, y en otros de uno a cinco años, con prevalencia global de 72%. En el grupo de cinco a 15 años la prevalencia fue de 25 y 14% en adultos. En el mismo estudio se señala la vía de la leche materna como la dinámica de transmisión de la infección en lactantes.

## Bibliografía

- Ashford RW, Vince JD, Gratte MA, et al. *Strongyloides* infection in a mid mountain Papua New Guinea community. Results of an epidemiological survey. *Papua New Guinea Med J*, 1979;22(2):128-35.
- Bocanegra TS, Espinoza LR, Bridgeford PH, et al. Reactive arthritis induced by parasitic infestation. *Ann Intern Med*, 1981;94(2):207-9.
- Buikhuisen WA, Wetsteyn JC, van-Gool R, et al. Recurrent, itching and creeping spin lesions in (former) travelers to the tropics: strongyloidiasis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2002;146(10):477-81.
- Chetty GN, Kamalam A, Thambiah AS. Acquired structural defects of the hair. *Int J Dermatol*, 1981;20(2):119-21.
- De Silva S, Saykao P, Kelly H, et al. Chronic *Strongyloides stercoralis* infection in Laotian immigrants and refugees 7-20 years after resettlement in Australia. *Epid Infect*, 2002;128(3):439-44.
- Egido JM, de-Diego JA, Penin P. The prevalence of enteropathy due to strongyloidiasis in Puerto Maldonado (Peruvian Amazon). *Braz J Infect Dis*, 2001;5(3):119-23.
- Ford J, Reiss-Levy E, Clark E, et al. Pulmonary strongyloidiasis and lung abscess. *Chest*, 1981;79(2):239-40.
- Loutfy MR, Wilson M, Keyston JS, et al. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg*, 2002;66(6):749-52.
- Rodrigues MA, Froes RC, Anfalos A, et al. Invasive enteritis by *Strongyloides stercoralis* presenting as acute abdominal distress under corticosteroid therapy. *Rev do Hospital das Clinicas*, 2001;56(4):103-6.
- Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis*, 2001;33(7):1040-7.
- Tarashima A, Alvarez H, Tello R, et al. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis —an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis*, 2002;6(1):28-30.
- Tay J, Salazar-Schettino PM, De-Haro I, et al. Frecuencia de las helmintiasis intestinales en México. *Rev Inv Salud Públ (Méx)*, 1976;36:241-80.
- Zaha O, Hirata T, Kinjo F, et al. Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chem*, 2002;8(1):94-8.

## Preguntas para reflexionar

- ¿Por qué se presentan las autoinfecciones interna y externa?
- ¿Cuál es la inmunidad protectora en la strongyloidosis?
- ¿Por qué es tan invasivo el parásito en inmunodeprimidos e inmunosuprimidos?
- En individuos infectados con VIH la strongyloidosis es mortal, ¿por qué?
- En individuos con strongyloidosis se debe investigar infección por HTLV-I. ¿Por qué?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

- Larvas filariformes  $F_3$ .
- Hembra adulta partenogenética filariforme.
- Larvas  $R_1$ ,  $R_2$  y, en circunstancias muy especiales,  $F_3$ .
- En casos de estreñimiento.
- Ivermectina.

# Ancylostomosis y necatorosis

Yolanda García Yáñez

# 32

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales del parásito
  - *Ancylostoma duodenale*
  - *Necator americanus*
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped ante la infección
- Mecanismos del parásito para evadir la respuesta del huésped
- Diagnóstico
- Tratamiento
  - Tratamiento específico
  - Tratamiento complementario
- Prevención
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué vía emplean las uncinarias para infectar al hu- mano?
2. ¿En qué sitio se establecen dentro de una persona?
3. ¿Qué especie de uncinaria afecta en el Nuevo Mun- do?
4. ¿Qué características morfológicas de la cápsula bu- cal distinguen a *Necator americanus* de *Ancylostoma duodenale*?
5. ¿Cuál es la principal razón por la que las uncinarias ocasionan palidez en personas infectadas?

## Introducción

Estos padecimientos se manifiestan como infección intestinal producida por nematodos de la familia *Ancylostomidae*. Los agentes etiológicos son *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Ambas especies se conocen coloquialmente como uncinarias y a la parasitación por las mismas se le dice uncinariosis. Su sinonimia es *Dochmius duodenalis* y *Ankylostomun duodenale* para uncinaria del Viejo y del Nuevo Mundo, respectivamente. También se considera geohelminthiasis, pues los parásitos requieren estar en la tierra para adquirir la fase infectante para el humano; en este caso es una fase larvaria filariforme. Por lo tanto, para que ocurra la infección humana tiene que presentarse en regiones rurales donde la gente tiene contacto con la tierra.

## Características generales del parásito

### *Ancylostoma duodenale*

Es un gusano cilíndrico, de color blanquecino o rosado, con curvatura cervical que hace que la porción anterior se dirija hacia el dorso. La cápsula bucal es fuerte, quitinosa y de contorno oval;

tiene borde ventral o superior. Posee dos pares de dientes en forma de ganchos, y en el borde inferior un par de dientes rudimentarios. En el fondo de la cápsula bucal hay un par de placas pequeñas, triangulares y quitinosas (fig. 32-1).

Es un nematodo pseudocelomado en el que el esófago está muy desarrollado, al cual sigue el intestino, que termina en ano posterior. La hembra mide 10 a 13 mm de largo por 0.6 mm de diámetro. Su vulva se abre a la altura del tercio medio ventral; tiene un par de ovarios tubulares y flexuosos que miden tres veces la longitud del parásito. El útero es corto; después de éste sigue la vagina, que se abre en la vulva.

El macho es un poco más pequeño que la hembra: mide 8 a 11 mm de longitud por 0.4 a 0.5 mm de diámetro. En su porción posterior presenta una bolsa copulatriz (fig. 32-1) que contiene la cloaca; en ésta desemboca el recto y el conducto genital. El testículo tubular es único. Las dos espículas copulatorias miden 1 mm de longitud y están reguladas por músculos y el gubernáculo. Durante la cópula, el macho adhiere su bolsa copulatriz alrededor de la vulva e inserta las espículas.

Los huevos que ponen las hembras son ovoides, miden 60 µm de largo por 40 µm de ancho, con extremos redondeados y cápsula hialina y delgada. Por lo general están segmentados cuando son



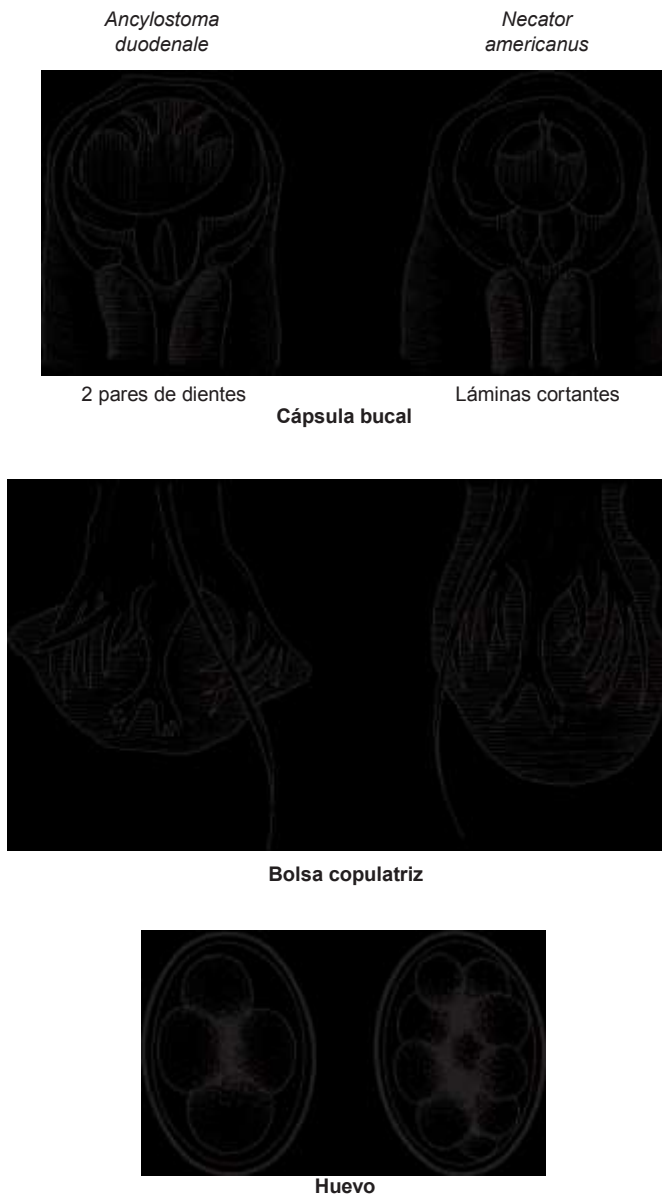


Fig. 32-1. Uncinarias.

eliminados con la materia fecal; presentan dos a ocho blastómeros. Los huevos que caen en suelos cálidos y húmedos continúan su evolución y dan origen a larvas rabditoideas que miden 250 a 300  $\mu\text{m}$  de longitud por 17  $\mu\text{m}$  de diámetro, y cuya cápsula bucal es larga y estrecha; el esófago es largo y musculoso. La larva crece y origina el segundo estado rabditoide, y éste, al mudar, da lugar a la larva filariforme o forma infectiva (fig. 32-2), en la cual la faringe se ha alargado y la cutícula se desprende o queda como cubierta protectora. Ya en migración en su nuevo huésped, sufre otras dos mudas hasta alcanzar la forma adulta en el tubo digestivo.

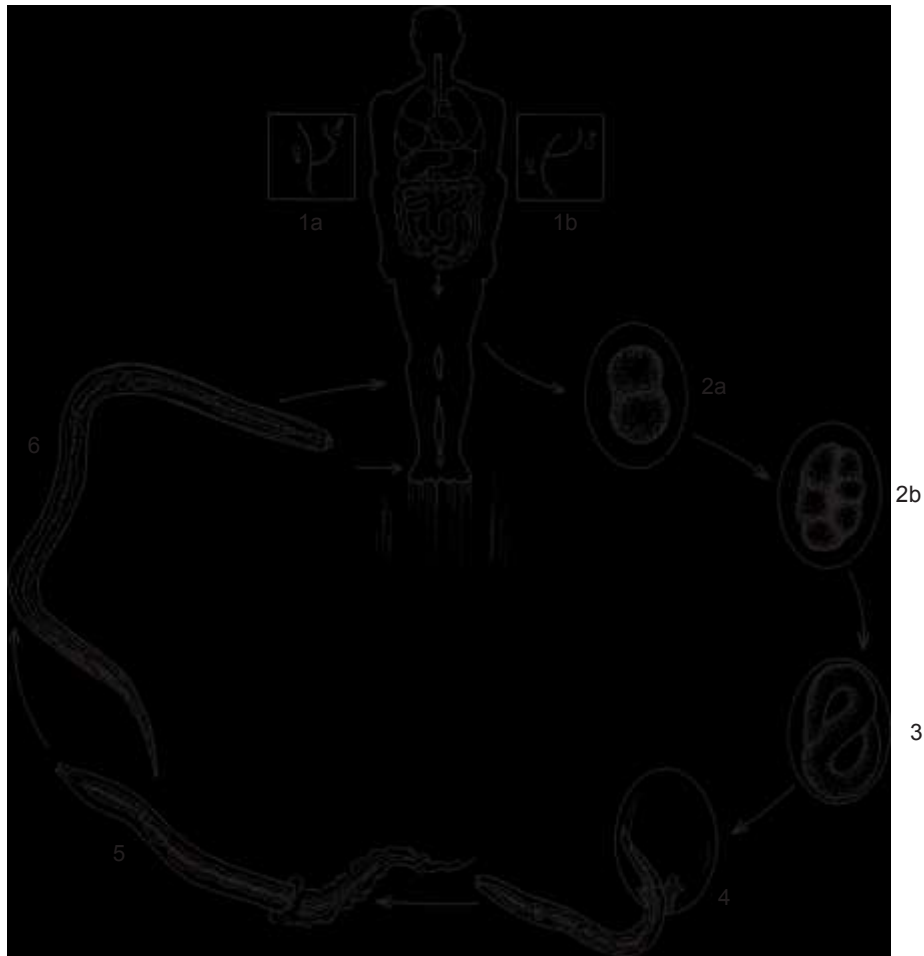
### Necator americanus

También recibe el nombre de uncinaria del Nuevo Mundo; fue descrita por Stiles en 1902. Su distribución es mundial, pero predomina en el sur de África, Asia, Polinesia y Oceanía. Algunos autores opinan que no existía en América, sino que fue traída

desde África a la mayor parte de los países americanos, donde es más frecuente que *A. duodenale*. En algunas provincias de China se encuentra en mayor o igual proporción que *A. duodenale*. Es un gusano cilíndrico de color blanquecino o rosado. La porción anterior tiene una curvatura hacia la región dorsal. La cápsula bucal es pequeña y está provista con un par de placas semilunares cortantes en el borde ventral y otro par en el dorsal. En el fondo de la cápsula existen dos pares de lancetas triangulares, una dorsal y otra ventral. El esófago es largo y musculoso, y efectúa contracciones que le permiten succionar sangre y conducirla al intestino del parásito (fig. 32-1). Las glándulas excretoras secretan anticoagulante que favorece el flujo de sangre a través del intestino del parásito y la contracción del esófago actúa a manera de bomba succionadora de sangre. La hembra es más grande que el macho, mide 10 a 13 mm de longitud por 0.4 mm de diámetro. Su extremidad posterior termina en punta. La vulva se abre en la parte media del cuerpo y hacia la porción ventral. El macho mide 7 a 9 mm de largo por 0.3 mm de diámetro; la bolsa copulatrix es larga y ancha, y el lóbulo dorsal está dividido (bilobulado). El par de espículas copulatorias son de alrededor de 900  $\mu\text{m}$  de largo con un doblez o espolón terminal que le da el aspecto de anzuelo. Los huevos son semejantes a los de *A. duodenale* y es difícil hacer la diferenciación, aunque son ligeramente más grandes (70 por 40  $\mu\text{m}$ ). Las formas larvianas pasan por las mismas etapas evolutivas que *A. duodenale* y sólo se diferencian por su tamaño y ciertos rasgos morfológicos observables al microscopio.

### Ciclo biológico

Es igual para *A. duodenale* como para *N. americanus*. Recordando que los nematodos atraviesan por las fases de huevo, cuatro larvianas (la primera y segunda son rabditoideas, la tercera filariforme y la cuarta nuevamente rabditoide), y la fase adulta (macho o hembra), el ciclo puede iniciar cuando los adultos se encuentran alojados en la mucosa del intestino delgado. Éstos copulan, y una vez que la hembra es fecundada, ocurre la oviposición. Los huevos son ovoides, de cápsula hialina y delgada, de 40 a 70  $\mu\text{m}$  de diámetro de acuerdo con el género y especie de uncinaria, y presentan por lo regular dos a ocho divisiones blastoméricas. La oviposición puede durar varios años, y en el caso de la hembra de *Necator americanus* es de 5000 a 10 000 huevos/día y hasta 30 000 en *Ancylostoma duodenale*. Dado que los huevos de ambas especies de parásitos se encuentran en la luz intestinal, son arrastrados con el bolo fecal y eliminados junto con las heces de la persona parasitada. Si ésta practica el fecalismo a ras del suelo, entonces pueden nacer sobre la tierra. Si son depositados en suelos sombreados, cálidos, húmedos y con temperatura adecuada, los huevos eclosionan en 24 a 48 h y dan origen a una larva rabditoide de 250 a 300  $\mu\text{m}$ , la cual es muy activa y se alimenta de partículas orgánicas en descomposición y bacterias. Tres días después muda y se transforma en larva del segundo estadio rabditoide, y entre el quinto y octavo días se cierra su boca y pasa al tercer estadio larvario llamado filariforme, que es la fase infectiva para el humano, la cual permanece viable durante varias semanas. La larva filariforme, al ponerse en contacto con la piel del hombre, casi siempre en los espacios interdigitales de los pies o en cualquier otro sitio expuesto, penetra hasta alcanzar vasos sanguíneos. Desde allí se deja arrastrar por el torrente circulatorio hasta el corazón derecho; de ahí pasa a los vasos pulmonares, atraviesa la membrana alveolocapilar y asciende por bronquiolos, bronquios, tráquea, laringe y epiglotis, donde es deglutida. Por último, esta larva de



I a-c *Ancylostoma duodenale*

II a-c *Necator americanus*

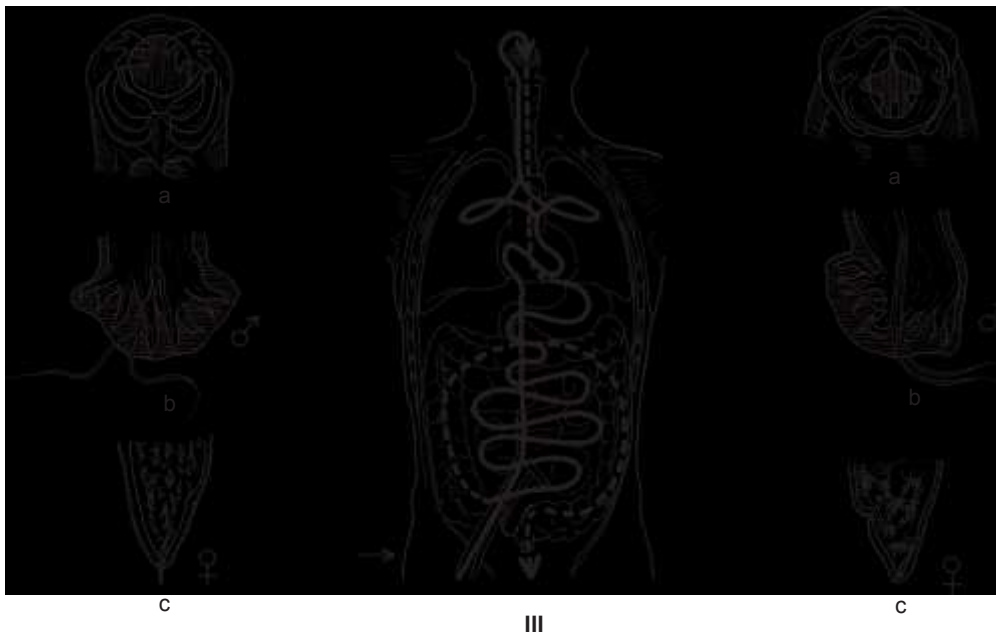


Fig. 32-2. *Ancylostoma duodenale*, Creplin, 1845, y *Necator americanus*, Stiles, 1902.

tercer estadio, y algunos piensan que ya de cuarto estadio, pasa a su hábitat final que es el duodeno, para que al cabo de cinco a siete semanas alcance su estado sexual maduro, y macho y hembra realicen la cópula e inicie la postura de huevos, con lo cual se cierra el ciclo biológico (fig. 32-2).

## Mecanismos patogénicos

El grado de infección por uncinarias se mide por el número de huevos por gramo de heces que se eliminan durante un día, lo que permite inferir el número de gusanos presentes en el intestino y la cantidad de sangre que extrae cada individuo. El parásito produce lesiones tanto en su estadio larvario y de migración, como en su ubicación intestinal. Las larvas filariformes penetran la piel de los pies o de las manos, y en ese sitio se presenta eritema y a veces vesículas, lesiones que pueden infectarse con bacterias piógenas.

Durante la migración de las larvas y según el número de éstas y de la sensibilidad del huésped, se suelen observar lesiones en los alvéolos pulmonares, desde pequeñas hemorragias hasta infiltrados celulares con fibroblastos y leucocitos, que pueden llegar a producir neumonitis. También suele observarse eosinofilia.

En el período intestinal, las lesiones en este sitio dependen sobre todo del número de gusanos, pero también tiene importancia la existencia de otras helmintosis, lesiones previas y estado nutricional del huésped. Se considera que menos de 100 gusanos producen poco daño, pero no sucede lo mismo, obviamente, cuando la parasitosis alcanza a más de 500 gusanos. Las lesiones intestinales consisten en pérdida de la mucosa intestinal y pequeñas ulceraciones en los lugares donde se adhieren las uncinarias mediante la cápsula bucal, provista de dientes o placas cortantes. En estas zonas hay hemorragia causada por la acción directa de los parásitos debido a la herida que producen, y porque poseen unas glándulas secretoras de sustancias anticoagulantes que determinan que la hemorragia continúe, incluso después de haberse desplazado el parásito a otro sitio. Además de las ulceraciones, hay inflamación de la mucosa y enteritis, lo cual puede impedir una buena absorción intestinal. Al efectuar la observación microscópica se observa intensa eosinofilia de mucosa y submucosa.

La hemorragia intestinal y el consumo de sangre por parte de los gusanos, calculado en 0.05 ml por gusano al día, lleva a anemia microcítica, hipocrómica y ferropénica después de unos meses de haberse producido la infección. La persistencia de la anemia determina trastornos generales en los órganos hematopoyéticos; hay hiperplasia medular y, en ocasiones, eritropoyesis extramedular en bazo e hígado. En pacientes graves hay insuficiencia cardíaca con degeneración grasa del corazón, así como degeneración celular del hígado con hiperplasia de las células de Kupffer. Si la concentración de hierro en el suero está por debajo de lo normal, entonces la anemia por la uncinariosis se agrava o mejora de acuerdo con las disponibilidades de hierro en la dieta o en las reservas del organismo.

En el suero de pacientes se han detectado anticuerpos contra extractos de *A. duodenale* y *N. americanus*, lo mismo que reacciones cutáneas a los mismos. Se atribuye a la IgA alguna función en la respuesta inmunitaria local intestinal ante la presencia de gusanos.

## Manifestaciones clínicas

En el período de invasión se observa dermatitis en el sitio de penetración, edema eritematoso que evoluciona a erupción papular, y luego vesicular y pruriginosa, la cual puede durar hasta dos se-

manas. Este fenómeno, en las zonas endémicas, se conoce con el nombre de “prurito del suelo” o “comezón de culi”. Los sitios más afectados son las partes interdigitales de pies o manos; la contaminación piógena que se presenta hace que pueda confundirse esta invasión con otros cuadros dérmicos.

A las dos semanas el paciente puede presentar tos con síntomas pulmonares y bronquiales escasos, pero en sujetos hipersensibles podría ocasionar síndrome de Löffler, que constituye la expresión del paso de las larvas por los pulmones.

Cuando se encuentran en el intestino, los síntomas varían según la cantidad de gusanos presentes y el estado nutricional del huésped. Al comienzo se observan síntomas digestivos como dispepsia, náusea y molestias epigástricas; luego se manifiesta la anemia. También hay diarrea, a veces estreñimiento y geofagia o “pica”. No existen síntomas digestivos ni anemia en individuos con buen estado nutricional y escaso número de gusanos en el intestino.

En las infecciones moderadas, la anemia constituye el síntoma general de mayor importancia. Se trata de una anemia microcítica, hipocrómica, similar a la observada en las hemorragias crónicas. Cuando la enfermedad es avanzada, la hemoglobina en la sangre puede llegar a 1 g/100 ml, y en las infecciones graves hay, además, malabsorción intestinal que se manifiesta por disminución de proteínas, vitaminas, etc., en la sangre. Asimismo, puede haber anemia megaloblástica secundaria a carencia de ácido fólico e hipoalbuminemia.

Como consecuencia de la anemia, los síntomas que el paciente presenta son palidez, cansancio y fatiga. En los casos de mediana gravedad, la hemoglobina disminuye hasta 50% de su valor normal; los enfermos se quejan de palpitations, vértigo, depresión mental y física. En los casos graves hay edema maleolar, e incluso generalizado. El edema no cede ante los diuréticos ordinarios, pero sí responde al tratamiento antihelmíntico. En infecciones crónicas, esta parasitosis deteriora el crecimiento y desarrollo de los niños.

Se ha señalado que en mujeres con estos parásitos puede haber amenorrea y partos prematuros, e impotencia en los varones. El examen clínico cardiovascular suele detectar soplos funcionales, taquicardia, y en ocasiones cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. En las etapas finales de un parasitismo grave hay debilidad, edema generalizado, ascitis y caquexia, y la muerte puede ocurrir por insuficiencia cardíaca o infecciones concomitantes (bronconeumonía, tuberculosis, etc.).

En las mujeres embarazadas se observan afecciones renales y albuminuria. Las cifras de infección puerperal y de mortalidad perinatal suelen ser más elevadas en las gestaciones de madres con uncinariosis graves que en las mujeres sanas. En las zonas endémicas puede predominar una de las dos especies importantes para el hombre, pero en muchas ocasiones las infecciones llegan a ser mixtas. Las observaciones clínicas en los infectados por sólo uno de los dos agentes etiológicos hacen pensar que en el caso de infección por *A. duodenale*, a igual número de parásitos, mayor intensidad en los síntomas, y que en el caso de infección por *N. americanus* la respuesta es menos efectiva al tratamiento.

## Respuesta del huésped ante la infección

En personas infectadas por varios helmintos es muy difícil la caracterización del parásito con base en la respuesta inmunitaria que se genera debido a que se activan Th1 y Th2, como en el caso de

*Necator americanus*, que provoca como consecuencia una respuesta inflamatoria y enteropatogénica. También *N. americanus* tiene la propiedad de producir quimiocina y MIP- $\alpha$ -1, y estimula la producción de interleucina 5 (IL-5), que aumenta la producción de eosinófilos. A partir de adultos de *N. americanus* se aisló una calreticulina que actúa como alérgeno y que, al parecer, produce concentraciones altas de IgE, pero aún no está claro su papel en la relación huésped-parásito. Hay estudios para el serodiagnóstico con *Oesophagostomum bifurcum* y *N. americanus* con IgG<sub>4</sub> e IgE, donde IgG<sub>4</sub> es específica para *O. bifurcum* e IgE para *N. americanus*.

La vacunación de ratones BALB/c con la proteína recombinante Ac-ASP-1 de *A. caninum* provocó protección específica. Al desafiarlos con larvas de *A. duodenale* y *N. americanus* se provocó protección parcial. Esta investigación se reflejó en parte en el título de anticuerpos que reconoce Ac-ASP-1, por lo que se propone el diseño de vacunas basadas en las cadenas peptídicas de las proteínas ASP.

La piel posee colágenos tipo I, III, IV y V, fibronectina y elastina a las que hidrolizan complejos enzimáticos, como aspargil-proteína, pepsina A, metaloproteínas y serinoproteinasas secretadas por *N. americanus*; la aspergilproteína es la de mayor actividad enzimática durante el proceso de penetración en la piel.

## Mecanismos del parásito para evadir la respuesta del huésped

Para identificación de estos mecanismos se efectuaron estudios con *Ancylostoma caninum*, en los que se identificaron proteasas que favorecían la sobrevivencia del parásito y su patogenicidad (Ace-KI-1). *Ancylostoma caninum* secreta una cisteinoproteasa que inhibe la respuesta del huésped desde el momento en que entra la larva. También se identificó una metaloendopeptidasa (Ac-meP-1), tanto en *A. caninum* como en *Caenorhabditis elegans*. Esta enzima es muy activa en el estadio de parásito adulto; se localiza en las microvellosidades del intestino y desempeña funciones importantes, porque ayuda a la digestión de la sangre que ingirió el parásito. Otro producto de secreción estudiado es una proteína relacionada con las distintas fases del desarrollo en *A. caninum*; esta proteína fue monitoreada con concentraciones más altas en la fase infectiva, por lo que se supone que desempeña un papel importante en la dinámica de la infección.

Recientemente se observó la capacidad de sintetizar una catépsina en *Necator americanus*; esta catépsina tiene propiedades anticoagulantes similares a la asparticoproteasa de otros organismos, como *Aedes aegypti* y *Schistosoma japonicum*, lo que le permite inhibir la respuesta del huésped. Por otro lado, en *A. caninum* se caracterizó un péptido específico inhibidor del factor de coagulación Xa, que prolonga el tiempo de protrombina, y en parte el tiempo de tromboplastina, lo que favorece la acción parasitaria.

En *Necator americanus* se codificaron proteasas inhibidoras de proteínas que se unen a lípidos (lectinas tipo C), un factor antibacteriano y otros genes de interés para el desarrollo de vacunas. *Necator americanus*, en su relación huésped-parásito, sintetiza proteínas de secreción que bloquean los canales del potasio.

## Diagnóstico

Mediante la práctica de coproparasitoscópicos de concentración cuantitativos se observan los huevos característicos de estos parásitos;

dichos huevos son idénticos para ambos géneros. Se recomiendan los métodos de Stoll y de Ferreira en serie de tres, ya que al ser cuantitativos, el resultado permite correlacionarlos con la intensidad de la parasitosis.

El coprocultivo por el método de Harada-Mori es útil tanto para el diagnóstico como para la identificación de especies. El sondeo duodenal puede ser de utilidad en determinadas ocasiones. Cuando se aíslan parásitos de materia fecal se debe observar la cápsula bucal para identificar la especie. Es importante investigar el antecedente epidemiológico. En algunos casos debe efectuarse diagnóstico diferencial con tricocefalosis en su fase caquética.

Para el diagnóstico inmunológico se han utilizado antígenos que se están estandarizando, sobre todo para estudio epidemiológico, usando PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e Immunoblot.

La confirmación del diagnóstico clínico de la uncinariosis se efectúa al encontrar huevos de los helmintos en las heces. Son útiles el examen directo y los métodos de concentración. Mediante las técnicas cuantitativas de Stoll-Hausauer, Kato-Katz y otras es posible contar los huevos por gramo de heces, que se utilizan para estimar la intensidad de la infección, así como para evaluación terapéutica.

En el examen rutinario de las heces es difícil distinguir los huevos de *A. duodenale* de los de *N. americanus*; por ello, cuando hay necesidad de hacer dicha diferenciación se recurre al método de Harada-Mori que permite el desarrollo de los huevos hasta los estadios larvarios. La observación morfológica de las larvas L2 y L3 permite determinar la especie. Por otro lado, las heces de individuos con estreñimiento y las que son examinadas después de algún tiempo pueden contener larvas de uncinarias; estas larvas deben diferenciarse de las de *Strongyloides stercoralis*.

Ya hay pruebas inmunológicas, como la intradermorreacción, y pruebas serológicas, pero no son de utilidad práctica. Con la utilización de la PCR para identificación del gen que codifica la oxidasa de citocromo oxidasa I, se identificaron cepas de *N. americanus* en los distintos estadios del parásito. Dicha técnica ofrece buenos resultados en infecciones mixtas.

Otro método es la utilización de una membrana de inmunotransferencia unida a una enzima (EITB) que se aplica a sueros de pacientes infectados por *A. caninum*, y como resultado se tiene la presencia de dos bandas inmunodominantes de 42 y 55 kDa.

También se puede utilizar la determinación de compuestos proteínicos y precursores de los mismos como método diagnóstico. Tal es el caso de las proteínas de secreción Ac-ASP-1 que se sintetizan en todo el ciclo de vida del parásito y son precursoras de la Ac-ASP-2 que sólo se sintetiza en la fase L3 de *Ancylostoma caninum*. Mediante la PCR se identifica también el RNA mensajero en todo el ciclo de vida, por el acomodo en secuencia de diversos fragmentos de DNA.

A partir de *A. duodenale* y *N. americanus* es posible identificar proteinasas dependientes de cAMP, con lo cual se puede diferenciar el DNA de diversas especies en infecciones mixtas; con dichos fragmentos se puede ampliar el DNA a partir de un solo huevo.

Otro método de diagnóstico es la identificación de marcadores genéticos, como las dos especies de transcripción interna (ITS-1 e ITS-2) presentes en el RNA ribosómico. Esta técnica aumenta la especificidad en la diferenciación de huevos presentes en heces. Dicha diferenciación lleva a la aplicación correcta de antihelmínticos que sean efectivos.



## Tratamiento

Se debe considerar de manera simultánea el tratamiento dirigido a eliminar el agente etiológico que produce la parasitosis, así como recuperar el estado general sano del individuo.

## Tratamiento específico

El tiabendazol es adecuado en dosis de 50 mg/kg/día por tres días; sin embargo, es difícil conseguirlo, aunque todavía se usa en algunos países de Centroamérica y Sudamérica. Otra opción es el albendazol; se administran 400 mg en dosis única por vía oral. Por último, el pirantel, en dosis de 20 mg/kg/día por tres días.

## Tratamiento complementario

La anemia se corrige mediante la administración de sulfato ferroso y hematopoyéticos. En caso de anemia grave, lo adecuado es la transfusión de paquetes de eritrocitos.

Para evaluar la efectividad del tratamiento se recomienda una serie de tres coproparasitoscópicos cuantitativos en días sucesivos, dos semanas después de terminado el esquema terapéutico.

## Prevención

Consiste en evitar la contaminación fecal del suelo. Para ello es indispensable mejorar el sistema de saneamiento del ambiente mediante letrinas y red de alcantarillado. Como medida complementaria debería considerarse la aplicación general de tratamiento en comunidades cuidadosamente estudiadas usando medicamentos que sean tolerados, de alta eficacia y bajo costo.

Cuando sea posible, también se debe impulsar el uso de calzado. En ésta, como en otras parasitosis, es fundamental la educación sanitaria individual y de grupo.

## Epidemiología

El hombre es la única fuente de infección humana. La cadena epidemiológica depende de la interacción de tres factores: *a*) ambiente adecuado para el desarrollo de huevos y larvas; *b*) contaminación fecal del suelo con huevos de los parásitos, y *c*) contacto del hombre con el suelo contaminado. En las zonas tropicales, los factores mencionados se conjugan principalmente en el campo. La vegetación abundante, favorecida por la lluvia, permite la humedad, sombra y riqueza de detritos orgánicos. Estas condiciones, junto con la temperatura alta de esas zonas, resultan apropiadas para la evolución de huevos y larvas. En los países con clima templado, la ancylostomosis se propaga en los túneles o en las galerías de minas de carbón. En las zonas endémicas, la población más susceptible de contraer la infección es la infantil, porque lactantes y niños juegan en el suelo contaminado, y a la vez contribuyen a la contaminación de los alrededores, como ocurre en las zonas rurales y tropicales de América Latina. El hábito de andar descalzo favorece la propagación de la infección. Además, la desnutrición y la carencia de hierro en la alimentación agravan los cuadros clínicos de la enfermedad en las zonas endémicas. En América Latina fallecen cada año alrededor de 5000 personas por cuadros graves de uncinariosis o por sus complicaciones.

La ancylostomosis existe en todos los continentes, aunque es más frecuente y más grave en las zonas tropicales. Se encuentra en

una extensa región, entre los paralelos 38° de latitud norte y 34° de latitud sur. Sin embargo, la distribución no es uniforme debido a la variedad ecológica regional. Se calcula que en América Latina hay 40 millones de personas infectadas. En Chile, hasta 1950, existía en las minas de carbón de la provincia de Concepción. Hay relación evidente entre la prevalencia alta de la ancylostomosis y la pobreza, el analfabetismo y el deficiente saneamiento ambiental de las poblaciones. En México, la especie que predomina es *N. americanus*.

## Bibliografía

- Atías-Neghme. Parasitología clínica. 4a. ed, Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 1999.
- Brown A, Girod N, Billett EE, et al. *Necator americanus* (human hookworm) aspartyl proteinases and digestion of skin macromolecules during skin penetration. *Am J Trop Med Hyg*, 1999;60(5):840-7.
- Capello M, Hawdon JM, Jones BF, et al. *Ancylostoma caninum* anticoagulant peptide: cloning by PCR and expression of soluble, active protein in *E. coli*. *Molec Biochem Parasitol*, 1996;80(1):113-7.
- Culley FJ, Brown A, Girod N, et al. Innate and cognate mechanisms of pulmonary eosinophilia in helminth infection. *European J Immunol*, 2002;32(5):1376-85.
- Daub J, Loukas A, Pritchard DI, et al. A survey of genes expressed in adults of the human hookworm, *Necator americanus*. *Parasitol*, 2000;120:171-84.
- Harrop SA, Prociw P, Brindley PJ. Ascap, a gene encoding a cathepsin D-like aspartic protease from the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996;227(1):294-302.
- Hawdon JM. Differentiation between the human hookworms *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* using PCR-RFLP. *J Parasitol*, 1996;82(4):642-7.
- Jones BF, Hotez PJ. Molecular cloning and characterization of Ac-mep-1, a developmentally regulated gut luminal metalloendopeptidase from adult *Ancylostoma caninum* hookworms. *Molec Biochem Parasitol*, 2002;119(1):107-16.
- Mieszczanek J, Kofta W, Wedrychowicz H. Molecular cloning of a cysteine proteinase cDNA from adult *Ancylostoma ceylanicum* by the method of rapid amplification of cDNA ends using polymerase chain reaction. *Parasitol Res*, 2000;86(12):993-8.
- Milestone AM, Harrison LM, Bungiro RD, et al. A broad spectrum Kunitz type serine protease inhibitor secreted by the hookworm *Ancylostoma ceylanicum*. *J Biol Chem*, 2000;275(38):29391-9.
- Pit DS, Polderman AM, Baeta S, et al. Parasite-specific antibody and cellular immune responses in human infected with *Necator americanus* and *Oesophagostomum bifurcum*. *Parasitol Res*, 2001;87(9):722-9.
- Pritchard DI, Brown A, Kasper G, et al. A hookworm allergen with strongly resembles calreticulin. *Parasite Immunol*, 1999;21(9):439-50.
- Qiang S, Bin Z, Shu-hua X, et al. Variation between ASP-1 molecules from *Ancylostoma caninum* in China and the United States. *J Parasitol*, 2000;86(1):181-5.
- Sen L, Ghosh K, Bin Z, et al. Hookworm burden reductions in BALB/c mice vaccinated with recombinant *Ancylostoma* secreted proteins (ASPs) from *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma caninum* and *Necator americanus*. *Vaccine*, 2000;18(11-12):1096-102.

Xue H, Liu S, Ren H, et al. Enzyme-linked immunoelectrotransfer blotting analysis of human serologic responses to infective hookworm larval antigen. *Chinese Medical J*, 1999;112(3):249-50.

Zhan B, Li T, Xiao S, et al. Species-specific identification of human hookworm by PCR of the mitochondrial cytochrome oxidase I gene. *J Parasitol*, 2001;87(5):1227-9.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuál es la razón de que existan más *Necator americanus* que *Ancylostoma duodenale*?
2. ¿La cantidad de blastómeros observados en un huevo de uncinarias será determinante para identificar la especie?
3. ¿Cuál es la razón de que algunas especies de uncinarias no sigan la ruta corazón, pulmones, deglución e intestino, y en cambio se dirijan a otros sitios extraintestinales como la dermis?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. La vía cutánea.
2. En el intestino delgado.
3. *Necator americanus*.
4. La presencia de dientes cortantes para *Ancylostoma duodenale* y placas cortantes para *Necator americanus*.
5. Se debe a que causa anemia.

# Gnathostomosis

Sylvia Paz Díaz Camacho

# 33

## Contenido

- Introducción
- Características generales del parásito
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a la preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Qué tipo de huésped es el hombre en esta infección?
2. ¿Dónde se establece este parásito en el huésped definitivo?
3. ¿Cómo se clasifican las manifestaciones cutáneas más frecuentes?
4. ¿Qué pruebas se emplean para el diagnóstico de la infección?
5. ¿Cuáles son los medicamentos que más se emplean en el tratamiento?

## Introducción

La gnathostomosis es una zoonosis parasitaria causada por diversas especies de nematodos del género *Gnathostoma*. En el hombre, las larvas de tercer estadio avanzado (L<sub>3</sub>A) ocasionan el síndrome de larva migratoria cuyas manifestaciones pueden ser cutáneas, oculares, viscerales y neurológicas, o bien una combinación de ellas.

En 1836, Richard Owen describió el género *Gnathostoma* después de encontrar parásitos adultos en el estómago de un tigre de Bengala (*Felis tigris*) y a la especie se le denominó *spinigerum*. En la actualidad se encuentran bien clasificadas 13 especies de *Gnathostoma*, de las cuales siete se han identificado en América: *G. turgidum*, *G. americanum*, *G. procyonis*, *G. braziliense*, *G. binucleatum* y *G. lamothei*. Cabe señalar que cuatro de las 13 especies se han relacionado con parasitosis humanas: *G. spinigerum*, *G. hispidum*, *G. nipponicum* y *G. doloresi*; recientemente se ha sugerido que en México y Asia, respectivamente, *G. binucleatum* y *G. malaysiae* también pueden ocasionar infecciones en el hombre.

Desde épocas remotas, el padecimiento se relacionó con el consumo de pescado crudo por parte de las personas que vivían cerca de algunos ríos, como el Yang Tsekiang. En Tailandia, la enfermedad se conoce desde hace mucho tiempo con el nombre de Tua-chid (tumor doloroso); en India, China y Japón la llamaban edema del Changchiang, reumatismo de Shanghai, enfermedad del Consulado de Nangching y edema de Quincke. Sin embargo, el primer caso de gnathostomosis humana fue descrito por Le-

vinsen hasta 1889, al identificar un parásito a partir de una lesión inflamatoria localizada en el pecho de una mujer tailandesa. En la actualidad, los países con mayor prevalencia de gnathostomosis humana son México, Japón, Tailandia y Vietnam, y a pesar de que la enfermedad no es de registro obligatorio en países como México, a través de publicaciones científicas se han registrado más de 13 600 casos.

En Tailandia es la enfermedad parasitaria más importante que afecta el sistema nervioso central y constituye una de las principales causas de hemorragias intracraneales, que en ocasiones conducen a la muerte. *Gnathostoma spinigerum* es la única especie identificada en ese país y se considera que es la más importante desde el punto de vista médico, ya que es el agente causal en la mayoría de los casos en humanos registrados en las publicaciones especializadas.

En América, Peláez y Pérez-Reyes dieron a conocer los primeros casos autóctonos de gnathostomosis humana en México en 1970, y Ollage-Loaiza en Ecuador en 1984. Posteriormente, en México, Martínez-Cruz informó que un número importante de individuos que provenían de Temazcal, Oax., Tierra Blanca, Ver., y otras poblaciones de la cuenca del río Papaloapan presentaban edema migratorio intermitente. Posteriormente, a partir de 1990 se han registrado un número creciente de casos de gnathostomosis cutánea y ocular en los estados de Guerrero, Nayarit, Tamaulipas y Sinaloa. Además de estas áreas endémicas ubicadas en las costas del Océano Pacífico y del Golfo de México, actualmente han

aparecido nuevos casos en Jalisco, Tabasco, Puebla y el Distrito Federal, tal vez por el consumo de pescado transportado de áreas endémicas. Asimismo, como resultado de viajes internacionales, importación o exportación de costumbres culinarias y carne de pescado o migraciones hacia áreas endémicas de América y el sureste de Asia, esta zoonosis parasitaria se ha extendido hacia regiones no endémicas como Europa y países occidentales. Esta situación pone de manifiesto la necesidad de establecer un programa de vigilancia epidemiológica que promueva la capacitación de personal médico para diagnosticar y tratar oportunamente la gnathostomosis.

### Características generales del parásito

Los parásitos adultos se localizan en estómago o esófago de mamíferos silvestres o domésticos formando cavidades parasitarias en las que conviven dos o más parásitos; su cuerpo es cilíndrico y mide 1.5 a 3.3 cm de longitud en el macho y 1.2 a 3.0 cm en la hembra. En el extremo anterior presentan un bulbo cefálico con ocho a 10 hileras concéntricas de ganchos, y en la parte central tienen un par de labios que rodean una cavidad bucal alargada. En la superficie del cuerpo presentan hileras de espinas cuticulares que varían en distribución, forma y tamaño según la especie. Los órganos genitales se localizan hacia la región caudal, y están conformados por papilas de diferente forma y distribución. En el macho, esta región se encuentra curvada hacia la parte ventral y tiene dos espículas de diferente longitud que facilitan el proceso de copulación. El aparato reproductor de la hembra está formado por un útero doble, comunicado con una vagina verdadera en

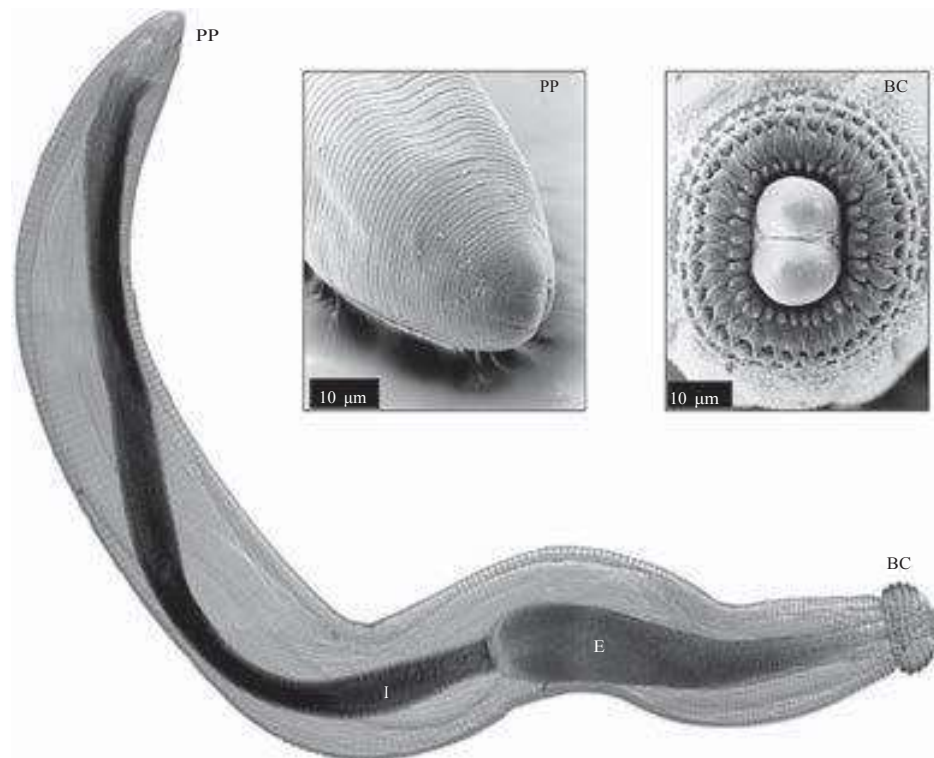
cuyo interior se encuentran huevos en diferentes etapas de desarrollo, que son expulsados al exterior a través de la vulva, ubicada en la parte media del cuerpo.

Los huevos fertilizados son ovalados, de color amarillo o café claro, miden alrededor de  $70 \times 40 \mu\text{m}$  y presentan una pared gruesa con una o dos cápsulas polares, según la especie de *Gnathostoma*; son eliminados junto con la materia fecal de los huéspedes definitivos.

Las larvas  $L_3A$  que parasitan a huéspedes intermediarios, paraténicos y al hombre, a quien se considera como huésped accidental, son gusanos de cuerpo cilíndrico y extremos redondeados de 3.0 a 4.7 mm de longitud. En la porción anterior presentan un bulbo cefálico de donde sobresalen tres o cuatro hileras transversales de ganchos; en la parte frontal de esta misma estructura tienen una boca de forma oblonga rodeada por dos labios voluminosos con un par de papilas cada uno (fig. 33-1).

Igual que los parásitos adultos, en el interior del bulbo cefálico se encuentran cuatro cámaras huecas llamadas bayonetas, que se comunican de manera independiente con cuatro sacos cervicales en forma de maza, los cuales cuelgan libremente en el pseudoceloma y contienen un material líquido. El esófago se comunica con el intestino, el cual termina en un poro anal hacia la región ventral del cuerpo.

La superficie de las larvas también tiene espinas cuticulares que se hacen más pequeñas y escasas a medida que se alejan del bulbo cefálico. Entre las hileras 12 y 14 de las espinas cuticulares se ubican las papilas cervicales y más abajo, hacia las hileras 30 a 32, se encuentra un poro excretor.



**Fig. 33.1.** Larva  $L_3A$  de *Gnathostoma* spp recuperada de carne de pescado y observada mediante microscopia de luz y electrónica de barrido. (BC, bulbo cefálico; E, esófago; I, intestino; PP, parte posterior del cuerpo.) (Las fotomicrografías de barrido fueron tomadas por José Guadalupe Rendón Maldonado, CINVESTAV-IPN.)



### Ciclo biológico

El ciclo biológico de los nematodos del género *Gnathostoma* es complejo y requiere diferentes huéspedes definitivos (mamíferos silvestres o domésticos), intermediarios (diversas especies de crustáceos y peces de agua dulce) y paraténicos (aves ictiófagas, reptiles y mamíferos pequeños).

Los parásitos adultos se alojan en el estómago o esófago de félidos, cánidos, marsupiales, prociónidos y suidos, entre otros. En el caso de *G. spinigerum* se sitúan en cavidades formadas por células hiperplásicas infiltradas por un exudado inflamatorio de la mucosa gástrica de perros, tigres, gatos, mapaches y tlacuaches, entre otros. Estas cavidades las ocupan varios machos y hembras;

después de la cópula, éstas expulsan huevos fertilizados hacia la luz del estómago, de donde salen al exterior junto con las heces del huésped.

Cuando los huevos fertilizados quedan depositados en cuerpos de agua dulce, como ríos, lagos, presas, diques, etc., y se encuentran a temperaturas entre 24 y 28°C, dentro del huevo se desarrolla una forma joven llamada larva de primer estadio ( $L_1$ ), la cual sufre una muda y se transforma en larva de segundo estadio ( $L_2$ ).

La larva  $L_2$  es rhabditoide que eclosiona del huevo a través de un opérculo y nada activamente en el medio. En este proceso, que dura alrededor de siete días, pequeños crustáceos de los géneros

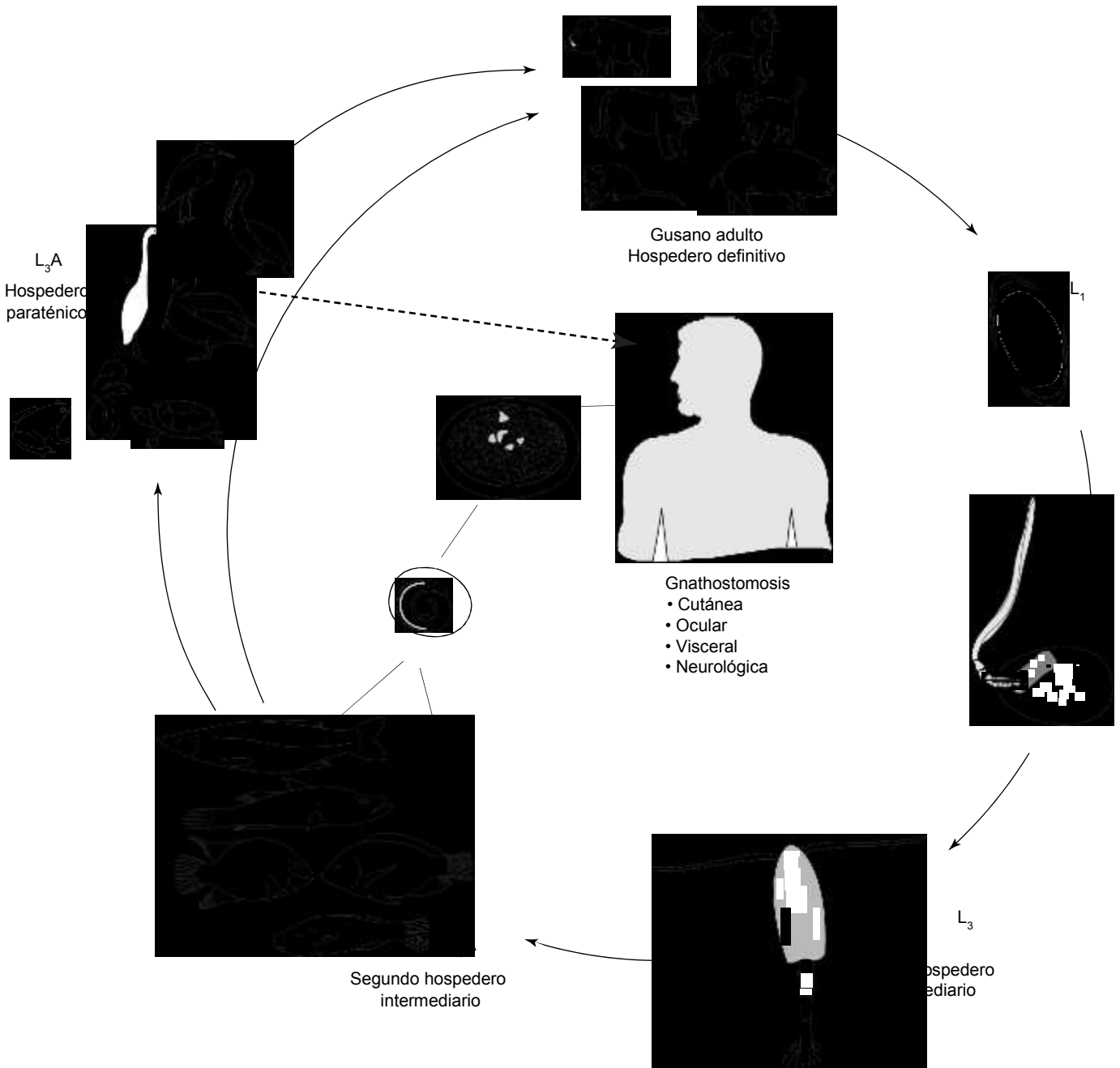


Fig. 33-2. Ciclo biológico de *Gnathostoma* spp.

*Cyclops*, *Eucyclops*, *Mesocyclops*, *Tropocyclops* y *Acantocyclops*, entre otros, ingieren la larva. En el hemocelo de estos copépodos, la larva L<sub>2</sub> se desarrolla hasta larva L<sub>3</sub> temprana (L<sub>3</sub>T) en un período de siete a diez días. Diversas especies de peces dulceacuícolas ingieren a los copépodos infectados. Estos peces participan como segundos huéspedes intermediarios. En el estómago de los peces se libera la larva L<sub>3</sub>T, la cual perfora la pared del estómago, migra hacia tejido muscular esquelético, en donde se enquistada y transforma en larva L<sub>3</sub> estadio avanzado (L<sub>3</sub>A).

Ciertos vertebrados ectotérmicos, como ranas y culebras, así como aves ictiófagas o mamíferos pequeños, se alimentan de los peces infectados con larvas L<sub>3</sub>A, por lo que se comportan como huéspedes paraténicos.

El ciclo biológico se completa en casi 100 días, cuando los segundos huéspedes intermediarios o paraténicos son ingeridos por los huéspedes definitivos, donde la larva L<sub>3</sub>A se transforma en parásito adulto (fig. 33-2).

La larva L<sub>3</sub>A es la forma infectiva para el hombre, a quien se considera como huésped accidental que adquiere la enfermedad cuando consume principalmente carne de pescado de agua dulce infectada, cruda o insuficientemente cocida en platillos como cebiche, sushi y sashimi, entre otros. En algunos países asiáticos, y a veces en México, la enfermedad también se adquiere al consumir carne proveniente de huéspedes paraténicos, como aves y reptiles parasitados. Asimismo, en ciertos estudios de infecciones experimentales se propusieron otros mecanismos de transmisión, como la penetración de la larva a través de la piel, consumo de agua contaminada con crustáceos infectados y un mecanismo trasplacentario.

## Mecanismos patogénicos

Los mecanismos que participan en la patogenicidad de las larvas L<sub>3</sub>A de *Gnathostoma* se desconocen, aun cuando existe acuerdo en que una combinación de factores ocasiona el daño; entre estos factores están el efecto mecánico causado por la migración del parásito, la eliminación de sustancias tóxicas similares a acetilcolina, enzimas proteolíticas como la hialuronidasa, una sustancia hemolítica y la reacción inflamatoria dirigida hacia el parásito. Recientemente se han identificado antígenos de secreción y excreción cuya composición química corresponde al grupo de metaloproteasas, las cuales es posible que participen tanto en mecanismos patogénicos como inmunológicos.

La reacción inflamatoria presenta características histológicas de paniculitis eosinófila, y por ello se ha propuesto el nombre de paniculitis nodular migratoria eosinófila como sinónimo de gnathostomosis cutánea, aunque otros autores no concuerdan con esta nomenclatura, ya que otras entidades nosológicas, sobre todo de origen parasitario, comparten algunas de estas características histológicas.

En relación con la respuesta inmunitaria humoral, *Gnathostoma* induce la síntesis de anticuerpos específicos al menos de las clases IgG e IgE, y en más de 40% de los casos se observa aumento de la IgE sérica total y la eosinofilia. Con base en estas observaciones, las larvas L<sub>3</sub>A de *Gnathostoma* al parecer inducen una respuesta inmunitaria Th2.

## Manifestaciones clínicas

Cuando la larva L<sub>3</sub>A es ingerida en carne insuficientemente cocida o cruda de huéspedes intermediarios o paraténicos, se libera en el

estómago, perfora la pared y migra hacia el hígado. En esa etapa los pacientes presentan dolor epigástrico, náusea y vómito. Después, la larva se dirige a cualquier parte del cuerpo y los síntomas dependen del área afectada. Este proceso ocasiona un síndrome de larva *migrans*, y las manifestaciones pueden ser cutáneas, oculares, neurológicas, viscerales o una combinación de ellas.

Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes y se clasifican en cuatro variedades: inflamatoria, serpiginosa, pseudofurunculosa y mixta (fig. 33-3).

La variedad inflamatoria, también llamada profunda, se caracteriza por la aparición de edemas migratorios intermitentes, eritematosos, indurados, pruriginosos y con aumento de la temperatura local. El edema inicial desaparece por lo general en un período de cuatro a seis días, y reaparece casi siempre en un área cercana. Al desaparecer la inflamación, aparece con frecuencia una zona hemorrágica o placa pigmentada que desaparece en alrededor de dos a cinco semanas. Estas lesiones cutáneas se observan con mayor frecuencia en México, Ecuador y Tailandia.

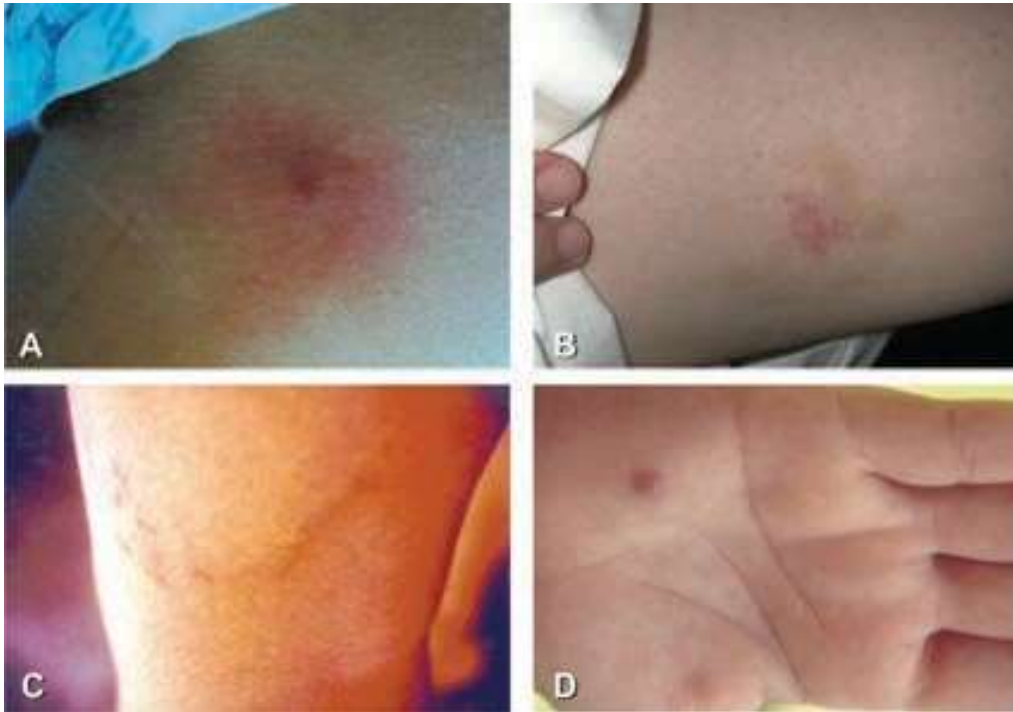
En la variedad serpiginosa o superficial se observan surcos poco sinuosos, eritematosos e indurados, los cuales son más anchos en el extremo por donde avanza la larva, ya que en esa área la reacción inflamatoria es más intensa. En Japón, esta variedad es la más frecuente pero el recorrido de la larva es más activo dando lugar a grandes lesiones que muestran surcos más delgados y sinuosos, por lo general localizados en la parte posterior del cuerpo.

La forma pseudofurunculosa se puede presentar durante la evolución natural del padecimiento, o bien después de la administración de antiparasitarios como albendazol o ivermectina. Se manifiesta como pápula roja e indurada que, en ocasiones, muestra un centro de color pardo a través del cual la larva puede salir en forma espontánea. Algunos pacientes pueden presentar más de alguna de estas formas dermatológicas. Las lesiones son recurrentes con periodicidad de una semana a varios años. En la figura 33-3 se observan algunos tipos de lesiones cutáneas.

Cuando la larva L<sub>3</sub>A migra hacia el ojo causa dolor, equimosis, uveítis anterior aguda, aumento de la presión intraocular y hemorragias en la retina y el vítreo; en ocasiones el daño puede conducir a pérdida de la visión. Las afecciones neurológicas del padecimiento se han estudiado principalmente en Tailandia. Boongird y colaboradores analizaron 24 casos neurológicos y encontraron como principales signos y síntomas: radiculomielitis, radiculomieloencefalitis, hemorragias subaracnoideas, cefalea intensa, deficiencias motoras y sensitivas de las extremidades, disfunción de los nervios craneales, pérdida de la conciencia, estado de coma; en seis de estos pacientes sobrevino la muerte.

En los casos de gnathostomosis visceral, la larva L<sub>3</sub>A es capaz de migrar hacia pulmones, estómago, intestinos, endometrio, vías urinarias, etc. Cuando el parásito se encuentra en los pulmones, el paciente puede presentar tos, dolor en el pecho, disnea, hemoptisis, neumotórax e hidroneumotórax. En algunos casos la larva es expulsada durante la expectoración. Cuando el parásito se encuentra en el aparato digestivo, la enfermedad puede ser asintomática, pero hay ocasiones en que se puede formar un granuloma eosinofílico, el cual se podría llegar a confundir con apendicitis o carcinoma de colon.

Es importante señalar que a los casos de gnathostomosis visceral por lo general les antecede un cuadro de gnathostomosis aguda. En México, los primeros casos de gnathostomosis aguda se registraron en cinco individuos de Sinaloa, quienes ingirieron "cebiche" preparado de carne de una especie de pescado denominada *Eleotris picta*. Los síntomas que se presentaron a los pocos minutos de



**Fig. 33.3.** Gnathostomosis cutánea. *A* y *B*, Lesiones inflamatorias o profundas donde se observan placas eritematosas; *C*, variedad serpiginosa donde se aprecia el trayecto de la larva bajo la piel, y *D*, forma pseudofurunculosa de donde se extrajo una larva  $L_3A$  de *Gnathostoma*.

la ingestión del “cebiche” fueron: vómito, dolor epigástrico, dolor agudo en la garganta y cefalea. Posteriormente, uno de los casos presentó dolor agudo en el pecho, dificultad para respirar, dolor en articulaciones, malestar general y pérdida de peso. Después de unos 13 días, todos los casos desarrollaron gnathostomosis cutánea.

## diagnóstico

La gnathostomosis humana se confirma al encontrar la larva  $L_3A$  en estudios parasitológicos, pero ello presenta grandes dificultades por la naturaleza migratoria del parásito. Esto obligó a la creación de métodos inmunológicos para el diagnóstico, como pruebas cutáneas, doble inmunodifusión, hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia, ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e inmunoelectrotransferencia (Western blot), principalmente en países como Tailandia y Japón. En México, el diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo por medio de ELISA, dot-ELISA y Western blot utilizando antígenos de adultos de *G. doloresi* provenientes de Japón o larvas  $L_3A$  recuperadas de huéspedes intermediarios o paraténicos locales. Actualmente se han identificado algunos antígenos inmunodominantes presentes en extractos antigénicos de larvas  $L_3A$  o parásitos adultos de especies autóctonas, con objeto de arribar hacia la producción de antígenos recombinantes, lo cual a la vez que mejoraría la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico, éstos tendrían mayor disponibilidad en las áreas donde se requiere contar con este servicio.

Además, es importante señalar que para realizar el diagnóstico oportuno de gnathostomosis también es importante considerar los antecedentes epidemiológicos del padecimiento y la historia para arribar a un buen diagnóstico.

## tratamiento

El tratamiento de gnathostomosis representa a veces cierto grado de dificultad porque aún no existe un tratamiento efectivo para todos los casos. En la gnathostomosis cutánea se recomienda recuperar el parásito a través de procesos quirúrgicos, lo cual resulta difícil sobre todo por la naturaleza migratoria de la larva.

Algunos medicamentos, como tiabendazol, dietilcarbamicina, mebendazol, metronidazol, praziquantel, prednisona y quinina, entre otros, ofrecen poca capacidad de curación.

Kraivichian y colaboradores demostraron, en 1992, que después de la administración de albendazol en dosis de 400 mg, una y dos veces al día, durante 21 días, se obtenían porcentajes de curación de 93.9 y 94.1%, respectivamente; además, observaron reducción de los títulos de anticuerpos en un período de seis meses.

En pacientes de Sinaloa se utilizó albendazol administrado en dosis de 10 mg/kg de peso durante 20 días (sin exceder 1 g) y se observó que las larvas emergían hacia planos superficiales de la piel durante los días 10 a 14 después del tratamiento; además, se formaba una lesión pseudofurunculosa, que indica el momento más oportuno para realizar una biopsia escisional y recuperar el parásito. Se analizaron 20 biopsias de pacientes que se habían sometido a este tratamiento y se recuperaron 17 larvas, de las cuales siete (35%) se encontraban viables, lo que significa que el albendazol no siempre destruye al parásito.

Por otra parte, la ivermectina administrada en una dosis única de 0.2 mg/kg es efectiva contra la gnathostomosis ocasionada por *G. spinigerum* en 76 a 86.8%, y cuando la dosis se repite en los enfermos en quienes no se logra la curación, la efectividad aumenta a 100%. En México, algunos grupos de trabajo continúan evaluando tanto el uso de la ivermectina como el de albendazol, sin que hasta hoy se obtenga la curación en todos los casos.



## Prevención

Los huéspedes intermediarios de *Gnathostoma* constituyen la fuente de infección para el hombre. En México, en las áreas endémicas se han identificado diversas especies de peces infectadas con larvas L<sub>3</sub>A de *Gnathostoma*: *Petenia splendida* (mojarra tenhuayaca), *Cichlasoma urophthalmus* (castarrica), *Cichlasoma gadovii* (mojarra criolla), *Oreochromis* spp (mojarra tilapia), *Eleotris picta* (vieja de río), entre otros. En general, las especies de peces identificados como huéspedes naturales de *Gnathostoma* pertenecen a las familias *Eleotridae*, *Cichlidae* y *Aridae*. En Sinaloa y Nayarit, de donde se distribuye pescado hacia otros estados de México, se han detectado especies de peces de valor comercial y aves ictiófagas infectadas con larvas L<sub>3</sub>A de *Gnathostoma*, lo cual constituye un factor de riesgo para la dispersión de la enfermedad y el parásito hacia zonas que, en la actualidad, no están consideradas como endémicas.

Las larvas L<sub>3</sub>A de *G. spinigerum* son muy resistentes a diversas sustancias que se utilizan en la preparación de platillos elaborados con carne de pescado crudo, como jugo de limón, salmuera, vinagre y salsa de soya. Por esta razón, la principal medida de prevención y control del padecimiento es evitar el consumo de carne cruda o insuficientemente cocida de cualquier especie de pescado proveniente de agua dulce.

También conviene, en la medida de lo posible, evitar la presencia de perros, gatos, cerdos o mamíferos silvestres en cuerpos de agua dulce, como lagos, presas y diques, puesto que estos mamíferos pueden fungir como huéspedes definitivos de *Gnathostoma* y contaminar el agua mediante las heces.

Por otra parte, también es necesario aplicar medidas que permitan difundir conocimientos acerca de esta parasitosis, sobre todo en los lugares donde la población acostumbra comer carne cruda de pescado. Estas medidas también deben incluir el registro obligatorio de los casos.

## Bibliografía

- Adame I, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: diagnostic considerations and evaluation. *Am Acad Dermatol*, 1996;34(2):229-234.
- Almeyda-Artigas RI, Bargues DM, Mass S. ITS-2 rDNA sequencing of *Gnathostoma* species (Nematoda) and elucidation of the species causing human gnathostomiasis in the Americas. *Parasitol*, 2000;86:537-544.
- Bertoni-Ruiz F, García-Prieto L, Osorio-Sarabia D, Leon-Regagnon V. A new species of *Gnathostoma* (Nematoda: Gnathostomatidae) in *Procyon lotor hernandezii* from Mexico. *J Parasitol*, 2005;91(5):1143-1149.
- Boongird P, Phuapradit P, Siridej N, et al. Neurological manifestations of gnathostomiasis. *Neurol Sci*, 1977;31:279-291.
- Caballero-García ML, Almeyda-Artigas J, Mosqueda-Cabrera MA, Jiménez Cardoso E. *Exp Parasitol*, 2005;110:140-145.
- Daensvang S. A monograph on the genus *Gnathostoma* and Gnathostomiasis in Thailand. Tokyo: Southeast Asian Medical Information Center, 1980.
- Daensvang S. Further observations on the experimental transmission of *Gnathostoma spinigerum*. *Ann Trop Med Parasit*, 1968;62:88.
- Daensvang S. Gnathostomiasis in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1981;12:319-332.
- Díaz-Camacho SP, Zazueta M, Ponce E, et al. Clinical manifestations and immunodiagnosis of gnathostomiasis in Culiacán, México. *Am J Trop Med Hyg*, 1998;59(6):908-915.
- Díaz-Camacho SP, Willms K, de la Cruz Otero MC, et al. Acute outbreak of gnathostomiasis in a fishing community in Sinaloa, Mexico. *Parasitol Inter*, 2003;52(2):133-140.
- Kawamura L, Kohri Y, Oka N. Eosinophilic meningoradiculomyelitis cause by *Gnathostoma spinigerum*. *Arch Neurol*, 1983;40:583-585.
- Kraivichian P, Nuchprayoon S, Sitichalerchai P, et al. Treatment of cutaneous gnathostomiasis with ivermectin. *Am J Trop Med Hyg*, 2004;71(5):623-628.
- Kurathong P, Boonprasan C, Kurathong S. An evanescent malignancy resembling colonic mass: probably due to visceral gnathostomiasis. *J Med Assoc Thai*, 1979;62:512-515.
- León-Regagnon V, Osorio-Sarabia D, García-Prieto L, et al. Study of the etiological agent of gnathostomiasis in Nayarit, Mexico. *Parasitol Inter*, 2002;51(2):201-204.
- Martínez-Cruz IM, Bravo-Zamudio R, Aranda-Patracá A, y col. La gnathostomiasis en México. *Salud Pùb Méx*, 1989;31:541-549.
- Miyazaki L. An illustrated book of helminthic zoonosis. Tokyo: International Medical Foundation of Japan, 1991:449.
- Miyazaki L. On the genus *Gnathostoma* and human gnathostomiasis, with special reference to Japan. *Exp Parasitol*, 1960;9:338-370.
- Nawa Y. Historical review and current status of gnathostomiasis in Asia. *Southeast Asian Trop Med Public Health*, 1991;22(suppl.):217-219.
- Nomura Y, Nagakura K, Noboru K, et al. Gnathostomiasis possibly caused by *Gnathostoma malaysiae*. *Tokai J Exp and Clin Med*, 2000;25(1):1-6.
- Norcross W, Johnson B, Ganiats T, et al. Urinary gnathostomiasis in a Laotian Refugee. *IABFP*, 1992;5(5):533-535.
- Ollage W, Ollage L, Guevara A, et al. Human gnathostomiasis in Ecuador (nodular migratory eosinophilic panniculitis): first finding of the parasite in South America. *Int J Dermatol*, 1984;23:647-651.
- Ollage-Loaiza W. Gnathostomiasis. Guayaquil, Ecuador: VII Monografía del Colegio Iberoamericano de Dermatología. 1985:84.
- Peláez D, Pérez-Reyes R. Gnathostomiasis humana en América. *Rev Latinoam Microbiol*, 1970;12:83-91.
- Pérez A, Fariás L, Chávez C y col. Gnathostomiasis humana. Informe de cuatro casos con confirmación histológica. *Dermatología Rev Mex*, 1995;39(2):77-80.
- Prommas E, Daensvang S. Preliminary report of a study on the life cycle of *Gnathostoma spinigerum*. *Parasitol*, 1933;22:180-186.
- Punyagupta S, Bunnag T, Luttidat D. Eosinophilic meningitis in Thailand. Clinical and epidemiological characteristics of 162 patients with myeloencephalitis probably caused by *Gnathostoma spinigerum*. *Neurol Sci*, 1990;96(2-3):241-256.
- Rhaman MM, Moola MR. Gnathostomiasis: a rare nematode infection. *Mymensingh Med J*, 2006;15(1):105-107.
- Rojas-Molina N, Pedraza-Sánchez S, Torres-Bibiano B, et al. Gnathostomiasis, an emerging foodborne zoonotic disease in Acapulco, México. *Emerg Infect Dis*, 1999;5:264-266.
- Rusnak I, Lucey D. Clinical Gnathostomiasis: case report and review of the english-language literature. *Clin Infect Dis*, 1993;16:33-50.
- Saksirisampant W, Chawengkiattikul R, Kraivichian K, et al. Specific IgE antibody response to somatic and excretory-secretory antigens of the third stage *G. spinigerum* larvae in human gnathostomiasis. *Med Assoc Thai*, 2001;84(1):173-181.
- Seal GN, Gupta AK, Das MK. Intra-ocular Gnathostomiasis. *All-India Ophthalmol Soc*, 1969;17:109-113.



Soesatyo M, Ratanasiriwilai W, Suntharasamai P, et al. IgE responses in human gnathostomiasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1987;81:799-802.

Ter-Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin*, 2002;20(3):421-433.

Visudhiphan P, Chiemchanya S, Somburanasin R, et al. Causes of spontaneous subarachnoid hemorrhage in Thai infants and children. A study of 56 patients. *Neurosurg*, 1980;53(2):185-187.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué antes de los últimos 20 años era rara la notificación de casos?
2. ¿Qué medidas se pueden aplicar para controlar la parasitosis?
3. ¿Qué sucederá si se eliminan los huéspedes paraténicos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Huésped intermediario.
2. Estómago o esófago.
3. Inflamatoria, serpigínea, seudofurunculosa y mixta.
4. ELISA o Western blot.
5. Albendazol e ivermectina.

# Trichinellosis

Jorge Luis de la Rosa Arana  
Alberto Gómez Priego

# 34

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Características generales del género *Trichinella*
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos del parásito y manifestaciones clínicas
- Respuesta inmunitaria del huésped ante la infección
- Mecanismos de evasión
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención de la infección
- Situación epidemiológica
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuántos huéspedes requieren los helmintos del género *Trichinella* para completar su ciclo de vida?
2. ¿Por qué se dice que la trichinellosis es una enfermedad parasitaria cosmopolita?
3. ¿Cuáles son los datos clínicos clásicos que con frecuencia se relacionan con la trichinellosis?
4. Enlistar tres procedimientos para el diagnóstico de la trichinellosis durante la fase parenteral de la parasitosis.

## Características generales del género *Trichinella*

Los helmintos del género *Trichinella* son parásitos de una gran variedad de especies de mamíferos, tanto domésticos como silvestres, incluso del ser humano. La larva infectiva, también conocida como larva muscular (LM), es la fase de desarrollo que se caracteriza por su importancia en la transmisión, la patogenia y el diagnóstico de la trichinellosis. *Trichinella* es un nematodo dioico (fig. 34-1); los machos miden entre 1.4 y 1.6 mm de longitud por 40  $\mu\text{m}$  de diámetro y presentan dos apéndices caudales lobulados sin espículas copulatrices. Las hembras miden 3 a 4 mm de longitud por 60  $\mu\text{m}$  de diámetro y tienen el extremo posterior romo y redondeado, poseen un solo ovario que se localiza en la parte posterior y produce óvulos con tres cromosomas, luego sigue el útero y después la vulva, cerca de la mitad del esticosoma. Los machos producen espermatozoides no flagelados, de dos o tres cromosomas. Las células somáticas de las hembras tienen seis cromosomas y las de los machos cinco. Las larvas recién nacidas (LRN) miden 120  $\mu\text{m}$  de longitud por 7  $\mu\text{m}$  de diámetro y tienen un conjunto de células, quizá germinales, pero no órganos. Las LRN representan la fase de invasión al músculo. Las LM miden 1.2 mm de longitud por 40  $\mu\text{m}$  de diámetro y se encuentran en el músculo esquelético dentro de una estructura denominada “célula nodriza” en proporción de 1:1, aunque en infecciones masivas pueden encontrarse más de

una LM en cada célula nodriza (fig. 34-2). La célula nodriza se forma por interacción de la LM y el miocito. La LM y los gusanos adultos (GA) tienen la parte posterior del cuerpo ligeramente más ancha que la anterior. El esófago de la LM consiste en una parte anterior pequeña y muscular, seguida de una parte posterior más ancha y glandular llamada esticosoma, integrada por esticocitos, los cuales poseen gránulos secretores cuyos productos antigénicos se descargan hacia la luz del esófago y de ahí al exterior del parásito. Los esticocitos se dividen en  $\alpha$  y  $\beta$ , dependiendo del tamaño de los polipéptidos que secretan (los  $\alpha$  secretan polipéptidos de 50 y 55 kDa y los  $\beta$  de 48 kDa), de su morfología y del gradiente de sedimentación. El tubo digestivo se prolonga hasta el intestino del tipo tubular y culmina en un ano.

## Ciclo biológico

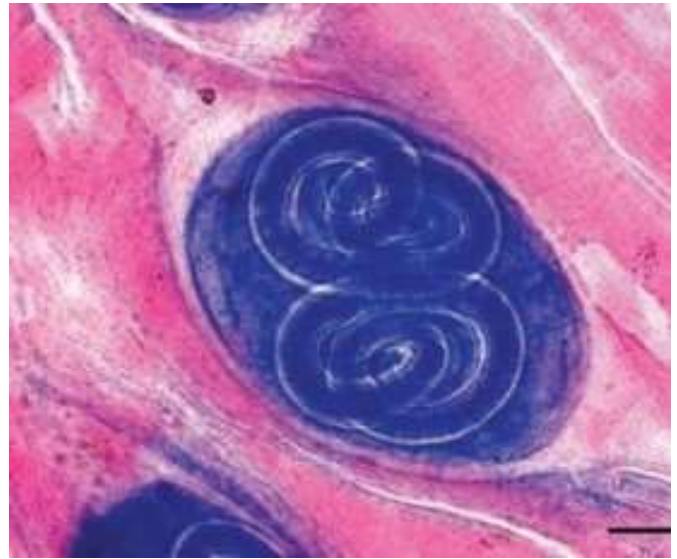
El ciclo de vida de *Trichinella* se completa en un solo huésped y se efectúa en dos fases: una entérica, que comprende cuatro estadios larvarios y los adultos, y una parenteral, que abarca la migración de la LRN y el establecimiento de la LM. Igual que cualquier otro huésped potencial, el ser humano se infecta al ingerir carne cruda o insuficientemente cocida que contenga LM. En el estómago, las larvas se liberan por digestión del músculo y de la célula nodriza, pasan al intestino delgado y en 10 minutos invaden el epitelio columnar y la lámina propia del duodeno. A las 30 horas poste-



**Fig. 34-1.** Ejemplares adultos macho, hembra y abundantes larvas recién nacidas de *Trichinella spiralis*. Nótese los apéndices caudales lobulados en el macho y el menor tamaño de éste con respecto a las hembras (para conocer más, consultar de-la-Rosa *et al.*, 2001).

riores a la infección (HPI), el parásito muda cuatro veces: de L2 a L5 y alcanza la fase adulta. En el proceso se remodelan cutícula, células glandulares hipodérmicas, sistemas muscular y nervioso, aparato digestivo y esticosoma, y aparece el primordio genital. Cinco días posteriores a la infección (DPI) la hembra invade en forma simultánea 425 células epiteliales, en tanto que el macho ocupa 152. La cópula se efectúa en este nicho intramulticelular en las siguientes 40 horas y es probable que los machos se desplacen hacia la hembra, ya que *in vitro* se ha descubierto que éstas producen una feromona. También es probable que cada macho insemine a dos hembras, ya que la proporción de GA recuperados experimentalmente es de 2.5:1. Después de la inseminación, las hembras aumentan de tamaño y penetran la mucosa intestinal, en tanto que el macho tal vez sea expulsado por los movimientos peristálticos a consecuencia de su desgaste físico (fig. 34-3).

Las LRN son liberadas entre los 8 y 11 DPI, se introducen en la lámina propia, alcanzan la circulación linfática y llegan a la arteria vía conducto torácico, pasan por el corazón y los pulmones hasta llegar a la célula muscular. Aquí, las LRN crecen en forma exponencial hasta desarrollarse en LM (en unos 20 días). Mientras tanto, en el miocito se observa que las estrías musculares desaparecen y se desorganizan los filamentos contráctiles, aumenta el número de mitocondrias, la actividad catalítica y el tamaño del núcleo, que es desplazado hacia el centro de la célula. Además, el glicocáliz se hipertrofia y se transforma en una capa gruesa de colágeno tipos V y IV. Por último, el miocito, transformado ahora en célula nodriza, es rodeado por vénulas que sirven como medio de transporte a nutrimentos y desechos, desde la célula y hacia el interior de la misma. Durante la “construcción” de la célula nodriza se ha demostrado la presencia de una molécula de secreción de 43 kDa de la LM asociada al genoma del miocito; algunos autores opinan que esta molécula puede ser parte de los mecanismos que utiliza *Trichinella* para “orientar la remodelación del miocito”. Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha observado la presencia de la molécula de 43 kDa en el núcleo y citoplasma de la célula nodriza desde el octavo día de la penetración y hasta seis meses después. Igual que en las filarias y en las larvas migratorias de *Toxocara*, el desarrollo posembriionario de la LM de *Trichinella* sufre interrupción temporal. Aunque se desconocen los meca-



**Fig. 34-2.** Célula nodriza que contiene dos larvas musculares de *Trichinella spiralis*. La preparación es un fragmento de músculo esquelético de rata infectada, comprimido y teñido con Giemsa. Barra = 250  $\mu\text{m}$  (para conocer más, consultar Ramírez-Melgar *et al.*, 2007).

nismos que causan dicha interrupción, se sabe que sólo reanudan su desarrollo hasta después de infectar a un nuevo huésped.

## MeCanisMos patogénicos del parásito y Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico de la trichinellosis se presenta dentro de los primeros cinco a 10 días de la infección y se mantiene durante todo el tiempo en que el parásito se encuentre en el huésped (cuadro 34-1). Hay que mencionar que esta amplia gama de signos y síntomas no siempre se observa en un mismo paciente ni en todos ellos, y que su intensidad varía con la magnitud de la infección. Durante la fase entérica, de 0 a 15 DPI, los signos y síntomas gastroentéricos son predominantes, culminado con edema generalizado o de predominio facial. Entre los 20 y 30 DPI, los signos y síntomas son de predominio febril, y en infecciones masivas originan un estado de coma que puede ser letal.

Con base en la irregularidad y complejidad del cuadro clínico, la trichinellosis puede cursar de manera subclínica o asintomática, oligosintomática y polisintomática. A su vez, esta última puede ser leve, moderada o grave, de acuerdo con la magnitud de la infección y la gravedad del cuadro. En el caso de la trichinellosis humana se consideran infecciones leves aquéllas en las que existen 1 a 50 LM por gramo de músculo; moderadas, de 50 a 100 LM, y graves, de 100 LM a más. En el transcurso de la parasitosis se distinguen tres periodos: incubación, migración y encapsulación o estado. El primero ocurre durante la fase entérica y parasitológicamente corresponde a la liberación de la larva infectiva de la célula nodriza y al paso de L2 a L5 hasta la penetración de los adultos en la mucosa intestinal. Entonces el paciente manifiesta inapetencia, pérdida de peso, mala digestión, náusea, vómito, diarrea, dolor, malabsorción e inflamación intestinal. En el segundo periodo, que es el inicio de la fase parenteral, ocurre la liberación de las LRN, su migración y la invasión del músculo esquelético, y se relaciona con dolor muscular durante la respiración, la



Fig. 34-3. Ciclo biológico de *Trichinella spiralis*.

**Cuadro 34-1. Principales signos y síntomas observados en la trichinellosis\***

Primeros cinco días de la infección y hasta los 15 días posinfección	Siguientes 20-30 días de la infección
Malestar general	Mialgias
Dolor abdominal	Artralgias
Diarrea	Pérdida de peso
Cefalea	Contracciones musculares
Náusea	Adinamia
Vómito	Sopor
Escalofrío	Zonas maculopapulares
Fiebre	Fiebre de 40 a 41°C
Eosinofilia	Meningoencefalitis
Fotofobia	Miocarditis
Aumento de la SPK <sup>†</sup>	Coma
Edema localizado y generalizado	Muerte (en infecciones masivas)
Muerte (en infecciones masivas)	

\* No es común que se presenten todos, y su intensidad y duración dependen de la magnitud de la infección y de la susceptibilidad del individuo.

<sup>†</sup> Fosfocinasa sérica.



conversación, el movimiento ocular y la masticación. En muchas ocasiones se observa inflamación de ganglios linfáticos, fiebre intermitente y edema, lo cual se debe a que en la búsqueda de su hábitat definitivo, la LRN rompe varios tejidos y vasos sanguíneos, lo cual estimula reacciones inflamatorias. La penetración del miocito se relaciona con procesos mecánicos y quizás enzimáticos. El tercer periodo ya es la fase parenteral franca y corresponde a la encapsulación de la larva; en éste hay deshidratación y mialgias. En infecciones graves, el enfermo presenta hipotensión y a veces encefalitis, parálisis, coma e incluso ocurre la muerte.

### Respuesta inmunitaria del huésped ante la infección

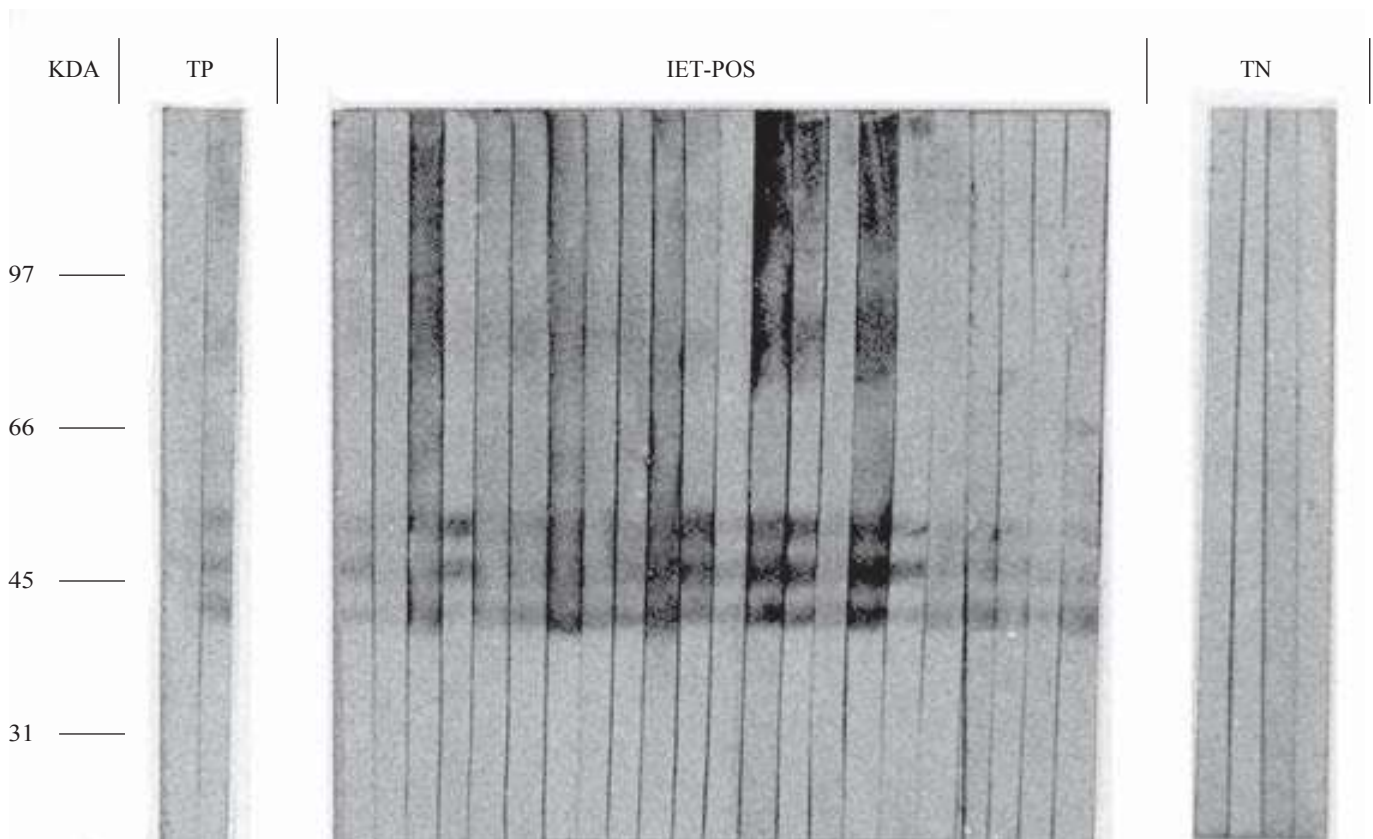
La respuesta inmunitaria contra *Trichinella* en el ámbito entérico es la inflamación iniciada por la penetración de células epiteliales columnares del intestino. Se ha podido observar liberación de mediadores proinflamatorios, como las interleucinas (IL)  $\beta 1$ , IL-8 y ENA-78 desde las primeras cinco HPI, en tanto que a las 48 HPI se detectan IFN- $\gamma$  y citocinas del tipo 2 a partir de los nódulos linfáticos mesentéricos, las cuales promueven una respuesta linfocitaria tipo Th<sub>2</sub>. La producción de IL-3, IL-4 e IL-5 regula la inflamación y favorece la infiltración de mastocitos, eosinófilos y el aumento en la concentración de histamina y leucotrienos, que dañan la mucosa intestinal (atrofian los villi, favorecen la hiperplasia de las criptas y células globulares, y aumentan la permeabilidad

de la mucosa alterada). Entre los 10 y 15 días, las contracciones peristálticas culminan con la expulsión de los helmintos.

La respuesta inmunitaria contra la LRN tiene que ver con la presencia de anticuerpos contra antígenos de superficie; estos anticuerpos son capaces de mediar una acción citotóxica (ADCC). En la respuesta humoral de los pacientes con trichinellosis se detectaron anticuerpos de los isotipos IgE, IgA, IgM e IgG, pero el último es el predominante durante el curso de la infección. En orden sucesivo aparecen IgG1, IgG3 y luego IgG4, que se relaciona con una respuesta crónica, aunque su presencia no se correlaciona con IgE. Tanto los sueros de enfermos humanos, como de cerdos, ratas y ratones infectados, y los de conejos hiperinmunizados, reconocen el mismo patrón antigénico por el método de inmunoelectrotransferencia o Western blot, es decir, reaccionan con antígenos de 104, 93, 77, 73, 63, 59, 54 y 38 kDa en un extracto total, o de 55, 49 y 45 kDa en los productos de excreción y secreción (PES) de la LM (fig. 34-4). En el curso de la infección, el huésped establece una respuesta humoral contra antígenos superficiales y somáticos de la LM desde la primera semana después de la infección, en tanto que entre la tercera y cuarta semanas, la respuesta es contra los antígenos del esticosoma y PES.

### Mecanismos de evasión

Quizás el mecanismo de evasión mejor conocido de *Trichinella* sea el simple hecho de que es un helminto parásito intracelular que induce remodelación en el miocito, la cual origina a la célula



**Fig. 34-4.** Patrón antigénico de los productos de excreción y secreción de la larva muscular de *Trichinella spiralis* reconocidos en inmunoelectrotransferencia o Western blot por suero de humanos con trichinellosis. A la izquierda está el suero testigo positivo (TP); en el centro, 22 sueros de humanos (IET-POS), y a la derecha la respuesta de cuatro sueros testigo negativos (TN). No obstante que el patrón es homogéneo, la intensidad de la respuesta no es igual para todas las muestras (para conocer más, consultar Tinoco *et al.*, 2002).

nodriza, construida con componentes del huésped bajo la “dirección” del parásito. Algunos datos hacen pensar que esta estructura podría protegerle contra la respuesta inmunitaria o conferir resistencia al congelamiento o a climas extremos. Con la preparación y purificación de anticuerpos contra antígenos de superficie de la LRN que se obtuvieron del suero de pacientes con infección crónica (más de seis meses), se demostró que estos anticuerpos también reaccionan con los PES, e igual que los monoclonales contra los PES, bloquean la muerte de la LRN en ADCC; por consiguiente, éste podría ser otro mecanismo de evasión de *Trichinella*. Es probable que los PES de *T. spiralis* actúen a semejanza de lo que ocurre en la infección causada por el metacestodo de *Taenia solium*, donde el antígeno B (un antígeno excretado e inmunodominante) actúa como “antígeno distractor” de la respuesta inmunitaria.

## diagnóstico

En términos generales, el diagnóstico se basa en datos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio clínico, parasitológicos e inmunológicos (cuadro 34-2). El diagnóstico clínico de la trichinellosis es difícil en casos individuales porque el cuadro se enmascara como síndrome febril común; sin embargo, el antecedente de ingesta reciente de carne cruda o insuficientemente cocida suele orientar el diagnóstico. Por otro lado, es frecuente que la trichinellosis se presente en forma de brotes epidémicos que surgen después de que numerosas personas ingirieron carne infectada durante alguna celebración.

Las pruebas sistemáticas de laboratorio clínico y las serológicas son positivas hasta los 15 DPI. El diagnóstico es difícil du-

rante la fase entérica de esta zoonosis, ya que las manifestaciones clínicas se confunden con fiebre tifoidea, shigelosis, brucelosis e intoxicación alimentaria, o simplemente son tan ligeros que no ameritan acudir a una consulta médica. El valor diagnóstico de los estudios que detectan GA no es adecuado, y como no es frecuente el diagnóstico clínico mientras los GA están en el intestino, prácticamente no se aplican. Los antecedentes epidemiológicos de la región y el consumo de carne cruda o parcialmente cocida (sobre todo de cerdo y de caballo) pueden orientar el diagnóstico. Cuando éste se hace sólo con bases clínicas durante las fases de migración y estado, es frecuente que la zoonosis sea confundida con otras enfermedades, como fiebre tifoidea, escarlatina, intoxicación alimentaria, amigdalitis, nefritis, pielonefritis, faringitis, glomerulonefritis, cisticercosis o brucelosis.

La identificación directa del parásito permite la confirmación del diagnóstico clínico y se apoya en diferentes técnicas para detectar la LM, como triquinoscopia, digestión artificial del tejido muscular, estudio histopatológico y xenodiagnóstico a partir de biopsias musculares para el análisis. Sin embargo, en estudios comparativos se ha documentado que la sensibilidad del diagnóstico parasitológico es de 56% con respecto a la detección de anticuerpos. Las técnicas serológicas que se emplean van desde las menos sensibles y específicas hasta las que presentan gran sensibilidad y especificidad (cuadro 34-2). El inmunodiagnóstico es de gran valor en tres circunstancias diferentes: 1) para identificar la enfermedad en su etapa aguda, 2) para confirmar la infección de manera retrospectiva y 3) como herramienta en estudios epidemiológicos. En la actualidad, las pruebas de elección son la inmunoelectrotransferencia (IET) o Western blot y el ensayo inmunoenzimático (ELISA); algunas variantes de ELISA, que pue-

Cuadro 34-2. Diagnóstico de la trichinellosis humana

Diagnóstico clínico		Diagnóstico parasitológico
Antecedentes de ingesta de carne cruda o insuficientemente cocida		Triquinoscopia Digestión artificial Xenodiagnóstico Exámenes histopatológicos
Fase entérica	Fase parenteral	Diagnóstico inmunológico
Dolor abdominal Náusea Diarrea Cefalea Malestar general Eosinofilia	Fiebre Mialgias Artralgias Edema facial	Pruebas intradérmicas (Bachman) Hemaglutinación indirecta (HAI) Floculación con bentonita (FB) Inmunofluorescencia indirecta (IFI) Contrainmunolectroforesis (CIEF) ELISA* Inmunoelectrotransferencia (IET) <sup>†</sup> Inmunoensayo en capa delgada (TIA-ELISA) <sup>‡</sup>
Pruebas de laboratorio clínico		
Eosinofilia (más de 500/mm <sup>3</sup> ) Presencia de 1-6 difosfofructoaldolasa Presencia de deshidrogenasa láctica		

\* Con fracciones antigénicas ricas en tivelosa.

<sup>†</sup> Identificación de un triplete de bandas de 45, 49 y 55 kDa (método de elección).

<sup>‡</sup> En evaluación.

den usarse como pruebas de diagnóstico rápido, se encuentran en constante evaluación. El patrón antigénico característico (45, 49 y 55 kDa), reconocido por los sueros de pacientes con trichinellosis en los PES por IET, se considera de valor diagnóstico confirmatorio, debido a que el epítipo causante de esta especificidad es el carbohidrato tivelosa que se encuentra en los antígenos metabólicos, de superficie y de esticosoma.

Como herramienta diagnóstica, es muy importante la detección de antígenos circulantes en suero o excretados en orina o heces. Por un lado, se podría emplear para evaluar tratamientos o demostrar casos asintomáticos, y por otro, usada en estudios epidemiológicos, se podrían identificar áreas geográficas con baja, mediana o alta prevalencia. Lamentablemente, los estudios efectuados no han tenido la sensibilidad ni la especificidad adecuadas para aplicarlos como prueba de rutina. Se supone que los antígenos de la LM no se detectan porque se encuentran secuestrados formando complejos inmunitarios, o porque son moléculas necesarias para mantener la funcionalidad de la célula nodriza, y por lo tanto no llegan a la circulación.

## trataMiento

El tratamiento de esta enfermedad parasitaria siempre se ha enfrentado con problemas de efectividad sin importar el fármaco utilizado. Aunque el parásito adulto al parecer es el blanco más accesible para terapia con antihelmínticos, con mucha frecuencia no hay correspondencia con un diagnóstico oportuno durante las fases tempranas de la infección. Por otro lado, el tratamiento es más difícil en la fase parenteral de la infección, quizá porque la célula nodriza es una barrera eficaz para proteger a la LM contra la acción de los fármacos empleados. A pesar de lo anterior, se utilizan varios compuestos para tratar la trichinellosis en su etapa intestinal o parenteral. Algunos fármacos, como el pamoato de pirantel, ya no se utilizan por los efectos secundarios que producen, o en su defecto el costo elevado de su producción los hace poco comerciales, como en el caso del tiabendazol, que ha salido del mercado como producto para uso en el ser humano.

En la actualidad se recomienda el uso de los derivados benzimidazólicos, como el albendazol o el mebendazol (200 mg por cuatro días para la fase entérica y 250 a 400 mg tres veces al día durante 21 días para la fase parenteral). También se recomienda administrar en forma simultánea corticosteroides (dexametasona, 0.5 mg/kg/día durante cinco días o prednisona a razón de 40 mg/día por 14 días). Algunos autores han informado que la administración de corticosteroides durante la fase entérica puede incrementar la larvificación de las hembras, y con ello originar infección masiva por yatrogenia.

## prevenCión de la infeCCión

El hecho de que el parásito se mantenga en la naturaleza en muchas especies de animales silvestres, domésticos y peridomésticos, y que el consumo de éstos pueda causar infección y enfermedad en el hombre, hace de ésta la zoonosis parasitaria por excelencia. Para evitar la transmisión de esta zoonosis hacia el ser humano, la carne destinada al consumo debe tener certificación sanitaria, estar bien cocida antes de ingerirla y para prevenir la transmisión hacia los animales peridomésticos, éstos no deben tener acceso al

lugar donde se deposita el retazo de los animales sacrificados. Se debe evitar que los cerdos deambulen con libertad, de este modo se restringe de manera importante la posibilidad de infección.

El control de la trichinellosis silvestre es muy complicado, ya que el helminto es un parásito de huésped inespecífico, y lo mismo puede estar albergado en ratones y ratas que en caballos, lobos, coyotes, osos, jabalíes y otros animales silvestres. Pretender llevar a cabo acciones encaminadas a la vacunación de animales silvestres parece inútil y costoso, más aún cuando, como en el caso de México, se desconocen la prevalencia y distribución de esta zoonosis. Lo que parece más factible es la vacunación de animales domésticos. En la actualidad se efectúan estudios de caracterización de antígenos para buscar candidatos que sirvan para una posible inmunoprofilaxis.

## situación epideMIológica

Desde el descubrimiento de la larva de *Trichinella* en 1835 hasta la mitad del siglo pasado, se creía que la trichinellosis era causada por una sola especie: *Trichinella spiralis*. De acuerdo con diferencias isoenzimáticas, de infectividad, fertilidad, presencia o ausencia de célula nodriza, resistencia al congelamiento, viabilidad en cadáveres y capacidad para inducir un choque anafiláctico, se ha considerado que el género *Trichinella* se constituye en diez tipos genéticos. Ocho de éstos se clasifican como especies distintas, porque además de las diferencias en las características anteriores, se observan diferencias genómicas. Estas especies son *T. spiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. murrelli*, *T. nelsoni*, *T. pseudospiralis*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* (las tres últimas sin cápsula), además de la existencia de tres variantes genotípicas, cuya posición filogenética se encuentra en revisión: T6, T8, T9. El tipo genético *Trichinella* T6 se relaciona en forma filogenética con *T. nativa* y los tipos T8 y T9 lo están con *T. britovi*. Todas las especies son infectivas para el hombre y se distribuyen en zonas particulares de todo el mundo: *T. spiralis* en regiones cálidas y tropicales, con presencia en animales silvestres y domésticos; *T. nativa* y T6 son parásitos de animales carnívoros de las regiones ártica y subártica; *T. britovi* es el agente etiológico de la trichinellosis silvestre en las regiones cálidas de Eurasia, y *T. murrelli* lo es en Norteamérica. Por otro lado, *T. nelsoni* se encuentra en África, al sur del Sahara; *T. pseudospiralis* es cosmopolita, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* sólo se han documentado en regiones muy particulares de Nueva Guinea y de Zimbabue.

En México, el descubrimiento de la trichinellosis fue fortuito, ya que los primeros casos humanos se detectaron en 1891 en estudios *posmortem*. En la actualidad, los principales estados en que se ha dado a conocer la presencia de casos humanos y de animales peridomésticos, como cerdos y caballos, son Durango, Zacatecas, Estado de México, Distrito Federal, Chihuahua, Jalisco, Michoacán, Aguascalientes, Sonora, Hidalgo, Querétaro, Guerrero, Guanajuato, Veracruz y Nuevo León. Entre 1988 y 1994, a través del sistema nacional de vigilancia epidemiológica (SINAVE), se registró un descenso en el número de casos con sospecha clínica, de 250 a menos de 100. En 1997, la notificación de los casos se normó de manera apropiada, aunque no hubo registro entre 1995 y 1999, sino hasta el período de 2000 a 2003, donde se observó descenso de casos de 100 a 30 por año. Los casos actuales de trichinellosis se hallan dentro del grupo de “otras helmintiasis” que considera el SINAVE.

## Bibliografía

- Belosevic MY, Dick TA. Chemical attraction in the genus *Trichinella*. *J Parasitol*, 1980;66:88-93.
- Compton S, Celum C, Lee C, et al. Trichinosis with ventilatory failure and persistent myocarditis. *Clin J Infect Dis*, 1993;16:500-504.
- de-la-Rosa JL, Correa D. Longitudinal analysis of the humoral immune response of rats experimentally infected with *Trichinella spiralis* by Western blot. En: Ortega-Pierres G, Gamble R, van-Knapen F et al (ed): Proceedings of the Ninth International Conference on Trichinosis, Mexico City: IPN, CINVESTAV. 1997:333-337.
- de-la-Rosa JL, Morán-Tlatelpa E, Medina Y, et al. Detection of circulating and fecal *Trichinella spiralis* antigens during experimental infection using monoclonal antibodies against the new born larvae. *Parasite*, 2001;8:S123-S125.
- Despommier DD. Biology. En: Campbell WC (ed): *Trichinella spiralis* and trichinosis. New York: Plenum Press, 1983:75-85.
- Despommier DD. How does *Trichinella spiralis* make itself at home? *Parasitol Today*, 1998;14:318-323.
- Gómez-Priego A, Crecencio-Rosales L, de-la-Rosa JL. Serological evaluation of Thin-Layer-Immunoassay-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for antibody detection in human trichinosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000;7:810-812.
- Kamal M, Wakelin D, Mahida Y. Mucosal responses to infection with *Trichinella spiralis* in mice. *Parasite*, 2001;8:S110-S113.
- Laclette JP, Rodríguez M, Landa A, et al. The coexistence of *Taenia solium* cysticerci and the pig: role of the antigen B. *Acta Leidensia*, 1989;57:115-122.
- Lamothe AR, García L. Helminthiasis del hombre en México. México: AGT Editores, 1988:74-86.
- Secretaría de Salud (México). Enfermedades de notificación semanal. *Epidemiología*, 2001;8(21):17.
- Murrell KO, Bruschi F. Clinical trichinosis. En: Tsieh Sun (ed): Progress in clinical parasitology. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 1994:117-150.
- Ortega-Pierres MG, Arriaga C, Yépez-Mulia L. Epidemiology of trichinosis in Mexico, Central and South America. *Vet Parasitol*, 2000;93:202-204.
- Pozio E. New patterns of *Trichinella* infection. *Vet Parasitol*, 2001;98:133-148.
- Ramírez-Melgar C, Gómez-Priego A, de-la-Rosa JL. Application of Giemsa stain for easy detection of *Trichinella spiralis* muscle larvae. *Korean J Parasitol*, 2007;45:65-68
- Takahashi Y. Antigens of *Trichinella spiralis*. *Parasitol Today*, 1997;13:104-106.
- Tinoco-Velázquez I, Gómez-Priego A, Mendoza R, de-la-Rosa JL. Searching for antibodies against *Trichinella spiralis* in the sera of patients with fever of unknown cause. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002;96:391-339.
- Venturiello SM, Malmassari SL, Costantino SN, et al. Cytotoxicity-blocking antibodies in human chronic trichinosis. *Parasitol Research*, 2001;86:762-767.

## Agradecimientos

A nuestro equipo de trabajo del Laboratorio de helmintosis tisulares del InDRE, que siempre nos ha apoyado con su entusiasmo; a la QFB Raquel Tapia por la revisión crítica de este trabajo, y al CONACyT por apoyar nuestra labor mediante el convenio 34654-M.

## Preguntas para reflexionar

- Después de la inseminación de los gusanos adultos hembras, ¿cuál será el destino de los machos? ¿Morarán *in situ* o serán expelidos junto con las heces del huésped?
- Se describió apropiadamente que la especie *T. spiralis* se transmite en México entre los animales domésticos. Sin embargo, ¿existirán otras especies de *Trichinella* distribuidas en animales silvestres?
- Muchas enfermedades de importancia en salud pública causadas por virus y bacterias son ya prevenibles mediante la vacunación. ¿Cuáles serán los motivos por los que la vacunación contra parásitos no ha sido tan exitosa?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

- El ciclo biológico de *Trichinella spiralis* se inicia y culmina en un solo huésped, ya que en el mamífero que ingiere la larva infectiva se desarrollan todas las fases del ciclo.
- Porque la infección o la enfermedad se pueden encontrar en todas las regiones biogeográficas del planeta.
- Fiebre, malestar general y dolor muscular y de articulaciones.
- Biopsia muscular, detección de anticuerpos contra antígenos de excreción y secreción o antígenos ricos en tielosa por ELISA, reconocimiento de un patrón antigénico de 45, 49 y 55 kDa en inmunoelectrotransferencia con PES.



# Onchocercosis

Alberto Gómez Priego  
Jorge Luis de la Rosa Arana

# 35

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Introducción
- Características generales
- Ciclo biológico
- Mecanismos patogénicos
- Manifestaciones clínicas
- Respuesta del huésped ante la infección
- Mecanismos de evasión
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención, control, eliminación y erradicación
- Epidemiología
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Por qué se considera a la onchocercosis como una enfermedad transmitida por artrópodos?
2. ¿Dónde se presentan las manifestaciones clínicas de la onchocercosis?
3. ¿Cuáles serían las formas infectivas del parásito para el hombre y para el vector?
4. Indique dos procedimientos actuales de diagnóstico y dos para el tratamiento de la onchocercosis.
5. Describa brevemente el razonamiento en el que se basan las actividades actuales de eliminación de la onchocercosis en México.

## Introducción

Es una enfermedad parasitaria producida por el nematodo *Onchocerca volvulus* y es exclusiva del hombre. La transmiten insectos hematófagos de la familia *Simuliidae*. El padecimiento afecta piel y ojos y llega a producir ceguera irreversible, manifestaciones sistémicas y cambios psicológicos que repercuten en la conducta del huésped. La mayor extensión geográfica y prevalencia de la enfermedad se encuentra en África, aunque en seis países latinoamericanos y en la República del Yemen, en la península arábiga, existen pequeños focos endémicos.

## Características generales

Los gusanos adultos de *O. volvulus* son filiformes y tienen estriaciones transversales; las hembras miden 20 a 70 cm por 270 a 400  $\mu\text{m}$ , y los machos de 5 a 6 cm por 130 a 210  $\mu\text{m}$ , y por lo general se encuentran en nódulos subcutáneos. Las microfilarias (Mf) miden de 150 a 287  $\mu\text{m}$  de largo y se distribuyen desde los nódulos a la piel y los tejidos oculares. A diferencia de las Mf de otras filarias linfáticas que infectan al hombre (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia timori*, *Loa loa*), las de *O. volvulus* carecen de vaina, poro excretor y núcleos en el extremo caudal. Algunos datos clínicos, bioquímicos, genéticos y de otra índole hacen pensar en la presencia de va-

rias cepas, especies o variantes de *Onchocerca* que causan grados diferentes de enfermedad. Por ejemplo, el padecimiento ocular es menos grave en la zona biogeográfica de la selva que en la sabana africana. Los dípteros *Simulium damnosum* en África, *S. ochraceum* en Centroamérica, *S. metallicum*, *S. exiguum* y *S. guianense* en Sudamérica son las especies que transmiten la enfermedad. Estos insectos tienen desarrollo holometábolo, es decir, hay huevos, larvas y pupas con hábitat acuático y adultos que vuelan.

La caracterización de la información genética de *O. volvulus* señala la existencia de tres genomas. El primero, nuclear, tiene  $1.5 \times 10^8$  pares de bases arregladas en cuatro pares de cromosomas con alrededor de 4000 genes. Varios de ellos, de 150 pares de bases, son repeticiones acomodadas en "tándem", interrumpidas a menudo por pequeños intrones. Una gran cantidad de estos segmentos ya ha sido clonada y se han identificado los péptidos que codifican y su respectiva función; varios se han relacionado con el metabolismo del parásito y muchos otros con la producción de péptidos antigénicos. De hecho, las clonas llamadas Ov-33 y Ov-150 codifican algunos péptidos que han sido muy útiles para mejorar la especificidad del serodiagnóstico. El segundo genoma es el mitocondrial; es más compacto, con cuatro pares de genes superpuestos y sin regiones intergénicas. El tercer genoma identificado corresponde al de una rickettsia endosimbiótica llamada *Wolbachia*, la cual se encontró en los tejidos reproductores feme-

niños, así como en los cordones laterales de las hembras y Mf, y se transmite a la descendencia de manera transovárica. Al parecer, la rickettsia es indispensable para la vida del parásito, ya que el tratamiento con desoxiciclinas induce muerte o infertilidad temporal a la hembra de *O. volvulus* hasta por 18 meses.

### Ciclo biológico

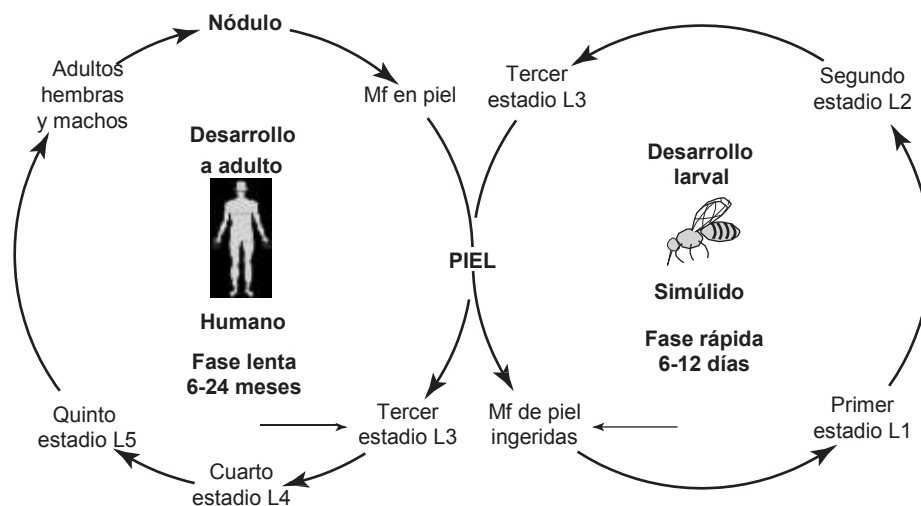
El ciclo de vida de *O. volvulus* requiere de un huésped definitivo para las formas sexualmente maduras (el ser humano) y de otro intermediario para las etapas larvarias (un insecto hematófago, el simúlido). Al alimentarse, los simúlidos se infectan con las Mf que recogen de la piel de seres humanos que portan al parásito, y éstos se infectan con las larvas de tercer estadio (L3) depositadas por un simúlido infectivo a través de la herida que produce su mordedura durante la alimentación. El ciclo se inicia cuando la hembra hematófaga de un simúlido se alimenta de un individuo infectado (fig. 35-1). El insecto desgarrar la piel con sus partes bucales y produce un “pozo” al romper la epidermis, la dermis y capilares sanguíneos. Las Mf caen al pozo, se mezclan con la sangre y la saliva del simúlido, la cual contiene anticoagulantes, anestésicos y sustancias quimiotácticas para las Mf. El artrópodo succiona las Mf, llegan al intestino medio del vector y de ahí pasan a los músculos torácicos, donde mudan tres veces y se transforman en larvas de primero y segundo estadios (L1 y L2) en un período de seis a 12 días. Las L3 abandonan los músculos torácicos y se desplazan hasta las partes bucales del vector donde maduran y luego son depositadas con la saliva en la piel lacerada de otro ser humano en la siguiente alimentación. Ya en el hombre, emigran por la piel, el tejido linfático o por ambos, mudan dos veces, alcanzan la etapa juvenil y el estado adulto entre 12 y 15 meses después, lo que representa el período prepatente de la infección. Es entonces cuando los parásitos son encapsulados en nódulos fibrosos donde viven entre ocho y 16 años, pero su etapa reproductora se limita a nueve o 12 años. En los nódulos ocurre la

cópula y la fecundación, y durante este tiempo las hembras adultas y fértiles son fecundadas varias veces por los machos que se pueden desplazar hacia otros nódulos y repetir su función reproductora. Las hembras producen entre 500 y 3800 Mf diariamente, y en cuatro semanas ya hay embriones alargados (Mf libres) que abandonan el útero de la hembra y después el nódulo; las Mf se diseminan por la piel para estar disponibles para la alimentación de los vectores (período patente de la infección).

Es claro que el ciclo de vida de *O. volvulus* tiene un período de desarrollo lento en el ser humano y otro rápido en el vector. Además, en el ciclo de vida de esta filaria existen dos momentos de regulación en el desarrollo del parásito. Desde la eclosión del huevo, el desarrollo de las Mf se interrumpe un tiempo y sólo se reanuda cuando las ingiere un simúlido. Si esto no ocurre en 18 meses, las Mf mueren y son fagocitadas. Las filarias linfáticas y algunos nematodos que no son transmitidos por vectores (*Trichinella* spp y *Toxocara* spp) comparten esta característica biológica de la interrupción temporal del desarrollo con *Onchocerca*. Aunque los mecanismos no están bien definidos, se cree que el desarrollo de la Mf está bajo control de genes reguladores de la diferenciación celular, los cuales son activados mediante señales de transducción que generan moléculas aún desconocidas, pero que estarían presentes en el útero de la hembra y en la saliva o en el sistema digestivo del vector. Al parecer, la interrupción temporal y la reanudación posterior del desarrollo son indispensables en el ciclo y explican la intervención necesaria del vector en el ciclo biológico del parásito, lo que explica que sea una enfermedad transmitida por artrópodos.

### Mecanismos patogénicos

La onchocercosis es una enfermedad casi exclusivamente estética, ya que la piel es la más afectada, pero la infección ocular puede producir ceguera. También hay alteraciones renales, neurológicas y de conducta (psicológicas). Aunque el nódulo es uno de los sig-



**Fig. 35-1.** Ciclo de vida de *Onchocerca volvulus*. El parásito requiere un huésped definitivo (el ser humano) donde se lleva a cabo la fase lenta del ciclo (seis a 24 meses) hasta alcanzar el estado adulto (hembras y machos) y producir la fase infectiva para el simúlido, la microfilaria (Mf) en piel. También requiere un huésped intermediario (el simúlido), en el que se efectúa la fase rápida del ciclo (seis a 12 días) hasta llegar al estadio de L3, que es la forma infectiva para el ser humano. Las fases del ciclo del parásito en las que se presenta la interrupción y la reanudación del desarrollo se indican con flechas horizontales.

nos más evidentes de la onchocercosis, su contribución a la patogenicidad es mínima comparada con lo atribuido a las Mf. No hay duda que la enfermedad se produce como consecuencia de la muerte y destrucción de las Mf en la piel y los ojos, y se acompaña de procesos inflamatorios derivados de la respuesta inmunitaria, en la que juega un papel preponderante la cepa del parásito.

Recientemente se sugirió una intervención importante de la rickettsia *Wolbachia* en la patogenicidad de *O. volvulus*. De hecho, cuando este endosimbionte se elimina por tratamiento con desoxiciclinas, se libera la endotoxina (lipopolisacárido) que desencadena una potente respuesta inflamatoria, integrada entre otras células por macrófagos y neutrófilos. Se arguye que esta respuesta es la que ocasiona los daños cutáneos y oculares, los cuales alcanzan su máxima expresión cuando el huésped es incapaz de regular la inflamación. Aunque existe información clara al respecto, falta aún precisar los mecanismos.

### Manifestaciones clínicas

*Onchocerca volvulus* induce un amplio espectro de manifestaciones oculares, cutáneas y en menor medida linfáticas, las cuales tienden a la cronicidad, se agravan con el tiempo y dependen de la cepa e intensidad de la transmisión del parásito, de la respuesta del huésped y del control ejercido por éste sobre la respuesta inflamatoria. Se han identificado dos formas de la enfermedad; la más común, llamada onchocercosis generalizada, cursa con un número variable pero notable de Mf y nódulos, un nivel bajo de

inflamación cutánea y una marcada incapacidad para eliminar Mf. La otra, menos frecuente y más grave es la oncodermatitis hiperreactiva, llamada Sowda en el Yemen, la cual cursa con pocos nódulos, respuesta inmunitaria muy efectiva pero incontrolable y exacerbada para eliminar Mf, cuyo resultado es la presentación de alteraciones cutáneas y oculares mucho más graves.

Los primeros síntomas de la onchocercosis son cutáneos, hay irritación, prurito, edema e hipertermia localizados y de intensidad variable (cuadro 35-1). La piel se engruesa y hay erupciones papilares por los abscesos intraepiteliales y ligeros cambios en la pigmentación (erisipela de la costa). Al evolucionar, el prurito se intensifica y el rascado produce excoriaciones que posteriormente se infectan; puede haber hiperpigmentación (mal morado) o despigmentación irregular (piel de leopardo). Hay liquenificación (epidermis engrosada con formas nodulares y descamación). La migración continua y prolongada de las Mf origina la pérdida de elasticidad cutánea y explica la fascies leonina. La paquidermitis se debe al engrosamiento de la piel más la pérdida de elasticidad.

Las Mf se pueden encontrar en los humores vítreo y acuoso, y podrían afectar las regiones anterior y posterior de ambos ojos. Las lesiones oculares son producto de infecciones microfilarianas repetitivas, masivas o de larga duración; dependen de la cepa del parásito, de la intensidad de la transmisión y de la cercanía de los nódulos en la cabeza. Sin embargo, la principal causa de las lesiones es la inflamación generada como respuesta inmunitaria contra las endotoxinas liberadas por *Wolbachia*, así como por la respuesta generada cuando los polimorfonucleares destruyen a las Mf.

Cuadro 35-1. Lesiones y onchocercosis

Cuadro 35-1. Lesiones y onchocercosis			
Cutáneas		Oculares	
Afectan:	Enfermedad:	Afectan:	Enfermedad:
Cara Tronco Antebrazos Brazos Glúteos Muslos Piernas	Erisipela de la costa Hiperpigmentación Piel de leopardo Liquenificación Facies leonina Paquidermitis	Humor vítreo Humor acuoso Córnea Retina Nervio óptico Ambos ojos	Queratitis punteada Queratitis esclerosante Iridociclitis Uveítis Atrofia del nervio óptico
Signos y síntomas generales			
	Irritación Prurito Edema Hipertermia	Irritación Prurito Visión borrosa Reducción de campos visuales	
Enfermedad			
	Onchocercosis generalizada Oncodermatitis hiperreactiva (Sowda) Sistémica (renal y neurológica) Linfática (ingle colgante) Psicológica (disfunción familiar)		

En la córnea se presenta queratitis punteada, que son lesiones de corta evolución y que se inician a partir de la abertura pupilar y se dirigen a la periferia. Se producen al final del periodo prepatente y se relacionan con fragmentos de Mf que los fagocitos están eliminando y al final se resuelven sin dejar secuelas. Por lo contrario, en la queratitis esclerosante las lesiones se originan en los bordes pupilares, confluyen hacia el centro de la abertura pupilar, no desaparecen con el parásito y afectan de manera permanente la córnea. De esta manera, paulatinamente se reduce la visión periférica y se limita la función visual. También se observan iridociclitis y uveítis, atrofia del nervio óptico y otras alteraciones en la retina que, en conjunto, causan ceguera irreversible.

Se sabe que hay alteraciones sistémicas (renales y neurológicas) de origen yatrogénico, especialmente causadas por el citrato de dietilcarbamicina (DEC) y hay escasas descripciones de alteraciones linfáticas en la región crural (ingle colgante), así como trastornos psicológicos y disfunción familiar que ocasiona la marginación familiar y comunitaria debido a la enfermedad.

## Respuesta del huésped ante la infección

La respuesta inmunológica en el ser humano es fundamentalmente del tipo Th2. Se ha atribuido participación notoria de células T con receptores del tipo  $\gamma$ - $\delta$  y la producción de interleucinas (IL): IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, además de IFN- $\alpha$ , factor  $\beta$  de transformación del crecimiento (TGF- $\beta$ ) y posiblemente TNF- $\alpha$ . Además, hay importante participación de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria que se acompaña de las IL mencionadas. Debido al bajo estímulo antigénico, tienen que transcurrir dos meses después de la infección para detectar anticuerpos circulantes contra antígenos del parásito; pasado el tiempo se incrementa la variedad de los isotipos y su concentración. Las inmunoglobulinas predominantes son de la clase IgG, aunque también se detectan IgE e IgM. Los anticuerpos IgG persisten durante muchos años, pero la IgG4 tiende a desaparecer cinco o 10 años después de exitosos tratamientos semestrales con ivermectina. También hay respuesta Th1 con células citotóxicas activadas y citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC), pero esta respuesta no elimina al parásito adulto, ni parece proteger contra nuevas infecciones, aunque existen evidencias que señalan lo contrario, por lo que continúan los esfuerzos para encontrar y definir antígenos o epítopos que promuevan inmunoprotección.

## Mecanismos de evasión

Al parecer, la respuesta inmunitaria no afecta a los gusanos adultos ni a las Mf que están en los nódulos; sin embargo, los datos existentes son controversiales sobre una posible inmunosupresión local y específica que favorezca la sobrevivencia de los gusanos adultos durante más de 10 años en los nódulos. Tampoco hay evidencias convincentes que expliquen la sobrevivencia de las Mf, aunque se reconoce que a diario mueren varios miles en la piel. No se ha descrito una respuesta Th1 contra la L3 *in vivo*; la respuesta de este tipo que se observa en los nódulos no parece suficiente para matar, inactivar o destruir al parásito. Por lo contrario, tal parece que lo beneficia al proporcionarle un hábitat apropiado a través de una intrincada red vascular. Algunas evidencias *in vitro* señalan que la ADCC podría destruir las Mf de *O. volvulus*. Sin

embargo, como esto no se ha confirmado plenamente *in vivo*, se cree que hay interferencia o inactivación del proceso.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico de la onchocercosis se debe considerar como base el antecedente de estancia por periodos de al menos seis meses en las zonas de transmisión, y apoyarse en diversos métodos directos (clínicos o parasitoscópicos) e indirectos, como los inmunológicos (cuadro 35-2). Las pruebas rutinarias de laboratorio sólo indican la presencia de eosinofilia, aunque suele no ser constante. La detección del parásito adulto en nódulos o de Mf en piel u ojos proporciona el diagnóstico de certeza y confirma el diagnóstico clínico. Éste se establece por identificación de lesiones oculares o cutáneas, así como de nódulos subcutáneos por palpación, pero se requiere experiencia para no confundir las lesiones cutáneas con deficiencias vitamínicas o con secuelas de picaduras de insectos. Igualmente, los nódulos deben diferenciarse de otras tumoraciones subcutáneas (quistes sebáceos, cisticercos).

La prueba terapéutica o reacción de Mazzotti para el diagnóstico ya no se recomienda por el riesgo de provocar alteraciones irreversibles en el nervio óptico. El diagnóstico parasitoscópico directo comprende la detección de Mf en piel por biopsia o en cámara anterior del ojo con lámpara de hendidura, la palpación de nódulos subcutáneos y la identificación de los gusanos adultos en los nódulos extirpados quirúrgicamente. Si bien dos biopsias tomadas con instrumento oftalmológico (esclerocorneótomo) de la región escapular son suficientes para establecer la carga parasitaria, también pueden ayudar a propagar en forma accidental infecciones virales como hepatitis y VIH al usar el instrumento de manera secuencial sin adecuada esterilización. Se ha propuesto la reacción en cadena de la polimerasa para individuos con biopsia negativa, pero sólo en los que hay alguna evidencia clínica de onchocercosis, como problemas cutáneos, oculares, o ambos, sin asociación a otros padecimientos. Los nódulos subcutáneos son duros a la palpación, de consistencia firme, por lo regular indolores y contienen casi siempre dos hembras de *O. volvulus* por cada macho. En México, ya es difícil encontrar pacientes con más de un nódulo palpable.

En México y Guatemala, los nódulos se localizan en cabeza y cintura escapular, aunque no es raro encontrarlos en otras partes del tronco. En África y Sudamérica se detectan con mayor frecuencia en cintura pélvica y extremidades inferiores. Entre otras evidencias, esta distribución sugiere la existencia de cepas diferentes de *O. volvulus*. Los nódulos obtenidos de pacientes mexicanos, morfológicamente son lenticulares, ovoides o esféricos, más largos que anchos y que de alto miden en promedio  $9 \times 7 \times 4$  mm o más, pesan alrededor de 215 mg, desplazan 166  $\mu$ l de agua y su densidad es de 1.09 g/ml, lo que confirma la homogeneidad del contenido nodular. Aunque es un suceso muy raro, en la actualidad es posible encontrar gusanos calcificados en su interior en México. Histológicamente, los adultos de *O. volvulus* están rodeados por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, mononucleares y células gigantes, los cuales se encuentran en forma irregular. También se observan en el seno del parénquima nodular.

Según el nivel de endemicidad y de las actividades de control en México, y desde el año 2000, se ha registrado en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, un promedio anual de 150 casos de onchocercosis con sospecha clínica; comparado con la década de los años 1980, cuando la prevalencia de la enfermedad



llegaba hasta 70% en localidades endémicas, es evidente el éxito de las actividades de control.

Los métodos inmunológicos para el diagnóstico serológico son varios (cuadro 35-2), pero los de uso actual son los de tipo inmunoenzimático como ELISA. La sensibilidad y especificidad diagnósticas han mejorado con la aplicación de métodos de evaluación estandarizados, así como con el uso de antígenos purificados o recombinantes y la detección del isotipo IgG4, ya que esta combinación correlaciona bien con la infección actual. Una prueba inmunocromatográfica reciente, muy útil para trabajo en el campo (ICT-ONCHO), ha sido discontinuada de manera prematura por el fabricante. En México, sólo hace poco se informó de resultados similares con la prueba ELISA usando antígenos crudos de *O. volvulus*; no obstante la poca especificidad por reactividad cruzada con los antígenos de otras filarias, a menudo se menciona como problema en las zonas endémicas de África. Por fortuna, esta limitación tiene poco impacto en México y Guatemala, donde no se han descrito otras filarías linfáticas en el ser humano. La concentración de anticuerpos y la positividad serológica se incrementan con la probabilidad relativa de padecer onchocercosis (fig. 35-2). Por último, la detección de antígenos en suero o en orina ha tenido poco éxito debido, quizás, a las características del nódulo y a la localización intradérmica de las Mf, la cual facilita que antes de su incorporación al plasma sanguíneo o de su filtración en riñón y eliminación ulterior en la orina, los an-

tígenos sean retirados de los tejidos por fagocitosis en el momento de su liberación.

## trataMiento

El tratamiento de la onchocercosis se vincula estrechamente con las acciones de control en las zonas endémicas. La suramina es efectiva contra el parásito adulto pero muy nefrotóxica, por lo que es más útil la nodulectomía (extirpación quirúrgica de nódulos subcutáneos). Las Mf se eliminan de piel y ojos sólo con microfilaricidas, como dietilcarbamazina (DEC), algunos bencimidazoles o ivermectina. Esta última es una lactona macrocíclica que es una mezcla de dos avermectinas (B1a y B1b) originalmente producidas por un hongo y que ahora se fabrica en forma sintética. Los efectos secundarios del DEC, entre ellos el choque terapéutico, motivaron a que se abandonara su uso. No obstante, la actividad embriostática que muestran los bencimidazoles y el largo tiempo necesario para el tratamiento (14 días) los hace imprácticos en condiciones de trabajo de campo. Por lo contrario, la administración de ivermectina (150 µg/kg en una sola toma) es el tratamiento de elección, pues aunque es ineficaz contra los gusanos adultos del parásito, mata a las Mf en la piel y en los ojos, genera pocos efectos secundarios, es bien tolerada, aceptada por la

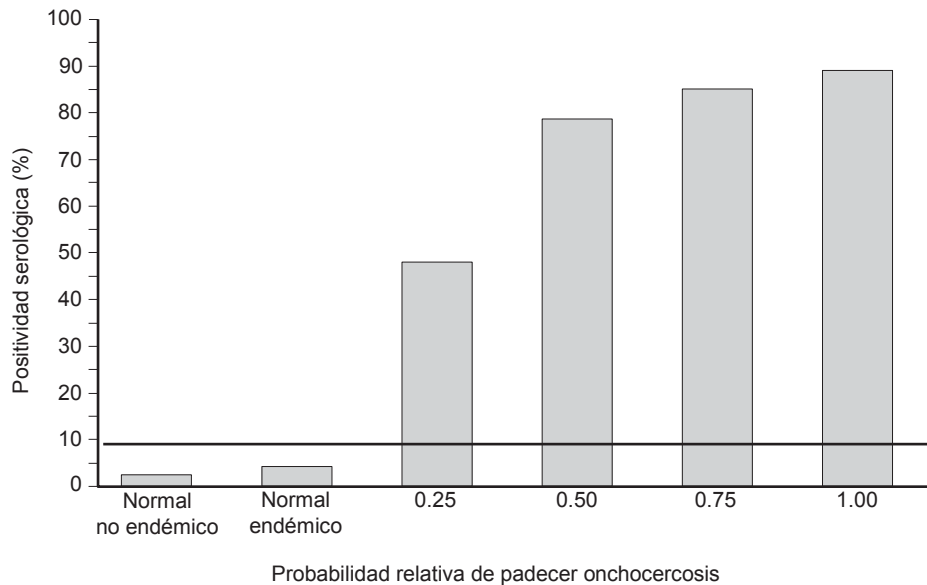
**Cuadro 35-2. Métodos de diagnóstico en la onchocercosis**

Clínicos	Palpación Lesiones Cutáneas Oculares	Parasitológico (microfilarias)  Parasitológico (nódulos)	Biopsia de piel Examen oftalmológico  Disección Digestión Palpación Ultrasonido
Pruebas cutáneas	Intradermorreacción Reacción de Mazzotti* DEC† en parche DEC en tabletas	Detección de Ag	Radioinmunoprecipitación Radioinmunoensayo ELISA
Serológico (varios)	Fijación del complemento Hemaglutinación indirecta Precipitación Floculación con bentonita Inmunofluorescencia	Detección de DNA	PCR Sondas de DNA
Serológico Radiométricos	Radioinmunoensayo Radioinmunoprecipitación	Serológico (inmunoenzimáticos)	ELISA con Ag crudos ELISA con Ag recombinantes DIG-ELISA TIA-ELISA‡ ICT-Oncho

\* No se recomienda por inducir posibles alteraciones del nervio óptico.

† Citrato de dietilcarbamacina.

‡ Actualmente en evaluación.



**Fig. 35-2.** Porcentaje de reactividad serológica en ELISA de acuerdo con la probabilidad relativa de padecer onchocercosis (PRO). La PRO se calcula dividiendo el número de características presentes entre el total de características (cuatro). + o - = presencia o ausencia de la característica. PRO = 0 (R -, H -, N -, Mf -: normal no endémico, n = 60 y normal endémico, n = 147); PRO = 0.25 (R +, H -, N -, Mf -: n = 301); PRO = 0.50 (R +, H +, N -, Mf -: n = 101); PRO = 0.75 (R +, H +, N +, Mf -: n = 216) y PRO = 1.0 (R +, H +, N +, Mf +: n = 267). R: residencia en la zona endémica; H: antecedentes de onchocercosis (cicatrices posnodulectomía, reacción de Mazzotti positiva); N: nódulos palpables; Mf: microfilarias en piel detectadas mediante biopsia.

población y, lo más importante, interrumpe el desarrollo embrionario de las Mf al menos durante ocho meses.

Se ha propuesto utilizar desoxiciclinas (antibiótico) para matar a la rickettsia endosimbionte *Wolbachia*, cuya eliminación provoca infertilidad en las hembras de *O. volvulus* o incluso su muerte, pero el tiempo muy prolongado que se requiere para la administración del antibiótico de manera que sea eficaz (seis meses), lo hace terriblemente impráctico para uso en campañas masivas.

## prevención, control, eliminación y erradicación

Aunque la Organización Mundial de la Salud ha mantenido desde 1976 un programa muy satisfactorio de control de la onchocercosis en África occidental, basado en la aspersión de larvicidas en los ríos del área para eliminar al vector, en América las acciones de este tipo para la prevención de enfermedades transmitidas por artrópodos en general han resultado en extremo costosas y técnicamente complicadas.

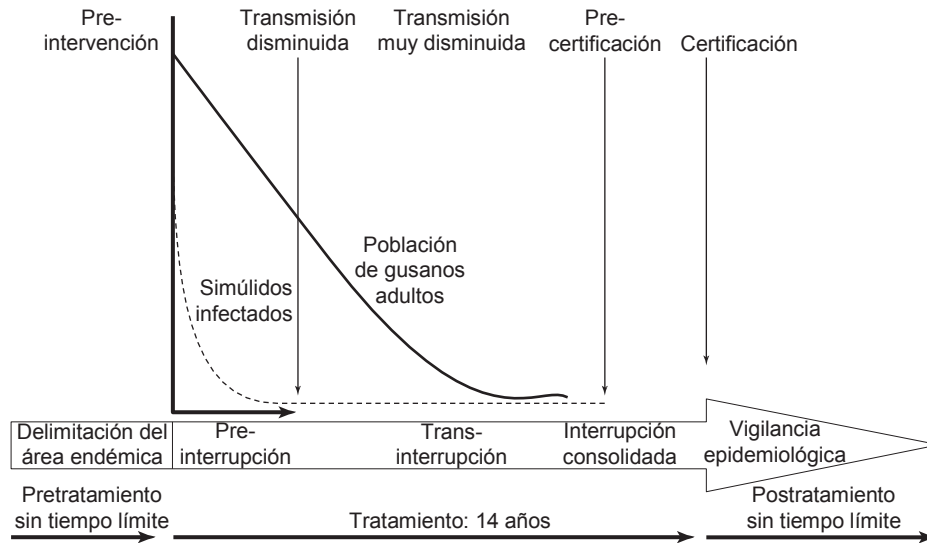
Se sabe que con muy bajas densidades de Mf en la piel, pierde importancia la densidad de población de los vectores para reducir la intensidad de la transmisión. De acuerdo con esto, la estrategia actual se orienta a eliminar las Mf del parásito mediante la administración de tratamientos semestrales con ivermectina a la mayor parte de la población (enferma, infectada y en riesgo) de las zonas endémicas durante al menos 20 años (tiempo superior al estimado para la vida reproductiva de las hembras de *O. volvulus*), lo que impediría finalmente la transmisión del parásito por los vectores. Desde principios de 1990 se lleva a cabo un programa de eliminación de la onchocercosis con la generosa donación del fabricante

de las dosis necesarias de ivermectina para todos los focos endémicos de América; mediante este programa, se espera interrumpir la transmisión del parásito y eliminar la enfermedad antes de 2010 (fig. 35-3). Con la idea de acortar el tiempo requerido para la interrupción de la transmisión, se propuso complementar el tratamiento de ivermectina con antibióticos, pero como se mencionó antes, se prevén grandes dificultades para la administración masiva del antibiótico durante el tiempo tan largo que se requiere, con la posibilidad adicional de la aparición de resistencia de *O. volvulus* a la ivermectina o de *Wolbachia* a la desoxiciclina. Hay que señalar que la onchocercosis, como enfermedad de la pobreza, es un padecimiento que difícilmente se eliminará sin cambios socioeconómicos adicionales que beneficien a los pobladores de las zonas endémicas.

## epidemiología

La onchocercosis afecta a casi 18 millones de personas en las áreas endémicas del mundo (fig. 35-4, A y B) situadas en las planicies de casi toda África ecuatorial y en algunas zonas de Yemen; en especial son importantes las riberas de los ríos más o menos caudalosos y con velocidad de corriente suficiente para disolver el oxígeno atmosférico necesario para que se desarrollen las formas acuáticas inmaduras del vector (huevos, larvas y pupas). Por lo contrario, las zonas endémicas americanas, especialmente de México y Guatemala, se caracterizan por ser zonas montañosas con altitudes superiores a 1500 metros sobre el nivel del mar (msnm), con sinuosidades y pendientes fuertes que permiten la formación de numerosos arroyos más o menos temporales de corriente rápida.

La transmisión se efectúa entre las 07:00 y las 09:00 h y su intensidad se incrementa al finalizar las lluvias (septiembre y oc-



**Fig. 35-3.** Esquema del proceso de certificación para eliminación de la onchocercosis en América, iniciado en 1991-1992 y que continúa en la actualidad en México con el nombre de Programa Nacional para la Eliminación de la Onchocercosis. El programa se efectúa con base en la administración semestral de ivermectina, con una cobertura de más de 85% de la población en función del tiempo, y es posible que se termine en 2010. En la etapa de preinterrupción (dos años), se espera que el potencial anual de transmisión disminuya a cifras muy por debajo de cero, y en la etapa de transinterrupción (12 años, línea discontinua) la transmisión sea nula. Los adultos de *Onchocerca volvulus*, aunque vivos y reproductivos, desaparecerán en forma paulatina. Se certificará la interrupción de la transmisión al confirmar la ausencia de DNA de la L3 en simúlidos por PCR, la desaparición de queratitis punteada en ojos y la ausencia de IgG4 contra antígenos recombinantes en suero detectada con pruebas inmunoenzimáticas.

tubre) y al principio de la época seca (noviembre y diciembre). En México ocurre en altitudes mayores a los 600 msnm, dentro y fuera de las habitaciones, y es más intensa cerca de los criaderos de simúlidos, aunque también ocurre en las casas habitación.

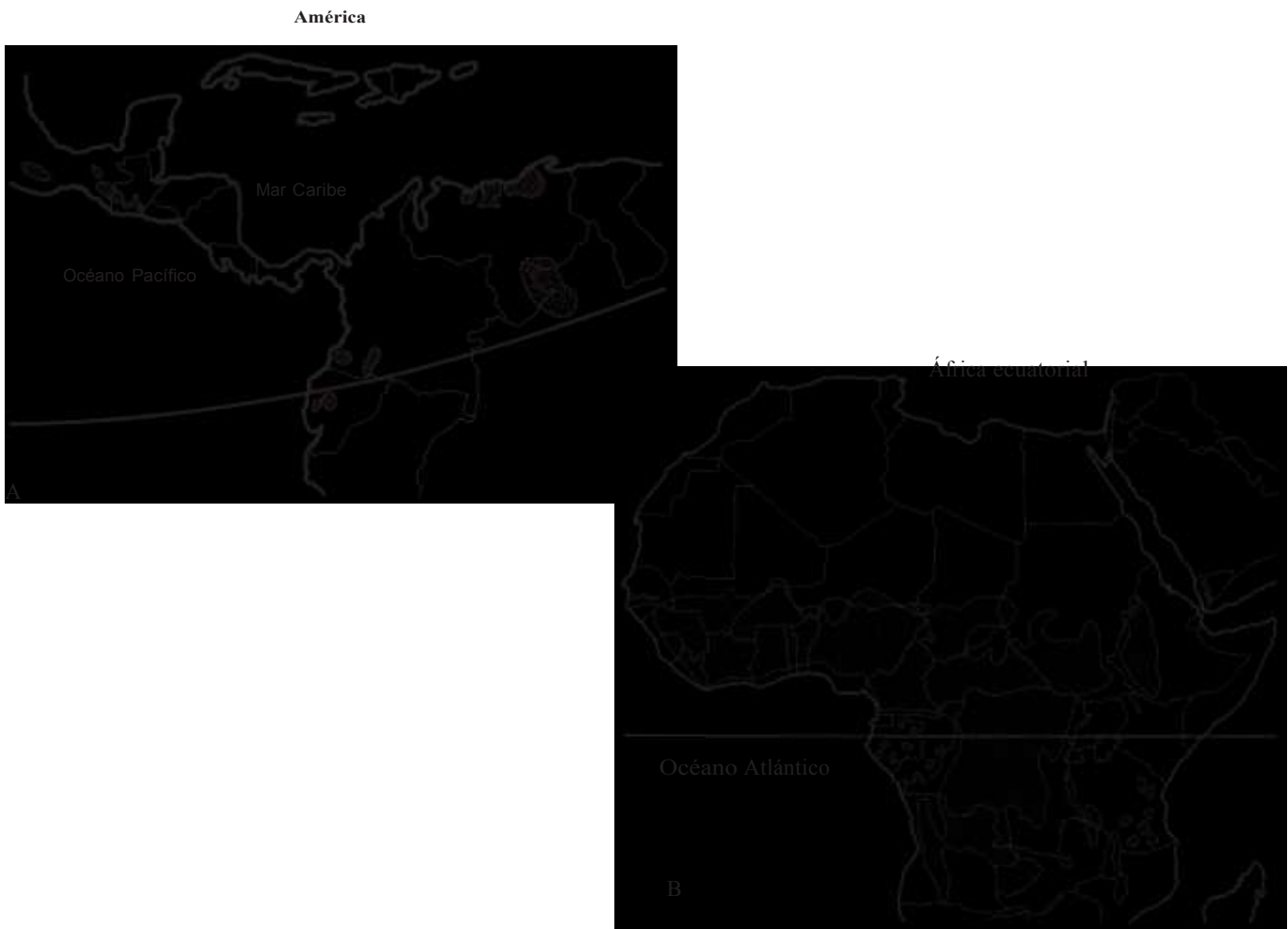
Para que se lleve a cabo la transmisión tienen que coincidir en tiempo y espacio altas densidades de simúlidos y de población humana infectada (Mf en la piel) y susceptible en las cercanías de los criaderos, buenas condiciones en el ambiente físico (temperatura, humedad, velocidad del viento, entre otros factores), así como malas condiciones sanitarias en el ambiente, bajos ingresos,

desnutrición, poca educación, pocos adelantos tecnológicos para la agricultura y otros aspectos más. Se estima que por sus características, la cepa del parásito que se encuentra en México está más relacionada con la del tipo de la selva que con el de la sabana africana.

En Latinoamérica se han detectado más de 140 000 individuos infectados con *O. volvulus* y alrededor de 4.7 millones se encuentran bajo condiciones de riesgo para contraer la enfermedad. En México existen tres focos endémicos muy bien delimitados: uno en el estado de Oaxaca y dos en el estado de Chiapas: el foco Soc-

Cuadro 35-3. Onchocercosis en México para 1999			
Foco			
Parámetro	Soconusco	Oaxaca*	Total
Extensión (km <sup>2</sup> )	15 073	4250	19 323
Municipios	30	30	60
Localidades	836	117	953
Población en:			
Riesgo	241 495	640 204	886 669
Enferma	22 508	3 262	25 770
Prevalencia (%)	9.32	0.51	2.87

\* Se estima que en este foco, la transmisión ya se interrumpió (2002).



**Fig. 35-4.** Distribución de la onchocercosis en América, África y Yemen. En América (A), las zonas endémicas están delimitadas en focos muy bien definidos, en tanto que en África (B), varias zonas confluyen por su extensión formando una gran área, aunque también se observan focos aislados. El Programa de Control de la Onchocercosis (OCP) en el oeste de África se señala en gris oscuro. Las líneas gruesas que cruzan ambos mapas, representan al ecuador.

nusco (el más extenso geográficamente hablando y con la mayor concentración de enfermos) y el foco Chamula, más reducido en extensión y en el número de enfermos. En todos los casos, la extensión no ha cambiado desde su delimitación original entre 1928 y 1931, pero la prevalencia ha disminuido desde el inicio de las operaciones del Programa Nacional de Eliminación de la Onchocercosis (cuadro 35-3). Aunque el foco Chamula, en Chiapas, no se considera una zona de transmisión, sino de concentración de enfermos que se infectaron sobre todo en el Soconusco, a donde van a trabajar en la cosecha del café durante la época de mayor intensidad en la transmisión (Programa Nacional de Eliminación de la Onchocercosis, México, datos no publicados, 2001), hay evidencias serológicas, entomológicas y moleculares recientes de infección autóctona (local).

## Bibliografía

- Bradley JE, Trenholme KR, Gillespie AJ, et al. A sensitive serodiagnostic test for onchocerciasis using a cocktail of recombinant antigens. *Am J Trop Med Hyg*, 1993;48:198-204.
- Bradley JE, Unnasch TR. Molecular approaches to the diagnosis of onchocerciasis. *Adv Parasitol*, 1996;37:57-106.
- Brattig NW, Buttner DW, Hoerauf A. Neutrophil accumulation around *Onchocerca* worms and chemotaxis of neutrophils are dependent of *Wolbachia endobacteria*. *Microbes Infectious*, 2001;3:439-446.
- Cuarto informe del Comité de expertos de onchocercosis. Serie de Informes Técnicos 796. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1994.
- Gómez-Priego A, Cruz-Gutiérrez LE, Paniagua-Solís JF, et al. DIG-ELISA test in onchocerciasis: serum antibodies and probability of infection. *Arch Medical Research*, 1993;24:353-359.
- Gómez-Priego A. Conceptos actuales para el diagnóstico de la onchocercosis, I. Parasitoscópico. *Rev Mex Patol Clín*, 1995;42:31-40.
- Gómez-Priego A. Conceptos actuales para el diagnóstico de la onchocercosis, II. Serológico. *Rev Mex Patol Clín*, 1995;42:58-69.
- Gómez-Priego A. La onchocercosis y su relación con el aparato urinario. *Bol Col Mex Urol*, 1992;9:5-10.
- Gómez-Priego A. Onchocercosis (Ceguera de los ríos, Enfermedad de Robles). En: Tay J et al. (ed): *Microbiología y parasitología médicas*. 6a. ed. Méndez Cervantes Editores, 2003. (En prensa.)



- Greene BM, Gbakima AA, Albiez EJ, et al. Humoral and cellular immune responses to *Onchocerca volvulus* infection in humans. *Rev Infect Dis*, 1985;7:789-795.
- Keiser PB, Reynolds SM, Awadzi A, et al. Bacterial endosymbionts of *Onchocerca volvulus* in the pathogenesis of post-treatment reactions. *J Infect Dis*, 2002;185:805-811.
- Mendoza R, de-la-Rosa JL, Gómez-Priego A. Prevalence of antibodies to *Onchocerca volvulus* in residents of Oaxaca, México, treated for 10 years with ivermectin. *Clin Diag Lab Immunol*, 2005; 12: 40-43.
- México. Plan de México para la prevención y control de la oncocercosis en los estados de Chiapas y Oaxaca 1993-1997. Secretaría de Salud, 1992.
- Miranda R, Ortega M. Economía y oncocercosis en la región cafetalera del Soconusco, Chiapas. *Nueva Antropología*, 1985;7:93-127.
- OEPA. XI Conferencia Interamericana sobre oncocercosis, IACO. Relatoría. Programa para la eliminación de la oncocercosis en las Américas (OEPA). México, Noviembre 27-29, 2001.
- Parkhouse RME, Bofill M, Gómez-Priego A, et al. Human macrophages and T-lymphocyte subsets infiltrating nodules of *Onchocerca volvulus*. *Clin Exper Immunol*, 1985;62:13-18.
- Rodríguez-Pérez, MA. Herramientas moleculares para el combate de la oncocercosis en México. *Rev. Latinoam. Microbiol.*, 2005;47:112-119.
- Unnasch TR, Williams SA. The genomes of *Onchocerca volvulus*. *Parasitol Today*, 1999;15:437-442.

## Agradecimientos

A todo el personal del Laboratorio de Helminosis Tisulares por su apoyo permanente. A las autoridades de la Secretaría de Salud, tanto federales como del estado de Chiapas y, en especial, nuestro agradecimiento a su personal de campo (brigadas) que nos apoyaron durante muchos años para obtener la información que se presenta.

## Preguntas para reflexionar

Las actuales actividades de eliminación de la oncocercosis en México tienden a interrumpir la transmisión del parásito; por lo tanto:

1. ¿Qué impacto tendría en la morbilidad del padecimiento?
2. ¿Cuenta el país con la infraestructura física y el recurso humano calificado para confirmar la interrupción de la transmisión?
3. ¿Se puede alcanzar la meta de eliminación sin considerar otros aspectos biológicos, económicos, sociales y culturales de la población humana afectada? ¿Por qué?
4. ¿Cuáles podrían ser las limitaciones en el uso de la ivermectina para la eliminación?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Porque, en primer lugar, interviene un artrópodo hematófago en la dinámica de transmisión y, en segundo lugar, porque el vector es indispensable para que el parásito complete su ciclo vital.
2. Ojos, piel, no pocas veces en algunos órganos internos y también se manifiesta en algunos aspectos de la conducta del enfermo (alteraciones psicológicas).
3. Para el hombre, la larva L3 que le transmite el insecto, y para el vector la microfilaria que se encuentra en la piel del individuo infectado.
4. *De diagnóstico:* la prueba ELISA con antígenos recombinantes; en resultados negativos de individuos con alto grado de sospecha, la reacción en cadena de la polimerasa. *De tratamiento:* nodulectomía y la administración de ivermectina.
5. El tratamiento con ivermectina elimina a las microfilarias de la piel durante ocho meses. Si el medicamento se administra cada seis meses y durante un período mayor a la vida reproductora del parásito (14 a 16 años), no importa que el vector exista en grandes densidades de población y se alimente del individuo bajo tratamiento, puesto que el simúlido no se infecta porque no hay Mf disponibles. De esta manera se interrumpe la transmisión.

# Artrópodos de importancia médica

Olger Calderón Arguedas  
Adriana Troyo

# 36

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Generalidades
  - Morfología general
  - Desarrollo y crecimiento
- Orden Blattodea
- Orden Siphonaptera
- Orden Phthiraptera
- Orden Hemiptera
  - Familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*
  - Familia *Cimicidae*
- Orden Diptera: Nematocera
  - Familia *Culicidae*  
Subfamilia *Anophelinae*  
Subfamilia *Culicinae*
  - Familia *Psychodidae*
  - Familia *Simuliidae*
  - Familia *Ceratopogonidae*
- Moscas no picadoras (Diptera: Cyclorrhapha)
  - Miasis  
*Miasis primarias*  
*Miasis secundarias*  
*Miasis accidentales*
  - Moscas picadoras
  - Familia *Tabanidae*
  - Familia *Muscidae*
  - Familia *Glossinidae*
- Clase Arachnida (arañas y escorpiones)
  - Orden Araneida (arañas)  
Suborden *Mygalomorpha* (*Orthognatha*)  
Suborden *Araneomorpha* (*Labidognatha*)
  - Orden Scorpionida  
Subclase *Acari*
  - Orden Acariformes  
Suborden *Actinedida*  
Suborden *Acaridida*
  - Sarnas
  - Orden *Parasitiformes*  
Suborden *Gamasida*  
Suborden *Ixodidae*
- Artrópodos de importancia menor
  - Orden Hymenoptera
  - Orden Coleoptera
  - Orden Lepidoptera
  - Superclase: Myriapoda
  - Subfilum Crustacea
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuáles son las características distintivas de un artrópodo?
2. Cite dos grupos de artrópodos que pueden desempeñarse como vectores mecánicos de enteropatógenos.
3. ¿Cuál es el papel de los mosquitos en la transmisión biológica de organismos patógenos?
4. ¿Qué es una miasis?
5. ¿Cómo ocurre la transmisión de la escabiosis?

## Generalidades

La palabra artrópodo procede de las raíces griegas *αρθρον*, *arthron*, articulado, y *πούς*, *pous*, pie, que hacen alusión a una de las características más distintivas del grupo: la presencia de apéndices articulados.

Los artrópodos son animales invertebrados con simetría bilateral, exoesqueleto quitinoso y segmentación en grado variable. En algunos de los segmentos es posible encontrar apéndices articulados. Los segmentos corporales están agrupados en unidades funcionales denominadas tagmas. En los insectos se pueden identificar tres tagmas bien definidas: cabeza, tórax y abdomen. En otros organismos, las agrupaciones funcionales responden a otros planos corporales.

Presentan dimorfismo sexual y en su mayor parte son ovíparos, aunque el fenómeno de ovoviviparidad y viviparidad puede ocurrir en algunos grupos.

Taxonómicamente, el grupo de los artrópodos se incluye en el filum Arthropoda, donde se pueden reconocer varias clases y órdenes (cuadro 36-1).

## Morfología general

Aunque los artrópodos pueden presentar diferentes planos corporales, existen algunas características generalizables. En la región anterior se puede ubicar una zona cefálica bien definida en el caso de insectos y miriápodos, pero organizada a manera de cefalotórax en algunos grupos, como arácnidos y crustáceos. En ella se encuentran las principales estructuras relacionadas con percepción sensorial y la ingesta de alimento. Por lo regular se pueden encontrar ojos simples o compuestos, ocelos, antenas o pedipalpos en arácnidos, y piezas bucales representadas por mandíbulas, quelíceros o estructuras modificadas. El aparato bucal puede tener diferente especialización, dependiendo del sustrato alimenticio. El aparato bucal en los más primitivos es de tipo mandibulado o masticador, con estructuras especializadas para cortar y macerar el alimento sólido. En otros casos, el aparato bucal se ha modificado a manera de proboscis succionaria con morfología variable, como en moscas y mariposas. En los grupos hematófagos, el aparato bucal está especializado para cortar o perforar la piel con el fin de obtener la sangre. Otros artrópodos, como los arácnidos, presentan piezas bucales denominadas quelíceros que pueden tener diferente morfología, dependiendo del sustrato de alimentación de los mismos, por lo que pueden ser quelados (a manera de pinza) o terminados en una uña.

La región torácica por lo regular está compuesta de tres segmentos o somitos, recubiertos de placas corporales denominadas tergitos o notos (placas dorsales), esternitos (placas ventrales) y pleuritos (placas laterales). En esta región se ubican las patas, que pueden experimentar diferentes especializaciones que les permiten caminar lentamente (patas ambulatorias), correr (patas cursoriales), saltar (patas saltatorias), etc. En la mayor parte de grupos, las patas están compuestas por varios segmentos, denominados en sentido proximal-distal como coxa, trocánter, fémur, tibia y tarso. En algunos insectos, las alas se pueden encontrar en la región torácica, las cuales son extensiones de la cutícula y reciben diferentes denominativos, dependiendo de sus características. Las alas endurecidas propias de los coleópteros reciben el nombre de élitros. En los hemípteros las alas tienen una región endurecida y la otra membranosa, por esto se les denomina hemélitros. Las moscas tienen alas de tipo membranoso y las cucarachas poseen

alas apegaminadas. Cuando aparecen las alas se encuentran en el segundo y tercer segmentos torácicos. Una excepción es en el orden Diptera, en el cual las alas desarrolladas sólo son el primer par, en tanto que el segundo está representado por los halterios o balancines, que son los estabilizadores del vuelo.

El abdomen por lo regular está compuesto por once segmentos y sirve como estuche para la mayor parte de órganos internos. En insectos y arácnidos, los apéndices laterales se han perdido en la mayor parte de sus segmentos, en tanto que en los miriápodos y algunos crustáceos dichos apéndices aún están presentes. En los segmentos terminales se encuentran las estructuras relacionadas con la cópula. En los machos destaca el aedeago y en las hembras el ovipositor. En la parte lateral de cada segmento corporal es posible advertir la presencia de aberturas relacionadas con el intercambio gaseoso, que reciben el nombre de espiráculos. En algunas formas larvarias, estos espiráculos pueden estar colocados en posición terminal, como es el caso de las larvas de la mosca.

Internamente, los artrópodos se encuentran organizados en órganos y sistemas. Poseen un sistema digestivo que está constituido por el tubo digestivo y las glándulas salivales. El tubo digestivo es un canal completo con una abertura oral y un ano. En él se distinguen tres regiones: estomodeo, mesenterón y proctodeo. El estomodeo o intestino anterior está constituido por faringe, esófago y proventrículo. Sirve para almacenar el alimento recién ingerido. El mesenterón o intestino medio es la sección donde tienen lugar los procesos fisiológicos y bioquímicos propios de la digestión. En la parte anterior del mismo se encuentran los ciegos gástricos que constituyen el hábitat para gran cantidad de endosimbiontes. Por último se encuentra el proctodeo, vinculado con la resorción de agua y electrólitos. Está constituido por un proctodeo anterior y uno posterior. El proctodeo posterior remata con el ano, que es por donde tiene lugar la eliminación de desechos digestivos. En algunos grupos, como en los hemípteros, la región anterior del proctodeo sufre una dilatación, que se conoce como ampolla rectal. En ésta se descargan los fluidos de los túbulos de Malpighi, principales órganos relacionados con la excreción. Las glándulas salivales de ordinario se encuentran a nivel torácico y evierten su contenido en la cavidad preoral. La saliva es en particular importante, no sólo desde un punto de vista digestivo, donde se le vincula con los procesos de maceración y predigestión, sino que en muchos grupos la saliva es el vehículo en la secreción de sedas, sustancias anticoagulantes y anestésicos.

El sistema circulatorio es un sistema abierto formado por la cavidad general o hemoceloma y el vaso dorsal que constituye el sistema vascular más importante. Este último tiene una región pulsátil denominada corazón. La sangre o hemolinfa está constituida por plasma y células sanguíneas denominadas hemocitos, células importantes en los procesos inmunológicos.

El sistema nervioso consiste en un sistema nervioso central y uno periférico. El primero consta de un cerebro o ganglio supraesofágico formado por la fusión de tres ganglios (proto, deuto y tritocerebro); de éste se deriva la cadena ganglionar ventral que se inicia en el ganglio subesofágico y se continúa con ganglios ubicados en la porción ventral de cada segmento. El sistema nervioso periférico está conformado por gran cantidad de pequeños ganglios y tejidos conectivos nerviosos ubicados a lo largo de todo el cuerpo.

El sistema respiratorio está constituido por una serie de tubos huecos, con engrosamientos concéntricos, cuya función es conectar los espiráculos con las células. Los componentes de mayor calibre en este sistema tubular se denominan troncos traqueales,

Cuadro 36-1. Clasificación de Arthropoda basada en Daly, Doyen y Ehrlich, 1978

Filum	Subfilum	Superclase	Clase	Subclase	Infraclase	División	Superorden	Orden
Arthropoda	Trilobita							
	Chelicerata		Merostomata					
			Pycnogonida					
			Arácnida					Araneida Scorpionida
				Acari				Parasitiformes Acariformes
	Crustacea							
	Unirramia		Onychophora					
		Myriapoda	Diplopoda					
			Chilopoda					
			Pauropoda					
			Symphyla					
		Hexapoda	Entognatha					Protura Diplura Collembola
			Insecta	Apterygota				Thyssanura Archeognatha
				Pterygota	Paleoptera			Ephemeroptera Odonata
					Neoptera	Exopterygota	Orthopteroidea	Isoptera Plecoptera Dermaptera Embioptera Phasmatodea Grylloblattodea Orthoptera Zoraptera
							Hemipteroidea	Psocoptera Phthiraptera Thysanoptera Hemiptera
							Neuropteroidea	Neuroptera Megaloptera Rhaphidoptera Coleoptera Strepsiptera
					Endopterygota	Mecopteroidea	Mecoptera Diptera Siphonaptera Trichoptera Lepidoptera	
						Hymenopteroidea	Hymenoptera	



los cuales se continúan con las tráqueas y finalmente con las traqueolas, que son los componentes de menor calibre y están en contacto con las células.

El sistema reproductor femenino consta de dos ovarios, los cuales a su vez se componen de las ovariolas. Estas últimas son segmentos germinales donde se producen los huevos. Las ovariolas confluyen para continuarse con los oviductos laterales, el oviducto común, y por último el sistema se abre en la cámara genital u ovidector. Relacionadas con este sistema puede haber una o varias espermatecas, que son estructuras que sirven como reservorio de semen. También pueden existir glándulas accesorias que secretan sustancias que sirven en la formación de ootecas o liberan sustancias pegajosas para cementar los huevos a los diferentes sustratos.

El sistema reproductor masculino está constituido por dos testículos, de los cuales emergen los tubos deferentes que se continúan con las vesículas seminales y finalmente con el conducto eyaculador, que termina en el falo o pene; éste se encuentra colocado internamente en el aedeago.

## Desarrollo y crecimiento

La mayor parte de artrópodos se multiplican por procesos de multiplicación sexual, aunque la multiplicación asexual puede ocurrir en algunos grupos. Ya se ha mencionado que gran número son ovíparos, aunque también pueden ocurrir fenómenos de viviparidad y ovoviviparidad. Cuando el desarrollo embrionario termina, da inicio el proceso de eclosión, que es la salida de las formas inmaduras a partir del huevo. Desde este momento se inicia el desarrollo posembriónico, en el cual las formas inmaduras pueden experimentar cambios morfológicos y fisiológicos hasta alcanzar la fase adulta o imaginal. Estos cambios son los que definen el fenómeno de metamorfosis.

Existen diferentes tipos de metamorfosis. La ametábola es aquella en la cual las formas inmaduras son semejantes a las formas adultas en términos de morfología y ecología. La única diferencia apreciable es el tamaño y el desarrollo incipiente de las estructuras copulatorias en las formas inmaduras. Este tipo de metamorfosis es común en los insectos del orden Thysanura. La metamorfosis paurometábola o gradual es aquella en la cual las formas inmaduras, denominadas por lo regular ninfas, difieren ligeramente de los adultos, sobre todo en lo referente al desarrollo de estructuras como alas, ocelos y segmentos tarsales. El desarrollo de estas estructuras se va completando conforme se progresa en la metamorfosis. En este tipo de metamorfosis, las formas inmaduras y adultos ocupan el mismo nicho ecológico. La metamorfosis paurometábola corresponde a órdenes como Blattodea, Hemiptera y Phthiraptera. La metamorfosis holometábola o completa incluye varias fases inmaduras denominadas larvas, que culminan con la fase de pupa o crisálida, etapa que antecede a la emergencia del adulto. En este tipo de metamorfosis, las formas inmaduras y los adultos ocupan diferentes nichos ecológicos, lo que representa la ausencia de competencia por alimento y hábitat. Algunos ejemplos representativos de artrópodos que sufren este tipo de metamorfosis son los pertenecientes a los órdenes Diptera, Siphonaptera e Hymenoptera.

Cada uno de los cambios de fase involucra un proceso complejo, hormonalmente regulado, en el cual el artrópodo recambia su cutícula. Este proceso se denomina muda. La hormona de la muda o ecdisona es la responsable de que ocurra el desprendimiento y recambio de la cutícula. La hormona juvenil o neotenina es otra hormona que actúa sinérgicamente y es la que se vincula

con la retención de características juveniles. Cuando el artrópodo llega a su fase adulta o imaginal los niveles de hormona juvenil por lo regular son mínimos.

## Orden Blattodea

Blattodea, para efectos de este libro, será considerado como un orden, aunque en algunas clasificaciones se ubica como suborden del orden Dictyoptera. Este orden agrupa insectos bastante primitivos, comúnmente conocidos como cucarachas. Las especies de importancia médica se ubican en tres familias pertenecientes a dos subórdenes: Blattoidea y Blaberoidea. En el suborden Blattoidea se incluye la familia *Blattidae*, donde se encuentran cucarachas comunes en ambientes humanos pertenecientes a géneros como *Periplaneta*, *Eurycotis* y *Blatta*. En el suborden Blaberoidea, la familia *Blattellidae* contiene géneros como *Blattella* y *Supella*, en tanto la familia *Blaberidae* incluye los géneros *Blaberus*, *Archimandrita*, *Leucophaea* y *Pycnoscelus*, entre otros.

Entre las características morfológicas más destacadas de las cucarachas están un par de ojos grandes y un aparato bucal masticador. El pronoto en forma de placa es prominente y se extiende cubriendo la cabeza total o parcialmente. En los adultos, el primer par de alas consta de tegminas (alas apergaminadas), aunque hay algunas especies sin alas. Las patas por lo general están desarrolladas para correr (cursoriales) y presentan gran cantidad de espinas. En el abdomen sobresalen un par de cercos sensoriales en todos los estadios, una placa supraanal ampliamente desarrollada en las hembras, y un par de estilos en los machos.

Las cucarachas presentan metamorfosis de tipo paurometábola. Los huevos en general se encuentran dentro de una ooteca, aunque hay especies ovovivíparas y vivíparas como *Blattella germanica*, *Leucophaea maderae*, *Archimandrita tessellata* y *Blaberus discoidalis*. *Periplaneta americana* y *Pycnoscelus surinamensis* son especies que a veces presentan un ciclo poco común, ya que pueden ser partenogénicas.

El ser humano ha convivido con las cucarachas durante muchos años. Especies domiciliarias como *Periplaneta australasiae*, *P. americana*, *P. brunnea*, *B. germanica*, *Bl. discoidalis* y *L. maderae* habitan comúnmente en casas, negocios y edificios, donde encuentran cantidad de sustratos para su alimentación (fig. 36-2). Otras cucarachas como *Eurycotis biolleyi*, *A. tessellata* y *Pycnoscelus* sp están más asociadas con los alrededores de los domicilios humanos (peridomicilio) y pocas veces colonizan el interior de las viviendas. Debido al carácter omnívoro de las cucarachas domiciliarias y peridomiciliarias, éstas generan daños materiales en alimentos almacenados, cultivos, invernaderos y productos de papel en bibliotecas, que se traducen en grandes pérdidas económicas.

## Importancia médica

Las cucarachas poseen sustancias potencialmente alergénicas que pueden ser desencadenantes de reacciones como asma, rinitis, dermatitis y conjuntivitis alérgicas. Estos alérgenos se encuentran por lo común en el polvo de casas infestadas y pueden generar alergias en personas susceptibles por contacto con la piel, inhalación o ingesta de las partículas. Además, las cucarachas son uno de los grupos de insectos más eficientes para transmitir mecánicamente patógenos al ser humano. Sus hábitos de alimentación y carácter nocturno les permiten pasar rápido, y muchas veces inadvertidas, de lugares contaminados con excrementos animales y humanos a

sitios donde se preparan alimentos, juegan niños pequeños o que simplemente están al alcance de las personas. Así, pueden transportar patógenos tanto en sus patas y superficies corporales como en su tracto digestivo. Se ha encontrado una gran diversidad de posibles patógenos asociados a cucarachas, que incluyen virus (hepatitis A, polio), bacterias (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Mycobacterium*, etc.), hongos (*Aspergillus*), protozoarios (*Lambli*a, ooquistes de *Toxoplasma*, quistes de amebas), y huevos de helmintos (*Ascaris*). Por último, se ha visto que las cucarachas pueden funcionar como huéspedes intermediarios de algunos helmintos que pueden infectar al ser humano, como *Hymenolepis diminuta* y *Raillietina*.

## Orden Siphonaptera

Los sifonápteros son hematófagos pequeños llamados pulgas. En general, estos organismos tienen el cuerpo comprimido, no tienen alas, el tercer par de patas está adaptado para saltar y poseen una estructura sensorial en el abdomen llamada pigidio. Presentan una cabeza con ojos simples, antenas con el flagelo modificado a manera de clava y un aparato bucal perforador succionador. Las especies más comunes de pulgas relacionadas con ambientes humanos se diferencian utilizando estructuras como la cerda ocular, ctenidios (peines esclerosados) genal y pronotal, suturas en la mesopleura, forma de la espermateca y genitalia del macho.

Las pulgas presentan metamorfosis completa. La hembra deposita los huevos mientras está sobre el animal del que se alimenta, y éstos caen en los ambientes que el vertebrado frecuenta. Una vez que eclosionan, las larvas vermiformes permanecen en el ambiente alimentándose de las heces de los adultos (sangre digerida) y de detritos que caen del huésped, hasta transformarse en

pupa dentro de un pupario. Por esta razón, las larvas y pupas por lo regular se encuentran cercanas a lugares de reposo del huésped, como en rendijas o esquinas donde se acumulan polvo y detritos. Este ciclo de vida puede durar siete a 40 días cuando las condiciones son propicias, pero las pupas de pulga pueden permanecer viables en estado de quiescencia al menos por seis meses.

Las hembras y los machos, así como las larvas, requieren ingerir sangre, aunque pueden sobrevivir a períodos de ayuno prolongado. Los adultos son ectoparásitos obligados que por lo general se encuentran sobre el animal, desplazándose entre el pelo o pliegues y alimentándose de sangre por medio de su aparato bucal perforador-succionador. Especies como *Pulex irritans*, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopis* y *Nosopsyllus fasciatus* son pulgas no penetrantes, ya que son parásitos permanentes-temporarios, tienen tropismos por ciertos huéspedes pero con frecuencia se alimentan de diferentes especies de animales. Por otro lado, la hembra de *Tunga penetrans* se considera penetrante, ya que se introduce en la dermis del huésped durante un largo período de su vida (fig. 36-1).

## Importancia médica

Las pulgas pueden causar patologías directas, como la pulicosis y la tungiasis, o indirectas al actuar como vectores y huéspedes intermediarios de patógenos. La pulicosis es un cuadro dérmico que se presenta por la picadura excesiva de las pulgas. Estos cuadros pueden asociarse a reacciones alérgicas y urticaria.

*Tunga penetrans* es el agente causal de la tungiasis, conocida en algunas regiones como nigua. Luego de madurar y copular, la pulga hembra penetra la dermis y permanece en el sitio, alimentándose de células y fluidos. Los huevos van madurando en el abdomen



Fig. 36-1. Pulgas de importancia médica. A, Larva; B, *Pulex irritans*; C, *Xenopsylla cheopis*; D, *Tunga penetrans*.



de la pulga y ésta aumenta su tamaño. Dos semanas después de la infestación, los huevos maduran y son liberados en el ambiente. Aunque *T. penetrans* se suele encontrar asociada a cerdos, perros y otros animales, esta pulga muestra poca especificidad y suele infestar al ser humano también. En estos casos se logra observar lesiones en personas que tienen contacto con animales o viven en zonas hacinadas, con animales, en ambos casos. Las lesiones consisten en nódulos en la piel, por lo general ubicados en manos o pies, los cuales presentan mucho prurito y están propicios a desarrollar infecciones secundarias. En casos extremos, las lesiones pueden llegar a deformar los dedos y las uñas afectados.

Las pulgas han pasado a la historia por su papel como vectores, en especial por la transmisión de *Yersinia pestis*, la bacteria causante de la “peste” (“peste bubónica” o “peste negra”). Esta bacteria se mantiene en la naturaleza entre roedores silvestres y sus pulgas, y llega al ser humano por medio de roedores o animales domésticos y sus pulgas. El principal vector es *X. cheopis*, aunque la pulga del ser humano, *P. irritans*, también puede funcionar como vector. Las bacterias se multiplican en la luz intestinal del vector y provocan un tapón en el proventrículo que induce regurgitación del contenido intestinal (con bacterias) durante la picadura. La infección por lo regular provoca la muerte de la pulga en unos diez días, no sin antes incrementar los intentos de alimentación y facilitar la transmisión. *Yersinia pestis* por lo regular es transmitida mediante la picadura, pero la infección también puede ocurrir por la vía contaminante (con las heces de la pulga, tejidos o fluidos del animal infectado) o por inhalación. Las fases de la peste en humanos, bubónica, septicémica y neumónica, se relacionan con el progreso de la enfermedad o la vía de infección. En la fase neumónica, la transmisión humano-humano mediante inhalación puede resultar en brotes o epidemias importantes por su alta mortalidad.

Las pulgas también son vectores de *Rickettsia typhi*, el agente causal del “tifus murino” o “tifus endémico”. *R. typhi* se mantiene naturalmente entre roedores (como *Rattus norvegicus* y *Rattus rattus*) y sus pulgas, en especial *X. cheopis*. Las rickettsias se multiplican en células del tubo digestivo de la pulga y son excretadas en las heces, por lo que la transmisión ocurre por contaminación de la piel (laceraciones) o mucosas, por inhalación o por ingestión de las bacterias presentes en las heces. La infección en personas en general es benigna y de baja mortalidad, donde los síntomas pueden incluir fiebre, salpullido, debilidad y afección de los sistemas nervioso y renal.

*Rickettsia felis* y *Bartonella henselae* son organismos descubiertos y descritos más recientemente (durante la década de 1990) que también son transmitidos por pulgas. Se dice que *R. felis* se mantiene entre la pulga *C. felis* y gatos o didélfidos. Las vías de infección y la sintomatología en el ser humano son similares para *R. felis* y *R. typhi*. *Bartonella henselae* es el agente responsable de la “enfermedad del arañazo de gato”, cuyo ciclo se mantiene en especial entre gatos y *C. felis*. La infección en el humano se cree que es principalmente por contaminación de mucosas con heces de pulgas infectadas, donde el cuadro clínico suele ser autolimitante, con linfadenopatías en niños, pero puede resultar muy grave en casos de inmunosupresión.

Además, las pulgas pueden servir como huéspedes intermedios de parásitos potencialmente patógenos para el ser humano, como *Dipylidium caninum* e *Hymenolepis diminuta*. En estos casos, la infección de la pulga ocurre durante su fase larvaria, al ingerir huevos del helminto en el ambiente mientras se alimenta de detritos. La infección en el vertebrado ocurre al ingerir larvas o adultos de pulgas que contienen las formas infectantes.

## Orden Phthiraptera

En el orden Phthiraptera se ubican los piojos. Existen cuatro subórdenes, los cuales son Anoplura, Amblycera, Ischnocera y Rhyncophthirina. Sólo en el primer suborden tienen lugar especies capaces de afectar directamente al ser humano. El orden Rhyncophthirina incluye parásitos de elefantes y jabalíes, razón por la cual no se contemplan en este texto.

En el suborden Anoplura se agrupan los denominados piojos picadores. De ellos los más importantes en relación con la especie humana son *Pediculus humanus capitis* o piojo de la cabeza, *Pediculus humanus humanus* o piojo del cuerpo y *Phthirus pubis* o piojo genital.

*Pediculus humanus capitis* y *P. humanus humanus* son prácticamente indistinguibles desde el punto de vista morfológico. Sus diferencias son de índole fisiológica y ecológica, y se relacionan directo con su temperatura de preferencia y su hábitat en el huésped. Los piojos de la cabeza viven entre los pelos del cuero cabelludo y los piojos del cuerpo viven en la ropa. Los primeros son cosmopolitas y los segundos son frecuentes en zonas templadas. Miden entre 2 y 4 mm de longitud. Presentan una cabeza con dos antenas localizadas lateralmente, un par de ojos conformados por pocos omatidios y un aparato bucal que les permite lacerar la piel. Carecen de alas y sus tres pares de patas están especializados en su extremo distal, formando con el tarso y la tibia una garra que les facilita asirse a los pelos o a la ropa, según sea el caso. El abdomen es largo y en él son notables las aberturas espiraculares. En los machos se puede distinguir el aparato copulador, en tanto que en las hembras lo que se observa es una escotadura en posición terminal. Los piojos cursan con una metamorfosis paurometábola que se completa al cabo de un mes. Los huevos, conocidos vulgarmente como liendres, presentan un opérculo con una sola capa de aeropilos (mamelones que permiten la entrada de aire). Los huevos son cementados a los pelos en el momento de la puesta. Tanto las ninfas como los adultos se alimentan de sangre o linfa (fig. 36-2).

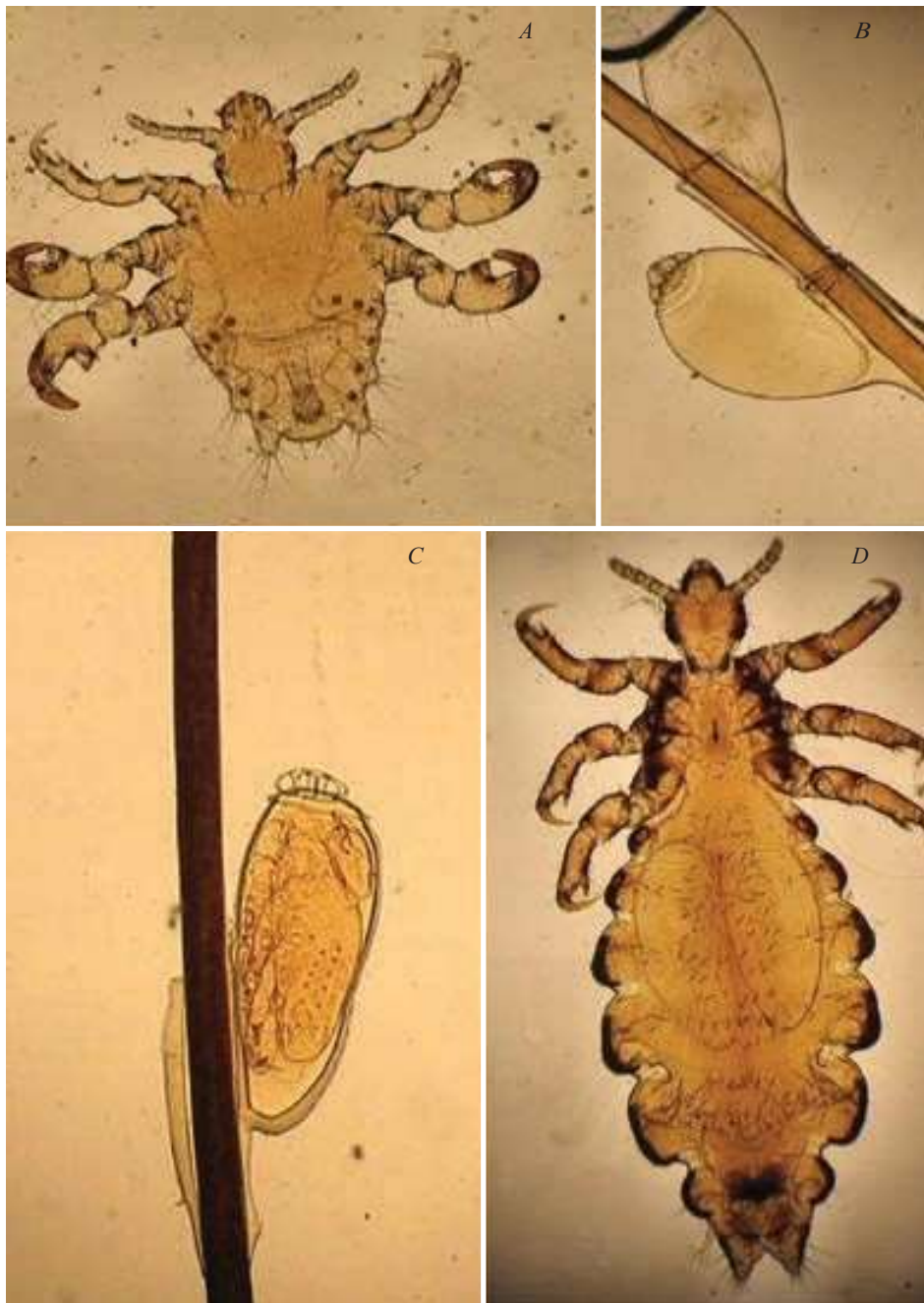
### Importancia médica

La infestación por los piojos es especie específica y se transmite por contacto directo prolongado entre personas sanas e infestadas. Situaciones de hacinamiento, igual que acciones como compartir ropa, peines o cepillos, pueden facilitar la transmisión de la ectoparasitosis. La infestación por este tipo de organismos se conoce como pediculosis. La pediculosis capitis se caracteriza por intenso prurito en el cuero cabelludo y principalmente en la región retroauricular. El intenso rascado puede llevar a laceración de la piel con la consecuente posibilidad de que ocurran infecciones secundarias.

El piojo del cuerpo, además de constituir un agente etiológico de pediculosis, es vector biológico de patógenos como *Rickettsia prowazekii*, agente causal del tifus exantemático epidémico y el síndrome de Brill-Zinser, *Borrelia recurrentis*, agente etiológico de la fiebre recurrente y *Bartonella quintana*, agente causal de la fiebre de las trincheras.

Estos patógenos por lo regular se transmiten por contaminación de laceraciones dérmicas con las heces del piojo infectado. La transmisión también puede tener lugar por ingestión o aspiración de dichas heces, así como por la ingesta del piojo.

Los piojos son combatidos con insecticidas tipo permetrina en lociones. El corte del cabello y la prevención de situaciones de hacinamiento son medidas preventivas ante la parasitosis.



**Fig. 36-2.** Anopluros que infestan al ser humano. A, *Pthirus pubis* (macho); B, huevo de *Pthirus pubis*; C, huevo de *Pediculus humanus capitis*; D, *Pediculus humanus capitis* (hembra).

*Pthirus pubis*, o piojo genital, se diferencia de los piojos del cuerpo y de la cabeza porque presenta un cuerpo más cuadrangular, de ahí que se le conozca como piojo cangrejo. Su primer par de patas es reducido en comparación con el segundo y tercero donde las garras suelen ser muy desarrolladas. Son paurometábolos, cementan sus huevos, los cuales tienen dos hileras de aeropilos, en los vellos genitales que constituyen su hábitat. Igual que los anteriores, sus ninfas son capaces de alimentarse de sangre o linfa del huésped. La pitiriasis es el nombre del cuadro clínico producido y se caracteriza por intenso prurito en la región genital. La transmisión de la parasitosis es de tipo sexual, por lo que la promiscuidad facilita la propagación del parásito. No obstante,

en condiciones de hacinamiento la infestación de personas puede tener lugar en zonas anormales, como bigote, axilas o pestañas, donde los *Pthirus* pueden permanecer transitoriamente. En casos de infestación se recomienda rasurar la zona afectada.

## Orden hemiptera

Los hemípteros son insectos paurometábolos que se caracterizan por poseer una cabeza tubular con un aparato bucal perforador succionador sin palpos. Pueden o no ser alados y sus sustratos alimenticios, dependiendo de la especie, incluyen fluidos vegetales, hemolinfa o sangre.



## Familia Reduviidae, subfamilia Triatominae

En la familia *Reduviidae*, y concretamente en la subfamilia *Triatominae*, aparece un grupo de insectos muy importante en su relación con el protozoario parásito *Trypanosoma cruzi*. Estos insectos se conocen genéricamente como triatominos o triatóminos. Los triatominos son insectos que pueden medir entre 10 y 30 mm, tienen cabeza tubular alargada que remata en aparato bucal perforador succionador trisegmentado, que en posición de reposo se acomoda bajo la cabeza. El ápice de este aparato bucal no alcanza el primer par de coxas. Poseen un par de ojos compuestos y un par de ocelos. Las antenas emergen de un tubérculo antenal colocado en la porción lateral de la cabeza. Los triatominos del género *Panstrongylus* presentan antenas que salen en una posición proximal con respecto a los ojos. En sentido antagónico están los del género *Rhodnius*, cuyas antenas emergen de tubérculos colocados en posición distal en relación con los ojos, y en condición intermedia figuran los del género *Triatoma*, cuyas antenas se colocan entre los ojos y el ápice de la cabeza. Los triatominos presentan un tórax con el protórax dividido en un lóbulo anterior y uno posterior; el mesonoto está representado por un escutelo y dos pares de alas, de los cuales el anterior está constituido por hemélitros. A nivel abdominal, los adultos presentan un pliegue lateral o conexo que facilita la distensión abdominal. Esta estructura posee manchas que facilitan la identificación taxonómica de ciertas especies.

La mayor parte de especies de triatominos se encuentran en el Continente Americano, desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina; sólo el género *Linshcosteus* se encuentra en Asia.

Los triatominos presentan metamorfosis paurometábola que puede durar desde seis meses hasta dos años, dependiendo de la especie, y tanto las ninfas como los adultos son hematófagos. Su alta capacidad de ingestión hace que puedan soportar el ayuno hasta por tres meses o más. Ecológicamente, los triatominos son en su mayoría eurixenos, por lo que pueden utilizar diferentes tipos de sangre como fuentes de alimentación. Pocos son los casos de estenoxenismo, pero en este sentido *Cavernicola pilosa* es un ejemplo representativo. Esta especie se alimenta sólo de sangre de murciélagos. Para algunos autores, las asociaciones primitivas de los triatominos tuvieron lugar en ambientes definidos, de los cuales se deriva su localización actual. En este sentido, el género *Rhodnius* ancestralmente ocupó hábitat representados por palmeras, *Triatoma* se relacionó con hábitat terrestres, como montículos de piedras y nidos de animales, y *Panstrongylus* con ambientes arborícolas y nidos que pudieran tener lugar en estos sitios. En la actualidad hay especies que están estrechamente relacionadas con los ambientes sinantrópicos. *Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus* de ordinario colonizan los ambientes intradomiciliares; esta última especie muy relacionada con los techos de palma, en tanto que *Triatoma dimidiata* lo hace en el peridomicilio asociado a montículos de leña, adobes u objetos en desuso (fig. 36-3). Otras especies como *Panstrongylus geniculatus* y *Panstrongylus megistus* ocupan ambientes eminentemente silvestres.

### Importancia médica

La importancia médica de los triatominos radica, en primer lugar, en su capacidad hematofágica. En función de esta característica, tanto los adultos como las ninfas pueden llevar a cabo picaduras al ser humano y animales produciendo la clínica típica de este tipo de lesión, que incluye nódulos eritematosos, inflamados y con prurito.

Su papel como vectores biológicos de *Trypanosoma cruzi* tiene lugar, ya que en el intestino medio de los insectos las formas de tripomastigotes ingeridas en el proceso de alimentación, se transforman en epimastigotes que son las formas multiplicativas del parásito en el vector. En la ampolla rectal, dichos epimastigotes se diferencian a tripomastigotes metacíclicos que son las formas infectantes del huésped vertebrado. Cuando un triatomino infectado se alimenta, ingiere sangre en una proporción superior a su propio peso. En esta condición se activa una serie de mecanismos hormonales en el insecto, que tienen como propósito lograr el equilibrio hídrico, por lo que rápidamente ocurre un proceso de liberación de líquido al intestino del insecto, proceso mediado por los túbulos de Malpighi. En este momento inicia la salida del exceso de líquido y con éste se suelen arrastrar los tripomastigotes metacíclicos al exterior. De esta forma la contaminación de piel lacerada, heridas o mucosas con las heces infectantes condiciona el proceso de infección por el parásito.

El control de los triatominos ha tenido éxito en las especies con localización domiciliar. Para este efecto se ha recurrido a la aplicación de insecticidas, principalmente de tipo piretrinas, y a modificaciones en la construcción de las viviendas que en muchos casos están ligadas a iniciativas de participación comunitaria. En esto se han basado programas regionales, como las iniciativas del Cono Sur, de los países andinos y recientemente de los países centroamericanos.

## Familia Cimicidae

Los cimícidos, comúnmente conocidos como alepates, son hemípteros de colores oscuros, hematófagos y que por lo regular miden alrededor de 7 mm de longitud. Presentan una cabeza ligeramente tubular con aparato bucal perforador succionador que se acomoda, igual que los triatominos, por debajo de la cabeza cuando está en reposo. Presentan un par de ojos compuestos y carecen de ocelos. En el tórax se puede distinguir un pronoto bastante desarrollado, y las alas, a diferencia de los triatominos, están representadas por pequeñas estructuras vestigiales. Presentan tres pares de patas cortas y un abdomen prominente. Los machos exhiben en la porción terminal del abdomen un aparato genital representado por un aedeago a manera de espina copulatoria. En las hembras, a nivel del quinto segmento abdominal se puede distinguir el denominado “órgano de Ribaga”, que es una escotadura de la cutícula la cual conecta con el órgano de Berlese, que es un depósito que sirve como reservorio de semen. En América se encuentran sobre todo dos especies: *Cimex lectularius* con localización cosmopolita y *Cimex hemipterus* más prevalente en zonas tropicales. Los cimícidos son insectos paurometábolos y tanto los adultos como las formas inmaduras son hematófagos. La duración del ciclo de vida puede ser de 24 a 128 días.

Los cimícidos son insectos intradomiciliares y gregarios, por lo cual se les puede encontrar en las camas, bajo colchones, en las paredes, etc. Pueden alimentarse a partir de seres humanos, lo que genera las manifestaciones típicas de picadura. En algunos casos, cuando muchos insectos pican de manera simultánea, se han relacionado con la generación de cuadros de anemia. Aunque experimentalmente se les ha podido infectar con diversos organismos patógenos, como *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* y *Yersinia pestis*, no se ha podido comprobar que en la naturaleza sean transmisores de alguno de ellos.

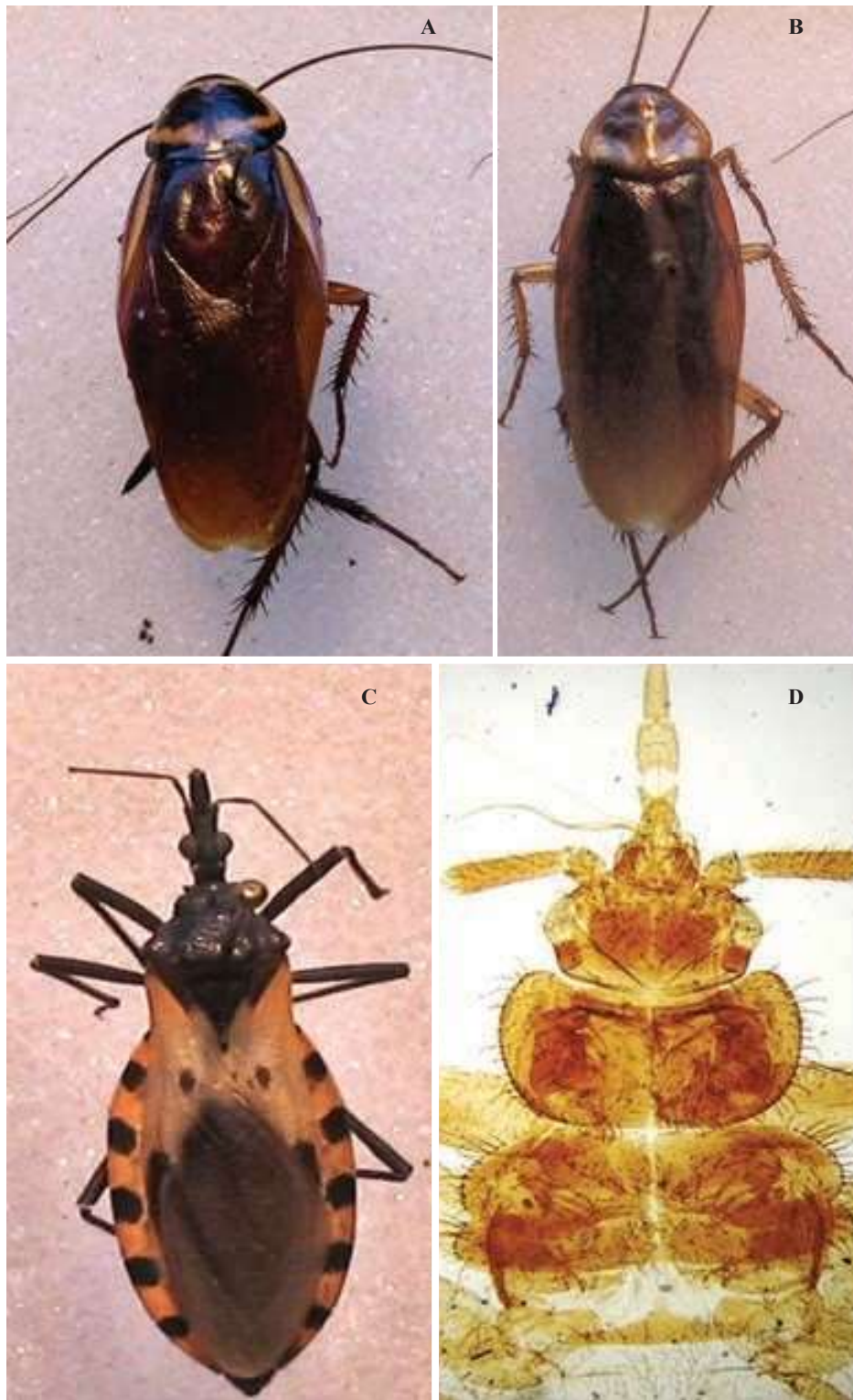


Fig. 36-3. Blatodeos y hemípteros de importancia médica. A, *Periplaneta australasiae*; B, *P. brunnea*; C, *Triatoma dimidiata*; D, *Cimex hemipterus*.

## Orden diptera: nematocera

En el suborden Nematocera se incluyen los dípteros conocidos como mosquitos y moscos. Como todos los miembros del orden Diptera, tienen sólo un par de alas membranosas desarrolladas; el

segundo par de alas está reducido a halterios o “balancines”. Los ojos son compuestos, su metamorfosis es completa y presentan gran diversidad. Las hembras de muchas especies de nematóceros son hematófagas y requieren ingerir sangre para el desarrollo de los huevos. Dentro de los nematóceros, las familias de importan-



cia médica son *Culicidae*, *Psychodidae*, *Simuliidae* y *Ceratopogonidae* (fig. 36-4).

## Familia *Culicidae*

Los mosquitos de importancia médica se agrupan en esta familia, dentro de las subfamilias *Anophelinae* y *Culicinae*, que contienen vectores de gran cantidad de enfermedades (fig. 36-5). La subfamilia *Toxorhynchitinae* no posee especies de relevancia en salud pública y por lo regular las larvas son más bien predatoras de otras larvas de mosquito.

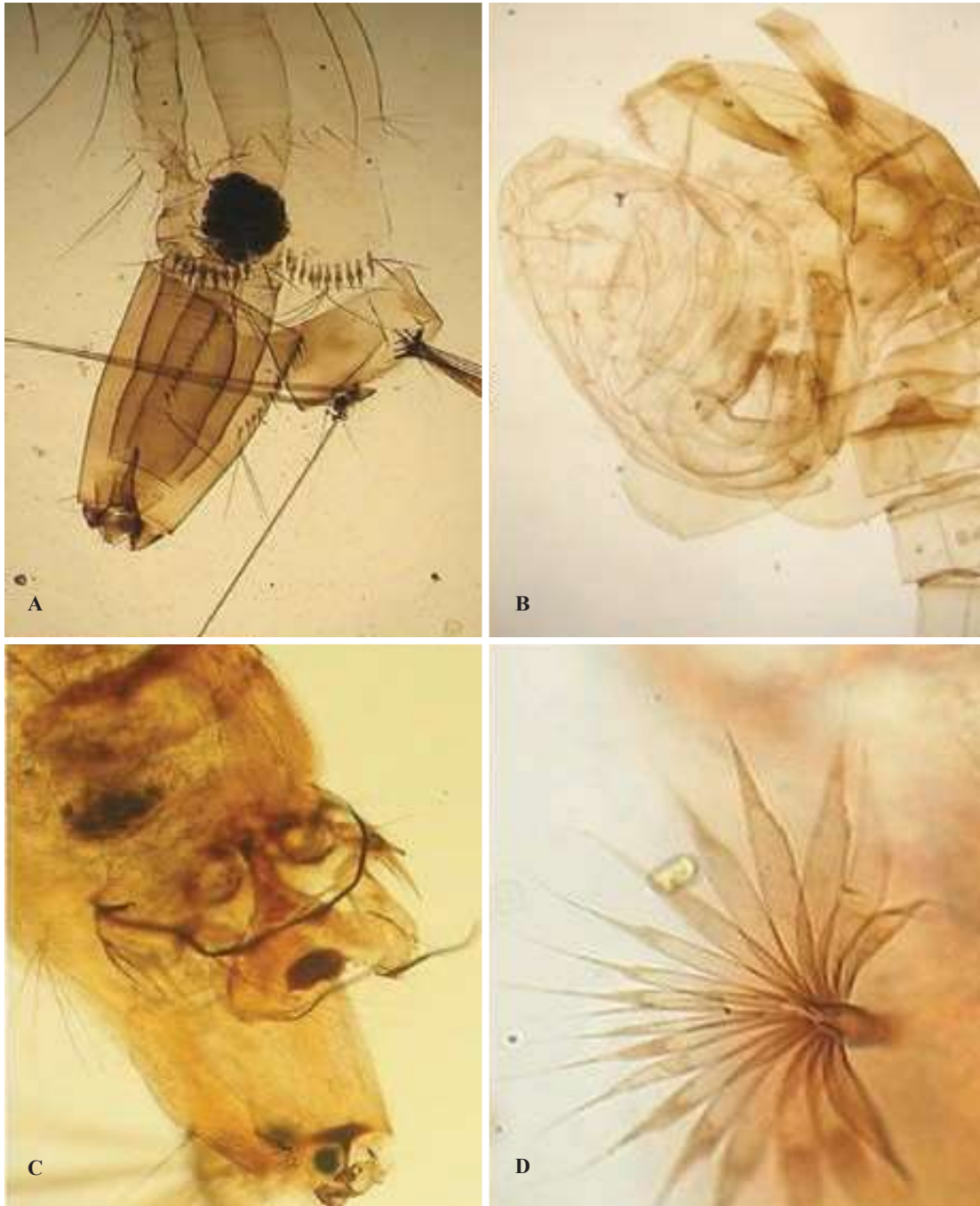
Morfológicamente, los mosquitos adultos poseen un par de ojos compuestos, un par de antenas y un aparato bucal largo de tipo perforador-succionador. Las antenas poseen pelos que sirven para determinar el sexo. Las antenas de las hembras son pilosas (los pelos son relativamente cortos), en tanto que las de los

machos son plumosas (pelos largos y numerosos). Las patas son largas y delgadas y el abdomen es tubular. Las larvas tienen una cabeza bien desarrollada y se alimentan de microorganismos y detritos mediante filtración utilizando cepillos bucales. El tórax es globoso, el abdomen tubular, y ambos poseen setas y pelos importantes utilizados para diferenciar especies. En el octavo segmento se encuentran las estructuras para la respiración (sifón o placa respiratoria según la subfamilia) y puede haber espinas o escamas. En el noveno segmento (segmento anal) también existen setas y penachos de importancia en taxonomía, así como las branquias anales. Las pupas son móviles, tienen forma de “coma”, poseen un par de trompetas respiratorias y paletas natatorias o abanicos terminales que les permiten desplazarse en el agua.

La metamorfosis de los mosquitos es de tipo holometábola. En general, la hembra deposita los huevos cerca de la superficie del agua o en ella; los cuatro estadios larvales y la pupa son acuáticos, en tanto que los adultos se alimentan de jugos de plantas.



Fig. 36-4. Nematóceros de importancia médica. A, *Simulium* sp.; B, larva de *Simulium* sp.; C, *Lutzomyia* sp.; D, *Culicoides* sp.



**Fig. 36-5.** Estructuras diagnósticas de formas inmaduras de Culicidae. A, Sifón respiratorio y segmentos VIII y IX de *Aedes aegypti*; B, pupa de *Culex* sp; C, placa espiracular de *Anopheles* sp; D, pelo palmeado de *Anopheles* sp.

Las hembras de muchas especies son además hematófagas, y luego de ingerir sangre requieren reposo durante algunos días para luego ovipositar y alimentarse de nuevo.

### Subfamilia Anophelinae

Los anofelinos del género *Anopheles* se han asociado con la transmisión de virosis y parasitosis importantes en salud pública, incluyendo paludismo, filariasis y arbovirosis. Las hembras de los anofelinos más importantes en salud pública ponen los huevos individualmente sobre la superficie de aguas no contaminadas y

sin movimiento, como en orillas de lagos, lagunas, zanjas. Estos huevos son poco resistentes a la desecación y poseen un par de estructuras laterales que les ayudan a flotar. Las larvas no tienen sifón respiratorio y en su lugar poseen una placa respiratoria en el octavo segmento abdominal. Por esta razón, reposan en forma paralela a la superficie del agua. En los segmentos abdominales poseen unos pelos en forma de abanico, denominados “pelos palmeados” que ayudan a mantener esta posición de reposo.

Machos y hembras de *Anopheles* tienen palpos largos. En los machos, estos palpos son engrosados en la porción terminal. También son frecuentes las escamas oscuras que forman manchas



en las alas. Al alimentarse, las hembras por lo regular se colocan a un ángulo de 30° o más con respecto de la superficie, y son más activas al atardecer, al amanecer y durante la noche. El rango de vuelo puede ser de 3 km o más, y casi siempre se encuentran en zonas bajas (menos de 1000 m sobre el nivel del mar), donde la temperatura les permite realizar un ciclo de vida más rápido, lo que facilita la transmisión de enfermedades. Hay especies antropofílicas como *Anopheles albimanus* (América) y *Anopheles gambiae* (África).

### Subfamilia Culicinae

Una de las diferencias morfológicas más notorias entre adultos de anofelinos y culicinos es que los palpos de los culicinos son cortos en las hembras y largos pero no engrosados en los machos. Las larvas presentan un sifón respiratorio de longitud variable, según la especie, y son frecuentes las espinas en el octavo segmento (peine) y en el sifón (pecten). Las larvas reposan perpendiculares a la superficie del agua. Los géneros de mayor importancia médica en esta subfamilia son *Aedes* y *Culex* (fig. 36-4).

Los mosquitos del género *Aedes* por lo general son diurnos. Las hembras ponen los huevos individualmente y las larvas se pueden encontrar en contenedores de agua artificiales y en estanques naturales.

*Aedes albopictus*, también llamado “mosquito tigre”, en las últimas décadas se ha dispersado por varias regiones de América. Es un mosquito voraz, con una sola raya longitudinal color blanco en medio del tórax, y cuyas larvas se encuentran tanto en contenedores artificiales como naturales.

*Aedes aegypti* es un mosquito altamente antropofílico, que se ha dispersado por las zonas tropicales y subtropicales del mundo entero. Este mosquito, junto con *Aedes albopictus* en ciertas zonas, es el vector principal arbovirus que afecta al ser humano, incluidos el dengue y la fiebre amarilla. Los adultos de *Ae. aegypti* presentan un dibujo característico en forma de lira en el tórax, en tanto que las larvas tienen ganchos laterales muy desarrollados en el tórax y espinas con forma de tridente dispuestas en una sola fila formando el peine. Las hembras descansan en lugares oscuros como armarios y debajo de muebles, y depositan sus huevos en contenedores preferiblemente artificiales con agua limpia. Los huevos son muy resistentes a la desecación y pueden permanecer viables en el ambiente hasta que vuelva a acumularse agua en el contenedor donde se encuentran. *Ae. aegypti* de ordinario realiza dispersión limitada en la que se mantiene 100 a 400 metros o hasta menos de su lugar de origen, excepto si se presenta la necesidad de desplazamiento para ingerir sangre o por escasez de hábitat adecuados para oviposición.

Las especies de *Culex* que afectan al ser humano presentan gran diversidad en cuanto a su comportamiento y ecología, pero de ordinario son nocturnos. Las hembras ponen los huevos en grupos de más de 100 formando balsas sobre el agua quieta, que muchas veces puede estar altamente contaminada con materia orgánica. Las larvas de *Culex* suelen tener un penacho múltiple en las antenas y un grupo numeroso de escamas en el octavo segmento que la mayoría de las veces se disponen a manera de parche. Muchas especies tienen tropismo por aves, pero existen especies antropofílicas como *Culex quinquefasciatus* cuyos hábitat larvarios pueden incluir tanques sépticos y letrinas. Esta y otras especies de *Culex* tienen gran capacidad de vuelo, dispersándose por dos o más kilómetros si lo requieren.

### Importancia médica

Por su actividad hematofágica, los mosquitos son bastante molestos tanto en horas del día como durante la noche. Pueden ser responsables de trastornos del sueño, insomnio y cansancio, así como generar reacciones alérgicas en personas susceptibles a la picadura. Sin embargo, el papel más importante de los mosquitos se centra en ser vectores biológicos de enfermedades producidas por virus y parásitos.

### Virosis transmitidas por mosquitos

Entre las enfermedades por virus que transmiten los mosquitos se deben mencionar algunos importantes en salud, como dengue y fiebre hemorrágica del dengue, fiebre amarilla, fiebre y encefalitis del oeste del Nilo (West Nile), fiebre del Valle Rift y encefalitis de San Luis, de Venezuela, equina del este, japonesa, La Crosse y Chicomungua. De éstos, el dengue (cuatro serotipos) es el arbovirus más importante en términos de morbilidad y mortalidad a escala mundial.

El vector principal del dengue es *Ae. aegypti*, aunque *Ae. albopictus* se ha asociado a brotes y epidemias en algunas áreas. Debido a su comportamiento antropofílico y adaptación a los ambientes humanos, el dengue y *Ae. aegypti* se consideran más que todo un problema urbano, donde el crecimiento descontrolado, hacinamiento, migración y falta de servicios de agua potable y manejo de desechos facilitan la permanencia de hábitat larvarios y transmisión del virus. El mosquito adquiere el virus al picar a una persona virémica, aunque también hay transmisión transovárica. Una vez en el vector, es necesario que el virus se replique para que sea transmitido de nuevo a una persona susceptible durante la picadura. Esta fase en el mosquito, llamada ciclo extrínseco, tarda en promedio ocho a 12 días. La infección en las personas puede causar el dengue clásico con fiebre, dolores musculares y de articulaciones, dolor retroorbitario y hemorragias. Si la infección ocurre con un serotipo diferente al de una infección previa, aumenta el riesgo de sufrir dengue hemorrágico, choque y la muerte. Aún no existe tratamiento específico ni vacuna disponible para el dengue, por lo que la prevención y el control se centran en vigilancia (epidemiológica y entomológica) y control del vector. Debido a la estrecha relación entre el mosquito y la actividad humana, los programas exitosos contra *Ae. aegypti* deben ser integrados y basados en la participación comunitaria para eliminar o tratar los hábitat larvarios, como barriles, baldes, pilas, floreros, canoas, tarros y desechos en general.

### Parasitosis transmitidas por mosquitos

Los mosquitos también transmiten los parásitos que causan el paludismo y la filariasis linfática (por *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malayi*). Los anofelinos son los vectores biológicos del paludismo, en tanto que varios culicidos son los vectores de la filariasis linfática. En ambas enfermedades, las especies de mosquitos implicadas dependen de factores como la ubicación geográfica y factores climáticos.

Los mosquitos del género *Anopheles* son los únicos capaces de transmitir las cuatro especies de *Plasmodium* que causan paludismo en humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Cuando el mosquito pica a una persona con parasitemia, adquiere los gametocitos que son las formas infectantes para el vector. Dentro del tracto digestivo del mosquito se forman gametos y su correspondiente fertilización. El cigoto móvil, llamado oocineto,

atraviesa la membrana peritrófica usando una quitinasa activada por la tripsina del mosquito y cruza también el epitelio intestinal. El oocineto llega al espacio extracelular entre el epitelio y la lámina basal donde se forma el ooquiste. El ooquiste crece y una vez maduro libera esporozoítos al hemocele que invaden selectivamente las células epiteliales de las glándulas salivales. Los esporozoítos salen hacia la cavidad secretora de las glándulas, donde permanecen durante la vida del mosquito. Algunas formas van al conducto secretor donde son inoculadas durante la picadura. Este ciclo del parásito en el mosquito (ciclo extrínseco) puede durar 10 a 22 días, dependiendo de las especies de vectores, parásitos y condiciones ambientales, como la temperatura.

En las regiones palúdicas, los patrones epidemiológicos de la enfermedad se asocian a las características de las poblaciones del vector o vectores, por lo que las medidas de prevención y control incluyen el control de los vectores. Es más, se ha determinado que el control integrado es la mejor opción, donde se incluya la educación y participación de la comunidad, se reconozca la importancia del vector y se coordinen actividades integradas de vigilancia y control de la enfermedad, el vector, el ambiente y la actividad humana. Para esto, se ataca al parásito con identificación y tratamiento de casos, al vector con control químico, biológico y eliminación o tratamiento de hábitat larvarios, y se limita el contacto mosquito-humano con medidas como uso de toldos impregnados con insecticidas, repelentes, ropa protectora y mejoramiento de las viviendas.

La filariasis linfática es transmitida por diferentes especies de *Culex*, *Aedes* y *Anopheles*, según las especies de mosquitos competentes en las diferentes regiones. El mosquito ingiere las microfilarias, que son las formas infectantes y están en la sangre del huésped humano. En el mosquito, éstas pierden su vaina. Las microfilarias migran hacia músculos torácicos, donde completan su desarrollo hasta el tercer estadio larvario haciéndose más cortas y gruesas. Las larvas de tercer estadio migran por el hemocele y se dirigen hacia la cabeza para salir por las piezas bucales e infectar activamente a una persona susceptible por la herida de la picadura.

El parásito se ha adaptado a los vectores a tal grado que en la mayor parte de las zonas endémicas las microfilarias presentan periodicidad nocturna, siendo el momento óptimo para ser tomadas por los mosquitos nocturnos. En zonas donde los vectores son especies de *Aedes* diurnos, existe más bien microfilaremia durante el día, en las horas más activas del vector. Debido a las diferencias en vectores, las medidas de control son específicas para cada región y se centran idealmente en el control integrado. Aunque las campañas para tratamiento masivo con dietilcarbamazina y albendazol en zonas endémicas han tenido buena respuesta al disminuir la transmisión (afectan a las microfilarias), el control del vector también se considera determinante para el éxito sostenible de estos programas.

## Familia *Psychodidae*

Esta familia incluye dos subfamilias, *Phlebotominae* y *Psychodinae*, donde sólo la primera tiene importancia médica significativa, ya que incluye los flebótomos, vectores de leishmaniasis. En el Nuevo Mundo, las especies que afectan al ser humano pertenecen al género *Lutzomyia*, en tanto que en el Viejo Mundo pertenecen a los géneros *Phlebotomus* y *Sergentomyia*.

Los flebótomos son dípteros pequeños, de unos 5 mm de longitud, con coloración parda y mucha pilosidad. El flagelo de las antenas es de 14 segmentos y el aparato bucal es cortador, lo que

les permite alimentación telmofágica (“pool feeding”). Las alas son lanceoladas y la mayoría de sus venas tienen dirección longitudinal. El abdomen es tubular y en los machos sobresale una genitalia muy desarrollada.

El ciclo de los flebótomos, de huevo a adulto, se completa en tres a seis semanas, dependiendo de la especie y condiciones ambientales. Las larvas y pupas de los flebótomos se desarrollan en suelos muy húmedos con abundante materia orgánica, por lo que es común encontrarlas en huecos de árboles o grietas en casas de barro, bahareque o adobe, donde se acumula humedad. Las larvas son vermiformes, con cabeza bien diferenciada pero poca distinción entre tórax y abdomen. En el último segmento abdominal, las larvas de segundo a cuarto estadio poseen dos pares de setas anales muy largas. Las setas pueden notarse también en la pupa, ya que ésta acarrea parte de la última piel larvaria para colocarse en el ambiente.

Los flebótomos se encuentran en ambientes tropicales, subtropicales y hasta desérticos alrededor del mundo. Aunque se consideran malos voladores y su vuelo es a manera de saltos, muchas especies se dispersan con la ayuda de corrientes de aire. Las hembras son hematófagas y por lo regular no muestran preferencias para su alimentación (son eurixénicas), aunque hay algunas especies que son antropofílicas. La actividad de los flebótomos es nocturna o crepuscular y durante el día se refugian en sitios oscuros y húmedos, como árboles huecos, madrigueras y pequeñas rendijas.

## Importancia médica

La picadura de los flebótomos suele ser dolorosa y puede desencadenar reacciones inflamatorias y alérgicas; sin embargo, las patologías humanas más importantes se asocian a su papel como vector.

Los flebótomos transmiten la enfermedad de Carrión en los Andes peruanos y colombianos, que es causada por la bacteria *Bartonella bacilliformis*. Luego de la infección se presenta el cuadro agudo o “fiebre de Oroya”, que se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor en articulaciones, anemia y hemorragia. Posteriormente puede aparecer una erupción nodular denominada “verruga peruana”. Los vectores principales de *B. bacilliformis* son *Lutzomyia verrucarum* y *Lutzomyia colombiana*.

La fiebre papatasi (*Flavivirus*) y la estomatitis vesicular (*Vesiculovirus*) son transmitidas por flebótomos. La fiebre papatasi, también conocida como “fiebre de flebótomos” o “fiebre de los tres días”, es transmitida por las especies *Phlebotomus papatasi* y *Phlebotomus sergenti*. Se caracteriza por la ocurrencia de fiebre, malestar y dolores de extremidades y articulaciones. En humanos, la estomatitis vesicular puede provocar un cuadro similar a la gripe y es transmitida por varias especies de *Lutzomyia*, principalmente en Centroamérica y Sudamérica. En ambos casos existe transmisión transovárica, por lo que los vectores también se consideran reservorios de las virosis.

En zonas tropicales y subtropicales alrededor del mundo existe gran cantidad de especies de flebótomos vinculados a la transmisión de las más de 20 especies de *Leishmania* que pueden afectar al ser humano. En el vector, a nivel de tubo digestivo, el parásito pasa por diferentes formas de promastigotos (nectomonas, haptomonas, paramastigotos y promastigotos metacíclicos). Los promastigotos metacíclicos infectantes se producen aproximadamente a los cinco a siete días a partir de la infección de invertebrado. En el tracto digestivo del vector, el lipofosfoglucono

(LPG) del parásito lo protege, inhibe la secreción de proteasas del flebótomo y media la adhesión al endotelio. Quitinasas secretadas permiten la permanencia del parásito en el vector al afectar la membrana peritrófica, y estas mismas enzimas dañan la válvula estomodeal, y permite el reflujo de formas infectantes al momento de la picadura. La saliva de los flebótomos es un factor adicional que facilita la infección al vertebrado, y se ha relacionado con el desarrollo de la patología y la reacción de inmunidad.

En general, las especies de *Leishmania* son transmitidas por la o las especies de flebótomos comunes en cada región, y la coevolución ha permitido optimizar el ciclo de transmisión según las especies de vectores, protozoarios y vertebrados involucrados en determinada zona. En algunos casos hasta existe alta especificidad entre vector y parásito; por ejemplo, *P. papatasi* transmite sólo a *Leishmania major* y *P. sergenti* a *Leishmania tropica*. En general, la leishmaniasis se considera una zoonosis; sin embargo, hay algunos casos donde se comporta como verdadera antroponosis, y de acuerdo con el comportamiento y distribución del vector, así será también la enfermedad. En el viejo mundo, *Phlebotomus argentipes* es altamente antropofílico y transmite *Leishmania donovani*, pero también puede haber transmisión zoonótica de esta especie por *Phlebotomus orientalis*. *Leishmania aethiopica* es transmitida principalmente por *Phlebotomus longipes*, en tanto que *Leishmania infantum* es transmitida por muchas especies diferentes de flebótomos. Algunos de los principales vectores de las leishmanias del Nuevo Mundo son: *Lutzomyia longipalpis* (*Leishmania infantum*), *Lutzomyia olmeca* (*Leishmania mexicana*), *Lutzomyia intermedia* (*Leishmania braziliensis*), *Lutzomyia migonei* (*L. braziliensis*), *Lutzomyia whitmani* (*L. braziliensis*), *Lutzomyia trapidoi* (*Leishmania panamensis*), *Lutzomyia ylephiletor* (*L. panamensis*), *Lutzomyia gomezi* (*L. panamensis*), *Lutzomyia panamensis* (*L. panamensis*), *Lu. verrucarum* (*Leishmania peruviana*), *Lutzomyia peruensis* (*L. peruviana*).

El control de los flebótomos es difícil. Es necesario un amplio conocimiento de la ecología del vector, así como de todo el ciclo de transmisión de la enfermedad. Las estrategias suelen ser más efectivas cuando los vectores son endofílicos o peridomiciliares, donde se puede utilizar el control químico. Sin embargo, en la mayoría de los casos zoonóticos las principales medidas de prevención son a nivel personal, como el uso de repelentes, mosquiteros y ropa protectora.

## Familia Simuliidae

En la familia *Simuliidae* se agrupan dípteros pequeños, de 1 a 5 mm de longitud, llamados en algunas zonas moscas negras, moscas del café o bocones. Su aspecto es menos estilizado que los mosquitos, sus patas no son tan largas y en realidad asemejan moscas pequeñas. En la cabeza sobresalen un par de ojos compuestos muy desarrollados; las antenas son relativamente cortas (sólo nueve a 12 segmentos) y el aparato bucal está adaptado para cortar la piel y succionar la sangre (“pool feeding”). El mesotórax de simúlidos es muy desarrollado y las venas anteriores de las alas son notablemente más gruesas que el resto.

Las hembras por lo regular depositan sus huevos en aguas en movimiento, relativamente turbulentas o con corrientes que mantienen un alto grado de oxigenación. En estos ambientes, las larvas y pupas se desarrollan adheridas a sustratos sólidos, como rocas y plantas acuáticas. Las larvas son vermiformes, se desplazan y adhieren al sustrato con ayuda de ventosas con ganchos, las cuales son una pequeña en la propata y otra grande en la parte

posterior del abdomen. Las larvas se alimentan por filtración, con un par de cepillos bucales prominentes. Las pupas están envueltas en un capullo de seda, de donde se proyectan numerosos filamentos respiratorios, grandes y ramificados.

Los simúlidos son diurnos, las hembras suelen ser muy voraces y pican sin discriminación, aunque especies como *Simulium ochraceum* se consideran más antropofílicas. *Simulium* es el género de relevancia médica, con especies como *S. vittatum*, *S. venustum* y *S. meridionale* en América del Norte; *S. colomaschense*, *S. kurenze* y *S. erythrocephala* en Europa; *S. ochraceum*, *S. metallicum*, *S. callidum* y *S. exiguum* en América Central y Sudamérica, y *S. damnosum*, *S. neavei* y *S. woodi* en África. La picadura de la hembra suele ser muy dolorosa, se presenta enrojecimiento en la zona y puede haber reacciones intensas en las extremidades atacadas o adenitis, dependiendo de la susceptibilidad de la persona y el número de picaduras. También se pueden presentar reacciones generalizadas, como dermatitis, asma alérgica y el cuadro conocido como “fiebre de las moscas negras”, con síntomas como cefalea, fiebre, náusea y adenitis.

Los simúlidos son vectores de filarias de importancia médica, principalmente *Onchocerca volvulus* y *Mansonella ozzardi*. La onchocercosis se mantiene entre seres humanos y los simúlidos, donde el vector se infecta al ingerir microfilarias presentes en piel y tejidos durante la picadura. Como es común en las filarias, las microfilarias se desarrollan en los músculos torácicos del vector, afectando a veces el vuelo, y una vez que alcanzan el tercer estadio larvario salen por las piezas bucales e infectan al humano durante la picadura. Debido a los sitios de desarrollo de los simúlidos, la enfermedad se presenta en zonas tropicales limitadas por la distribución geográfica de los vectores altamente competentes, como zonas montañosas y con abundantes ríos y riachuelos. En América, por ejemplo, muchas de las zonas con estas características se utilizan para el cultivo de café. Las especies más relacionadas con la transmisión de *O. volvulus* son *S. ochraceum*, *S. metallicum*, *S. damnosum* y *S. neavei*.

## Familia Ceratopogonidae

Los ceratopogónidos son insectos muy pequeños (0.5 a 3 mm), muchos son predadores pero otras especies son hematófagas voraces. Entre los géneros hematófagos están *Culicoides*, *Forcipomyia* y *Leptoconops*. Morfológicamente se distinguen por tener venación muy poco desarrollada en las alas. Éstas no tienen escamas pero con frecuencia presentan manchas. El aparato bucal es muy desarrollado, apto para cortar y succionar (“pool feeding”) y es similar al de los simúlidos. Las larvas son vermiformes, con cabeza bien definida pero con poca diferenciación entre tórax y abdomen; poseen branquias anales y ganchos caudales. Las pupas poseen unas trompetas respiratorias alargadas, tubérculos y apéndices terminales que funcionan como órganos de anclaje al sustrato.

Las formas inmaduras de los ceratopogónidos se desarrollan en ambientes acuáticos o semiacuáticos, de agua dulce, salada o salobre. Esto permite a diferentes especies desarrollarse en manglares, árboles huecos, materia en descomposición, charcos y tierras muy húmedas. Las hembras hematófagas son muy voraces. Tienen actividad diurna o crepuscular, por lo que pican especialmente al amanecer y al atardecer. Esta actividad hematófaga puede generar problemas de salud y económicos, estos últimos en especial al afectar ganado y turismo. Los ceratopogónidos trans-



miten virus que afectan animales, el más importante en este contexto es el virus de la lengua azul.

La picadura de los ceratopogónidos en los humanos es dolorosa y puede causar reacciones alérgicas graves. Además de los problemas causados por la hematofagia, los ceratopogónidos son vectores de importancia médica humana, ya que son capaces de transmitir las filarias *Mansonella perstans*, *Mansonella streptocerca* y *Mansonella ozzardi*, así como el virus Oropouche. *Culicoides milnei* y *Culicoides grahamii* son de los principales vectores de *M. perstans* y *M. streptocerca*, respectivamente, en tanto que *Culicoides paraensis* es el vector principal del virus Oropouche en Sudamérica.

## Moscas no picadoras (Diptera: Cyclorhapha)

Las moscas son dípteros de pequeño a mediano tamaño. Se caracterizan porque presentan una cabeza hemisférica con un par de ojos compuestos prominentes. En posición medial se encuentran tres ocelos que forman un triángulo. Las antenas constan de tres secciones, de las cuales la distal presenta una estructura denominada arista que puede ser una seta simple o tener apariencia palmeada. El aparato bucal está constituido por una proboscis succionaria que termina en una expansión denominada labela. La región torácica es ocupada en su mayor parte por el mesotórax y de éste emergen un par de alas membranosas con poca venación. El abdomen es tubular y presenta la genitalia inmersa en sus últimos segmentos. La metamorfosis es holometábola, con tres estadios larvarios. Las larvas son vermiformes y acéfalas. En ellas se puede distinguir un aparato bucal denominado esqueleto cefalofaríngeo y dos pares de espiráculos, uno anterior y otro posterior. La morfología de los espiráculos es muy importante en el reconocimiento de especies. La pupa, a manera de tonel, se alberga en la última piel larvaria que recibe en este caso el nombre de pupario. La emergencia de los adultos a partir de la pupa ocurre por una abertura en forma circular, con ayuda de la eversión de un saco membranoso localizado en la cabeza denominado *ptilinum*.

Los ciclos de vida (de huevo a adulto) suelen ser rápidos y transcurren en un período de tres a cinco días, dependiendo de las condiciones de temperatura y humedad.

### Importancia médica de las moscas

Las moscas son muy importantes como vectores mecánicos de patógenos, ya que las mismas pueden ocupar diferentes hábitat, por lo regular ricos en materia orgánica. En éstos encuentran su alimento y realizan sus procesos de oviposición. Estos hábitat pueden estar representados por las materias fecales de animales, incluyendo al ser humano, cadáveres expuestos, desechos orgánicos domésticos o industriales, y alimentos. Diversas bacterias, parásitos y virus entéricos han sido vinculados con la transmisión mecánica por parte de las moscas.

Las formas larvarias de algunas especies de moscas pueden vivir como parásitos de vertebrados, generando las infestaciones denominadas *miasis*, que serán tratadas más adelante.

Algunas especies de moscas no picadoras de importancia en salud pública son:

- *Musca domestica*. Presentan coloración gris con cuatro bandas bien definidas a nivel torácico. Es de carácter cosmopolita.

- *Sarcophaga* spp. Se caracterizan por ser moscas de tamaño regular, color blanco grisáceo con tres bandas bien diferenciadas a nivel torácico. Aparte de su papel como vector mecánico, se le vincula con la ocurrencia de miasis, algunas de tipo nosocomial.
- *Calliphora vomitoria*. Es una mosca verde o azul metálica que algunas veces puede verse vinculada con la degradación cadavérica.
- *Eristalis tenax*. Pertenecen a la familia *Syrphidae*. Sus larvas, con morfología característica en la cual sus espiráculos posteriores están en un tubo terminal, son frecuentes en aguas insalubres con un poco contenido de oxígeno.

## Miasis

Las miasis son infestaciones de tejidos de animales o humanos por larvas de moscas que se alimentan de tejidos vivos o muertos, secreciones o alimento ingerido por el animal. Según su localización anatómica se clasifican en: traumáticas, entéricas, de región anal y vaginal, de vejiga y tracto urinario, furunculares (dérmicas o subdérmicas), de nariz, boca y senos accesorios, oculares y aurales o del conducto auditivo. Las miasis también suelen clasificarse de acuerdo con la relación que existe entre huésped y mosca como: a) primarias u obligatorias, b) secundarias o facultativas y c) accidentales o pseudomiasis. En las miasis primarias, las moscas requieren de un huésped vivo para su desarrollo larvario, en tanto que en las secundarias las larvas pueden hacerlo en tejido vivo o necrótico. Las miasis accidentales por lo general son transitorias y se presentan al ingerir larvas de moscas.

### Miasis primarias

*Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) es el comúnmente llamado gusano barrenador o gusano tornillo del Nuevo Mundo. Los adultos de esta especie son de color azul o verde metálico, con tres rayas oscuras en el tórax. La hembra es atraída por heridas o secreciones en orificios donde pone 10 a 400 huevos, lo que forma verdaderas gusaneras. La larva se alimenta y se desarrolla en el tejido vivo durante cinco a seis días, luego sale del tejido y cae al ambiente para convertirse en pupa. Las larvas tienen espiráculos posteriores con hendiduras respiratorias rectas, peritrema incompleto, botón indiferenciado y troncos traqueales oscuros y fuertemente pigmentados. El gusano tornillo del Viejo Mundo, *Chrysomya bezziana* (Diptera: Calliphoridae), tiene comportamiento similar al de *C. hominivorax*, y se encuentra ampliamente distribuido en África, India y Asia. Ambos gusanos barrenadores afectan ganado y animales domésticos causando grandes pérdidas económicas, pero también pueden provocar este tipo de miasis en el ser humano.

*Wohlfahrtia magnifica* (Diptera: Sarcophagidae) produce miasis traumáticas cutáneas en zonas del Mediterráneo, Europa y Asia. Por otro lado, *Wohlfahrtia vigil* produce lesiones más bien de tipo furuncular en animales jóvenes y en humanos en Canadá y el norte de Estados Unidos.

Otras moscas que causan miasis primarias son de las familias *Oestridae*, *Gasterophilidae*, *Hypodermatidae* y *Cuterebridae*, muchas veces ubicadas dentro de una misma superfamilia por características compartidas de apariencia y biología. Con excepción de *Dermatobia hominis* (Diptera: Cuterebridae), las especies en estas familias afectan casi exclusivamente animales domésticos y silves-



tres y los casos humanos son poco frecuentes. Entre las especies principales se encuentran: *Oestrus ovis*, cuya larva se desarrolla en fosas nasales; *Gasterophilus intestinalis* y *Gasterophilus haemorrhoidalis* en sistema digestivo de equinos, pero pueden causar también cuadros de larva migrans en humanos; *Hypoderma bovis* e *Hypoderma lineatum* producen lesiones furunculares importantes en ganado y cuadros de larva migrans en humanos, y especies del género *Cuterebra* que afectan roedores y animales silvestres muchas veces con alta especificidad.

*Dermatobia hominis* (fig. 36-6) es la comúnmente llamada “mosca de tórsalo” por las lesiones furunculares que origina la larva, conocidas como tórsalos. Esta especie afecta muchos animales silvestres y domésticos, y es especialmente relevante en la industria ganadera. El ciclo de vida de los cuterebridos suele ser complejo y variable entre las especies, pero el caso de *D. hominis* es en especial interesante. Los adultos poseen un aparato bucal atrofiado, por lo que no se alimentan y mueren rápido. Tienen coloración parda en tórax, el abdomen es color azul oscuro, con rasgos metálicos. Los adultos se aparean y la hembra oviposita sobre un insecto volador, de preferencia hematófago. La hembra captura al insecto, le deposita los huevos en la parte lateral o ventral y lo deja ir. Cuando este insecto se acerca a un huésped y se posa sobre él, los huevos eclosionan de inmediato, estimulados por la tem-

peratura y dióxido de carbono. Una vez sobre la piel, las larvas pueden penetrar activamente la piel o ingresar utilizando laceraciones u orificios presentes en la misma. Las larvas se alimentan, crecen y se desarrollan casi siempre de manera individual dentro de un furúnculo durante 35 a 42 días. Las larvas son blanquecinas y tienen varias filas de espinas grandes y oscuras dirigidas hacia la parte posterior. Esto le permite a la larva permanecer dentro del furúnculo alimentándose, con las aberturas espiraculares dirigidas hacia la abertura central de la lesión. Una vez madura, la larva sale de la piel para caer al suelo y pupar.

Los casos humanos son bastante frecuentes, por lo general autolimitantes, y no presentan complicaciones. Sin embargo, las lesiones son dolorosas, en especial conforme la larva crece. Las lesiones son comunes en zonas de la piel que se encuentran expuestas, como cabeza, brazos y piernas, pero se han informado en gran diversidad de localizaciones incluyendo mamas, párpados, nariz y conducto auditivo. Se han descrito muy pocos casos fatales en niños pequeños, donde la larva ha penetrado en el cráneo hasta llegar al cerebro. Para extraer las larvas es frecuente que personas experimentadas intenten la extirpación utilizando presión; sin embargo, esto puede dañar a la larva sin lograr extraerla por completo. Para prevenir infecciones posteriores más bien suele taparse el orificio con sustancias viscosas para que las larvas salgan por



**Fig. 36-6.** Muscoideos. A, adulto de *Dermatobia hominis*. B, larva de *Dermatobia hominis*. C, esqueleto cefalofaríngeo de larva de muscoideo. D, espiráculos posteriores de larva de muscoideo.

si mismas total o parcialmente. En otros casos puede recurrirse a microcirugía.

### Miasis secundarias

Muchas especies de moscas son saprófagas, por lo que son atraídas por materia en descomposición que incluye cadáveres de vertebrados, y se han podido asociar con miasis secundarias en animales y humanos. Bajo ciertas circunstancias, estas especies pueden ser atraídas por fluidos corporales y secreciones purulentas de orificios, tejido contaminado o necrótico, donde se pueden desarrollar grandes cantidades de larvas. Las miasis secundarias son comunes en animales débiles, enfermos o heridos que no pueden limpiar adecuadamente las lesiones. Además, estas infestaciones muchas veces son secundarias a miasis primaria. Las familias de moscas que agrupan las especies más comunes causantes de miasis secundarias en humanos son Calliphoridae y Sarcophagidae. Sin embargo, se informan con cierta frecuencia casos de *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) y *Megaselia scalaris* (Diptera: Phoridae).

Entre los califóridos, *Cochliomyia macellaria* o el gusano tornillo secundario es una de las especies más frecuentes en América. Los adultos de *C. macellaria* son muy similares a *C. hominivorax*; sin embargo, la coloración oscura de los cordones traqueales de las larvas es menor en la primera. Como es común en las miasis secundarias, las hembras son atraídas por olores de tejido necrótico o en descomposición, contaminado por bacterias y purulento, por lo que en humanos se asocia a personas enfermas, postradas, o que no pueden cuidar en forma adecuada heridas abiertas o lesiones muy contaminadas.

### Miasis accidentales

En estos casos de miasis no hay desarrollo real de las larvas de mosca que han sido ingeridas accidentalmente, sino que se mantienen en el cuerpo e incluso se pueden alimentar en forma transitoria. Estas miasis no son graves pero pueden presentarse con síntomas digestivos y los pacientes muchas veces consultan al médico al encontrar las larvas en heces. De las moscas más asociadas a miasis accidentales están especies pertenecientes a la familia Tephritidae (como *Ceratitis capitata*), ya que muchas de las larvas se desarrollan normalmente en frutas. Otras moscas asociadas a miasis accidentales son *M. domestica*, *Fannia canicularis*, *Fannia scalaris*, *Muscina* sp, *Sarcophaga* sp, *Piophilidae casei*, y especies de las familias Drosophilidae y Syrphidae.

## Moscas picadoras

Las moscas picadoras incluyen varios grupos de dípteros que tienen en común la hematofagia. Los tábanos pertenecen al suborden Brachycera, en tanto que los múscidos y los glosínidos son del suborden Cyclorrhapha.

### Familia Tabanidae

Estas moscas son conocidas popularmente como tábanos y los principales géneros dentro de la familia son *Tabanus*, *Chrysops* y *Haematopota*. Son moscas de tamaño regular a grande, miden entre 20 y 40 mm de longitud. Poseen cabeza prominente y hemisférica. En ella destacan los ojos, que se encuentran uno junto a otro en los machos (condición holóptica) y separados en las hembras

(condición dicóptica). Poseen tres ocelos en un triángulo ocelar y un par de antenas que constan de tres regiones. La región apical se encuentra dividida en subsegmentos. El aparato bucal es de tipo cortador. El tórax está ocupado, en su mayoría, por el mesotórax y de éste emergen un par de alas, cada una caracterizada por la bifurcación de la vena radial y la presencia de cinco celdas posteriores que circundan a la celda discal. El abdomen es tubular con la genitalia inmersa en los últimos segmentos. Presentan metamorfosis holometábola con 12 a 13 formas larvares hemicéfalas y una pupa obteca, similar a la de los mosquitos. El desarrollo larvario tiene lugar en hábitat acuáticos y semiacuáticos donde ocurre la oviposición. Los huevos son cementados a vegetación, rocas o troncos en estos lugares. La duración del ciclo de vida puede ir desde los seis meses hasta los dos años. La hematofagia se relaciona directamente con las hembras, las cuales requieren de la sangre para poder completar la maduración de los huevos.

Desde una perspectiva médico-veterinaria, los tábanos son importantes porque infringen múltiples picadas en animales y humanos. Debido a que los mismos no presentan anticoagulantes ni anestésicos en su saliva, las picaduras suelen ser muy dolorosas. Las lesiones dérmicas pueden infectarse en etapa secundaria con patógenos oportunistas. Por otro lado, la acción sustractora de sangre suele ser muy importante. Como vectores de patógenos se han vinculado con la transmisión biológica de la filaria *Loa loa* y mecánicamente con la transmisión de *Bacillus anthracis* y tripanosomas de ganado.

### Familia Muscidae

#### *Stomoxys calcitrans*

Conocida como la mosca de los establos, es una mosca de apariencia similar a *Musca domestica*. Presenta proboscis succionaria y esclerosada, con palpos cortos y delgados que le permite penetrar la piel de animales superiores. Su ciclo de vida tiene lugar en la materia orgánica en descomposición rica en componentes vegetales. Tanto el macho como la hembra son hematófagos y pueden generar estrés en animales y personal de granjas cuando las densidades de insectos son muy altas.

#### *Haematobia irritans*

Conocida popularmente como la mosca de los cuernos, se diferencia de *Stomoxys calcitrans* en que los palpos son largos y engrosados apicalmente. Estas moscas ovipositan en la materia fecal de los animales infestados, y en este sitio ocurre su ciclo vital. Los adultos se encuentran en dependencia continua con respecto a los animales que infestan, por lo cual sus desplazamientos entre huéspedes son mínimos. No se les conoce función como transmisores biológicos de patógenos.

### Familia Glossinidae

Constituyen un grupo de moscas conocidas como tsé-tsé, las cuales corresponden al género *Glossina*. Viven confinadas en el África del subsahara. Presentan una cabeza donde se destaca su proboscis, la cual es engrosada en la base formando una estructura a manera de cebolla. La arista de la antena presenta setas dorsales ramificadas. Las alas se suelen colocar en posición de reposo cubriendo completamente el abdomen. Tienen la particularidad de

poseer una celda discal con forma de hacha de carnicero invertida. Son moscas vivíparas, por lo que el desarrollo posembriionario tiene lugar dentro de las hembras. En ellas hay una cavidad conocida como “útero” donde existen terminaciones glandulares que sirven para alimentar a las formas larvianas. Cuando el período larvario se completa, las larvas emergen y en cuestión de unas cuantas horas se transforman en pupas, las cuales tienen forma de tonel con dos prolongaciones terminales conocidas como lóbulos polipnéuticos.

Las moscas tsé-tsé son importantes por su actividad hematofágica. Además, algunas especies, como *Glossina morsitans* y *Glossina palpalis* son importantes en la transmisión biológica de *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense*, agentes causales de la enfermedad del sueño. También pueden transmitir tripanosomas propios de animales como *Trypanosoma vivax*, *T. evansi* y *T. congolense*.

## Clase Arachnida (arañas y escorpiones) Orden Araneida (arañas)

Es este taxón se incluyen las arañas, que constituyen un grupo muy numeroso dentro del filum Chelicerata. Se estima que existen alrededor de 30 000 especies descritas. El tamaño de las arañas suele ser muy diverso. Algunas especies miden apenas 0.5 mm, en tanto que otras sobrepasan los 9 cm de longitud.

Sus principales características se presentan a continuación:

- Quelíceros terminados en colmillos conectados a glándulas de veneno.
- Pedipalpos modificados a manera de órganos sensoriales. En los machos, los mismos presentan estructuras esclerosadas huecas denominadas bulbos copulatorios que cumplen la función de llevar a cabo la transferencia de esperma.
- El cuerpo presenta dos tagmas definidas: el prosoma (cefalotórax) y el opistosoma (abdomen). La separación de estas regiones está dada por constreñimiento o pedicelo.
- Poseen varios pares de ojos simples colocados en la región anterior del prosoma.
- En la región terminal del opistosoma se encuentran las espirinetas o glándulas hilanderas, las cuales secretan la seda de las telarañas.
- El grado de pilosidad es variable.
- La respiración se lleva a cabo por un sistema traqueal o por estructuras laminares denominadas pulmones en libro. En este caso, la oxigenación ocurre mediante un pigmento presente en la hemolinfa denominado hemocianina. En algunas especies es factible encontrar ambos sistemas.

### Características biológicas

Las arañas son artrópodos predadores terrestres, aunque algunas están adaptadas a vivir en ambientes acuáticos. Utilizan sus quelíceros para inocular veneno a sus presas, con el cual logran inmovilizarlas. Las telarañas constituyen trampas que ayudan en el proceso de captura, en el cual las víctimas suelen ser recubiertas con seda.

Los procesos digestivos se inician con la secreción de enzimas de degradación que licuifican los tejidos de la presa. Este material

es succionado por la abertura oral, para continuar con los procesos digestivos usuales.

El tipo de reproducción que experimentan es sexual. La cópula por lo general se acompaña de un comportamiento complejo en el cual se realizan varias danzas de cortejo. Los machos producen un espermátforo, el cual es colocado sobre una seda que ellos mismos secretan. Mediante los bulbos copulatorios, dicho espermátforo es introducido en la abertura genital de la hembra. La oviposición tiene lugar con la colocación de los huevos en una seda (ooteca). Ésta puede contener hasta 300 huevos. Luego de la eclosión, las formas inmaduras experimentan crecimiento gradual hasta llegar a la fase adulta.

Los subórdenes Mygalomorpha y Araneomorpha agrupan a las arañas de importancia médica.

### Suborden Mygalomorpha (Orthognatha)

En él se encuentran especies de arañas por lo regular grandes y con mucha pilosidad. En este tipo de arañas, los quelíceros se mueven verticalmente. El veneno es de baja potencia. En este grupo se incluye la familia *Theraphosidae*, en el que se ubican las arañas conocidas vulgarmente como tarántulas. Algunas especies son *Seiracopelma melanotarsa* y *Aphonopelma seemanni*.

### Suborden Araneomorpha (Labidognatha)

Se conocen como arañas verdaderas por la potencia de su veneno; son arañas pequeñas o de regular tamaño. El aspecto puede ser variable y el movimiento de los quelíceros ocurre en sentido horizontal. Algunas familias de importancia son:

- *Theridiidae*. Incluye a las especies del género *Latrodectus* (fig. 36-7) con *L. mactans* y *L. geometricus*, conocidas popularmente como viudas negra y café, respectivamente. Estas arañas se caracterizan por la presencia de una mancha en forma de reloj de arena en el opistosoma. Sus localizaciones son variadas y pueden incluir desde hábitat silvestres hasta el peridomicilio.
- *Scytodidae*. Incluye a las especies del género *Loxosceles* donde figuran *L. laeta* y *L. reclusa*, conocidas como arañas violín. Estas arañas son pequeñas y ocupan una localización intradomiciliar en las regiones geográficas donde habitan.
- *Ctenidae*. Incluye a los géneros *Ctenus* y *Phoneutria*. Suelen ser arañas grandes y de gran pilosidad.

### Importancia médica de las arañas

Desde el punto de vista médico, se debe hacer la salvedad de que las arañas adquieren comportamiento agresivo sólo cuando se ven amenazadas o excitadas, lo que puede provocar accidentes por picaduras.

El veneno que poseen la mayoría de las arañas tiene efecto neurotóxico. En el caso de las viudas, el principal componente activo del veneno es la  $\alpha$  latrotoxina ( $\alpha$ -LTx). Esta toxina consta de dos componentes activos, uno de 130 kDa y otro de 8 kDa. El componente de 130 kDa dispara la exocitosis de vesículas en las sinapsis neuromusculares e induce la formación de canales de calcio que pueden generar fenómenos de parálisis muscular. La sintomatología generada por la inoculación de este veneno puede incluir fiebre, malestar general, dolor local, adormecimiento de la lengua, dificultad en la respiración, y otros más. Estas manifestaciones pueden variar de acuerdo con la edad y masa corporal. El





**Fig. 36-7.** Arácnidos de importancia médica. A, *Latrodectus geometricus*; B, *Sarcoptes scabiei*; C, *Demodex folliculorum*; D, *Centruroides* sp.

paciente puede ser tratado con gluconato de calcio y un antiséptico para evitar infecciones bacterianas.

Las arañas violín (*L. laeta* y *L. reclusa*) presentan un veneno con efecto necrosante y hemolítico que consta de diversos componentes, entre ellos una esfingomielinasa que induce dermonecrosis mediada por el complemento, infiltración de polimorfonucleares y expresión de gelatinasas. Las lesiones se caracterizan por la ocurrencia de extensas áreas de edema y necrosis periféricas a los sitios donde ocurrió la picadura. Estos cuadros suelen acompañarse de malestar general, hemólisis e insuficiencia renal. Las cicatrices fibrosas por lo regular dejan marcas muy notorias en los pacientes que han sufrido el accidente.

## Orden Scorpionida

En el orden Scorpionida se incluyen los artrópodos denominados alacranes o escorpiones. Son arácnidos de mediano a regular tamaño cuyas coloraciones suelen ser variables, desde color amarillento hasta negro.

La morfología general de los escorpiones incluye los siguientes aspectos: cuerpo dividido en prosoma y opistosoma. El prosoma presenta en su parte dorsal un tubérculo donde se encuentran

los ojos. En algunas especies, en las regiones laterales del prosoma se suelen encontrar agrupaciones oclares. En la región terminal del prosoma y en posición ventral se encuentran un par de pectinas cuyas funciones son de tipo sensorial.

El opistosoma o abdomen se encuentra dividido en dos regiones: el preabdomen con siete segmentos en donde se observan claramente los espiráculos y el posabdomen de cinco segmentos, el cual remata con una estructura especializada para la predación denominada telsón o agujón.

Los pedipalpos son quelados, es decir, en forma de pinzas.

### Características biológicas

Los escorpiones o alacranes, igual que las arañas, son artrópodos predadores. Por lo regular habitan en diversidad de ambientes, que pueden ir desde los bosques tropicales, donde suelen refugiarse dentro de troncos huecos o bajo piedras, hasta ambientes desérticos. Sus hábitos son en general nocturnos y en estas condiciones salen de sus escondites para realizar la captura de sus presas. Presentan sexos separados y el desarrollo embrionario de los huevos tiene lugar dentro de las hembras. Luego de la eclosión de las formas inmaduras, éstas suelen permanecer cierto período en el dorso de la madre.



## Importancia médica

Los escorpiones de ordinario no tienen comportamiento agresivo. Sin embargo, cuando se ven amenazados pueden reaccionar atacando con su aguijón. El veneno inoculado es de acción neurotóxica y la sintomatología generada se asemeja a la producida por las arañas. Contienen una serie de toxinas denominadas escorpaminas, que son las que le confieren las características de toxicidad.

Algunas especies de escorpiones son *Centruroides limpidus*, especie predominante en México, *C. margaritatus*, *Centruroides suffusus*, *Tityus satenes* y *Tityus serralutus* (fig. 36-7).

## Subclase Acari

Entre los arácnidos, la subclase Acari agrupa a los organismos comúnmente conocidos como ácaros y garrapatas. Esta subclase incluye los órdenes Acariformes y Parasitiformes. En general, estos arácnidos son pequeños; el cuerpo no es segmentado y está dividido en dos secciones: el gnatosoma y el idiosoma. El gnatosoma es la parte anterior, donde se encuentran los apéndices y estructuras para la alimentación, como pedipalpos, hipostoma central y quelíceros, que pueden ser retráctiles y de diferentes formas (quelados, estiletiformes, etc.). El resto del cuerpo lo compone el idiosoma, donde se encuentran los cuatro pares de patas (en adultos) y pueden estar presentes aberturas respiratorias (estigmas), placas esclerosadas y setas de utilidad en la identificación de grupos y especies. El desarrollo de los ácaros y las garrapatas se inicia con una larva hexápoda que eclosiona del huevo, seguida por tres fases de ninfas octópodas (protoninfa, deutoninfa y tritoninfa) y finalmente los adultos.

## Orden Acariformes

El orden Acariformes está compuesto por ácaros de los subórdenes Actinedida, Acaridida y Oribatida. En los dos primeros se incluyen especies de importancia médica. Estos ácaros son poco esclerosados y cuando tienen estigmas, éstos no son posteriores a las coxas II.

### Suborden Actinedida

Este suborden es muy heterogéneo; cuando se presentan estigmas están en la región anterior y los quelíceros son en forma de gancho o estilete. De importancia en este grupo se halla *Pyemotes tritici*, que es frecuente en granos almacenados, paja y heno, donde ataca a larvas de insectos. Este ácaro causa dermatitis en personas que manipulan este tipo de productos (“picazón de los granos”) o duermen en colchones de paja. Por otro lado, especies del género *Cheyletiella* suelen asociarse a alergias y dermatitis pruriginosa en personas que manipulan animales, ya que las especies infestan a menudo aves y mamíferos pequeños, como perros, gatos y conejos. Otra de las familias importantes en este suborden es Demodicidae, donde se incluyen ácaros asociados a sarna, así como los ácaros de folículos y glándulas sebáceas de humanos *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*.

En la familia Trombiculidae se encuentran ácaros de vida libre cuyas larvas son ectoparásitos de vertebrados. Los adultos son muy pilosos y por lo regular presentan coloración rojiza, por lo que en algunas regiones se conocen como “coloradillas”. Las larvas ectoparásitas tienen setas plumosas y palpos grandes. Al eclosionar,

las larvas están en la vegetación, esperando el paso cercano de un animal. En el huésped inician su alimentación a partir de fluidos serosos y celulares que se forman de las secreciones y reacción en la piel, un estilostoma (tubo alrededor de las piezas bucales). A diferencia de las creencias comunes, las larvas de estos ácaros no excavan en la piel. Sin embargo, la reacción inflamatoria en el lugar de la picadura es importante y genera mucho prurito. Algunas especies comunes son: *Eutrombicula alfreddugesi*, *Eutrombicula batatas*, *Leptotrombidium deliense*, *Leptotrombidium akamushi* y *Leptotrombidium fletcheri*. Esta última especie se relaciona con la transmisión de *Orientia tsutsugamushi*, responsable del “tifus de las malezas” en Asia. En estos casos, la lesión en el punto de infección se ulcera, aparece cefalea, malestar general, hepatomegalia y el cuadro puede tomarse fatal.

### Suborden Acaridida

También llamado Astigmata, este suborden incluye especies que no tienen aberturas respiratorias y más bien realizan intercambio gaseoso a través del tegumento. En este grupo existen varias familias de ácaros asociados a alimentos almacenados y polvo doméstico. Ácaros de la familia *Glycyphagidae* como *Glycyphagus* sp y *Blomia tropicalis* con frecuencia causan reacciones cutáneas (por contacto), respiratorias o intestinales, y dermatitis de tipo ocupacional en personas que trabajan con alimentos almacenados (granos, harinas, carnes y fruta secas). Además, algunos de estos ácaros se encuentran en polvo doméstico y pueden desencadenar reacciones alérgicas. Otras familias de acarididos que se pueden relacionar con alimentos almacenados son *Acaridae* *Chortoglyphidae* y *Carpoglyphidae*.

En la familia *Pyroglyphidae* están la mayoría de ácaros que producen reacciones alérgicas serias asociadas al polvo doméstico, incluyendo cuadros de rinitis, dermatitis y asma bronquial. Los ácaros del polvo se alimentan de descamaciones, hongos y detritos orgánicos, por lo que se concentran en áreas de las viviendas muy frecuentadas por las personas, como dormitorios, colchones y sofás. Las especies que con mayor frecuencia desencadenan reacciones alérgicas en personas susceptibles son *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Euroglyphus maynei*.

Entre los acarididos se agrupan especies relacionadas con sarna en animales y humanos en familias como *Sarcoptidae* *Psoroptidae* y *Cnemidocoptidae*.

### Sarnas

Las sarnas son dermatosis parasitarias contagiosas, producidas por varias especies de ácaros que afectan a mamíferos y aves.

Las demodicosis o sarnas demodécicas son las producidas por ácaros del género *Demodex*, que colonizan folículos pilosos, glándulas sebáceas y de Meibomio. En la especie humana prevalecen las especies *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis* (fig. 36-7). Los ácaros del género *Demodex* poseen forma de puro y miden entre 0.1 y 0.4 mm de longitud. Poseen cuatro pares de patas trisegmentadas. El idiosoma es anillado sin que esto represente la presencia de segmentación verdadera. La abertura genital del macho está colocada dorsalmente, en tanto que la de la hembra está en posición ventral. Estos ácaros se comportan como comensales y su presencia no se ha vinculado directamente con procesos patológicos, aunque algunos autores los han relacionado con blefaritis y acné rosáceo, situaciones en las cuales las poblaciones de ácaros suelen ser muy grandes. En animales como perros se han docu-

mentado cuadros de alopecia, descamación e intenso prurito relacionados con los ácaros *Demodex canis*, específico de los cánidos.

La sarna sarcóptica humana o escabiosis tiene como agente etiológico al ácaro *Sarcoptes scabiei* var *hominis*. Estos ácaros tienen cuerpo globular surcado por numerosas estrías y miden entre 350 y 400 µm, y la hembra es de mayor tamaño que los machos. Las formas adultas presentan espinas triangulares a lo largo del idiosoma. El primero y segundo pares de patas rematan en apoteles campaniformes. En las hembras, el tercero y cuarto pares terminan en estructuras a manera de látigos, en tanto que en los machos sólo el tercero tiene esta modificación. El huésped definitivo para este ácaro es la especie humana; no obstante, existen otras variedades de *Sarcoptes scabiei* que pueden afectar específicamente a diversos animales, como cerdos y perros, tal es el caso de *Sarcoptes scabiei* var *suis* y *Sarcoptes scabiei* var *canis*, respectivamente (fig. 36-7).

*Sarcoptes scabiei* realiza todo su ciclo de vida sobre el huésped. La cópula tiene lugar en la superficie de la piel y las hembras grávidas excavan túneles en la dermis, en los cuales van colocando sus huevos. Del huevo emerge una larva hexápoda que pasa por dos estadios adicionales (protoninfa y tritoninfa) antes de alcanzar la fase adulta. Este ciclo vital dura alrededor de tres semanas. Las formas que se ubican en la superficie de la piel son las responsables de la transmisión, en cambio las que se ubican en la subdermis provocan la patología del cuadro. Patológicamente, la escabiosis se presenta como cuadro de hiperqueratosis y acantosis, y la ocurrencia de edema con formación de vesículas. En forma clínica, el cuadro se caracteriza por prurito intenso, que se exacerbaba en las noches. Las zonas lesionadas tienen topografía típica, que se muestra por los espacios interdigitales en las manos, codos, axilas, pliegue inframamario, región inguinal y glúteos. En estos sitios la piel se torna eritematosa y descamativa. Existen algunos cuadros clínicos de sarna atípica que se relacionan con procesos secundarios que puede sufrir el paciente, como neoplasias, sida, desnutrición, etc. Se puede citar en este contexto la escabiosis nodular que se caracteriza por la presencia de nódulos eritematosos e inflamados, y la escabiosis noruega en la cual tiene lugar la presencia de placas eritematosas y descamativas con distrofia de las uñas. En este último cuadro, las poblaciones de ácaros suelen ser muy elevadas.

La prevalencia de la escabiosis es cosmopolita. La transmisión tiene lugar por contacto directo entre huéspedes, aunque también se ha documentado la transmisión por fómites. No existe predilección por sexo o grupo etario, pero hay alta prevalencia en los sitios donde existen condiciones de hacinamiento, como escuelas, jardines de niños, cárceles, orfanatos y asilos. Cuando el cuadro clínico aparece en algún miembro del grupo familiar es factible que el resto de los miembros de dicho grupo se vea afectado por la parasitosis. El tratamiento suele hacerse con medicamentos como crotamitón o lociones que tienen como componente activo algunas sustancias de acción insecticida, como las piretrinas. El diagnóstico de la parasitosis se puede realizar mediante análisis de material obtenido a partir de las lesiones por un proceso de raspado de las mismas. La presencia de cualquier forma evolutiva del parásito corrobora la aparición de la parasitosis.

## Orden Parasitiformes

### Suborden Gamasida

En el suborden Gamasida, también llamado Mesostigmata, se incluyen ácaros que tienen el idiosoma esclerosado, con muchas

placas y estigmas ubicados en general entre las coxas III y IV. En este grupo se encuentran algunos ácaros hematófagos que normalmente afectan roedores y aves, pero pueden generar daño al ser humano. Las personas son afectadas por estos ácaros de manera temporal, situación en la que puede ocurrir la transmisión de enfermedades o la generación de casos de dermatitis asociada a hematofagia.

En la familia *Dermanyssidae* se pueden citar *Lyponyssoides sanguineus* y especies del género *Dermanyssus*, como *D. gallinae*. La primera especie es ectoparásito de roedores. Tanto ninfas como adultos son hematófagos y pueden figurar como vectores importantes de *Rickettsia akari*. *D. gallinae* se alimenta de aves, con prevalencia en aves de corral.

La familia *Macronyssidae* también incluye ácaros hematófagos que son ectoparásitos de vertebrados, muy similares a los dermanisidos. Se ha informado de especies del género *Ornithonyssus* que afectan a humanos, principalmente luego de manipular animales infestados o por muerte de los mismos. También puede ocurrir parasitismo de seres humanos cuando falta el sustrato usual de alimentación para los ácaros. Ante la ausencia del huésped habitual, grandes cantidades de ácaros se suelen desplazar en busca de algún otro posible huésped, donde el humano figura como un huésped alternativo. Estos ácaros no son capaces de vivir sin el huésped adecuado, por lo que al final mueren. Los datos en humanos por lo general son dermatitis leves, pero dependiendo del grado de infestación y el estado del paciente pueden ser muy graves.

### Suborden Ixodida

En este suborden se incluyen las garrapatas, las cuales presentan un cuerpo dividido en dos regiones: gnatosoma e idiosoma. La región anterior o gnatosoma también se denomina capítulo. Esta sección presenta las piezas bucales representadas por quelíceros y una estructura especializada para la fijación denominada hipostoma. Además se encuentran los pedipalpos. El idiosoma es la región posterior y en él se ubican las patas. Las aberturas espiraculares o estigmas se localizan por detrás del cuarto par de patas. Se reconocen dos familias de importancia médica: *Ixodidae* o garrapatas duras y *Argasidae* o garrapatas suaves.

### Familia Ixodidae

Las garrapatas duras se caracterizan por tener el capítulo en posición frontal, por lo cual se puede apreciar cuando se observa el ejemplar desde un plano dorsal. Las hembras son mucho más grandes que los machos y presentan un escudo dorsal de tamaño proporcional menor que el de los machos. La cutícula de los ixódidos es lisa y endurecida, de ahí su nombre, aunque pueden presentar festones en su borde terminal. Hacen metamorfosis en la cual se puede encontrar una fase larvaria hexápoda y varias fases de ninfa octópoda. Las oviposiciones, que implican la puesta de miles de huevos por hembra, siempre tienen lugar en la maleza, y dependiendo del número de formas inmaduras propias de la metamorfosis, las garrapatas pueden utilizar uno o varios huéspedes para cumplir su ciclo vital. Son parásitos obligados y estacionarios con gran capacidad hematófaga. Algunos de los géneros más importantes son *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyoma*, *Dermacentor* y *Haemaphysalis*. Las garrapatas son importantes como ectoparásitos que generan estrés y pérdida de sangre a los huéspedes infestados. Pueden servir como vectores biológicos de rickettsias, como

*Rickettsia rickettsi*, agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas; *Franciscella tularensis*, productor de la tularemia y gran cantidad de virosis. También las garrapatas del género *Ixodes* han sido vinculadas con la transmisión de borrelias, como *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico de la enfermedad de Lyme. La transmisión de estos patógenos suele ocurrir por la infección de dichos patógenos a las glándulas salivales de las garrapatas, proceso precedido al acto de alimentación, donde tiene lugar su respectiva inoculación de las formas infectantes. En algunos casos, como en las rickettsiosis, la infección del tejido reproductor puede condicionar la transmisión vertical de los agentes patógenos entre las poblaciones de garrapatas.

### Familia Argasidae

Las garrapatas suaves o argásidos reciben este nombre porque su cutícula es suave y corrugada. Se distinguen de las anteriores en que el capítulo se localiza ventralmente en el idiosoma en una cavidad denominada camerostoma. Estas garrapatas tienen metamorfosis similar a la del grupo anterior, pero no requieren parasitar a sus huéspedes por largos períodos, por lo que el contacto con los mismos es temporal. Son importantes como agentes exopoliadores de sus huéspedes. Algunos de los géneros de garrapatas suaves más frecuentes son *Argas*, *Ornithodoros* y *Otobius*.

Los cuadros clínicos relacionados con las garrapatas son otocariasis, que es la obstrucción de conductos naturales, como el conducto auditivo por garrapatas y las parálisis que pueden ocurrir por la reacción a componentes de la saliva de las mismas.

Las garrapatas se combaten con insecticidas químicos que pueden aplicarse por aspersión o directo sobre el dorso de los animales. Por otro lado, y desde la perspectiva agropecuaria, se puede recurrir a la rotación de pastizales para minimizar las posibilidades de infestación.

## artrópOdOs de impOrtancia menor

### Orden Hymenoptera

En este orden se incluyen hormigas (Formicoidea), abejas (Apoidea) y avispas (Vespoidea). Presentan un aparato bucal mandibulado, de tipo masticador-lamedor. Poseen dos pares de alas membranosas, de las cuales las posteriores son menos desarrolladas que las anteriores. En algunos grupos, como las hormigas, las alas pueden estar ausentes. El tórax se encuentra separado del abdomen por un pequeño pedicelo. Las hembras poseen un ovipositor modificado a manera de aguijón. Son insectos holometábolos y sociales, por lo que la mayor parte de especies viven en colonias.

La importancia médica de los himenópteros radica en su capacidad de aguijonear. El aguijón está conectado a un par de glándulas de veneno, una con contenido ácido y la otra con contenido alcalino, cuyo efecto se refuerza cuando se mezclan estos contenidos. Algunas especies, como la hormiga bala *Paraponera clavata* (Formicidae) y la hormiga de fuego *Solenopsis saevissima*, suelen ser temibles por el dolor que pueden generar las aguijoneadas.

En el caso de *Apis mellifera* (Apoidea), su veneno consta principalmente de fosfolipasas y hialuronidasas. Además, contiene grandes cantidades de una toxina denominada melitina, la cual hace a las membranas celulares altamente susceptibles a la acción de dichas fosfolipasas. También causa dolor, incrementa la per-

meabilidad vascular y provoca lisis en los glóbulos rojos. Cuando un paciente sufre de aguijoneadas por abejas, por lo regular experimenta cuadros de edema, constricción del tórax, dificultad en la respiración, náusea y vómito. Cuando gran cantidad de ellas aguijonean simultáneamente pueden provocar la muerte de su víctima. Lo mismo puede llegar a presentarse cuando dicha víctima es alérgica.

### Orden Coleoptera

En este grupo se ubican los escarabajos, que se distinguen por poseer un aparato bucal masticador, antenas variables de acuerdo con la especie y un par de alas anteriores representadas por élitros, las cuales cubren al segundo par de alas que son de tipo membranoso y son las alas funcionales. Presentan metamorfosis holometábola y en algunos grupos puede ocurrir el fenómeno de hipermetamorfosis.

Géneros pertenecientes a la familia *Staphylinidae*, como *Paederus*, se caracterizan por tener cuerpo delgado y élitros cortos, y pueden liberar sustancias tóxicas de acción vesicante como la sustancia denominada paederina. También especies de meloideos (Meloidae), como *Meloe* y *Epicauta*, pueden presentar sustancias con efectos similares, como la cantaridina. Las lesiones que se generan pueden presentar eritema local con dolor, prurito y formación de vesículas. Cuando la sustancia vesicante se deposita en los ojos pueden presentarse cuadros de conjuntivitis y queratitis. Algunos coleópteros asociados a alimentos, como *Tribolium* y *Tenebrio* (Tenebrionidae), pueden desempeñarse como huéspedes intermediarios de Hymenolepidia.

### Orden Lepidoptera

En este grupo se ubican las mariposas. Las características de los adultos, que los hacen distintivos de otros órdenes de insectos, son la presencia de una proboscis succionaria a manera de espiritrompa y la presencia de dos pares de alas membranosas recubiertas de escamas. Son holometábolos y las larvas pueden tener gran cantidad de pelos urticantes, los cuales están conectados a glándulas de veneno. Los principales accidentes ocurren por el contacto con larvas, situación que desencadena el cuadro clínico conocido como “erucismo”. Las lesiones suelen ser amplias y dolorosas, con zona eritematosa y gran cantidad de exudación y formación de vesículas. Algunos géneros importantes son *Megalopyge* (Megalopygidae), *Phobetron* (Limacodidae) y *Sibine* (Limacodidae). Igual que ocurre con Coleoptera, algunos grupos asociados con granos almacenados como *Sitotroga*, *Plodia* y *Anagasta*, han sido incriminados como huéspedes intermediarios de Hymenolepidia.

### Superclase: Myriapoda

En este grupo se incluyen diversas especies de artrópodos alargados y plurisegmentados, con hábitos variados. Dentro del grupo se encuentran los quilópodos (clase Chilopoda), que se caracterizan por tener cuerpo deprimido a la vez de poseer sólo un par de patas en cada segmento corporal. El aparato bucal, aunque es de tipo masticador, presenta un par de maxilípedos a manera de colmillo, los cuales están conectados con glándulas de veneno.

Los quilópodos son de hábitos nocturnos y se les suele encontrar debajo de piedras, troncos o entre montículos de leña. Son predadores de otros insectos y pequeños invertebrados. El contac-



to con humanos o animales puede generar picaduras defensivas con los maxilípedos. El veneno que presentan es de tipo neurotóxico. Algunos géneros importantes son *Scolopendra*, *Geophilus* y *Lithobius*.

Los diplópodos (clase Diplopoda) son parecidos a los anteriores, con excepción de que su cuerpo no está aplanado dorsoventralmente, por lo que más bien tienen forma cilíndrica. Presentan dos pares de apéndices corporales por cada segmento. En la región cefálica muestran un aparato bucal masticador con la presencia de un gnatoquilario, resultado de la fusión de varias de sus piezas bucales. Son de hábitos nocturnos, pero a diferencia del grupo anterior, éstos se alimentan de sustancias vegetales. A veces, cuando se les perturba, liberan una serie de sustancias aerosoles de acción cáustica. Los géneros más importantes son *Julus* y *Polyxenus*.

## Subfilum Crustacea

Son artrópodos que pueden ocupar ambientes acuáticos y terrestres. La mayoría son de vida libre, aunque pocas especies pueden desempeñarse como comensales o parásitos. Son altamente variables en términos de tamaño y morfología. Presentan apéndices birramios que por lo general muestran dos pares de maxilas y casi siempre dos pares de antenas. Los grupos más importantes, desde la perspectiva de salud, son los eucopépodos (subclase Malacostraca), como los géneros *Cyclops* y *Diatomus* que suelen ser huéspedes intermediarios de *Dyphillobothrium latum*. Éstos son microscópicos con tres ocelos fusionados a manera de ojo ciclope. Poseen cinco pares de patas nadadoras. Las hembras suelen portar sus huevos en sacos que se acomodan lateralmente a su extremo posterior.

Los decápodos presentan un cefalotórax en el cual los segmentos torácicos aparecen como no divididos. Tienen cinco pares de patas ambulatorias y un número variable de apéndices posteriores como pleópodos y urópodos. El abdomen remata con un telson que sirve como timón de navegación. Algunos decápodos, como los cangrejos del género *Pseudothelphusa*, suelen desempeñarse como los segundos huéspedes intermediarios de trematodos

como *Paragonimus mexicanus*. En el Oriente, decápodos de los géneros *Geothelphusa*, *Potamon*, *Parathelphusa*, entre otros, suelen vincularse de igual forma con el ciclo de vida de *Paragonimus westermani*.

## Bibliografía

- Beaver PC, Jung R, Cupp E. Clinical Parasitology. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
- Eldridge BF, Edman JD. Medical Entomology. A textbook on public health and veterinary problems caused by arthropods. London: Klumer Academic Publishers, 2004.
- Gaunt M, Miles M. The ecotopes and evolution of triatomine bugs (Triatominae) and their associated trypanosomes. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000;95:557-565.
- Hall M, Wall R. Myiasis of humans and domestic animals. Advances in Parasitology 1995;35:257-334.
- Hardwood RF, James MT. Entomología médica y veterinaria. México: Limusa, 1987.
- Mellor PS, Boorman J, Baylis M. *Culicoides* biting midges: their role as arbovirus vectors. Annual Review of Entomology 2000;45:307-340.
- Mullen G, Durden L. Medical and veterinary entomology. Oxford, UK: Academic Press, 2002.
- Raoult D, La Scola B, Enea M, Fournier PE, Roux V, Fenollar F, Galvao MAM, de Lamballerie X. A flea-associated rickettsia pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 2001;7:73-81.
- Schlein Y. Leishmania and sandflies: Interactions in the life cycle and transmission. Parasitol Today 1993;9:255-243.
- Service MW. Importance in *Aedes aegypti* control. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992;23:681-689.
- Service MW. Medical Entomology for Students. 3rd ed. United Kingdom: Cambridge University Press, 1996.
- Service MW. The encyclopedia of Arthropod-transmitted infections. UK: CABI Publishing, 2001.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Qué determina el éxito en el papel vectorial de las especies de artrópodos que se desempeñan como vectores de patógenos?
2. ¿Cómo interactúan las variables epidemiológicas para que una enfermedad de transmisión vectorial pueda ocurrir en determinada región?
3. ¿Cómo puede afectar el cambio climático a las enfermedades producidas o transmitidas por artrópodos?



## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Los artrópodos son animales invertebrados con simetría bilateral, exoesqueleto quitinoso y segmentación en grado variable. Pueden presentar apéndices articulados en algunos de sus segmentos.
2. En su papel como vectores mecánicos de organismos patógenos, las moscas no picadoras (Diptera: Cyclorhapha) y las cucarachas (Blattodea) figuran como los más importantes.
3. Los mosquitos figuran como los vectores biológicos de gran cantidad de enfermedades infecciosas. Entre ellas destacan virosis como el dengue, la fiebre amarilla y la encefalitis por el virus del oeste del Nilo (WNV), parasitosis como el paludismo y las filariasis linfáticas producidas por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*.
4. Es una infestación de órganos y tejidos de animales producida por larvas de mosca.
5. Ocurre por contacto directo prolongado entre un huésped infestado y uno sano.

# Respuesta inmunitaria a parásitos

Rafael Saavedra Durán

# 37

## Contenido

- Generalidades del sistema inmunitario
- Parásitos y el sistema inmunitario
- Bibliografía

### Generalidades del sistema inmunitario

El sistema inmunitario está constituido por un grupo de células y tejidos cuya función principal es la de proteger al organismo contra la invasión de agentes extraños. Entre las células del sistema inmunitario se pueden mencionar los linfocitos T y B, macrófagos, eosinófilos y células dendríticas. Los órganos del sistema inmunitario son bazo, médula ósea, placas de Peyer y ganglios linfáticos, entre otros.

Cuando un agente extraño, ya sea un virus, bacteria o parásito, invade el organismo, el sistema inmunitario lo identifica y reacciona contra él con el único propósito de eliminarlo. El agente extraño que el sistema inmune reconoce se denomina antígeno. Un parásito, bacteria o virus está compuesto, a su vez, por una gran variedad de moléculas, cada una de las cuales se comporta como antígeno e induce una respuesta inmunitaria específica contra cada una de ellas.

Hay dos clases de linfocitos: los B, que secretan los anticuerpos y son los encargados de la inmunidad humoral, y los T, encargados de la inmunidad celular. Las dos clases de linfocitos expresan un receptor específico de un antígeno. El receptor de los linfocitos B es una inmunoglobulina o anticuerpo con la característica de ser secretada y reconocer a su antígeno en forma nativa. El linfocito T, por su lado, expresa un receptor específico denominado TCR, que tiene la característica de estar fijo a la membrana.

Cada linfocito es específico de determinado antígeno, pues está destinado a identificarlo o a reconocer a un grupo de antígenos estructuralmente relacionados mucho antes que tenga contacto con ellos. Este compromiso existe desde antes que el sistema inmunitario tuviera contacto con el antígeno, y se debe a la presencia del receptor del linfocito, que es específico del antígeno.

Cuando un linfocito B reconoce a su antígeno, el linfocito se activa y se diferencia en célula plasmática, secretora de anticuerpos circulantes específicos del antígeno, cuya función es la de neutralizar o eliminar al antígeno del organismo. Estos anticuerpos circulantes pueden ser detectados en sangre, y sirven por lo regular como indicadores de la infección en caso de que el antígeno provenga de un agente patógeno.

Pero contrario a lo que sucede cuando una inmunoglobulina reconoce a un antígeno, el TCR no reconoce a su antígeno de forma nativa, sino sólo a un péptido derivado del mismo, y uni-

do a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de otra célula especializada, denominada célula presentadora del antígeno (CPA). Para que el linfocito T lo reconozca, el antígeno debe ser capturado por una CPA, cuya función principal es la de degradar al antígeno o procesarlo; luego, los péptidos resultantes se unen a moléculas del MHC para ser expuestos, por último, en la membrana celular. De esta manera, este complejo MHC/péptido es reconocido por el linfocito T.

Luego de que el linfocito T reconoce al antígeno se induce la activación del mismo linfocito T y culmina con la proliferación y diferenciación hacia células T efectoras, ya sea T cooperadoras ( $T_H$ ) o T citotóxicas ( $T_C$ ). Esta actividad efectora es causa de la eliminación del antígeno. Los linfocitos T activados también secretan una gran variedad de mediadores solubles llamados citocinas, las cuales tienen gran variedad de efectos. Entre algunas de las citocinas secretadas por los linfocitos T están la interleucina 2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), etcétera.

Los linfocitos T expresan en su superficie, además del TCR, otras moléculas características. Dos de estas moléculas son las denominadas CD4 y CD8. En la periferia hay dos tipos de linfocitos T:  $CD4^+CD8^-$  y  $CD4^-CD8^+$ . Los linfocitos T  $CD4^+CD8^-$  por lo regular presentan función citotóxica ( $T_C$ ), en tanto que la función de los linfocitos T  $CD4^+CD8^-$  es cooperadora ( $T_H$ ). A su vez, estos últimos se subdividen en dos tipos, según las citocinas secretadas: linfocitos  $T_{H1}$ , que secretan IL-2 e IFN- $\gamma$ , y linfocitos  $T_{H2}$ , que secretan IL-3, IL-4 e IL-5.

### Parásitos y el sistema inmunitario

Los parásitos son organismos complejos capaces de infectar al hombre. Igual que todos los agentes infecciosos, los parásitos inducen una respuesta inmunitaria en el huésped que invaden. Aunque el objetivo final de la respuesta inmunitaria sea la de eliminar al patógeno, muchas veces la inmunidad no puede hacerlo, y entonces se origina una infección crónica.

La presencia de parásitos dentro del organismo induce una respuesta inmunitaria específica contra dicho organismo, ya sea de tipo humoral (presencia de anticuerpos) o de tipo celular (linfocitos T específicos). La presencia de anticuerpos específicos del

parásito en la sangre es la manera más sencilla y la más utilizada para determinar si una persona se encuentra infectada. En la actualidad se usan diversas técnicas inmunológicas para detectar anticuerpos en suero, como ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), inmunofluorescencia y hemaglutinación.

Los parásitos poseen estructura antigénica muy compleja, es decir, expresan muchas proteínas diferentes. El análisis antigénico mediante electroforesis revela con facilidad dicha estructura, y se pueden descubrir incluso cientos de proteínas diferentes en un mismo parásito. Cada una de estas proteínas, a su vez, se comporta como antígeno, y por lo tanto cada una de ellas puede inducir anticuerpos. El espectro de los anticuerpos generados contra las diferentes proteínas de un parásito se demuestra mediante la técnica denominada Western blot o Immunoblot.

Los anticuerpos generados por algunos de ellos son capaces de unirse a su antígeno en la superficie del parásito, lo que lleva a la opsonización, es decir, a la unión del complejo parásito-anticuerpo a macrófagos, los cuales los fagocitan y los destruyen. Este mecanismo desempeña un papel muy importante para eliminar parásitos en la circulación, como *Trypanosoma* y *Plasmodium*.

Además de poseer una estructura antigénica muy compleja, muchos parásitos presentan ciclos biológicos también complejos. Los ciclos de vida de algunos incluyen la participación de dos huéspedes (*Leishmania* sp, *Trypanosoma* sp, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* sp, *Taenia* sp, etc.), la invasión de varios tipos celulares en el mismo huésped (*Plasmodium* sp.), y la transformación en diferentes estadios en el mismo huésped (*Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Taenia*, *Plasmodium*) o en los diferentes huéspedes. Cada estadio del mismo parásito puede expresar proteínas características de ese estadio, por lo que la estructura antigénica de un mismo parásito puede ser todavía más compleja.

La respuesta inmunitaria que inducen los parásitos es muy variada y a veces característica para un grupo de parásitos. Por ejemplo, en infecciones por protozoarios, como *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* sp., *Trypanosoma cruzi* y diversas especies de *Plasmodium*, la respuesta inmunitaria de tipo celular mediada por células  $T_{H1}$ , en conjunto con linfocitos T con actividad citotóxica  $CD8^+$ , es indispensable en la protección.

Las infecciones por protozoarios se relacionan en general con respuestas inmunitarias de tipo  $T_{H1}$ , junto con una respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH) y la activación de macrófagos.

Los macrófagos son células con actividad microbicida innata. Algunos parásitos son resistentes a ciertos mecanismos innatos, como *Toxoplasma*, *Trypanosoma* y *Leishmania*. Sin embargo, algunas citocinas son capaces de aumentar esta actividad microbicida en los macrófagos, como el  $IFN-\gamma$ ; entonces se les llama “macrófagos activados”. Estos macrófagos producen niveles más altos de radicales de oxígeno (peróxido de hidrógeno y ion superóxido), así como intermediarios reactivos de nitrógeno, entre los que está el óxido nítrico (NO), producto de la degradación del aminoácido l-arginina. Tanto los radicales de oxígeno como el NO son tóxicos y capaces de activar la destrucción de parásitos intracelulares, como *Leishmania*, *T. gondii*, *T. cruzi* y parásitos extracelulares como *S. mansoni*.

Otros parásitos inducen un tipo de respuesta inmunitaria diferente. Los helmintos, por ejemplo, tienen la característica de inducir niveles elevados de anticuerpos de isotipo IgE, así como eosinofilia (aumento en el número de eosinófilos sanguíneos) y mastocitosis (incremento en el número de células cebadas). Estas respuestas dependen en gran parte de las citocinas producidas por el subtipo de linfocitos  $T_{H2}$ , como la IL-5. Las respuestas IgE inducidas por helmintos son, en general, resultado de activación policlonal de células B, y sólo una pequeña fracción de la IgE total reconoce a antígenos del parásito. Se sabe que esta eosinofilia es mediada principalmente por la IL-5.

El tipo de respuesta  $T_{H2}$  se relaciona con infecciones por helmintos, como *Toxocara*, *W. bancrofti*, *O. volvulus* y *S. mansoni*, aunque en la actualidad está demostrado que en infecciones por *S. mansoni*, *Nippostrongylus brasiliensis* o *Heligmosomoides polygyrus* la presencia de eosinofilia y altas concentraciones de IgE, que antes se correlacionaban con la eliminación de estos parásitos, no son importantes en la protección. En el caso de la infección por *Trichinella spiralis*, por ejemplo, se observó que una respuesta tipo  $T_{H1}$  se relaciona con la expulsión del parásito, en tanto que la respuesta tipo  $T_{H2}$  tiene que ver con una expulsión menor del mismo.

Algunas enfermedades parasitarias se caracterizan por inducción de granulomas, que son reacciones celulares localizadas contra material retenido en algún tejido por largo tiempo. En el caso de la infección por *Schistosoma mansoni*, por ejemplo, el parásito deposita huevos en algunos tejidos del huésped. Estos huevos se comportan como antígenos, los cuales deben ser eliminados por el sistema inmunitario. Sin embargo, lo que ocurre es que llega una gran cantidad de células del sistema inmunitario para eliminar al antígeno, pero debido a la composición y al tamaño del huevo, entre otros factores, no puede ser eliminado, y la gran cantidad de células y el antígeno forman el granuloma, que es dañino para el huésped. La formación de estos granulomas depende en gran medida de los linfocitos T  $CD4^+$ , sobre todo de células  $T_{H1}$ . Los parásitos, por lo tanto, pueden ser eliminados por la respuesta inmunitaria. Sin embargo, algunos de ellos logran evadir la respuesta, o bien la manipulan, y permanecen en el huésped durante períodos largos, y en algunos casos originan infecciones muy graves que pueden conducir a la muerte.

## Bibliografía

- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. Inmunología. México: McGraw-Hill Interamericana, 2004.
- Roitt Ivan M, Delves Meter J. Inmunología. Fundamentos. 10a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003.
- Wyler David J. Immunology of parasites. Part II. En: Wyler David J (ed.). Modern Parasite Biology. Cellular, Immunological, and Molecular Aspects. New York: W.H. Freeman and Company; 1990:151-312.

# Diagnóstico de las parasitosis

Irene de Haro Arteaga  
Aurora Elvira Candil Ruiz

# 38

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
  - Introducción
  - Diagnóstico parasitológico
    - Exámenes coproparasitológicos (cPs)
    - Exámenes parasitológicos de cavidades
    - Tamizado
    - cPs directo en fresco
    - Examen de flotación con salmuera
    - cPs de concentración por centrifugación/flotación
    - cPs de concentración por sedimentación-centrifugación o de Ritchie
    - cPs de sedimentación simple en copas
    - Métodos cuantitativos
      - Examen cps cuantitativo por dilución*
      - Método cps cuantitativo del frotis grueso o de Kato-Miura*
      - Método cps cuantitativo del frotis grueso o Kato-Katz*
    - Métodos diversos
      - concentración de larvas por termotropismo e higrotropismo*
      - cultivo de heces en papel filtro de Harada-Mori*
      - Método de la caja de petri*
      - cultivo de heces en arena o carbón*
      - Método del raspado perianal con cinta de celofán adhesiva*
  - Métodos para diagnosticar parasitosis cavitarias y tisulares
    - Examen en fresco de secreciones de cavidades*
    - Frotis de secreción vaginal o uretral*
    - Examen en fresco de sangre periférica*
    - Frotis de sangre*
    - Gota gruesa*
    - concentración de microfilarias*
    - Método de strout para diagnosticar la enfermedad de chagas*
    - Xenodiagnóstico*
    - Triquinoscopia*
    - Digestión artificial*
    - Biopsias*
    - Método de la biopsia para identificar microfilarias en la piel*
    - Impronta*
    - cultivos*
  - Diagnóstico inmunológico
  - Biología molecular
  - Exámenes de gabinete
- Bibliografía
  - Preguntas para reflexionar
  - Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿A qué se le llama examen CPS y qué tipo de parasitosis se diagnostica con éste?
2. ¿Qué otros exámenes de laboratorio, que no sean CPS, permiten el diagnóstico de parasitosis intestinales?
3. ¿Qué técnicas CPS cuantitativas se conocen o son las más conocidas?
4. ¿Qué técnicas permiten el diagnóstico de parasitosis sanguíneas?
5. ¿Cómo se dividen las pruebas inmunológicas para diagnóstico de parasitosis?



## Introducción

El diagnóstico de las parasitosis es uno de los complementos necesarios para llevar a cabo, en forma adecuada, el tratamiento de las mismas. Algunas de las técnicas utilizadas para tal objeto son aquellas en las que se identifican los parásitos o sus fases en los productos biológicos requeridos y que se conocen como diagnóstico parasitológico. Otras técnicas son las que llevan a cabo la identificación indirecta de los parásitos; en este inciso estarían las inmunológicas. Por último están las que requieren técnicas relativamente modernas, como el QBC, sondas y la PCR, por ejemplo.

## Diagnóstico parasitológico

Los exámenes parasitológicos se pueden clasificar según diversos parámetros, y si se toma en cuenta el tipo y procedencia del producto biológico en: *a*) coproparasitológicos (CPS) mediante los que se diagnostican las parasitosis intestinales y cuyo producto biológico es la materia fecal; *b*) los de cavidades, en los que los productos biológicos son exudados, y *c*) los tisulares, en los cuales los productos biológicos pueden ser una biopsia, el raspado de una úlcera, sangre, secreciones de lesiones, etcétera.

## Exámenes coproparasitológicos (CPS)

El conjunto de técnicas para llevar a cabo estos exámenes se conoce desde el siglo pasado, pero no obstante siguen siendo de las herramientas más adecuadas para diagnosticar las parasitosis del aparato digestivo. En general, son todas aquellas técnicas en las que se utiliza la materia fecal para alcanzar su objetivo. Se pueden clasificar según los siguientes aspectos.

- *Por el momento de su realización.* Pueden ser inmediatos, como los CPS en fresco. Mediatos son aquellos en los que se utilizan muestras con una solución conservadora y los que se hacen con la muestra tal y como la entrega el paciente.
- *Por el tipo de proceso de la muestra.* Puede ser por examen directo macroscópico o microscópico. Los de concentración son aquellos en los que se aplica flotación, sedimentación y termotropismo. Otros más son los de dilución, por cultivo, por aclaramiento y por tinción.
- *Por su expresión numérica* pueden ser cualitativos y cuantitativos, y por la aplicación de colorantes se clasifican en los que utilizan una preparación húmeda y en los que la tinción es más elaborada, pues requiere usar agentes fijadores y deshidratantes de la muestra. Estas técnicas son las ideales para material museográfico y para confirmar diagnósticos dudosos.

## Exámenes parasitológicos de cavidades

Son los que requieren cierto manejo para la obtención de la muestra, como el espejo para la obtención de secreción vaginal o el masaje prostático para el uretral. Otro tipo de examen que tiene relación con parásitos del tubo digestivo es el raspado perianal, y otro más es el examen de contenido duodenal obtenido por sonda o por medio de la cápsula duodenal.

Enseguida se describen en forma somera cada uno de los exámenes utilizados, en la inteligencia de que las técnicas de cada uno

se encuentran en libros especializados para diagnóstico en parasitología. En primer lugar se describen dos técnicas empleadas para establecer diagnósticos muy específicos, y que dentro de la anterior clasificación quedan entre los inmediatos porque prácticamente no requieren mayor proceso de la muestra.

## Tamizado

Se utilizan tamices de diferentes mallas por las cuales se hace pasar el producto biológico, en este caso materia fecal. Bajo el chorro del agua se hace un lavado para liberar los parásitos. Se recomienda para la recuperación de parásitos, como *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Taenia* spp, entre otros, en general después del tratamiento, o bien para llevar a cabo el diagnóstico específico para *Taenia* spp.

## CPS directo en fresco

El examen CPS directo en fresco se hace en dos variantes. En una de ellas se utiliza la solución salina isotónica, y se recomienda para todos aquellos casos en que se desea identificar trofozoítos de protozoos, como los de *Entamoeba histolytica*, o larvas de *Strongyloides stercoralis*. No obstante, se pueden identificar también otras formas parasitarias, aunque se requiere cierta experiencia. En la otra se usa solución yodo-yodurada (lugol). Ésta es una excelente técnica para identificar cualquier forma de parásitos intestinales, siempre y cuando se haga una buena homogeneización de la materia fecal antes de tomar la muestra.

Una aplicación más del CPS directo en fresco es que se puede utilizar para informes cuantitativos, siempre y cuando se estandarice la cantidad de materia fecal necesaria para efectuar la técnica, y mediante una regla de tres simple se obtiene el número de huevos por gramo de heces que contiene la muestra. Por lo regular, la cantidad necesaria para aplicar un método como éste es de 2 a 3 mg de materia fecal para un cubreobjetos de 22 × 22 mm.

## Examen de flotación con salmuera

Esta técnica es cualitativa de concentración; se conoce como flotación de Willis. Es muy antigua, ya que se utiliza desde 1921, y además es ideal para trabajo de campo, pues la solución saturada de NaCl (sal común o de mesa) se puede hacer en cualquier recipiente. La muestra se homogeneiza en una pequeña cantidad de salmuera, enseguida se hace la suspensión de tal manera que llegue hasta el borde del frasco, se deja reposar 15 a 30 min y se recolecta el material flotante con un cubreobjetos, en donde se encontrarán las formas parasitarias. Es el método indicado para cualquier forma parasitaria, excepto para trofozoítos. La lectura se debe tomar pasado el tiempo señalado para evitar deformación de las fases de parásitos. La materia fecal se puede utilizar con soluciones conservadoras o sin ellas.

Otra técnica muy utilizada en veterinaria es la flotación simple en solución saturada de sacarosa (azúcar de mesa), la cual se realiza de manera semejante a la descrita antes. Algunos parasitólogos recomiendan una densidad de la solución de sacarosa de 1.200°Bé. Esta técnica, como la anterior, también puede provocar la deformación de las formas parasitarias, por lo que la lectura se debe hacer 15 a 20 min después de hacer el homogeneizado. También es posible utilizar muestras con diversos conservadores.

## CPS de concentración por centrifugación/flotación

Se conoce como técnica de Faust, ya que fue él quien la diseñó en 1938. Es una de las más populares; se utiliza prácticamente en todos los laboratorios del sector salud y privados. Se utiliza una solución de sulfato de cinc con densidad de 1.180°Bé; si se carece de densímetro ya hay técnicas mediante las cuales se sabe la cantidad de sal por utilizar para tener una densidad aproximada en 350 g, aunque siempre es recomendable ajustar la densidad.

La técnica en sí consiste en homogeneizar con agua de la lave una pequeña porción de materia fecal; luego se centrifuga y se lava una o dos veces, entre las cuales se decanta el líquido sobrenadante; el último botón se homogeneiza con la solución de sulfato, se vuelve a centrifugar y se toma el sobrenadante con un asa de alambre. Luego se homogeneiza con lugol, se cubre y se observa. Se pueden trabajar las muestras de inmediato o utilizar un conservador (formalina al 5 al 10%).

## CPS de concentración por sedimentación-centrifugación o de Ritchie

Se conoce en los laboratorios de diagnóstico como técnica del formol éter. Se utiliza una solución de formalina al 10%, la cual sirve para fijar las formas parasitarias y el éter para liberarlas. Se recomienda la utilización de tubos de centrifuga cónicos, lo que hace que la técnica no sea muy popular por la carencia de los mismos. No obstante, es posible utilizar los tubos de 13 × 100 mm con resultados satisfactorios. La muestra se homogeneiza con solución salina isotónica y se centrifuga, se lava y se obtiene el sedimento, al que se agrega la solución de formalina y enseguida el éter. Luego se agita y se vuelve a centrifugar. En el sedimento final se encuentran las formas parasitarias diagnósticas.

## CPS de sedimentación simple en copas

Es una técnica indicada para los casos en que se requiere diagnosticar fasciolosis, aunque se pueden encontrar otros tipos de huevos de helmintos e inclusive quistes, y aunque sean más prácticas las técnicas ya descritas. Se utiliza una solución de detergente y otra de verde de malaquita. El detergente libera los huevos de *Fasciola hepatica* y el colorante tiñe la materia fecal y artefactos, con excepción de los huevos que permanecen con su color natural. Se puede observar directamente el sedimento en una caja de Petri mediante una lupa, o bien hacer varias preparaciones y llevarlas al microscopio en el cual se utiliza el objetivo de menor aumento (4×). Recuérdese que los huevos miden 120 a 150 µm.

## Métodos cuantitativos

Enseguida se describen algunos métodos que se utilizan para relacionar la eliminación de huevos de un helminto con la masividad de la parasitosis, la cual se entiende como aquélla en la que los signos y síntomas son muy específicos de la misma. Cuando se describió el CPS directo en fresco, se trató también la variante cuantitativa. Debido a que sólo se evalúa masividad en las helmintiasis, las técnicas cuantitativas son las mejores para las mismas.

## Examen CPS cuantitativo por dilución

Esta técnica se conoce en todo el mundo como técnica de Stoll. En ella se emplea una solución de hidróxido de sodio 0.1 N (décimo normal). Originalmente se ideó y diseñó para cuantificar huevos de *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*; después se popularizó, y desde 1923, en que se publicó la técnica original, se sigue utilizando hasta la actualidad.

Este método requiere probetas y pipetas calibradas, pues se debe hacer una suspensión de materia fecal-solución de hidróxido de sodio 1:15; de esta dilución se obtiene un factor por el que se multiplica el número de huevos encontrados para reportarlos como h/ml/h (huevos por mililitro de heces).

## Método CPS cuantitativo del frotis grueso o de Kato-Miura

En 1954, Kato y Miura diseñaron este método. En 1966, Komiya y Kobayashi lo valoraron, y en 1968, Martin y Beaver lo revaloraron. Desde entonces se sigue utilizando en ciertos laboratorios de diagnóstico y algunos institucionales. En cualquiera de las modificaciones y en la técnica original se utilizan cubreobjetos de celofán humedecible previamente puestos a reposar en una solución de verde de malaquita y glicerina, con la que se impregnan. La glicerina sirve para aclarar los huevos de los parásitos y el verde de malaquita para contrastarlos.

En la técnica original y la valorada se utiliza la muestra de materia fecal sin ningún procedimiento adicional, pero en la modificación propuesta por Martin y Beaver se recomienda el uso de una malla de alambre para mosquitero para pasar la muestra y obtenerla más limpia. Los cubreobjetos que se utilizan en todas ellas se tratan de la misma manera. Para hacer el informe se plantea una regla de tres simple y se utilizan huevos por gramo de heces (h/g/h). Como la cantidad de materia fecal requerida para el frotis grueso varía de 30 a 50 mg, es necesario hacer varias calibraciones en el laboratorio para estandarizar la cantidad utilizada y así obtener el factor por el que se multiplicará la lectura en lo sucesivo.

## Método CPS cuantitativo del frotis grueso o Kato-Katz

Este método tiene el mismo fundamento que el anterior, sólo que además de la malla de alambre se utiliza un cartón grueso (3 mm de grosor) con un hoyo de un diámetro de 6 mm, por donde se hace pasar la muestra previamente tamizada en la malla de alambre. De esta manera se forma un pequeño cilindro al que se coloca el cubreobjetos de celofán y los valores se dan también de la misma manera que en el método anterior, aunque aquí hay que estandarizar la cantidad de muestra que contiene el cilindro.

## Métodos diversos

Otros exámenes en los que se utiliza la materia fecal para efectuarlos se describen a continuación, aunque por el método usado en cada caso no quedan dentro de los coproparasitoscópicos propiamente dichos, pues el diagnóstico de las parasitosis se hace indirectamente con estas técnicas, como la utilización del termo e higtropismo para hacer una concentración, el cultivo en papel filtro y las diversas técnicas de tinción de frotis de heces.

### **Concentración de larvas por termotropismo e higtotropismo**

En este método se usa un aparato conocido como de Baermann, construido con un soporte universal donde se monta un embudo con una tela de alambre y una gasa. El embudo se conecta a una manguera de caucho, y ésta se cierra con una pinza de Mohr. Al embudo se le coloca agua a 40 a 45°C y la muestra se pone sobre la gasa. Las larvas, al tener termotropismo e higtotropismo positivo, se concentran en el agua, la cual se recolecta en un tubo que se centrifuga y en el sedimento se identifican las larvas.

### **Cultivo de heces en papel filtro de Harada-Mori**

Este método se utiliza desde 1955, cuando lo idearon sus autores. Consiste en colocar en tubos de 25 × 200 mm una tira de papel filtro en la que se colocó la muestra a todo lo largo de la misma mediante un aplicador de madera. Se respetan 2 cm en cada extremo del papel. Antes de colocar el papel filtro con la muestra en el tubo, se vierten en éste 3 a 5 ml de solución salina. Después se introduce el papel, y por ósmosis se mantiene húmedo. Las larvas se concentran en la solución salina. Las larvas de *N. americanus* y *A. duodenale* requieren mayor tiempo para el desarrollo de las infectivas que las de *Strongyloides stercoralis*.

### **Método de la caja de Petri**

Una variante del método anterior es colocar una tira de papel filtro sobre un portaobjetos, en tal forma que lo cubra perfectamente. Enseguida, con la ayuda de un aplicador de madera, se coloca la muestra sobre el papel y se pone el portaobjetos en forma inclinada en una caja de Petri con agua, de manera que sólo el extremo esté en contacto con el líquido; para esto se utiliza una varilla de vidrio. Este método es muy sencillo y se facilita la identificación de las larvas mediante una lupa potente, directo en el líquido de la caja de Petri.

### **Cultivo de heces en arena o carbón**

Este método es útil para obtener larvas rhabditoides y filariformes de *A. duodenale*, *N. americanus* y *S. stercoralis*. Consiste en mezclar la materia fecal con una porción aproximadamente igual de arena o carbón en polvo, y colocar todo homogeneizado con agua en una caja de Petri. Se tapa y se examina el agua de evaporación de la tapa en busca de las larvas.

Los métodos de tinción de frotis de heces son muy útiles cuando se desea corroborar el diagnóstico, específicamente para los casos de protozoos como en el caso de las amebas comensales y *E. histolytica*, pues con relativa frecuencia es necesario confirmar un diagnóstico mediante frotis teñidos. Otra utilidad de estos métodos de tinción es que las preparaciones teñidas se pueden montar con un medio especial para tener a la mano preparaciones museográficas que puedan aclarar algunas dudas. Las tinciones más utilizadas son las de hematoxilina férrica de Heidenhain y la tricrómica de Gomori.

### **Método del raspado perianal con cinta de celofán adhesiva**

Se conoce como técnica de Graham. Fue diseñada por este autor en 1941; se describió originalmente para diagnosticar enterobiosis; no obstante, es factible encontrar otros tipos de huevos como los de *A. lumbricoides* y de *Taenia* spp. Para este método se utiliza un abatelenguas en donde se coloca la cinta adhesiva con el pegamento hacia el exterior. Se expone la región anal y mediante este dispositivo se hace un raspado de toda la zona. Enseguida se coloca la cinta sobre un portaobjetos y se examina con el microscopio. Es recomendable hacer el raspado por la mañana antes del baño de aseo y de defecar.

## **Métodos para diagnosticar parasitosis cavitarias y tisulares**

En este apartado se describen, también brevemente, los métodos empleados para establecer el diagnóstico de las parasitosis de cavidades y tisulares.

### **Examen en fresco de secreciones de cavidades**

Este método es útil para la observación de protozoos como *Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax* y *T. vaginalis*. Las dos primeras se encuentran como comensales de la cavidad bucal y la última de la vaginal.

Los exámenes en fresco se hacen con una suspensión del raspado de la base de los dientes para las dos primeras especies y del exudado vaginal de la última. De la suspensión se toma una gota, se cubre y se observa al microscopio a seco fuerte. En algunos casos es necesario tomar la muestra para el diagnóstico de tricomonosis por medio de un espejo en la mujer y con masaje prostático en el varón. Para esta operación se requiere el consultorio, un hospital, o bien un laboratorio con personal calificado.

### **Frotis de secreción vaginal o uretral**

Se utiliza este método para confirmar el diagnóstico de tricomonosis. Para efectuar esta técnica se requiere exudado vaginal o uretral. Se toma una gota del producto biológico y se suspende en yodo metaloide previamente colocado en la estufa para que sublime; la gota suspendida absorbe los vapores, por lo que se fijan los trofozoítos de *T. vaginalis*. Enseguida se coloca una gota de sangre y se homogeneiza con la muestra fija y se hace un frote, el cual se tiñe con Giemsa o Wright.

### **Examen en fresco de sangre periférica**

Este método es útil para observar hemoflagelados. Se coloca una gota de sangre obtenida por punción en un dedo con lanceta desechable y estéril; se le pone un cubreobjetos y se examina con seco fuerte.



### **Frotis de sangre**

Este método es útil para identificar parásitos en sangre como hemoflagelados y *Plasmodium* spp. Se utiliza sangre periférica obtenida mediante punción en el pulpejo con lanceta desechable. Por lo regular se obtiene del dedo cordial. Una sola gota basta para hacer el frotis; se arrastra la gota extendida por capilaridad mediante un portaobjetos, y deslizándolo suavemente hasta llegar a un límite en que no queden “barbas”, se deja secar. Se fija con metanol absoluto y se tiñe con Giemsa o Wright.

### **Gota gruesa**

Este método está indicado sobre todo para el diagnóstico de paludismo, pues la clave de una gota gruesa bien hecha está en la hemólisis completa de los glóbulos rojos para que aparezcan los parásitos desnudos. Se requiere una gota de sangre obtenida por punción; la gota se desfibrina con la misma lanceta con que se hizo la punción o con el ángulo de un portaobjetos. Luego se deja secar, y enseguida se laquea la sangre con agua de la llave o con solución salina al 0.5% hasta que ya no se vea color y se deja secar. Se fija con metanol absoluto y se tiñe con Giemsa o Wright.

### **Concentración de microfilarias**

Este método fue diseñado por Knott en 1939 y es útil para la identificación de microfilarias (Mf) en sangre periférica. Se centrifuga la sangre a baja velocidad, mezclada previamente con una solución de formalina al 1:6. Se deja reposar 10 min y se centrifuga de nuevo a 1000 rpm durante dos minutos. Se decanta el sobrenadante, se agregan unas gotas de azul de metileno 1:10 000 y se hacen varias lecturas entre portaobjetos y cubreobjetos para identificar las microfilarias.

### **Método de Strout para diagnosticar la enfermedad de Chagas**

Es una técnica de concentración de hemoflagelados. Mediante punción venosa se obtienen 5 ml de sangre. Ésta se vacía en un tubo, se deja coagular a temperatura ambiente, se retrae el coágulo, se saca y el suero se centrifuga tres minutos a 500 rpm. Se elimina el sobrenadante y el sedimento se vuelve a centrifugar a 1500 rpm durante un minuto. Se decanta una vez más y el botón se examina para buscar los tripanosomas.

### **Xenodiagnóstico**

Este método es un procedimiento que etimológicamente significa diagnóstico con el extraño o extranjero. Se utiliza fundamentalmente para diagnosticar la enfermedad de Chagas. Consiste en colocar en la espalda o antebrazo del paciente al transmisor, en este caso insectos triatomídeos. Al alimentarse éstos de la sangre del paciente se llevan los tripanosomas, que se multiplicarán activamente en el aparato digestivo del insecto. De esta manera, las posibilidades de encontrar los hemoflagelados aumentan en forma importante.

El xenodiagnóstico también se puede aplicar para casos de triquinosis. Se toma una biopsia del paciente sospechoso, la cual se da a comer a una rata, quien se sacrifica después. En la necropsia se buscan las larvas en intestino y músculo.

### **Triquinoscopia**

Este método se utiliza sobre todo para regular las parasitosis en ratos. Se usan dos láminas de vidrio de 30 × 12 cm en donde se encuentran marcadas celdas de 25 × 25 mm cada una. En cada celda se coloca una pequeña porción de carne de los cerdos sacrificados y se comprimen los vidrios por medio de pinzas a uno y otro lados. Luego se observa con la lupa del microscopio. Cuando se trata de una triquinoscopia con biopsia de un paciente se utilizan dos portaobjetos, a los que se somete a compresión.

### **Digestión artificial**

Este método se utiliza para diagnóstico de triquinosis. Es excelente para liberar las larvas de músculo de rata, cerdo o de una biopsia de humano, con objeto de efectuar la identificación precisa de las larvas. Se utiliza jugo gástrico artificial, que es una solución al 0.5% de pepsina acidulada con HCl.

### **Biopsias**

Son útiles en aquellas parasitosis tisulares que representan un problema de diagnóstico, como en el caso de leishmaniosis visceral o kala-azar, en que se requiere investigar el parásito en una biopsia de bazo o en una amebosis hepática en que se necesita una biopsia de la pared de un foco necrótico ante la ausencia de amebas en el contenido del mismo.

### **Método de la biopsia para identificar microfilarias en la piel**

En 1922, Macfie y Corso idearon este método para identificar las microfilarias (Mf) de *Onchocerca volvulus*. Es una técnica sencilla. Se utilizan una hoja de bisturí y unas pinzas con las cuales se toma una pequeña porción de piel del hombro o de la zona escapular, se jala un poco y se hace un corte superficial de manera que no sangre. La biopsia así obtenida se macera con solución salina isotónica en un portaobjetos y se examina en fresco con el microscopio a seco débil y fuerte.

### **Impronta**

Impronta en italiano significa impresión. Es un método sencillo que debería denominarse mejor frotis por aposición. Consiste en utilizar una pequeña porción del tejido por investigar con la cual se hace la impresión en portaobjetos, se deja secar, se fija con metanol y se tiñe con Giemsa o Wright.

### **Cultivos**

Los métodos de cultivo se utilizan para diversas parasitosis. Existen el axénico, el monoxénico y el huevo-sangre para *E. histolytica*, el NNN para *T. cruzi* y *Leishmania* spp. También se pueden cultivar tricomonas para los casos difíciles de diagnosticar, lo cual ya se mencionó cuando se vieron las técnicas coproparasitológicas, el cultivo en carbón o en arena, y en papel de filtro para uncinarias. En síntesis, los cultivos se utilizan para todos los casos en que se requiere confirmar un diagnóstico, o bien para investigación.



## Diagnóstico inmunológico

Las técnicas inmunológicas se pueden clasificar en dos grupos: las intradermorreacciones y las serológicas. Algunas de las primeras ya no se utilizan, como la de Casoni para hidatidosis o la de Bachman para triquinosis, en tanto que la de Montenegro para leishmaniosis cutánea aún es tradicional.

Los métodos serológicos también son variados, y muchos de ellos son tradicionales y utilizados en muchos laboratorios. Tal es el caso de la reacción de fijación del complemento, que aunque laboriosa, rinde excelentes resultados para el diagnóstico de diversas parasitosis. Otros métodos, como la inmunodifusión o la contraelectroforesis, fueron desbancados por el inmunoensayo enzimático o ELISA, el cual se utiliza prácticamente en todas aquellas parasitosis en las que es factible obtener los antígenos para llevarlo a cabo. La detección de antígenos por medio de anticuerpos policlonales y monoclonales también está en uso, por ejemplo, en giardosis, fasciolosis y teniosis.

Uno de los centros de referencia a los cuales se puede recurrir ante cualquier enfermedad parasitaria para la cual no se tengan los recursos para establecer el diagnóstico son los CDC (Centers for Disease Control) de Atlanta, Georgia, en Estados Unidos. Este centro da servicio a todo el mundo y tiene montadas todas las técnicas conocidas para diagnóstico serológico de todas las enfermedades.

## Biología molecular

La biología molecular revolucionó y amplió los conocimientos relacionados con las enfermedades parasitarias y sus agentes etiológicos. Una de las técnicas más conocidas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que si tuviera las facilidades que se tienen en un coproparasitoscópico revolucionaría en gran medida el diagnóstico de las parasitosis. La PCR se utiliza en amebosis, giardosis, ciclosporiasis, leishmaniosis, tripanosomiosis, fasciolosis, oncocercosis, strongiloidosis, hidatidosis, cisticercosis, microsporidiosis, paludismo, toxoplasmosis, entre otras que aún están en investigación.

## Exámenes de gabinete

Los exámenes de gabinete pueden ser auxiliares valiosos en algunas enfermedades incapacitantes, como la cisticercosis. Es incuestionable la utilidad de la tomografía axial computadorizada para estos casos. Los exámenes con yodo radiactivo para identificar, por medio de un hepatogramma, los focos necróticos de una amebosis hepática son indispensables, así como para una hidatidosis. Una serie esofagogastroduodenal es útil para identificar una suboclusión u oclusión por áscaris. Una rectosigmoidoscopia servirá no sólo para diagnosticar una amebosis y tricocefalosis, sino para tomar una biopsia de recto para estudiarlo. En fin, que este tipo de exámenes no están descartados de ninguna manera en el tratamiento del enfermo que sufre parasitosis.

Para quienes deseen abundar más en las técnicas tratadas en forma resumida se recomienda la siguiente bibliografía en la que se encuentran detallados todos los métodos que se pueden emplear para el diagnóstico de las parasitosis.

## Bibliografía

- De-Haro-Arteaga I, Salazar-Schettino PM, Cabrera-Bravo M. Diagnóstico morfológico de las parasitosis. 2a ed, México: Méndez Ed, 2002 (Reimpresión).
- Escobar-Gutiérrez A. Anticuerpos monoclonales, biología molecular y bioseguridad. Manual de técnicas de laboratorio, Vol. III. México: INDRE SSA, 1995.
- Golvan YJ, Drouet E. Exámenes de laboratorio. Técnicas en parasitología y micología. Barcelona: Ed. Jims, 1977; 407.
- Melvin DM, Brooke MM. Laboratory procedures for the diagnosis of intestinal parasites. USA: HHS Publication No. (CDC) 80-8282. 1980:199. (Reimpresión.)
- Shore-García L, Ash LR. Diagnóstico parasitológico. Manual de laboratorio clínico. 2a ed, México: Ed. Médica Panamericana, 1983: 157.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Las técnicas moleculares podrán sustituir con el tiempo a las pruebas directas como son los CPS?
2. ¿En qué momento se recomienda emplear una prueba serológica y una molecular para el diagnóstico de alguna parasitosis?
3. ¿Qué factores influyen en las técnicas indirectas para ocasionar problemas de especificidad y sensibilidad, desde el punto de vista de complejidad estructural del parásito?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. A aquellos en los que se estudia la materia fecal con la finalidad de observar parásitos que afectan el tracto digestivo.
2. Técnica de Gram, tamizado de heces, cultivo de Hara-Mori, técnica de Baerman.
3. Técnica de Kato-Miura, Kato-Katz. Stoll, Ferreira.
4. Frotis de sangre, gota gruesa, Strout.
5. Xenodiagnóstico para enfermedad de Chagas, intra-dermorreacciones y serológicas.

# Tinciones y cultivos para el estudio de los parásitos

Mario Noé Martínez-Gordillo  
Martha Ponce-Macotella

# 39

## Contenido

- Preguntas de evaluación inicial
- Un nuevo mundo por descubrir
- Estrategias para analizar la estructura de protozoarios
  - Fijadores
    - Formaldehído*
    - Solución de Schaudinn*
    - Alcohol polivinílico (pvA)*
    - Merthiolate-yodo-formaldehído (MiF)*
    - Fenol-alcohol-formaldehído (pAF)*
    - Alcohol, formaldehído, ácido acético (AFA)*
    - Glicerina-gelatina (glicerogel)*
  - Tinciones
    - preparaciones efímeras*
    - preparaciones permanentes*
- Cultivo de parásitos
  - Tripanosomátidos
    - Medio de las tres tinas (M3)*
    - Medio Iit*
  - Amebas
    - Entamoeba histolytica/entamoeba dispar y otras especies del género*
    - Amebas de vida libre*
  - *Giardia intestinalis (sin., G. lamblia, G. duodenalis)*
    - Medio tyi-s-33 (trypticase, extracto de levaduras, hierro y suero)*
  - Protozoarios intracelulares
  - Cultivos de *Cryptosporidium parvum*
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Por qué es necesario usar colorantes para teñir a los protozoarios parásitos?
2. ¿Cuál es la diferencia entre las tinciones efímeras y las tinciones permanentes? ¿En qué circunstancias se recomienda cada una de ellas?
3. ¿De qué color se observa el núcleo de los trofozoítos de *Plasmodium* teñidos con el colorante de Giemsa?
4. ¿Por qué es necesario fijar las estructuras parasitarias?
5. ¿Cuál es la solución fijadora que se utiliza con mayor frecuencia para las preparaciones permanentes del frotis de heces?
6. ¿Por qué y para qué se cultivan los parásitos?
7. ¿Son los cultivos un medio ideal para diagnosticar enfermedades? ¿Por qué?

## Un nuevo mundo por descubrir

En el siglo XVI se abrieron las puertas del micromundo: Antoni van Leeuwenhoek construyó uno de los primeros microscopios, y

con sus observaciones se erigió como el padre de la microscopía y la microbiología. Entre muchas otras cosas observó que los gorgojos no se generaban de los granos, sino de pequeños huevos que se encontraban entre los granos de cereal. Sin embargo, imperaba

la doctrina idealista de la generación espontánea, no había teoría celular, nada se sabía de la relación causal entre microorganismos y enfermedad. Faltaba tiempo para que Pasteur diera el golpe definitivo al idealismo, y con Samelweiss, entre otros, establecieron el nuevo paradigma científico para que fuera necesario hurgar en el mundo de los microbios. Los problemas que debieron resolverse fueron muchos, entre otros: *i*) aislar a los microbios, hacerlos crecer en cantidades suficientes y en forma pura; *ii*) fabricar lentes con buena resolución; *iii*) incrementar el contraste, y *iv*) reducir la incertidumbre.

En la actualidad existen medios de cultivo para aislar y crecer cepas puras de microorganismos. El avance de la física permitió construir microscopios cuya única limitante era la longitud de onda de la luz. Como se sabe, el protoplasma de los seres vivos es translúcido al microscopio; y para estudiarlo es necesario aumentar el contraste de los microorganismos y de sus estructuras internas. El problema se resolvió usando diversos productos para fijar estructuras celulares, se estudiaron las propiedades de diferentes compuestos, se unieron los caminos de la química y la microbiología, y surgió el universo de los colorantes.

Pero el problema no se resolvió por completo porque los histólogos y microbiólogos se preguntaron: ¿lo que se ve al microscopio es una estructura intracelular o es un artefacto introducido por las técnicas de fijación y coloración? La incertidumbre se redujo porque ahora es posible observar a los organismos vivos y contrastados sin necesidad de fijarlos o colorearlos. Las técnicas de iluminación de contraste de fases, campo oscuro, contraste diferencial de interferencia, luz polarizada, y Jamin Lebedeff demostraron que las estructuras fijadas y coloreadas eran similares a las observadas en organismos vivos.

## Estrategias para analizar

### La estructura de protozoarios

La estructura compleja y delicada de los protozoarios obligó a utilizar métodos más complicados que los aplicados en bacteriología, por lo que se recurrió a estrategias que eran comunes en histología: la fijación y la tinción. En muchas ocasiones, para discriminar a un microorganismo es necesario observar características citológicas que sólo son evidentes después de coloraciones específicas. Un ejemplo muy conocido es el frotis de sangre periférica, en donde para hacer el diagnóstico de paludismo o de trypanosomosis americana es indispensable resaltar las estructuras intraeritrocíticas de *Plasmodium* o los tripomastigotes sanguíneos que se encuentran entre los eritrocitos.

## Fijadores

El método de fijación utilizado depende del tipo de estructura parasitaria. Un excelente fijador es aquel que penetra rápidamente la estructura parasitaria, detiene su metabolismo y le provoca pocos o nulos cambios morfológicos. Las soluciones fijadoras más usadas son formaldehído, Schaudinn, alcohol polivinílico (PVA), merthiolate-yodo-formaldehído (MIF), fenol-alcohol-formaldehído (PAF), Bouin y alcohol-formaldehído-ácido acético (AFA). Éstas deben almacenarse en frascos de vidrio, esmerilados y de preferencia de color ámbar, ya que los frascos de plástico, de metal o corcho se deterioran y por último permitirán la entrada de oxígeno o luz, que reaccionarán con los fijadores cambiando sus

propiedades, lo que provocará la preservación defectuosa de estructuras parasitarias por fijar. Coleccionar especímenes preservados es una estrategia adecuada para todos los laboratorios de diagnóstico o enseñanza, porque son parte de la historia, son controles a los que se puede recurrir. Algunas instituciones atesoran especímenes raros y difíciles de obtener.

### Formaldehído

Para preservar esporas de microsporidios, quistes y ooquistes de protozoarios se utiliza el formaldehído al 5.0%, y para huevos y larvas de helmintos al 10%. Si la muestra de heces contiene quistes y huevos se recomienda usar el fijador formol al 10%.

Formaldehído 0.5%	5.0 ml
Solución salina (NaCl 0.85%)	95.0 ml

El formaldehído se diluye con la solución salina.

Para mantener la morfología de los parásitos en condiciones óptimas se recomienda el fijador amortiguado. A 100 ml del fijador se le adiciona 0.08 g de una mezcla de sales y se homogeneiza (sales: se mezclan 6.10 g de fosfato de sodio dibásico y 1.5 g de fosfato de sodio monobásico y se almacena en un frasco herméticamente cerrado). Cuando se utiliza el fijador a temperatura ambiente, los huevos de helmintos de pared gruesa pueden seguir su desarrollo; para asegurar que los huevos no sigan su desarrollo se recomienda calentar el fijador a 60°C.

### Solución de Schaudinn

Este fijador facilita la preservación de quistes, trofozoítos, huevos y larvas.

#### Solución concentrada

Cloruro de mercurio	11.40 g
Agua destilada	200.0 ml
Etolanol 95%	100.0 ml

#### Solución de trabajo

Solución concentrada	47.0 ml
Ácido acético glacial	3.0 ml

Se mezcla el cloruro de mercurio (HgCl<sub>2</sub>) y el agua destilada con agitación constante; después se añade el etanol, se homogeneiza y se almacena en frascos ámbar a temperatura ambiente. Esta solución concentrada es estable durante varios meses.

La solución de trabajo se prepara en el momento en que se va a preservar la muestra con las estructuras parasitarias. La muestra con los especímenes parasitarios se homogeneiza con la solución de trabajo pero se mantiene una relación 1:3 (muestra:fijador).

### Alcohol polivinílico (PVA)

El PVA se utiliza para fijar quistes y trofozoítos.

#### Solución concentrada

Ácido acético glacial	5.00 ml
Glicerina	1.50 ml
Solución de Schaudinn	93.50 ml

#### Solución de trabajo

Solución concentrada	100.0 ml
Alcohol polivinílico	5.00 g

Se mezclan la solución de Schaudinn, el ácido acético y la glicerina. La solución se almacena en frascos ámbar a temperatura ambiente.

Para preparar la solución de trabajo se mezcla la solución concentrada con el alcohol polivinílico (para que se disuelva por completo se calienta a 75°C). La suspensión se conserva en buen estado por varios meses. Para fijar las estructuras parasitarias, la muestra de heces se mezcla con el fijador manteniendo una relación de 1:3.

### **Merthiolate-yodo-formaldehído (MIF)**

El MIF es fácil de hacer. Fija y tiñe en forma simultánea. Es un buen fijador de quistes, trofozoítos, huevos y larvas.

#### *Solución concentrada*

Tintura de merthiolate	200.0 ml
Formaldehído USP	25.0 ml
Glicerina	5.0 ml
Agua destilada	250.0 ml

#### *Solución de yodo (Iugol)*

Yoduro de potasio	10.0 g
Yodo cristaloido	5.0 g
Agua destilada	100.0 ml

#### *Solución de trabajo*

Solución concentrada	2.35 ml
Solución de yodo	0.15 ml

*Solución concentrada.* El merthiolate (No. 99 Lilly 1:1000) se homogeneiza con el formaldehído, glicerina y agua. La solución se almacena en un frasco ámbar y puede durar hasta un año.

La solución de yodo tiene un tiempo de vida corto (menos de una semana), por tal razón se debe preparar sólo la necesaria y almacenarla en frascos color ámbar.

La solución de trabajo se prepara en el momento en que se va a preservar la muestra. En un recipiente se mezcla la muestra de materia fecal con la solución de trabajo, pero conservando una relación de 1:3-5 (muestra:MIF).

### **Fenol-alcohol-formaldehído (PAF)**

El PAF preserva quistes y trofozoítos de protozoarios; también se utiliza para huevos y larvas de helmintos.

Fenol (cristales)	20.0 g
Solución salina	825.0 ml
Etanol 95%	125.0 ml
Formaldehído	50.0 ml

Se disuelve el fenol en la solución salina; se adiciona el etanol, el formaldehído y se mezclan. Se almacena en frascos ámbar. Para fijar las estructuras parasitarias, la muestra de heces se homogeneiza con el fijador manteniendo una relación de 1:5.

### **Alcohol, formaldehído, ácido acético (AFA)**

El AFA se utiliza para preservar metazoarios (trematodos y cestodos).

Etanol (95%)	30.0 ml
Formaldehído	10.0 ml
Agua destilada	50.0 ml
Ácido acético glacial	10.0 ml

La mezcla de etanol, formaldehído y agua destilada dura varios meses. Cuando se agrega el ácido acético dura un mes.

### **Procedimiento para fijar trematodos**

Para no dañar la morfología de los metazoarios, éstos se manipularán extremando el cuidado, y antes de fijarlos hay que someterlos a una fase de relajación.

- Para relajarlos, los trematodos se colocan en agua destilada durante 5 a 10 min (no dejar más de 20 min debido a que las estructuras internas se destruyen por lisis osmótica). La incubación de los trematodos adultos en agua también favorece la salida de huevos, lo cual es benéfico debido a que se observarán mejor las estructuras internas.
- El espécimen se coloca entre dos portaobjetos en posición dorsoventral y se presiona con cuidado sin macerarlo.
- Por un extremo de los portaobjetos se seca el exceso de agua con una gasa; por el otro extremo se añade el fijador (AFA) y se deja reposar 10 minutos.
- Los trematodos se separan de los portaobjetos y se colocan en el fijador (AFA) durante 48 horas.
- Se transfieren a un recipiente con etanol al 70%; en estas condiciones, los trematodos se pueden almacenar en forma permanente o quedan listos para la tinción.

### **Procedimiento para fijar cestodos**

Los cestodos, igual que los trematodos, primero se relajan.

- Se colocan en agua destilada o solución salina isotónica a 37°C durante 5 a 30 min (más tiempo ocasionará lisis osmótica de varios órganos internos). Otra opción es utilizar etanol al 5.0% a temperatura ambiente.
- Si el parásito es de tamaño medio, se coloca entre dos portaobjetos en posición dorsoventral y se presionan con cuidado sin macerarlo.
- Por un extremo de los portaobjetos se seca el exceso de agua con una gasa, y por el otro se añade el fijador (AFA); se deja reposar 30 minutos.
- El ejemplar se retira y se coloca en un recipiente con el fijador (AFA) durante 24 horas.
- Los cestodos se transfieren a un recipiente con etanol al 70%.

### **Procedimiento para fijar nematodos**

Para hacer una buena observación de las estructuras internas de los nematodos, éstos no necesitan tinciones. Basta con un procedimiento adecuado para aclararlos y fijarlos.

- Debido a que el fijador puede contraer la estructura de los nematodos vivos, éstos se colocan durante 30 segundos en ácido acético glacial frío y después en etanol al 70%.
- Los nematodos pueden almacenarse de manera permanente en etanol al 70% con 5% de glicerol (que suaviza y aclara). Si se desean preparaciones fijas, entonces se usa el glicerol.



### Glicerina-gelatina (glicerogel)

El glicerogel sirve para preparaciones permanentes de nematodos.

Gelatina	8.0 g
Agua destilada	52.0 ml
Glicerina	50.0 ml
Fenol (cristales)	0.1 g

La gelatina se deja en el agua durante 1 a 2 h, después se adiciona la glicerina y el fenol. El recipiente se calienta con los reactivos (no rebasar 75°C), se mezclan y se deja enfriar, posteriormente se almacena en frascos ámbar hasta su uso.

**nematodos** en etanol al 70% se colocan en un recipiente sin tapadera para que el etanol se evapore lentamente y se evite la deshidratación.

En el **portaobjetos** caliente se ponen unas gotas de glicerogel (previamente licuado en un baño de agua caliente). Evitar que se formen burbujas.

La **estructura parasitaria** se coloca sobre el portaobjetos, dentro del glicerogel; evitar que se formen burbujas. El espécimen se cubrirá con un cubreobjetos y se deja que el gel se seque a temperatura ambiente. Al día siguiente se sellan los extremos del cubreobjetos con esmalte para uñas.

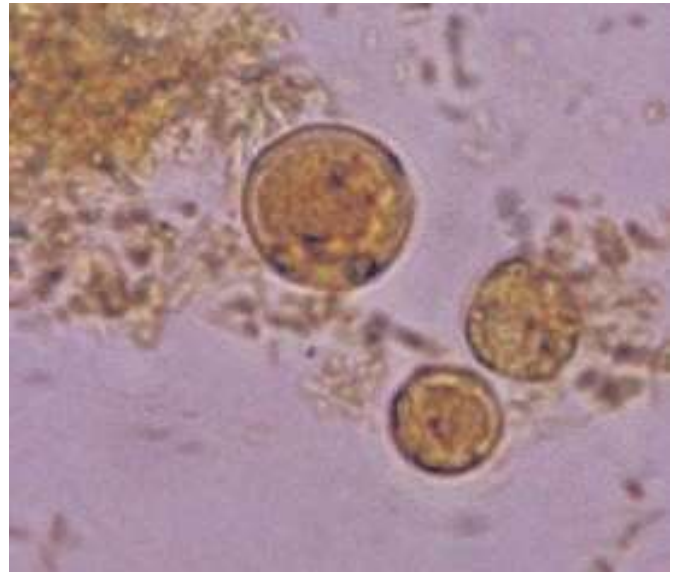


Fig. 39-1. Preparación efímera que muestra trofozoitos de *Blastocystis hominis* teñidos con lugol. Nótese la diversidad de tamaños y la prominente vacuola central rodeada por el citoplasma (40×).

## Tinciones

La tinción de estructuras parasitarias puede ser efímera o permanente. La elección de la técnica está en función del objetivo que se persiga y de la estructura parasitaria por procesar.

### Preparaciones efímeras

Las preparaciones efímeras son fáciles, rápidas y útiles para observar, discriminar y diagnosticar estructuras parasitarias después de realizar los métodos coproparasitológicos (CPS): directo en fresco, de concentración/flotación (Faust, Ferreira) o concentración sedimentación (Ritchie). La solución de lugol es de uso generalizado.

### Lugol

#### Solución concentrada

Yoduro de potasio	10.0 g
Cristales de yodo	5.0 g
Agua destilada	100.0 ml

#### Solución de trabajo

Solución concentrada	5.0 ml
Agua destilada	15.0 ml

La solución concentrada debe almacenarse en la oscuridad y en frascos ámbar; quizá queden cristales de yodo sin disolver, pero mientras éstos sean visibles la solución concentrada de lugol está en buen estado para su uso.

Cuando se prepara la solución de trabajo se debe mantener la relación 1:3 de solución concentrada y agua, debe almacenarse en frascos ámbar y evitar exceso de luz porque el yodo reacciona con la luz y pierde su color.

El **procedimiento** consiste en colocar la muestra sobre un portaobjetos, emulsionarla con una gota de lugol, cubrirla con un cubreobjetos y observarla al microscopio con los objetivos de

10×, 20× y 40×. En la figura 39-1 se muestran trofozoitos de *Blastocystis hominis* teñidos con lugol.

### Preparaciones permanentes

Para observaciones exhaustivas es preferible hacer preparaciones permanentes con coloraciones que permitan mayor contraste, como Giemsa, hematoxilina férrica, negro de clorazol, tricrómica de Gomori-Wheatley y Ziehl-Neelsen.

### Giemsa

La tinción de Giemsa se utiliza para contrastar protozoarios hemáticos o intestinales.

#### Solución concentrada

Giemsa II-eosina	0.4 g
Giemsa II	0.2 g
Giemsa B-eosina	0.2 g
Glicerina	50.0 ml
Metanol	50.0 ml

La glicerina se coloca en un baño de agua a 50°C, se agrega el polvo de Giemsa y se mezcla periódicamente durante 30 minutos. La solución se deja enfriar y se añade metanol. Se filtra y almacena hasta su uso.

### Amortiguador de fosfatos

Fosfato de sodio monobásico (0.2M)	3.12 g
Agua destilada	100.0 ml
Fosfato de sodio dibásico (0.2M)	2.83 g
Agua destilada	100.0 ml

## Amortiguador pH 7.2

Solución 1	14.0 ml
Solución 2	36.0 ml
Agua destilada (aforar)	100.0 ml

### Solución de trabajo

Solución concentrada	1.0 ml
Amortiguador	10.0 ml

La solución de trabajo se prepara en el momento en el que se realice la tinción.

## Procedimiento

- Hacer un frotis en un portaobjetos y fijar con metanol durante 5 min.
- Colocar las laminillas en la solución de trabajo durante 20 a 30 min.
- Lavar cuidadosamente con agua destilada.
- Ecurrir y secar a temperatura ambiente.
- Observar al microscopio con aceite de inmersión.

Con esta tinción los núcleos de los parásitos se tiñen de rojo brillante y el citoplasma de color azul. Útil para teñir a: *Babesia*, tripomastigotes sanguíneos de *Trypanosoma*, microfilarias de *Onchocerca*, *Trichomonas*, *Giardia*, *Pneumocystis*, etcétera. En la figura 39-2 se observan parásitos intraeritrocíticos de *Plasmodium*.

## Hematoxilina férrica modificada

La hematoxilina férrica es una de las técnicas de tinción más aceptada, aunque el procedimiento es largo. Para obtener buenas tinciones se recomienda usar el fijador de Schaudinn.

### Solución concentrada A

Hematoxilina	10.0 g
Etanol absoluto	1000.0 ml



**Fig. 39-2.** Preparación permanente que muestra los detalles que pueden observarse en un frotis sanguíneo teñido con la coloración de Giemsa. Nótese el color de los eritrocitos, del linfocito polimorfonuclear y de los trofozoítos maduros de *plasmodium vivax* dentro de sendos eritrocitos humanos (100×).

### Solución concentrada B

Sulfato ferroso de amonio	10.0 g
Sulfato férrico de amonio	10.0 g
Ácido clorhídrico	10.0 ml
Agua destilada	1000.0 ml

Las soluciones se almacenan a temperatura ambiente y su vida media es de seis meses.

### Solución de trabajo

Solución concentrada A	15.0 ml
Solución concentrada B	15.0 ml

La solución de trabajo tiene vida media de siete días.

## Procedimiento

- Hacer un frotis en un portaobjetos y emulsionarlo con solución salina isotónica; es necesario que la capa quede delgada. Antes de que las heces se sequen, se fija con Schaudinn durante 60 min (se pueden dejar toda la noche en el fijador).
- Eliminar los cristales del cloruro de mercurio, las preparaciones se colocan en una solución de etanol al 70%-yodo durante 5 min. (La solución de alcohol-yodo se prepara añadiendo unas gotas de yodo al 3% al etanol al 70%). Posteriormente, en etanol al 95% y en etanol al 70% (en ambos pasos durante 5 min). Se lavan con agua durante 10 minutos.
- Los portaobjetos se colocan en la solución de trabajo durante 5 min.
- Sección con agua durante 10 min.
- Se deshidratan en etanol al 70%, 95% y en etanol absoluto (cada paso será de 5 min).
- Las laminillas se transfieren a xileno durante 10 min.
- Las laminillas se cubren con bálsamo de Canadá, se coloca un cubreobjetos del número 1 y se dejan secar.

*Nota.* En todos los pasos hay que evitar que las laminillas se sequen. El bálsamo de Canadá debe aplicarse cuando el portaobjetos todavía está húmedo de xileno. En el paso de etanol absoluto a xileno se pueden formar precipitados calizos; para evitarlos, se recomienda utilizar etanol absoluto y xileno nuevos. Si hay precipitado se deben repetir estos pasos.

## Negro de clorazol

Esta técnica fija y tiñe las estructuras parasitarias, por lo que se recomienda utilizarla con muestras de materia fecal sin fijador.

### Solución A

Etanol (90%)	170.0 ml
Metanol (100%)	160.0 ml
Ácido acético glacial	20.0 ml
Fenol líquido	20.0 ml
Ácido fosfotúngstico (1%)	12.0 ml
Agua destilada	618.0 ml

### Solución B

Negro de clorazol	5.0 g
Solución A	1000.0 ml

El colorante (negro de clorazol) se tritura con algunos mililitros de la solución A y se sigue triturando hasta obtener una pasta sin grumos; se añade más solución A, se muele, se deja sedimentar y el sobrenadante se vacía en otro recipiente. Se sigue moliendo,

se vacía hasta que todo el colorante esté en solución y se almacena cuatro a seis semanas antes de usarse.

**Procedimiento**

- a. Se hace un frotis con las heces y se evita que se seque. Se sumerge en el colorante de negro de clorazol durante 1 a 2 h.
  - b. Se pasa en etanol al 95% durante 5 min. Después en etanol al 100% por 5 min (se repite este paso una vez más).
  - c. Se pasa al tolueno o xileno durante 5 min (repetir una vez).
- Las preparaciones se cubren con resina o bálsamo de Canadá, se coloca un cubreobjetos del número 1 y se dejan secar.

**Tricrómica de Gomori-Wheatley**

Al principio, la tinción de Gomori se utilizó en tejidos y Wheatley la usó en parásitos. Este método es más rápido que el de hematoxilina férrica. Es útil para diferenciar protozoarios intestinales en donde se pueden ver algunos detalles del citoplasma y el núcleo. La tinción se puede hacer en frotis de muestras previamente preservadas en PVA o en frotis con muestras frescas y fijadas con Schaudinn.

*Solución concentrada*

Cromotropo 2R	0.6 g
Verde brillante SF	0.3 g
Ácido fosfotúngstico	0.7 g
Ácido acético	1.0 ml
Agua destilada	100.0 ml

Los reactivos secos se colocan en un frasco, se añade el ácido acético, se mezcla y se deja reposar durante 30 minutos. Luego se agrega el agua y se mezcla. Esta solución puede durar varios años.

**Procedimiento**

- a. La preparación de las laminillas y la fijación se realizan de manera similar al descrito en la tinción de hematoxilina.
  - b. Para eliminar el exceso de cloruro de mercurio del fijador de Schaudinn, las laminillas se colocan en alcohol 70%-yodo durante un minuto.
  - c. Se lavan varias veces con etanol al 70%, durante un minuto.
  - d. Las laminillas se colocan en la solución concentrada durante 5 a 10 min.
  - e. Se transfieren a etanol al 90% con 1% de ácido acético (10 a 15 s).
  - f. Se sumergen dos veces en etanol absoluto.
  - g. Se ponen en etanol absoluto durante 30 s.
  - h. Se meten en xileno durante un minuto.
- Las preparaciones se cubren con resina o bálsamo de Canadá, se les coloca un cubreobjetos del número 1 y se dejan secar.

*Nota.* Los portaobjetos se pueden teñir rápidamente pasándolos por una serie de frascos Coplin que contengan cada uno de los reactivos. Otra estrategia es usar un solo frasco Coplin, al que se le van cambiando los reactivos. Con cualquiera de estas dos maniobras se pueden colorear por lo menos 10 laminillas en un solo tren de tinción. Los protozoarios adquieren diferentes tonalidades. El fondo se ve sobre todo rojo o verde, en tanto que los protozoarios toman un color más neutro, casi siempre gris o verde pálido. Los cuerpos cromatoides y eritrocitos toman tanto el color rojo como el colorante verde, con lo que se genera un fuerte contraste con el citoplasma. Por lo regular los elementos nucleares se

tiñen de un color más oscuro. En la figura 39-3 se observan arenillas hidatídicas teñidas mediante este método.

**Ziehl-Neelsen**

La tinción para organismos resistentes al ácido y al alcohol se empezó a usar en parasitología cuando hicieron su aparición organismos oportunistas de los géneros *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y otros más del grupo de los microsporidios. El procedimiento para realizar la tinción es muy sencillo.

**Carbolfucsina**

*Solución A*

Fucsina básica	0.3 g
Etanol (95%)	10.0 ml

*Solución B*

Fenol (cristales fundidos)	5.0 g
Agua destilada	95.0 ml

Se mezclan las dos soluciones y antes de su uso se deja reposar una semana.

**Azul de metileno alcalino de Loëffler**

*Solución A*

Azul de metileno	0.3 g
Etanol (95%)	30.0 ml

*Solución B*

Hidróxido de potasio (0.10% peso) 100 ml  
Se mezclan las dos soluciones.



**Fig. 39-3.** Preparación permanente teñida con tricrómica de Gomori-Wheatley que muestra la coloración que adquieren las arenillas hidatídicas. Se observa algún grado de distorsión morfológica debido a que el proceso de fijación no fue inmediato. Nótese el predominio del color verde en el citoplasma del parásito. Los ganchos se tiñen de rojo tenue (100×).



## Alcohol-ácido

Ácido clorhídrico (HCl)	3.0 ml
Etanol (95%)	97.0 ml

Primero se vierte el etanol y después se agrega el HCl; la reacción provoca calor.

## Procedimiento

a. Sobre un portaobjetos se hace un frotis de heces, de preferencia que sea delgado.

b. La muestra se fija con metanol absoluto (la laminilla se cubre con metanol absoluto y se deja que el alcohol se evapore).

c. La preparación se cubre con papel filtro (2 × 3 cm).

d. Se añaden de 5 a 7 gotas de carbolfucsina para que el papel filtro quede completamente húmedo, se calienta la laminilla hasta que produzca vapores (sin que la laminilla se seque) y se sigue aplicando la carbolfucsina durante 3 a 5 min.

e. Cuando la preparación de disección se retira el papel filtro, se lava con agua y se deja que la laminilla se seque.

f. Se trata con alcohol-ácido hasta que no quede color en el lavado.

g. La laminilla se lava con agua de la llave.

h. Se aplica el azul de metileno durante un minuto.

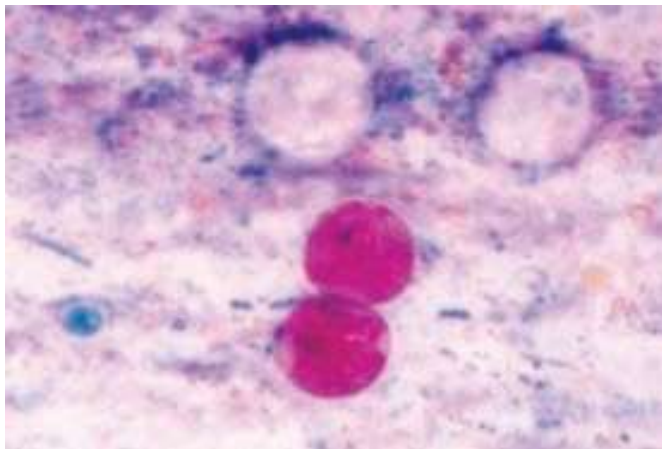
i. Se seca con aire (durante uno a dos minutos).

j. La laminilla se observa con el objetivo de inmersión (100×).

Los ooquistes de *Cyclospora* adquieren una coloración distintiva, desde los que no se tiñen, pasando por los que toman un rosa tenue, hasta los que se tiñen de color rojo intenso. Los ooquistes de *Cryptosporidium* y los microsporidios (*Encephalitozoon* y *Enterocytosoon*) adquieren un color rojo intenso. En la figura 39-4 se observan ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*.

## Acetocarmín de Semichón

El acetocarmín de Semichón se utiliza para teñir trematodos y cestodos.



**Fig. 39-4.** Preparación permanente coloreada con Ziehl-Neelsen. Se observan cuatro estructuras y dos de ellas teñidas de color rojo intenso. La coloración diferencial de los ooquistes de *Cyclospora cayetanensis* es un rasgo diagnóstico con la tinción de microorganismos resistentes al ácido y al alcohol (100×).

Ácido acético glacial	100.0 ml
Agua destilada	100.0 ml
Carmin	3.0 g

El ácido acético se mezcla con el agua, se agrega el carmin hasta hacer una solución saturada. Enseguida se coloca en un baño de agua durante 15 min (la temperatura no debe exceder los 90°C). Se enfría, se filtra y se añade una cantidad igual de etanol al 70%. Esta solución se mantiene indefinidamente.

## Procedimiento

a. Los parásitos (trematodos y cestodos) que se mantienen en etanol al 70% se colocan durante 2 a 4 h en un recipiente que contenga el colorante.

b. Se ponen en etanol al 70% durante 15 a 30 min.

c. Se deshidratan brevemente en etanol ácido (etanol 70% con dos a cinco gotas de ácido clorhídrico concentrado). Si la solución es más ácida se decolora más rápido.

d. Para obtener un color azul se colocan en etanol básico (etanol 70% con dos a cinco gotas de hidróxido de sodio). El tono azul aparece más rápido cuando la solución es más básica.

e. Las muestras se deshidratan en etanol al 70% durante 5 min, después en etanol al 95% (15 a 30 min), y por último en etanol al 100% (15 a 30 min; este paso se repite dos veces más).

f. Si es necesario aclarar se colocan en creosota o aceite de cedro durante 15 min.

g. Se colocan en xileno o tolueno durante 10 a 20 min (este paso se repite).

h. Se montan en bálsamo de Canadá.

## Cultivo de parásitos

Los criterios dominantes para identificar a los seres vivos al principio fueron morfológicos. El avance de la bioquímica obligó a tener cultivos puros con una biomasa mínima que permitiera el desarrollo de una reacción. Pronto se reconoció la importancia de la serología para identificar diferentes tipos de parásitos. Así, también se consideró la necesidad de contar con organismos puros y en grandes cantidades. Los primeros éxitos fueron en el campo de las bacterias en donde rápidamente se idearon técnicas para separar cepas bacterianas y poder hacer crecer cultivos puros. Debido a su complejidad, los cultivos de protozoarios parásitos sufrieron gran retraso. Se sabía de la importancia del paludismo, de la trypanosomosis, de las amebas; por esta razón, los esfuerzos se enfocaron hacia el cultivo de tripanosomátidos, erradicar el paludismo y conocer los trofozoítos de amebas. En la actualidad se sabe que muchos de los parásitos tienen estrategias que les permiten pasar inadvertidos, pero gracias a las técnicas de cultivo de los protozoarios parásitos está la posibilidad de contar con organismos para estudiar su comportamiento frente a diversos fármacos; también es posible obtener grandes cantidades de antígenos y anticuerpos monoclonales contra proteínas específicas. Ahora existe la posibilidad de buscar en sus genes y de modificarlos. Quizá muchas de las cosas que hoy se pueden hacer serían imposibles si no se contara con cultivos puros de algunos parásitos. La marcha continúa y ya existen cultivos de protozoarios intracelulares que crecen en sistemas artificiales.



## Tripanosomátidos

### Medio de las tres NNN

(Novy, MacNeal y Nicolle)

El cultivo de protozoarios parásitos de los géneros *Trypanosoma* y *Leishmania* inició con los trabajos de Novy y MacNeal en 1903 (Morel, 1984), quienes cultivaron a *T. brucei* en un medio bifásico que ahora se le conoce como medio de las tres NNN. El medio es útil para aislar a los tripanosomátidos a partir del huésped.

### Medio de las NNN

Fase sólida

Agar (bacto-agar)	7.00 g
Cloruro de sodio	3.00 g
Agua desionizada (aforar)	500.0 ml
Sangre de conejo desfibrinada	50.0 ml

### Procedimiento

a. El agar se mezcla con el cloruro de sodio y el agua desionizada, se disuelve con calor (80°C) y se ajusta el pH a 7.0 con hidróxido de sodio 1.0 M.

b. Se esteriliza en autoclave de vapor durante 20 min a 15 libras de presión (121°C). Se deja enfriar hasta 50°C, el medio se complementa con la sangre de conejo desfibrinada y se adicionan los antibióticos (penicilina sódica cristalina, 200 U/ml, y estreptomycin, 200 µg/ml).

c. Antes de que el medio se solidifique, se transfiere a tubos estériles de 15 ml con tapón de rosca. A los tubos se les pone entre 5 y 7 ml del medio y se dejan con una inclinación de 30°. Cuando el agar se solidifica se recomienda que se coloquen a 4°C hasta su uso. Para verificar la esterilidad, los tubos se incuban a 37°C por uno o dos días. Si hay crecimiento bacteriano, éste se determina microscópicamente en el líquido de condensación.

d. A los tubos con el medio sólido se les adiciona solución de Locke, PBS o solución de Ringer; la proporción debe ser de 1:1.5 (sólida/líquida).

e. Para sembrar, se coloca 1 a 3 ml de sangre del paciente en el tubo con el medio bifásico, se homogeneiza y se incuba a temperatura ambiente. El crecimiento celular se observa a partir del día diez de incubación.

### Medio LIT

El medio LIT (Liver Infusion Tryptose) se desarrolló a principios de la década de 1960 en la Universidad de Tulane. Sin embargo, el primer informe de crecimiento de *T. cruzi* en el medio LIT apareció en 1964. Este medio se utiliza para obtener antígenos, proteínas totales o DNA.

### Medio LIT

Cloruro de sodio	4.0 g
Cloruro de potasio	0.4 g
Fosfato de sodio dibásico	8.0 g
Glucosa	2.0 g
Triptosa (Difco)	5.0 g
Caldo de infusión de hígado	5.0 g

Hemina (Sigma)	25.0 mg
Agua desionizada (aforar)	1000 ml
Suero fetal de ternera 10%	100 ml

### Procedimiento

a. La hemina se disuelve en trietanolamina o en hidróxido de sodio en una concentración de 50.0 mg/ml.

b. Los componentes del medio se disuelven en 800 ml de agua, excepto el suero, y se ajusta el pH a 7.2 con ácido clorhídrico. Se afora a 1000 ml y se esteriliza por filtración a través de una membrana de 0.22 µm.

c. El medio se complementa con el suero previamente decomplementado por calor a 56°C durante 30 min.

d. Se le puede adicionar una mezcla de antibióticos (penicilina sódica cristalina, 100 U/ml, y estreptomycin, 100 µg/ml).

e. El medio LIT estéril se puede almacenar por algunos meses a -20°C.

### Procedimiento para sembrar

a. Los epimastigotos se siembran en tubos con tapón de rosca de 15.0 ml que contengan 3.0 ml de medio LIT o en matraces Erlenmeyer de 250 ml que tengan 50 ml del medio (la cantidad de medio en el volumen del recipiente se debe mantener para conservar una adecuada relación entre el volumen y la superficie de aireación).

b. Los tubos se incuban a 26 a 28°C; para la resiembra se debe considerar el tiempo de generación de los epimastigotos, que es alrededor de 24 h.

c. No se recomienda almacenar los aislados en el refrigerador a 4°C.

## Amebas Entamoeba

### histolytica/Entamoeba dispar y otras especies del género

El primer cultivo de *E. histolytica/E. dispar* se dio a conocer en 1925 (Kudo, 1966). Los trofozoítos se mantuvieron en un medio que contenía solución de Locke, huevo y suero. Sobre esta fórmula básica se realizaron diferentes modificaciones, por ejemplo: a) medio Locke, huevo, albúmina; b) medio con base en solución de Ringer, huevo, albúmina, y c) medio Ringer, huevo, suero.

Las variaciones sobre un mismo tema finalizaron con el medio de Frye y Meleny, quienes usaron suero de caballo y extracto de hígado en solución salina isotónica. Todos estos medios permitieron un crecimiento limitado de *E. histolytica*. En 1961, Diamond (Diamond, 1961) describió por primera vez el método para obtener cultivos axénicos utilizando un medio monofásico con trofozoítos del género *Crithidia*. Después del establecimiento del cultivo monofásico, los critidios se eliminaban con un cambio a un medio bifásico TTTY-S-CEEM (Tryptose, Trypticase, Yeast Extracts-Serum-Chick Embryo Mild 25%). Otro medio monofásico fue el TPS-1 (Trypticase Panmede-Serum) que permitió obtener grandes cantidades de trofozoítos de *E. histolytica*. Sin embargo, la dificultad para obtener lotes de panmede, capaces de mantener cultivos de amebas, obligó a la búsqueda intensiva de un sustituto. Se encontró que el extracto de levaduras complementado con

hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido tióctico y tween 80 realmente reemplazaba al panmede. Este hallazgo llevó al desarrollo del medio TYI-S-33, que resultó superior al TPS-1. En la actualidad es el que se utiliza para cultivar trofozoítos axénicos.

### Medio TYI-S-33 (Trypticase, extracto de levaduras, hierro y suero)

Trypticase	2.0 g
Extracto de levaduras	1.0 g
Glucosa	1.0 g
Cloruro de sodio	200.0 mg
Fosfato de potasio dibásico	100.0 mg
Fosfato de potasio monobásico	60.0 mg
Cloruro de L-cisteína	100.0 mg
L-ácido ascórbico	20.0 mg
Citrato de hierro y amonio	2.28 mg
Agua desionizada (aforar)	100.0 ml

### Procedimiento

- Los reactivos se disuelven en 80 ml de agua, se ajusta el pH a 6.8 a 7.0 con hidróxido de sodio 1.0 M y se afora a 100 ml. Se filtra a través de un filtro Whatman núm. 1 y se esteriliza por autoclave a 15 libras de presión durante 15 min.
- Se añaden 3 ml de la mezcla de vitaminas, tween 80 (mezcla de vitaminas 107) y se complementa con 10% de suero bovino.
- El medio es sensible a la luz, por lo que se debe almacenar en frascos de color ámbar a 4°C y utilizarse dentro de los primeros diez días.

### Amebas de vida libre

El interés en las amebas de vida libre creció después de saber que estos organismos pueden provocar enfermedades graves que llegan a ocasionar la muerte del paciente. En 1965, Fowler y Carter dieron a conocer el primer caso de meningoencefalitis causado por *Acanthamoeba*. En 1968, Culberston demostró que las amebas causantes de la encefalitis, que en esa época se denominaba meningoencefalitis amebiana primaria, eran *Naegleria* spp. Para aislar a las amebas de vida libre se utiliza el medio NNE (agar no nutritivo sembrado con *Escherichia coli*), que es un medio para cultivo monoaxénico (De Jonkheere JF, 1984).

### Medio NNE

Cloruro de sodio	120.0 mg
Sulfato de magnesio (7H <sub>2</sub> O)	4.0 mg
Cloruro de calcio (2H <sub>2</sub> O)	4.0 mg
Fosfato de sodio dibásico	142.0 mg
Fosfato de potasio monobásico	136.0 mg
Agar	15.0 g
Agua destilada (aforar)	1000.0 ml

### Procedimiento

- Los reactivos se mezclan, se añaden 500 ml de agua, y se hierve hasta que el agar se disuelva y se completa el volumen de agua.
- Se esteriliza durante 20 min a 120°C en autoclave de vapor.

- Se vacían 15 a 20 ml del medio en cajas de Petri de 90 mm de diámetro y se espera a que el agar solidifique. Se siembra *Escherichia coli* en estria cruzada y se incuba a 37°C durante 24 horas. Las cajas se envuelven y almacenan a 4°C hasta su uso.

Este medio se siembran las muestras de agua que se sospeche que tienen amebas de vida libre. El medio se incuba a 45°C y permite el crecimiento de *N. fowleri* y *N. lovaniensis*. Si el cultivo se incuba a 42°C se desarrolla *N. australiensis*. Sin embargo, para aislar amebas del género *Acanthamoeba* (*A. culberstoni* y *A. comandoni*) se añaden 20 mg/L de benomil y de niclosamida.

### Medio SCGYEM

El medio SCGYEM (caseína, glucosa, extracto de levaduras) se utiliza para purificar los cultivos monoaxénicos de amebas de vida libre.

#### Solución 1

Caseína purificada	10.0 g
Fosfato de sodio dibásico	1.325 g
Agua destilada	800.0 ml

#### Solución 2

Glucosa	2.5 g
Fosfato de potasio monobásico	0.8 g
Agua destilada	80.0 ml

#### Solución 3

Extracto de levaduras	5.0 g
Sulfato de estreptomicina	20 000 µg
Penicilina	200 000 U

#### Solución 4

Suero fetal de ternera inactivado	100.0 ml
-----------------------------------	----------

### Procedimiento

- Las soluciones 1 y 2 se esterilizan en autoclave a 120°C durante 15 min.
- La solución 3 se esteriliza por filtración a través de una membrana con un poro de 0.22 µm.
- Las soluciones se mezclan. Se vierten 3 ml del medio en tubos estériles con tapón de rosca o en frascos para cultivo de tejidos.

### Giardia intestinalis (sinónimo) *G. duodenalis*

Karapetian publicó el primer trabajo de cultivo de *G. intestinalis* en 1962. Mantuvo trofozoítos durante siete meses en el cultivo monoaxénico que contenía extracto de embrión de pollo, digerido pancreático de carne, suero humano, solución de Hank y levaduras de *Saccharomyces cerevisiae* (Karapetian, 1962). En 1970, Meyer obtuvo los primeros cultivos axénicos. Éstos fueron obtenidos de un gato, un conejo y una chinchilla. Utilizó el medio M3 y un tubo de cultivo en U para mantener separados a los trofozoítos de las levaduras, ya que éstas crecían en una bolsa de diálisis. En 1976, desarrolló el medio de cultivo HSP-1 que permitió el cultivo axénico de trofozoítos de *Giardia*. Sin embargo, los trofozoítos cultivados en HSP-1 no fueron adecuados para estudios inmunológicos. Los trofozoítos se adaptaron para crecer en medio TSP-1; esta estrategia redujo el tiempo de generación desde 39 a 18.1 h a sólo 12.2 h y una densidad celular de  $2 \times 10^6$  células, con lo que se facilitó el cultivo de *Giardia*.

porque es más fácil obtener el digerido pancreático de caseína que el digerido de hígado (panmede). Esto llevó a otra modificación. Al medio de cultivo TYI-S-33 se le adicionó bilis, 10% de suero bovino y se utilizó también para el cultivo de *Giardia*. Entonces el tiempo de generación se redujo hasta seis y siete horas, con densidades celulares de  $2 \times 10^6$  trofozoítos. Ahora se utiliza medio TYI-S-33 para cultivar, desenquistar, axenizar, establecer, crecer y enquistar trofozoítos de *G. intestinalis*.

### Medio TYI-S-33 (Trypticase, extracto de levaduras, hierro y suero)

Trypticase	2.0 g
Extracto de levaduras	1.0 g
Cloruro de sodio	200.0 mg
Fosfato de potasio dibásico	100.0 mg
Fosfato de potasio monobásico	60.0 mg
Cloruro de L-cisteína	100.0 mg
L-ácido ascórbico	20.0 mg
Citrato de hierro y amonio	2.28 mg
Bilis bovina	100.0 mg
Agua desionizada (aforar)	100.0 ml

### Procedimiento

- Los reactivos se mezclan con 80 ml de agua en un vaso de precipitado de 150 ml.
- Se agregan los antibióticos (penicilina, 1000 U/ml y gentamicina, 50 µg/ml), se ajusta el pH a 7.00 a 7.20 con hidróxido de sodio y se afora a 100 ml.
- El medio de cultivo se esteriliza por filtración a través de una membrana de 0.22 µm y se complementa con 10% de suero fetal bovino.
- El medio es útil dentro de los primeros 15 días si se mantiene en la oscuridad y a 4°C. Los trofozoítos se pueden cultivar en tubos de 13 × 100 con tapón de rosca, en frascos de cultivo de tejidos, matraces o botellas giratorias.

Los medios de cultivo descritos antes son adecuados para el crecimiento de protozoarios parásitos extracelulares que colonizan diferentes hábitat dentro de los mamíferos. A continuación se describen en forma somera algunos de los medios de cultivo para protozoarios intracelulares. Es importante hacer notar que estos organismos dependen de líneas celulares mantenidas en medios de cultivo *in vitro*.

## Protozoarios intracelulares

Debido a que el paludismo es la enfermedad que todavía mata a gran cantidad de personas en el mundo, se estableció un programa para hacerla retroceder. La iniciativa tiene como principal objetivo realizar investigaciones de alto nivel para terminar con este flagelo de los países en desarrollo. Por fortuna, ya se cuenta con cultivos de *Plasmodium falciparum* que permiten el estudio de las fases intraeritrocíticas del parásito. Esta estrategia permite contar con proteínas y DNA del parásito en cantidades suficientes. Por otro lado, está en investigación la secuencia del genoma. Además de estos trabajos, es necesario resaltar que en la actualidad se cuenta con un modelo para estudiar el desarrollo de las fases en el mosquito utilizando a *Plasmodium berghei*, que se desarrolla en el medio para insectos de Schneider.

## Cultivos de *Cryptosporidium parvum*

A la fecha existen más de 25 informes que describen líneas celulares en donde pueden crecer los estadios sexuales y asexuales de *C. parvum*. En el año 2004 se publicó un trabajo que describe el desarrollo completo del parásito en un medio libre de células (Hijawi y col., 2004). Este medio permite observar los distintos estadios del ciclo *in vitro*.

La fórmula que se describe es para un volumen de 100 ml

RPMI-1640	100 ml
Glutamina	30 mg
Bicarbonato de sodio	300 mg
Bilis bovina	20 mg
Glucosa	100 mg
Ácido fólico	25 microgramos
Ácido 4-aminobenzoico	100 microgramos
Pentotenato de calcio	50 microgramos
Ácido ascórbico	875 microgramos
Suero fetal de ternera	1%
HEPES	360 mg
Penicilina	10 000 U
Estreptomocina	10 mg

La solución se ajusta a pH 7.40.

Este medio puede usarse en dos formas: 1) medio bifásico, en el que se coagulan 10 ml de suero fetal de ternera en un frasco de cultivo de 25 cm<sup>2</sup>, incubándolo a 75°C durante 45 min, 2) como medio monofásico sin el lecho de suero coagulado. Los ooquistes de *Cryptosporidium* pueden desenquistarse utilizando los procedimientos descritos para el desequestamiento de *G. intestinalis*. Se sugiere inocular por lo menos un millón de ooquistes en proceso de desenquistamiento. Los frascos inoculados se incuban a 37°C en una atmósfera con el 5% de CO<sub>2</sub>. Para registrar el desarrollo del cultivo se pueden tomar alícuotas de 5 ml, en las que las estructuras se concentrarán por centrifugación a 1000 × g.

Los diferentes estadios pueden observarse al microscopio en preparaciones efímeras, sin colorante; se sugiere utilizar la iluminación de contraste de fases de Nomarsky; sin embargo, puede ser útil el contraste de fases simple. Encontrar nuevas estrategias para el cultivo de parásitos intracelulares en medios libres de células es un avance muy importante, primero porque facilita el proceso del cultivo. Segundo, emplear los parásitos aislados y puros, abre muchas puertas, posibilitará la búsqueda de fármacos específicos para el tratamiento de esta parasitosis, además permitirá profundizar en la biología y la bioquímica de estos organismos. El futuro es promisorio y el camino está para andarlo.

## Bibliografía

- Al-Olayan EM, Beetsma AL, Buchter GA, et al. Complete development of mosquito phases of the malaria parasite *in vitro*. *Science*, 2002;295:667.
- De-Jonkheere JF. Postgraduate course on: biochemical techniques for the diagnosis of primary amoebic meningo-encephalitis. México: UNAM, 1984.
- De-Kruif-P. Los cazadores de microbios. 7a ed, México: Editorial Época, 1981.
- Diamond LS, Harlow DR, Cunnick CC. A new medium for the axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* and other entamoeba. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1978;72:431-2.

- Diamond LS. Axenic cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Science*, 1961;134:336-7.
- García LS. Diagnostic medical parasitology. 4th ed, Washington: ASM Press, 2001.
- Hijjawi NS, Meloni BP, Ng'anzo M, Ryan UM, Olson ME, Cox PT, Monis P, Thompson RCA. Complete development of *Cryptosporidium parvum* in host cell-free culture. *Int J Parasitol*, 2004;34:769-777.
- Karapetian A. *In vitro* cultivation of *Giardia duodenalis*. *J Parasitol*, 1962;48:339-40.
- Keister DB. Axenic culture of *Giardia lamblia* in TYI-S-33 medium supplemented with bile. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1983;77:487-88.
- Kudo RR. Protozoología. 7a ed, México: CECSA, 1966.
- Meyer EA. Isolation and axenic isolation of *Giardia* trophozoites from the rabbit, chinchilla, and cat. *Experimental Parasitol*. 1970;27:179-83.
- Morel CM. Genes and antigens of parasites: a laboratory manual. 2nd ed, Río de Janeiro, Brasil: Fundación Oswaldo Cruz, 1984.
- Schaudinn, and *E. histolytica*-like amibae. *J Parasitol*, 1968;54:1047-57.
- Spencer FM, Monroe LS. The color atlas of intestinal parasites. 2nd ed, Springfield, Ill: Charles C. Thomas Publisher, 1982.
- Visvesvara GS. Axenic growth of *Giardia lamblia* in Diamond's TSP-1 medium. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1980;74:213-5.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Por qué el retraso en la conquista del micromundo?
2. ¿Es posible que el desarrollo de la sociedad influya en los paradigmas científicos, por ejemplo, en la teoría celular?
3. ¿Para qué se cultivan los parásitos? ¿Cuál es la utilidad de los cultivos?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. El protoplasma es translúcido al microscopio. Si se desea aumentar el contraste para observar las estructuras internas, entonces es necesario utilizar la estrategia de colorearlas.
2. Las tinciones efímeras, como su nombre lo indica, son aquellas que se eliminan después de observarse. Por lo regular están teñidas con lugol o colorantes vitales. Se utilizan para observar estructuras con el método en fresco, o con los métodos de concentración. Por otro lado, las tinciones permanentes se realizan para encontrar rasgos específicos de algún parásito y para diferenciar estructuras; por ejemplo, para discriminar levaduras de los ooquistes de *Cryptosporidium*. También se usan para hacerlas resaltar del fondo, como en el caso de los microsporidios.
3. Las tinciones permanentes son útiles porque representan un registro histórico que sirve como control positivo.
3. Rojo zafiro.
4. Los organismos se fijan para detenerlos en un momento metabólico y para impedir el deterioro de las estructuras subcelulares.
5. La solución de Schaudinn.
6. Es necesario tener cultivos puros que permitan obtener cantidades suficientes de proteínas y ácidos nucleicos para realizar estudios básicos en inmunología, biología molecular, bioquímica, etcétera.
7. No, porque el diagnóstico mediante cultivos es tardado.



# Desarrollo de nuevos fármacos en parasitología

Carlos Méndez Cuesta  
Javier Ambrosio Hernández

# 40

## Contenido

- Importancia del desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios
- Escenario actual de fármacos contra infecciones parasitarias
- Importancia de la aplicación de nuevas tecnologías para el desarrollo de fármacos antiparasitarios
- Fármacos antiparasitarios basados en moléculas del bencimidazol y nitroheterociclos
- Perspectivas para la producción de fármacos antiparasitarios híbridos
- Bibliografía
- Preguntas para reflexionar
- Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

## Preguntas de evaluación inicial

1. ¿Cuáles son los principios activos básicos contra las parasitosis?
2. ¿Qué mezclas de principios activos producen fármacos antiparasitarios con mayor espectro de acción farmacológica?
3. ¿Cuáles son los problemas por los que no se han desarrollado fármacos antiparasitarios en los últimos 30 años?
4. ¿Cuáles son los principales problemas asociados al uso indiscriminado y sin control de los fármacos antiparasitarios?
5. ¿Qué estrategias de vanguardia permiten el diseño, rediseño, la síntesis y la evaluación de fármacos antiparasitarios?

## Importancia del desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios

A pesar de los avances del mundo moderno, las enfermedades parasitarias siguen siendo un problema de salud que afecta la calidad de vida de gran parte de la población mundial, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Aunque estas enfermedades no son exclusivas de tales países, también afectan en menor medida a otras poblaciones que tienen diferentes condiciones de vida. Básicamente, los problemas de salud provocados por parásitos tienen que ver con la falta de medidas sanitarias adecuadas, o bien por falta de comprensión respecto de seguir las medidas higiénicas pertinentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha indicado que el control de las enfermedades parasitarias mediante vacunas, o la práctica de estrategias de educación para la salud, son medidas que podrían ser adaptadas exitosamente, sólo que a largo plazo, y aun cuando fuese factible adaptarlas, podrían no llenar las necesidades que se requieren para el control de las parasitosis. Sin

embargo, también por recomendaciones de la OMS, se indica que a corto y mediano plazos la mejor alternativa para el control de estas enfermedades debe basarse en el tratamiento quimioterapéutico (Fairlamb y col., 2003), tanto para enfermedades producidas por protozoarios como por helmintos. A la fecha hay enfermedades producidas por protozoarios para las que no hay tratamientos efectivos; además, en caso de que sean aplicados, los fármacos causan efectos secundarios graves. La situación en las parasitosis producidas por algunos helmintos se ha vuelto compleja, sobre todo en el caso de medicina veterinaria, ya que el empleo masivo e indiscriminado de los fármacos ha generado casos de resistencia por parte de los parásitos y se estima que lo mismo podría suceder en la medicina humana (Wolstenholme y col., 2004).

La falta de fármacos eficientes, la resistencia que generan, el hecho de que grandes núcleos de población no tienen acceso a los medicamentos, y en algunos casos el costo elevado de los tratamientos quimioterapéuticos, han sido factores que empujan hacia la búsqueda y desarrollo de fármacos antiparasitarios más potentes, menos tóxicos, de espectro amplio y de fácil acceso a la población (OMS, 1997). En caso de lograr la obtención, produc-

ción y aplicación de fármacos con tales características, cabría la posibilidad de que se lograra contener y tratar mejor los problemas de salud generados por los parásitos (Fairlamb y col., 2003).

## Escenario actual de fármacos contra Infecciones parasitarias

Desde hace más de 30 años no se han mejorado de manera sustancial los fármacos antiparasitarios que existen en el mercado. Esto es de llamar poderosamente la atención, porque a la fecha hay mejor entendimiento sobre la patología de las enfermedades parasitarias, las relaciones huésped-parásito, la fisiología y bioquímica de los parásitos, y ya se está aplicando el diseño racional de fármacos mediante la química medicinal. La industria farmacéutica es sin duda una de las más grandes industrias en el mundo, tiene un mercado asociado en expansión, pero se enfrenta a una creciente presión para liberar, cada año, nuevas entidades químicas que constituyan la innovación de fármacos con nuevos mecanismos de acción para las distintas necesidades médicas. Sin embargo, el campo del descubrimiento y desarrollo de fármacos no ha sido tan eficiente como se esperaba. La poca atención que ponen las compañías farmacéuticas para el desarrollo de los fármacos podría tener como base los motivos comerciales o presiones de tipo político a los que se enfrentan, y ello principalmente podría deberse a que la mayor parte de los enfermos por parasitosis viven en la pobreza. La administración de los medicamentos antiparasitarios debe ser a un bajo costo, lo cual no es redituable para las compañías que los producen; las compañías anteponen que en la preparación, desarrollo y práctica de tales fármacos se ha tenido que desplegar mucha infraestructura y elevados costos. Si se hace un recuento de los productos farmacéuticos contra parásitos que existen en la actualidad, se descubre que en realidad son pocos (ver cuadro 40-1 en lo relacionado con los que se comercializan en México), y si se espera que con tal cantidad de productos farmacéuticos se ayuden a curar las enfermedades parasitarias, ello es demasiado ilusorio. Hay casos, como en Estados Unidos, donde al parecer hay tendencia a reducir aún más la cantidad de fármacos antiparasitarios, tal y como sucedió entre los años 1990 y 2000 (Fairlamb y col., 2003; White, 2003).

Los fármacos antiparasitarios de uso actual no se elaboraron con base en un diseño racional de fármacos; para una gran parte de fármacos de uso actual aún se desconoce cuál es su mecanismo de acción o su sitio blanco, y por tales causas, asociadas a su uso indiscriminado e irracional, se están generando problemas importantes relacionados con la resistencia e inefectividad que algunos presentan. Es grave la situación de que no haya fármacos para parasitosis específicas y que haya lentitud en su diseño, evaluación y producción; casos como en la enfermedad de Chagas, donde no hay tratamiento quimioterapéutico, o como en la leishmaniosis, donde a pesar de que se han producido nuevos fármacos con formulaciones de vanguardia, resultan muy agresivos para los pacientes (Croft y col., 2006). Éstos son aspectos que demandan urgencia, atención y aplicación del conocimiento de vanguardia para el desarrollo de nuevos medicamentos (Nwaka, 2007). En este sentido, y ante la falta de interés de las grandes compañías farmacéuticas, es de suma importancia el empuje que realizan instituciones como el TDR de la OMS, como lo hecho para el paludismo, en lo cual pronto habría éxito en su control y tratamiento (<http://www.who.int/tdr/>). Sin embargo, aun cuando ya se tienen compuestos

diseñados de manera racional, aún no se aplican de manera que muestren su esperada acción terapéutica significativa.

De los fármacos empleados en México para la atención de la salud humana (PLM, 2006), según se presentan en el cuadro 40-1, hay 18 principios activos principales que se utilizan en el mercado; tres de ellos son fármacos antiparasitarios de amplio espectro (albendazol o ABZ, mebendazol o MBZ y nitazoxanida o NTZ); 10, específicos para protozoarios; tres para paludismo (fosfato de cloroquina, pirimetamina y sulfato de hidroxiclороquina); uno para nematodos (clorhidrato de levamisol) y uno para cestodos (praziquantel o PZQ). Al parecer, los productos con mayor acción terapéutica son derivados de dos tipos de moléculas diferentes: dos, derivados de la molécula del bencimidazol (ABZ y MBZ), y dos, de los 5-nitroheterociclos (MTZ y NTZ).

Sin embargo, dado que los medicamentos mostrados en el cuadro 40-1 no cumplen con todas las expectativas que se espera de ellos, se han hecho otros en los que se han mezclado diferentes principios activos; la idea de ello es lograr un mejor espectro de acción por adición de los efectos de los compuestos, con lo que se considera que se obtienen tratamientos más efectivos y agresivos contra cierto tipo de parásitos. Estos medicamentos, como se muestran en el cuadro 40-2 (PLM, 2006), existen como 12 mezclas. De todos ellos, el metronidazol (MTZ) es el principio activo más utilizado, porque está presente en cinco de los compuestos; nueve tienen un nitroheterociclo y siete de ellos se emplean sólo en el tratamiento de protozoarios.

Según la experiencia obtenida en los tratamientos quimioterapéuticos con estas mezclas de principios activos, la tendencia es que al mezclarlos en una combinación adecuada que permita la estabilidad de las mezclas, se obtiene éxito en el tratamiento antiparasitario; por ello, para otras parasitosis en las que el tratamiento quimioterapéutico no es eficiente, se continúan evaluando en forma experimental otras mezclas de principios activos. Un ejemplo de ello es la búsqueda de mayor eficiencia en el tratamiento de la neurocisticercosis, en la cual, con base en el empleo del modelo experimental murino de *Taenia crassiceps* cepa ORF, se ha valorado la combinación del sulfóxido de ABZ y el PZQ (Palomares y col., 2006), así como del sulfóxido de ABZ y tizoxanida derivada del metabolismo de la NTZ (Palomares y col., 2007). Según lo obtenido en estos estudios, los daños encontrados en los tejidos de los parásitos son graves y ello podría presentarse de manera semejante en los cisticercos *T. solium*, lo cual podría ser importante para el tratamiento quimioterapéutico de la neurocisticercosis. Sin embargo, aún se requiere evaluar las mezclas directamente en los parásitos, en los pacientes y establecer si ello realmente tiene impacto en el tratamiento farmacológico de esta parasitosis.

Otras alternativas para los tratamientos antiparasitarios mediante el empleo de los principios activos de uso actual en el mercado se han basado en la experiencia clínica obtenida por su uso. Se considera que la forma tradicional de administración, aunque eficiente, tiene efecto menor al esperado y ello ha conducido a buscar la optimización de varios aspectos, como dosis, intervalos entre las dosis, mantenimiento de sus concentraciones séricas y uso de vehículos durante su administración. Por ejemplo, se ha encontrado que una posibilidad de aumentar la concentración sérica del PZQ en el torrente circulatorio podría ser la coadministración del fármaco con grasas (González-Esquivel y col., 2005), o bien se han buscado otros tipos de vehículos que podrían incrementar la cantidad de fármaco a nivel sistémico mediante su administración dentro de liposomas. El caso de anfotericina B liposómica para el tratamiento de la leishmaniosis es una de estas situaciones (Croft y col., 2006).

Cuadro 40-1. Fármacos antiparasitarios empleados en México. (Tomado del PLM 2006.)

Derivado	Principio activo (nombre comercial)	Fabricante	Parasitosis tratada
Bencimidazol	Albendazol	ARMSTRONG, GLAXOSMITHKLINE, HORMONA, LIFERPAL, VALDECASAS, VICTORY ENTERPRISES, STREGER	Ancilostomosis, ascariosis, clonorquiosis, enterobiosis, giardiosis, gnatostomosis, himenolepiosis, larva <i>migrans</i> , necatoriosis, neurocisticercosis, opistorquiosis, taeniosis, toxocariosis, trichuriasis, strongyloidosis
Bencimidazol	Mebendazol	JANSSEN-CILAG, RAYERE, SANOFI-SYNTHELABO	Amebiasis, ancilostomosis, ascariosis, enterobiosis, strongyloidosis, giardiosis, tricocefalosis, trichomonosis, trichuriasis, uncinariosis
4-Aminoquinolina	Cloroquina, fosfato de	SANOFI-SYNTHELABO	Paludismo
Diaminopirimidina	Pirimetamina	GLAXOSMITHKLINE	Paludismo
8-Hidroxiquinoleína	Diyodohidroxiquinoleína	DIBA, FARMASA	Amebiasis
4-Aminoquinolina	Hidroxicloroquina, sulfato de	SANOFI-SYNTHELABO	Paludismo
2-Oxazolidinona	Nifuratel	ITALMEX	Amebiasis, giardiosis, trichomonosis
Dicloroacetilquinolinol	Quinfamida	BEST, JANSSEN-CILAG, PFIZER, SANOFI-SYNTHELABO, STREGER	Amebiasis
5-Nitroimidazol	Hemezol	SILANES	Amebiasis, giardiosis, trichomonosis
2-Oxazolidinona	Nifuratel	ITALMEX	Amebiasis, giardiosis, trichomonosis
5-Nitrotiazol	Nitazoxanida	LIOMONT, SIEGFRIED, RHEIN, SERRAL, UNIPHARM	Ancilostomosis, amebiasis, ascariosis, enterobiosis, estrongiloidosis, fasciolosis, giardiosis, himenolepiosis, necatoriosis, taeniosis, trichomonosis, trichuriasis
5-Nitroimidazol	Tinidazol	GROSSMAN, VICTORY ENTERPRISES, GRÜNENTHAL, SANOFI-SYNTHELABO	Amebiasis, giardiosis, trichomonosis
5-Nitroimidazol	Metronidazol	ALPHARMA, ARMSTRONG, AVENTIS-PHARMA, LIOMONT, PISA, RAYERE, SILANES	Amebiasis, giardiosis, trichomonosis
5-Nitroimidazol	Secnidazol	ATLANTIS, AVENTIS-PHARMA, BEST, NOVAG, VICTORY ENTERPRISES, STREGER	Amebiasis, giardiosis, necatoriosis, trichomonosis
Pirazinoisoquinolina	Praiquantel	MERCK	Himenolepiosis, neurocisticercosis, taeniosis
Tetrahidropirimidina	Pirantel, pamoato de	PFIZER	Ancylostomosis, ascariosis, enterobiosis, necatoriosis, triconstrongilosis
Imidazotiazol	Levamisol, clorhidrato de	JANSSEN-CILAG	Ascariosis, necatoriosis, ancylostomosis
Avermectina	Ivermectina	VALEANT FARMACEUTICA	Ascariosis, enterobiosis, trichuriasis, strongyloidosis, microfilariosis, oncocercosis, gnatostomosis, larva <i>migrans</i>

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!

Sin embargo, es claro que aun cuando se tenga la experiencia de muchos años en el manejo de principios activos en contra de parásitos, y de que existan posibilidades de combinarlos eficientemente, o bien de recurrir a nuevas estrategias de administración para lograr una mejor absorción y distribución de los fármacos, el problema de las parasitosis persiste en las poblaciones afectadas, porque los costos no bajan, se incrementan por la combinación de los principios activos, no alcanzan a cubrir a toda la población afectada, están presentes los intereses económicos poderosos que impiden que la industria farmacéutica pierda interés alguno en el desarrollo de nuevos fármacos y de su introducción al mercado. Además, como se ha venido encontrando para algunas enfermedades parasitarias, los índices de resistencia hacia algunos de los fármacos antiparasitarios de uso actual parecen estar alcanzando a la población humana y, de acuerdo con ello, en pocos años tales medicamentos (aun en combinación entre ellos) podrían volverse ineficaces en el tratamiento de enfermedades parasitarias. Por todas estas causas, es necesario que se abra la oportunidad de encontrar o rediseñar nuevas estructuras químicas con potencial

antiparasitario que puedan convertirse en una medida alternativa de tratamiento para dichas enfermedades. Sin embargo, esto no es fácil por múltiples factores que se describen más adelante, pero que aun así no son impedimento alguno para que se busquen otros fármacos mejores.

## Importancia de la aplicación de nuevas tecnologías para el desarrollo de fármacos antiparasitarios

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un proceso complejo, largo, costoso y riesgoso; complejo porque requiere de la integración del conocimiento de muchas áreas, que van desde la química, la biología, la genética, la robótica y las ciencias de la información. Costoso y largo porque se requiere de una inversión

**Cuadro 40-2. Mezcla de principios activos empleados en el tratamiento quimioterapéutico de enfermedades parasitarias. (Tomado del PLM 2006.)**

Mezcla de principios activos	Fabricante (nombre comercial)	Parasitosis tratada
Mebendazol Quinfamida	JANSSEN-CILAG (Amoebriz)	Amebiasis, oxiuros, ascariasis, trichuriasis, necatoriosis, ancylostomosis, taeniosis, estromgiloidosis
Mebendazol Tinidazol	SANOFI-SYNTHELABO (Mebeciclol)	Ascariasis, oxiuros, ancilostomosis, estromgiloidosis, giardiosis, trichomonosis, amebiasis
Diyodohidroxiquinoleína Dimeticona	FARMASA-SCHWABE (Farmeban)	Amebiasis
Diyodohidroxiquinoleína Metronidazol	LIOMONT (Flagelase 400) PFIZER (Metodine)	Amebiasis, giardiosis
Nifuratel Nistatina	ITALMEX (Macmiror Complex V)	Micosis, trichomonosis
Tinidazol Fluconazol	SENOSIAIN (Afumix)	Trichomonosis
Tinidazol Tioconazol	PFIZER (Fasigyn VT)	Trichomonosis
Metronidazol Nifuroxazida	ARMSTRONG LABORATORIOS (Eskapar Compuesto)	Amebiasis, giardiosis
Metronidazol Nistatina	AVENTIS-PHARMA (Flagystatin V) SANOFI-SYNTHELABO (Metrofur)	Trichomonosis
Metronidazol Nitrofurual Centella asiática	SANOFI-SYNTHELABO (Medecassol)	Trichomonosis
Metronidazol Nistatina Fluocinolona, acetónido de	SON'S (Nysmoson's-V)	Trichomonosis
Secnizadol Itraconazol	WERMAR PHARMACEUTICALS (Sepia) JANSSEN-CILAG (Sporasec)	Trichomonosis



económica poderosa que tiene que ser sustentada durante mucho tiempo de la investigación y el desarrollo del fármaco; para generar un medicamento exitoso, a una compañía farmacéutica le toma en promedio 15 años de diseño, investigación y llevar a cabo todo ello a un costo aproximado de 880 millones de dólares. Luego, si una compañía farmacéutica lanza en promedio menos de un medicamento al año, con ventas de más de 350 millones de dólares, ello parece no ser redituable. Riesgoso, porque de 10 moléculas que entran en la fase de experimentación clínica, una sola podrá ser exitosa. A este respecto, para llegar al desarrollo del medicamento exitoso habrían de haberse recorrido etapas diferentes, como las que se muestran en la figura 40-1; si se parte de alrededor de  $10^{40}$  moléculas, la eliminación de muchas de ellas tendrá que llevarse a cabo mediante varias estrategias, como la química de combinación en la que se podrían evaluar de  $10^4$  a  $10^5$  moléculas, muchas de las cuales, por las decisiones tomadas en relación con la química medicinal, así como las pruebas *in vitro* e *in vivo*, llegarían a ser evaluadas hasta 10 moléculas de las que una de ellas llegará a ser un medicamento útil (Revah, 2002). Este largo recorrido se debe a que existen diferentes “cuellos de botella” a lo largo del proceso, lo cual es un impedimento importante para alcanzar el desarrollo de nuevos fármacos. Entre los obstáculos destacan toxicidad, mutagenicidad, poca solubilidad, fácil metabolización, etc. Sin embargo, se considera que estos tiempos de diseño, conocimiento, síntesis y valoración de compuestos con potencial antiparasitario podrían verse dramáticamente disminuidos con base en la cantidad de conocimientos que se han obtenido de 20 años a la fecha (Chapal y col., 2004), en la comprensión de la bioquímica y la biología celular y molecular de los patógenos (Fairlamb y col., 2003), así como en la obtención de conocimientos nuevos por la utilización

de tecnologías de vanguardia dentro de los campos de la farmacología molecular, biología celular, genómica, proteómica, quimioinformática y modelaje molecular. Además, aparte de integrar los conocimientos que ofrecen los campos de estudio mencionados, dentro de ellos tendrá que buscarse la manera de asociar la experiencia lograda, tanto para el desarrollo como para la aplicación de los fármacos de uso clínico actual (Nwaka, 2007).

La posibilidad de mejorar los fármacos que se usan en la actualidad se relaciona con el desconocimiento del mecanismo de acción de varios de ellos; de hecho, para algunos, aún se desconoce el sitio exacto de su acción o su proteína blanco (p. ej., PZQ y NTZ); esto implica que muchos de los compuestos y derivados que se han preparado sólo contemplaban resolver problemas relacionados con su solubilidad, estabilidad, presentación y forma de administración, y no se ha buscado a conciencia cuál es su blanco farmacológico o si existe otro alternativo en el que la eficiencia del fármaco sea mejor. Eso implica que muchos fármacos antiparasitarios de uso actual en clínica se han empleado de manera empírica sólo basados en ese tipo de experiencia.

Independientemente de que si lo que se busca es rediseñar un compuesto con acción farmacológica antiparasitaria, o bien se está buscando desarrollar uno nuevo diferente, se tienen que aplicar conocimientos nuevos y tecnología de vanguardia como lo mencionado antes. Ya se puede determinar mediante modelos experimentales la manera en que se establecen algunas de las relaciones huésped-parásito; se pueden evaluar en forma directa los efectos de los compuestos sobre los parásitos completos y vivos; mediante sistemas de videomicroscopía se pueden vigilar los cambios que se presentan en los parásitos; con técnicas como microscopía confocal o de luz se puede determinar qué estructuras de los tejidos de los parásitos

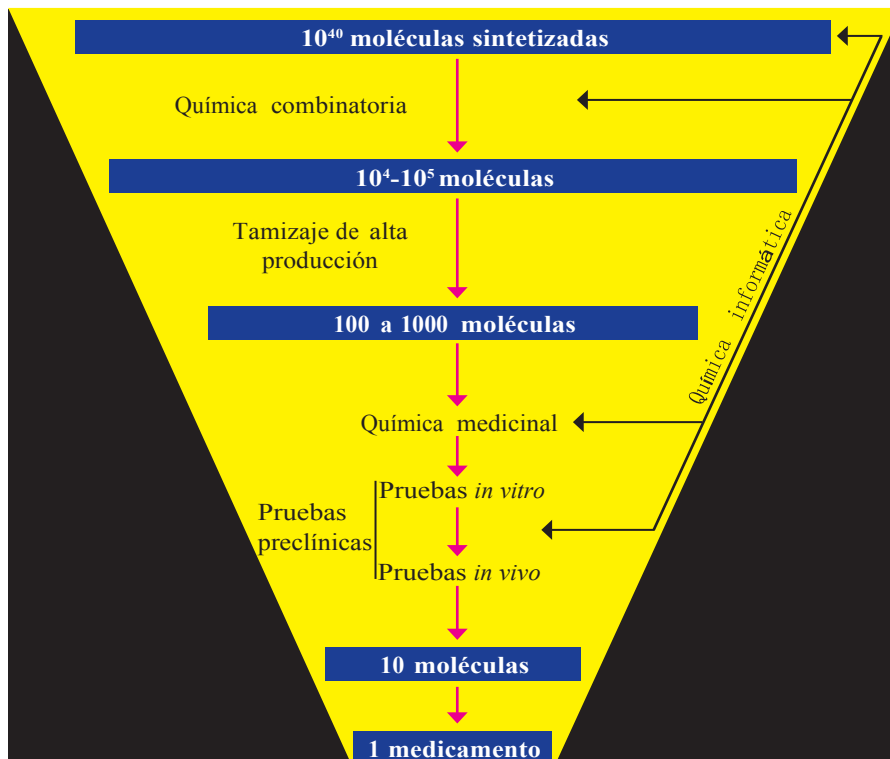


Fig. 40-1. Pirámide invertida en la que se presentan cada uno de los aspectos implicados en el desarrollo de fármacos en la época moderna. (Tomado de Revah, 2002.)

sufren cambios por los compuestos; se puede determinar el daño a nivel ultraestructural del efecto que se produce en los parásitos, y recientemente, con la introducción del análisis proteómico (estudio de la expresión de todas las proteínas en un momento determinado), se puede establecer qué cambios en la expresión de las proteínas se presentan por los efectos de los compuestos. Sumado a ello, la determinación del tipo de proteínas que están implicadas en la acción de los fármacos y de la identificación de las mismas mediante integraciones del conocimiento que se hayan hecho para los parásitos, en lo relacionado con su genoma, se podría determinar qué proteínas son el blanco farmacológico de los compuestos en estudio y qué cambios se inducen en ellas por los tratamientos. De hecho, con los estudios de farmacoproteómica, la combinación entre la farmacología y la proteómica, se pueden determinar cuántas y qué tipo de interacciones de proteínas se pueden establecer por acción de los compuestos evaluados, y con ello definir de manera exacta los sitios de acción. La aplicación de la información que se ha recopilado en diferentes bases de datos, en las cuales se encuentran no sólo los genomas de los organismos, sino también de los posibles blancos farmacológicos (como lo propuesto para enfermedades infecciosas tropicales: <http://tdr-targets.org/>), asociados al avance y tecnología que se ha logrado para el desarrollo de la química medicinal, el uso del modelaje computacional asociado a la cristalografía y la reconstrucción tridimensional de imágenes a través de poderosas supercomputadoras, son elementos que aumentan el potencial de generar medicamentos con un diseño racional adecuado de fármacos. Es definitivo que al aplicar toda la tecnología y conocimientos indicados, los objetivos centrales están dirigidos a encontrar e identificar los genes específicos que codifican para las proteínas blanco, el procesamiento del RNA al cual se somete el material genético implicado y el establecimiento de los perfiles proteicos producidos. Estos conocimientos podrían favorecer el encontrar qué genes y proteínas son los requeridos por los parásitos para producir enfermedades y las patogénesis asociadas a ellas, pero también la forma de atacarlos y producir alteraciones en los mismos, de tal suerte que ya no produzcan enfermedad y puedan ser eliminados.

El desarrollo de fármacos en contra de parásitos no necesariamente tendría que venir del conocimiento de posibles blancos parasitarios; ellos podrían provenir de los conocimientos que se tienen de otros campos de enfermedades no parasitarias y las experiencias desarrolladas en estos campos podrían ser trasladadas y adaptadas para combatir a los parásitos. Una muestra de lo que con ello se podría lograr es la reciente introducción de fármacos utilizados para curar la trypanosomiosis africana y la leishmaniosis visceral, ya que estos fármacos originalmente se desarrollaron para tratar problemas de cáncer (Nwaka, 2007). En este sentido, se podrían considerar como posibles blancos aquellas proteínas que se han encontrado alteradas o afectadas por fármacos definidos en rutas metabólicas, enzimas o proteínas estructurales como las que constituyen al citoesqueleto de los parásitos, porque se ha demostrado que se pueden estar expresando específicamente en diferentes fases de desarrollo de los parásitos, como en el caso de la miosina II de *T. solium* (González-Malerva y col., 2004). Por otro lado, una estrategia que podría llevar mucho tiempo para el desarrollo de un fármaco antiparasitario es el descubrimiento *de novo* de una nueva entidad química y en la cual habría que echar mano de métodos de tecnología compleja como la evaluación virtual mediante quimiinformática, cristalografía de rayos X, que podrían ofrecer una aproximación al desarrollo racional de fármacos. En este sentido, la industria farmacéutica ha sido líder en

este tipo de desarrollos y estudios, los cuales en los últimos años se han venido aplicando en ambientes más académicos. El desafío del descubrimiento de fármacos diseñados racionalmente es generar medicamentos con formas novedosas de acción que no se habían explorado (Nwaka, 2007).

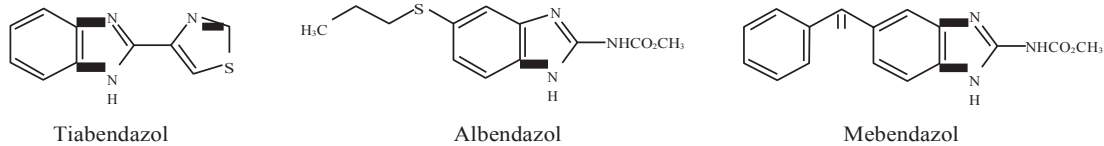
Lógicamente, emprender los métodos de estudio mencionados en busca de blancos efectivos de los parásitos no es una empresa fácil; se requiere la integración y el trabajo de grandes equipos multidisciplinarios que lo lleven a cabo (Fairlamb y col., 2003); estos equipos en conjunto podrían lograr el mejor control de las parasitosis, mejorar el conocimiento básico de la biología de los parásitos, generar un mejor entendimiento de la acción de los fármacos, evitar los brotes de resistencia sabiendo qué y cómo se desarrolla mediante la ejecución de pruebas de evaluación molecular y biológica que la hagan notoria, como lo propuesto para infecciones producidas por helmintos (Wolstenholme y col., 2004).

## Fármacos antiparasitarios basados en moléculas del bencimidazol y nitroheterociclos

Como se aprecia en los cuadros 40-1 y 40-2, los fármacos con amplio espectro de acción son los derivados del bencimidazol y los nitroheterociclos. Estas moléculas han sido ampliamente empleadas por varias de sus propiedades: han demostrado ser eficientes en el tratamiento de las enfermedades parasitarias, son sencillas de sintetizar, se pueden modificar exitosamente y con ello se podría mejorar su capacidad de acción antiparasitaria, son estables y el costo de su producción es relativamente barato. Debido a estas características, en la presente revisión se ha tomado la decisión de ampliar más lo que se conoce y se hace con respecto a los derivados de estas moléculas.

**Bencimidazoles (BZM).** Hasta el momento, su mayor utilidad se ha visto reflejada en el uso de los fármacos antihelmínticos ABZ, MBZ y, en menor uso, tiabendazol (fig. 40-2). Sin embargo, a pesar de su amplio espectro antiparasitario y baja toxicidad, estos fármacos tienen graves limitantes: pobre solubilidad y escasa absorción, y en casos en los que se tienen que emplear para tratar infecciones sistémicas, se requiere su administración en altas dosis que incluyen largos tratamientos. Estos BZM, por sus cualidades de espectro amplio antihelmíntico, alta actividad contra larvas y adultos de nematodos y cestodos, y su aplicación sencilla en humanos, junto con otros antihelmínticos, han sido considerados como esenciales por parte de la OMS para el tratamiento de las helmintosis. Los derivados de los BZM no sólo tienen acción sobre helmintos; ABZ, MBZ, además del flubendazol y el fenbendazol, son fármacos que inhiben el crecimiento *in vitro* de *T. vaginalis* y *G. intestinalis*. El ABZ es tan efectivo como el metronidazol, el cual es un fármaco de elección para el tratamiento de la giardiosis, pero es poco efectivo contra *E. histolytica* y *L. donovani*. Otros BZM, como tiabendazol, cambendazol y triclabendazol también son ampliamente utilizados contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*.

Las propiedades que posee el núcleo bencimidazólico (ver estructura química en el cuadro 40-3) no sólo se relacionan con su actividad antihelmíntica y antiprotozoaria, sino también tienen actividades antibacterianas, anticancerígenas, insecticidas y antimicóticas. Su versatilidad es muy amplia y aún despierta interés para ser estudiado y explotado. Este tipo de núcleo, en lo re-



**Fig. 40-2.** Fármacos bencimidazólicos para el tratamiento de infecciones parasitarias. El tiabendazol fue el primer fármaco derivado de los bencimidazoles empleado para tratar la triquinosis. Albendazol y mebendazol son fármacos antiparasitarios utilizados actualmente para tratar enfermedades parasitarias.

ferente a su actividad antiparasitaria, puede sufrir modificaciones estructurales como las que se muestran en este cuadro.

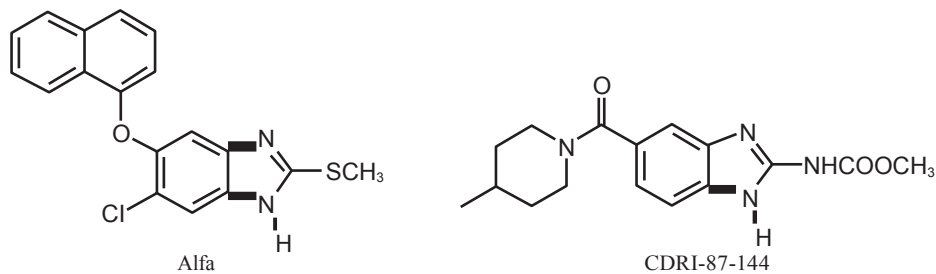
Han sido numerosos los estudios en los que se han efectuado importantes modificaciones en las posiciones A, B, C y D del núcleo bencimidazólico, con la finalidad de encontrar la relación estructural que permita obtener fármacos con mejor actividad antiparasitaria y amplio espectro de acción; varios han sido los resultados obtenidos que indican que es posible mejorar la solubilidad y la absorción de los compuestos, como en el caso del triclabendazol, o bien, que se pueden hacer modificaciones en la misma molécula que permitan obtener derivados con acción en parásitos resistentes, como en el caso del compuesto ALFA, que actúa *in vitro* (McConville y col., 2007) sobre fasciolas inmaduras resistentes al triclabendazol (fig. 40-3). Se han encontrado otras modificaciones, como las realizadas en el compuesto CDRI-87-144 (también en la fig. 40-3), que permiten evitar el metabolismo del derivado y aumentar la actividad antihelmíntica *in vitro*, tanto en el tracto gastrointestinal como en aquellos de diseminación sistémica (Gupta y col., 1990). Otras sustituciones de los compuestos bencimidazólicos en la posición B, con adiciones de halógenos en el anillo bencenoide, dan como resultado derivados con un alto índice antiprotozoario, también en ensayos *in vitro* (Navarrete y col., 2001). Todas estas modificaciones, usando como base el núcleo del bencimidazol, son una muestra de que otras modificaciones y evaluaciones de las mismas con modelos de parásitos definidos podrían permitir encontrar otras moléculas con actividades antiparasitarias.

Hay evidencias claras que indican que los blancos farmacológicos específicos de los derivados de los bencimidazoles son las tubulinas  $\beta$  de los parásitos; estas proteínas son importantes en el ensamblaje de los microtúbulos, los cuales tienen un papel importante en eventos celulares como la formación del huso acromático durante la división celular y el tráfico vesicular intracelular (Dayan, 2003). La interacción es tan efectiva que aun cuando los mamíferos presentan un tipo de tubulina semejante, la interacción

entre la de los parásitos y el BZM es mucho más específica. La diferencia radica en la diferente composición de aminoácidos de las tubulinas, los cuales también están implicados en el desarrollo de resistencia que los parásitos ofrecen a este tipo de fármacos (Wolstenholme y col., 2004). Al parecer, otros blancos de los derivados de los bencimidazoles son algunos componentes asociados al metabolismo de la glucosa, como la fumarato reductasa, lo cual podría explicar porqué los parásitos sufren parálisis al momento del tratamiento con este tipo de fármacos. Esta es una enzima única en los parásitos y por esa causa también podría ser un excelente blanco para la quimioterapia. También se considera que los bencimidazoles pueden interferir con la ruta energética de los helmintos por inhibición de la malato deshidrogenasa citoplasmática y mitocondrial, o bien pueden actuar como conductores protónicos liposolubles, lo cual podría provocar una considerable caída de los niveles celulares de ATP.

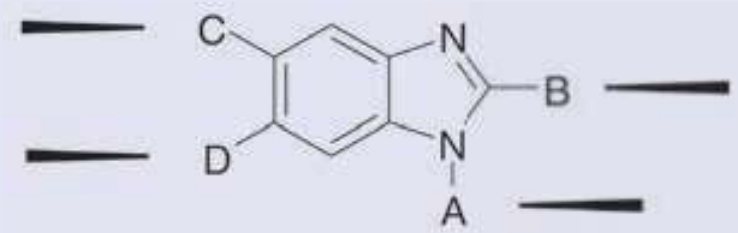
**Nitroheterociclos.** Los 5-nitroimidazoles poseen una estructura heterocíclica consistente en un núcleo de imidazol con un grupo nitro en posición 5 (fig. 40-4). Estos compuestos son los agentes terapéuticos más efectivos y ampliamente usados para el control de *G. intestinalis* y los únicos disponibles para el tratamiento de infecciones por *T. vaginalis*. Los 5-nitroimidazoles más utilizados son MTZ y tinidazol; sin embargo, aun cuando se han utilizado por más de 20 años, producen efectos adversos, lo cual genera incertidumbre en su utilización. De hecho, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha considerado el MTZ como agente que induce carcinogenicidad en animales de experimentación. El tinidazol, aunque es un antiprotozoario (ver cuadro 40-1), también se ha empleado contra infecciones por bacterias anaeróbicas, como agente profiláctico en pacientes que han sido sometidos a cistectomía o cirugía colorrectal.

En cuanto al mecanismo de acción del MTZ, en los parásitos anaerobios el fármaco sufre reducción por la enzima piruvato ferredoxina oxidoreductasa, la cual transfiere un electrón al grupo nitro y forma un radical nitroanión, el cual resulta tóxico para el parási-



**Fig. 40-3.** Modificaciones moleculares aplicadas al anillo bencimidazólico. Se mantiene el núcleo del bencimidazol en ambos casos; sin embargo, a cada uno de los compuestos se les han hecho adiciones de grupos voluminosos que inducen cambios en las moléculas y que tienen claro efecto sobre parásitos en ensayos *in vitro*.

Cuadro 40-3. Sitios del anillo bencimidazólico susceptibles de modificaciones moleculares

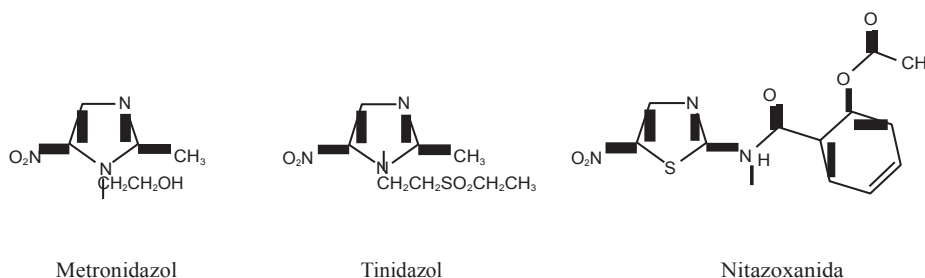


Sitio	Modificaciones	Comentarios
A	R= H, COR, CH <sub>2</sub> OAr, COOR, CH <sub>3</sub> .	El H en esta posición es fundamental para la actividad antihelmíntica, pero no es esencial para la antiprotozoaria.
B	R= -NH <sub>2</sub> , -SH, -SCH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub> , -CF <sub>3</sub> .	Se ha encontrado que hay buena actividad parasitaria cuando se hacen preparados con derivados azufrados, trifluorometilados y metilados; pero es moderada con el grupo amino.
C	R= -CH <sub>2</sub> -, -S-, -O-, -SO-, -CO-, -NH-CO-, alquilos, cicloalquilos, alquenos, arilos, heteroarilos.	Tanto esta posición, como la D, se han encontrado importantes para la selectividad hacia protozoarios y helmintos intestinales o sistémicos. Asimismo, se ha encontrado que los grupos voluminosos unidos en esta región son determinantes para el perfil antihelmíntico.
D	R= H, Cl.	Ésta es una posición importante que impide la desactivación metabólica, así como para determinar el tipo de requerimientos estereoelectrónicos.

to. Este nuevo compuesto rompe los puentes disulfuro de proteínas, causa ruptura de cadenas de DNA y ello ocasiona daños celulares múltiples que llevan a la muerte del parásito (Petri, 2003). Este nivel de modificación de los nitroimidazoles, en el que hay cambios en el orden de los genes del parásito, podría relacionarse con cambios en el transporte de electrones y que a su vez tendría que asociarse a disminución de la activación del grupo nitro, ha ocasionado que se presenten fallas en el tratamiento quimioterapéutico durante la giardiasis y la tricomoniosis (Liu y col., 2000).

De la molécula nitroimidazol clásica se seleccionó el anillo de nitrotiazol, porque se encontró que en estudios de toxicidad no generaba efecto mutagénico por el cambio, y por ello, dado que el átomo de azufre reemplazó al del nitrógeno en el anillo, se encontró que esto era suficiente para producir aumentos en su espectro de acción, en su eficacia y disminución de toxicidad. De estos cam-

bios se dio origen a la NTZ (ver fig. 40-4), la cual se considera como un derivado del 5-nitrotiazol (Dayan, 2003). La NTZ es un fármaco antiparasitario con amplio espectro de acción, porque abarca efecto desde protozoarios hasta helmintos (ver cuadro 40-1). La FDA de Estados Unidos la aprobó para el tratamiento de giardiasis en niños, y su ventaja importante sobre el metronidazol es que se puede administrar mediante formulaciones líquidas. De lo que hasta el momento se conoce del mecanismo de acción de la NTZ se establece que al parecer interfiere con el metabolismo de la glucosa del parásito; hay alteración de las sustancias secretadas por el aparato de Golgi (acetilcolinesterasa) y el consumo de glucosa, lo cual crea agotamiento del glucógeno, acidosis láctica y finalmente la muerte (White, 2003).



**Fig. 40-4.** Derivados de los nitroheterociclos que se han empleado en la terapéutica antiparasitaria contra protozoarios. Tanto el metronidazol como el tinidazol son fármacos que tienen la molécula 5-nitroimidazol, en tanto que la nitazoxanida es un fármaco con una molécula 5-nitrotiazol por el átomo de azufre que presenta en su estructura.



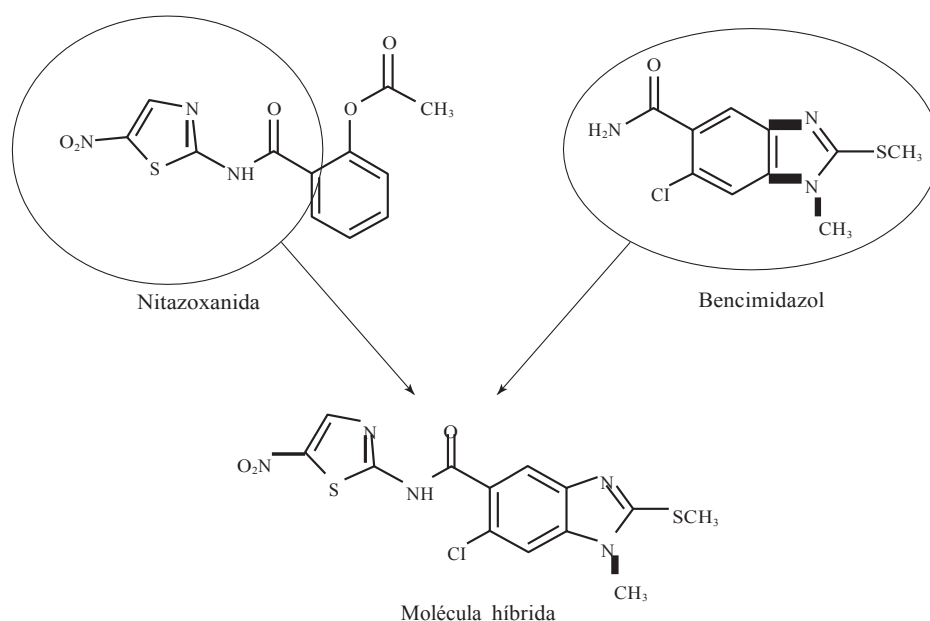
## Perspectivas para la producción de fármacos antiparasitarios híbridos

Dadas las evidencias de que los principios activos pueden ser combinados para generar mezclas con mayor espectro de acción (como se indicó para ABZ, NTZ y PZQ), así como la facilidad con la que los núcleos de los bencimidazoles, de los 5-nitroimidazoles y de los 5-nitrotiazoles pueden ser modificados químicamente, se ha considerado que los compuestos pueden ser fusionados y así mantener sus propiedades antiparasitarias originales, logrando con ello compuestos híbridos con mejor espectro de acción. Este tipo de modificaciones moleculares se basa en la toma de sustancias químicas de actividad biológica conocida (prototipo), el diseño de la molécula híbrida, su síntesis y evaluación comparando sus congéneres, homólogos o análogos estructurales. Éste es uno de los métodos más usados y el que se considera que podría generar nuevos fármacos (Korolkovas, 1998), porque se considera que tiene varias ventajas, las cuales se presentan como sigue:

- Grandes probabilidades de congéneres homólogos y análogos, obteniendo compuestos con propiedades farmacológicas similares a las de los prototipos.
- Probabilidad de que la producción de los nuevos fármacos sea más económica.
- Síntesis similar a la de los prototipos, lo cual implica que se ahorre tiempo y dinero.
- Determinación de las relaciones estructura-actividad generada por los datos que se hayan reunido al respecto.
- Uso de los mismos métodos biológicos de ensayos para los prototipos.

Este método tiene dos objetivos: *a*) descubrir el grupo farmacofórico esencial, el cual es el rasgo de la molécula que proporciona la acción farmacológica y *b*) obtener fármacos que tengan mejores propiedades que el prototipo (mayor potencia, menor toxicidad, mayor especificidad, mayor duración de acción, que sea de fácil aplicación o administración, mayor estabilidad y que tenga menor costo de producción). Las estrategias que se siguen incluyen varios tipos de modificaciones, como la simplificación molecular o disociación, la cual consiste en la síntesis sistemática y evaluación de análogos simples del compuesto líder y la asociación molecular, la cual involucra la síntesis y evaluación de análogos más complejos que el prototipo. Estos análogos incorporan ciertas características del compuesto líder o todas ellas.

Resultados de estudios no publicados hasta el momento, que se llevan a cabo con equipos multidisciplinarios de la Facultad de Medicina y la de Química de la UNAM, la ENCB del IPN, el CINVESTAV y el Hospital de Pediatría del IMSS con apoyos del CONACYT-México (43629) y de la DGAPA-UNAM (IN216107), revelan que la síntesis y el diseño por química medicinal de derivados de los BZM y de los 5-nitrotiazoles, así como de los híbridos (que han mostrado poder antiparasitario *in vitro* mejor que las moléculas de las que se partió para su diseño; ver figura 40-5), la evaluación *in vitro* de los compuestos en diferentes modelos de parásitos híbridos, el análisis de la expresión de proteínas mediante análisis de tipo proteómico y la evaluación del efecto de los compuestos en los tejidos de los parásitos mediante microscopía confocal y electrónica de barrido abren nuevas oportunidades de encontrar, diseñar, rediseñar, sintetizar y evaluar candidatos antiparasitarios con amplio espectro de acción y con propiedades que posiblemente permitan elaborarlos a un bajo costo, que tengan menor toxicidad y reacciones adversas y que sea posible aplicarlos para tratar afecciones parasitarias en la población que lo requiera.



**Fig. 40-5.** Diseño de compuestos híbridos con base en las moléculas de un 5-nitrotiazol y un derivado del bencimidazol. En estudios preliminares, en ensayos *in vitro*, se ha demostrado que la molécula híbrida parece tener mejor espectro de acción antiparasitaria que las moléculas utilizadas como base de dicha molécula.

## Bibliografía

- Chapal N, Molina L, Molina F, Laplanche M, et al. Pharmacoproteomic approach to the study of drug mode of action, toxicity, and resistance: applications in diabetes and cancer. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004;18(4):413-22.
- Croft SL, Seifert K, Yardley V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J Med Res*, 2006;123(3):399-410.
- Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop*, 2003;86(2-3):141-59.
- Fairlamb AH, Ridley RG, Vial HJ. Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues. Discoveries and drug development. En WHO. 2003. TDR/PRD/03.1. 6-8.
- Gonzalez-Esquivel D, Rivera J, Castro N, Yopez-Mulia L, Jung Cook H. In vitro characterization of some biopharmaceutical properties of praziquantel. *Int J Pharm*, 2005;295(1-2):93-9.
- Gonzalez-Malerva L, Cruz-Rivera M, Reynoso-Ducoing O, et al. Muscular myosin isoforms of *Taenia solium* (Cestoda). *Cell Biol Int*, 2004;28(12):885-94.
- Gupta S, Khan A, Jain M, et al. Antihelmintic profile of methyl 5(6)-(4-methylpiperidin-1-yl)carbonylbenzimidazole-2-carbamate in experimental helminthiasis. *Indian J Exp Biol*, 1990;28(5):475-79.
- Korolkovas A. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2nd ed. USA: Wiley-Interscience Publication; 1988; 67-76.
- Liu S, Brown DM, O'Donoghue P, et al. Ferredoxin involvement in metronidazole resistance of *Giardia duodenalis*. *Mol Biochem Parasitol*, 2000;108(1):137-40.
- McConville M, Brennan GP, McCoy M, et al. Immature triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica*: tegumental responses to *in vitro* treatment with the sulphoxide metabolite of the experimental fasciolicide compound alpha. *Parasitol Res*, 2007;100(2):365-77.
- Navarrete-Vázquez G, Cedillo R, Hernández-Campos A, et al. Synthesis and antiparasitic activity of 2-(trifluoromethyl)-benzimidazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001;11(2):187-90.
- Nwaka, S. Enhancing drug discovery for neglected tropical diseases. *TDR News*, 2007;77:13-16.
- Palomares F, Palencia G, Ambrosio JR, et al. Evaluation of the efficacy of albendazole sulphoxide and praziquantel in combination on *Taenia crassiceps* cysts: studies. *J Antimicrob Chemother*, 2006;57(3):482-88.
- Palomares-Alonso F, Piliado JC, Palencia G, et al. Efficacy of nitazoxanide, tizoxanide and tizoxanide/albendazole sulphoxide combination against *Taenia crassiceps* cysts. *J Antimicrob Chemother*, 2007;59(2):212-18.
- Petri WA Jr. Therapy of intestinal protozoa. *Trends Parasitol*, 2003; 19(11):523-526.
- PLM. Compendio del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 52. México: Ed. Thomson PLM; 2006.
- Revah F. De 10<sup>40</sup> a 10 moléculas. *Science & Vie*, 2002;218:18-26.
- White ACJr. Nitazoxanide: an important advance in anti-parasitic therapy. *Am J Trop Med Hyg*, 2003; 68:(4)382-83.
- WHO-World Health Organization. Chagas disease. Thirteenth Programme Report UNDP/TDR, Geneva, 1997.
- Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmels tjerna G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol*, 2004;20(10):469-76.

## Preguntas para reflexionar

1. ¿Cuáles son los factores que predisponen a que las parasitosis se presenten con mayor frecuencia en países subdesarrollados y de climas tropicales?
2. A nivel molecular, ¿qué induce a que los parásitos generen resistencia a los tratamientos antiparasitarios?
3. ¿En qué está basado el diseño racional de fármacos y cómo se debe plantear para el desarrollo de fármacos antiparasitarios?
4. ¿Cuáles podrían ser los mejores blancos farmacológicos para los medicamentos antiparasitarios y por qué?

## Respuestas a las preguntas de evaluación inicial

1. Los principios activos básicos son dos: derivados de los bencimidazoles (albendazol ) y de los 5-nitroheterociclos (nitazoxanida).
2. Metronidazol.
3. Debido a que es un proceso muy complejo, largo, costoso, riesgoso y las compañías farmacéuticas consideran que todo lo que invierten no es redituable con los fármacos producidos porque las enfermedades son de la pobreza.
4. El principal problema es la generación de resistencia por parte de los parásitos a los diversos tratamientos; además de los efectos secundarios y los tiempos largos de tratamiento.
5. Tecnologías relacionadas con la farmacología molecular, la biología celular, la genómica, la proteómica, la quimioinformática y el modelaje molecular.

# Técnicas inmunológicas para el estudio de antígenos parasitarios

Mario César Salinas Carmona

# 41

## Contenido

- Introducción
- Clasificación de los antígenos parasitarios
- Utilidad médica diagnóstica de los antígenos parasitarios
- Fundamento de las técnicas inmunológicas para estudiar antígenos parasitarios
- Técnicas para identificar anticuerpos antiparásitos
  - Inmunodifusión
  - Aglutinación
  - Contrainmunolectroforesis
  - Pruebas inmunoenzimáticas
  - Prueba Western blot o de inmunoelectrotransferencia
- Problemas y limitaciones de las técnicas para estudiar antígenos parasitarios
  - Falta de especificidad*
  - Falta de sensibilidad*
- Ejemplos clínicos de la aplicación de las técnicas modernas para estudiar antígenos y anticuerpos
  - Triquinosis
  - Neurocisticercosis
  - Infección por *Toxoplasma gondii*
  - Amebosis humana
- Bibliografía

## Introducción

La cantidad de parásitos que afectan la vida del hombre y la de los animales es grande, pero el estudio de los antígenos parasitarios es aún más complejo, ya que existen formas antigénicas variadas en las diferentes etapas del ciclo de vida de algunos de ellos.

Las técnicas para el estudio de antígenos parasitarios evolucionaron en la medida que aparecieron nuevos métodos para aislar, purificar y determinar la estructura química de ellos, por ejemplo la secuencia de aminoácidos de antígenos proteicos. También las técnicas inmunológicas mejoraron y permitieron la automatización, la robotización, pero sobre todo con el incremento de la sensibilidad, hizo posible un estudio más detallado de los antígenos parasitarios. Para los interesados en la evolución histórica de este tema es recomendable la lectura de las primeras tres referencias de este capítulo, que tratan con profundidad y detalle todas las técnicas que se emplearon hasta antes de 1983. Para este capítulo el autor se apoyó en las publicaciones importantes a partir de ese año hasta el año 2002.

El fundamento de las técnicas para el estudio de los antígenos parasitarios desde sus orígenes hasta el momento actual se basa en dos estrategias: *a)* identificación o cuantificación de anticuerpos contra componentes de los parásitos y *b)* identificación directa o indirecta de los parásitos o alguno de sus componentes.

En el presente capítulo se trata la importancia médica que tiene el estudio de los antígenos de los parásitos y su clasificación; se describe el fundamento metodológico de las técnicas más comunes en el estudio de los antígenos, y por último se dan algunos ejemplos prácticos recientes del uso de las herramientas modernas de diagnóstico que encierran interés clínico.

## Clasificación de los antígenos parasitarios

Los antígenos de los parásitos se pueden clasificar según la fuente de donde se obtienen para su estudio o aplicación clínica; también



se les puede clasificar según su naturaleza química o incluso según su aparición en la vida o ciclo biológico de los parásitos. Un ejemplo de clasificación según su fuente de obtención es la siguiente:

- Antígenos solubles excretados o secretados.
- Antígenos solubles extraídos del parásito.
- Antígenos sintéticos.
- Antígenos recombinantes.

Los *antígenos solubles* excretados al medio de cultivo fueron la fuente de antígenos de protozoarios, nematodos, cestodos, artrópodos y otros. Sin embargo, la concentración de estos antígenos en el medio de cultivo de los parásitos por lo regular es pobre, por lo que en general se requiere cultivar grandes cantidades de ellos para obtener volúmenes útiles de material antigénico. En otras ocasiones, los antígenos no son secretados por los parásitos, sino que forman parte de ellos y se necesitan procedimientos de extracción química para obtenerlos.

Los *antígenos sintéticos* son aquellos que se obtienen por síntesis química en un laboratorio cuando ya se conoce la secuencia de aminoácidos del péptido o proteína antigénica contra la cual se dirige la mayoría de los anticuerpos producidos por el huésped. La fuente de antígenos sintéticos es prácticamente inagotable, es reproducible y de costo relativamente bajo; sin embargo, se necesita forzosamente el conocimiento preciso de la secuencia de aminoácidos de los antígenos.

Los *antígenos recombinantes* son en general de naturaleza peptídica o proteica y se originan con técnicas de DNA recombinante; para ello, el gen que codifica para un antígeno de un parásito se expresa en bacterias como *E. coli* o levaduras metilotróficas como *Pichia pastoris*. A partir de cultivos masivos en fermentadores, se obtienen las bacterias recombinantes que producen o secretan el antígeno parasitario cuyo gen fue introducido artificialmente, y de allí se realiza la purificación que puede incluir columnas de afinidad con anticuerpos.

Los métodos modernos en el campo de la biología molecular e ingeniería genética hicieron posible avances notables en el campo de la parasitología; por ejemplo, se aisló el ácido desoxirribonucleico (DNA) que codifica para una proteína parasitaria que es blanco de la respuesta inmunitaria de los individuos infectados, y se utiliza con resultados satisfactorios en el caso de *Toxoplasma gondii* y de *Entamoeba histolytica*.

También es posible clasificar a los antígenos, según su composición química, en proteínas, glucoproteínas, glucolípidos y polisacáridos.

Es importante conocer la composición de un antígeno porque de acuerdo con esta información se seleccionan las técnicas adecuadas para identificarlo o para aislarlo. Recientemente se encontró que existe un antígeno (un carbohidrato) que excretan por la orina los pacientes con leishmaniosis visceral.

Otros autores clasifican a los antígenos de los parásitos de acuerdo con la fase del ciclo de vida del parásito, o con las cepas de donde son obtenidos. Los antígenos parasitarios se clasifican también según la respuesta inmunitaria que inducen en el huésped; entonces se les llama antígenos humorales cuando la respuesta identificada es sobre todo anticuerpos, y antígenos celulares cuando estimulan una respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T y que se manifiesta, en ocasiones, como hipersensibilidad tardía. Por otro lado, según la protección que son capaces de inducir en animales de experimentación, los antígenos se clasifican en protectores cuando se demuestra que producen un efecto benéfico durante la inmunización.

## Utilidad médica diagnóstica de los antígenos parasitarios

Para todos los profesionales del área biomédica, pero en particular para los médicos, es muy importante el estudio de los antígenos parasitarios porque este conocimiento sirve para:

- Establecer el diagnóstico de infección reciente o antigua en algunas parasitosis.
- Identificar los antígenos que inducen protección y que, por lo tanto, pueden ser útiles en la vacunación.
- Conocer los mecanismos de patogenia de las lesiones celulares o tisulares durante la interacción con el huésped.
- Estudiar los factores de virulencia de los parásitos.
- Diseñar o mejorar las técnicas diagnósticas existentes para confirmar la presencia de parásitos en seres humanos y en animales.

## Fundamento de las técnicas inmunológicas para estudiar antígenos parasitarios

La demostración de anticuerpos antiantígenos parasitarios se puede hacer en forma cualitativa y cuantitativa. Estas dos formas no son excluyentes, sino complementarias, ya que en una zona geográfica donde es endémica una parasitosis, la identificación cualitativa de anticuerpos circulantes es de poca utilidad clínica diagnóstica. Estos anticuerpos pudieron ser inducidos en infecciones previas, y por lo tanto representan la suma de la respuesta inmunitaria actual y la previa. En esta situación resulta mejor cuantificar los anticuerpos y determinar su isotipo, es decir, identificar la clase de inmunoglobulina a la que pertenecen dichos anticuerpos. Aquí hay que recordar que el primer encuentro o la primera infección con un agente infeccioso o la vacunación con cualquier antígeno induce anticuerpos del isotipo IgM. Estos anticuerpos caracterizan la respuesta inmunitaria primaria. En cambio, las exposiciones posteriores al mismo antígeno inducen anticuerpos del isotipo IgG, que predominan en la respuesta inmune secundaria. Este conocimiento es fundamental para interpretar en forma correcta un resultado de laboratorio. Además, el médico debe solicitar información sobre la técnica utilizada, y si es una determinación de anticuerpos totales, es decir, de los isotipos IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, o sólo de alguno de ellos.

En el ejemplo hipotético mencionado antes, el uso de una técnica cualitativa en una zona geográfica donde es endémica una parasitosis resultó de poca ayuda diagnóstica para el médico. Si ahora se cambia el mismo caso de ese paciente a una zona geográfica no endémica donde esta enfermedad parasitaria ya no existe o es de baja prevalencia, se observa que aquí sí es muy útil la información cualitativa acerca de la presencia de anticuerpos antiparásitos para establecer el diagnóstico de dicha enfermedad.

En el mundo globalizado actual son más comunes los viajes de personas, transporte de materiales y animales desde una región donde es endémica una enfermedad parasitaria hasta otros países donde dicha parasitosis no existe. Esto recuerda la trascendencia del interrogatorio cuidadoso y detallado acerca de viajes, contactos con personas o animales provenientes de otros sitios para interpretar en forma correcta el resultado del laboratorio cuando se está frente a un paciente con parasitosis.

## Técnicas para identificar anticuerpos antiparásitos

Las técnicas para demostrar la presencia de anticuerpos contra parásitos o sus componentes antigénicos han cambiado mucho en los últimos años, pero algunas de ellas todavía se siguen utilizando, como la de inmunofluorescencia.

En la *inmunofluorescencia* se pone en contacto el suero del paciente con los parásitos muertos y preservados, y luego de lavar se añade a la fluoresceína un reactivo antiinmunoglobulina humana conjugado. Se observa bajo el microscopio de fluorescencia si existe positividad de la prueba. El resultado que se obtiene aquí es cualitativo, pero también se puede diluir el suero del paciente hasta determinar la dilución a la cual todavía hay resultados positivos. De esta manera se tiene entonces una técnica semicuantitativa. Sin embargo, esta prueba como tal no es de uso común en el laboratorio, porque significa tener un microscopio de fluorescencia y reactivos perecederos, además de que es difícil mantener la fuente de parásitos.

Los métodos inmunológicos evolucionaron para mejorar la especificidad y la sensibilidad, lo cual, aunado a las necesidades antes descritas, hizo menos común el uso de la inmunofluorescencia. Las dificultades para obtener parásitos intactos impulsaron el uso de extractos parasitarios, y con ello la aplicación de inmunodifusión simple y doble, precipitación, aglutinación, contraelectroforesis y, más recientemente, los estudios inmunoenzimáticos como ELISA, Inmuno dot y Western blot.

La cantidad de técnicas diferentes para mostrar anticuerpos contra parásitos crece día con día, lo cual indica que todas ellas tienen desventajas o problemas. A continuación se revisa en forma general en qué consisten estas técnicas.

### Inmunodifusión

La inmunodifusión simple o doble se basa en la reacción de antígenos y anticuerpos en un medio sólido, como el gel de agar o de agarosa. La reacción antígeno-anticuerpo es visible, ya que ocurre una precipitación que se manifiesta como banda o varias bandas, según se trate de una o varias especies de antígenos o de anticuerpos. Estas técnicas, aunque extraordinariamente simples y rápidas, cayeron en desuso porque se requieren concentraciones altas de los reactantes, es decir, de antígenos parasitarios y de anticuerpos. O sea que tienen baja sensibilidad y por ello poca utilidad clínica.

### Aglutinación

Es una técnica más sensible que la difusión, y consiste en hacer reaccionar los antígenos parasitarios y los anticuerpos sobre partículas de látex o sobre eritrocitos. En este último caso se llama hemaglutinación. Para este método se obtienen los extractos antigénicos de los parásitos, y luego, mediante una reacción química, esas moléculas se enlazan en forma covalente a los eritrocitos o a las partículas de látex. Esta técnica se puede realizar en placas de microtitulación, lo cual permite efectuar de manera simultánea un número grande de muestras. Aunque estas técnicas tienen mayor sensibilidad que las de inmunodifusión, consumen más tiempo que otras técnicas que se describen más adelante.

### Contraelectroforesis

Consiste en poner la muestra de suero con los anticuerpos en un lado de un gel y el antígeno o los antígenos parasitarios enfrente.

En seguida se aplica una corriente eléctrica; según la carga eléctrica, los reactantes migran al polo positivo o al negativo; cuando se encuentran en su concentración óptima ocurre la reacción antígeno-anticuerpo que se manifiesta como una banda de precipitación.

## Pruebas inmunoenzimáticas

A partir de la publicación de Engvall y Perlman en 1972, las pruebas inmunoenzimáticas han contribuido tanto a la investigación como al servicio médico diario, ya que se trata de técnicas más sensibles que todas las ya descritas en los párrafos anteriores. El amplio uso de estas técnicas confirma que se trata de pruebas sensibles, confiables, reproducibles y específicas. Todos los antígenos de naturaleza proteica o peptídica pueden ser fijados en el fondo de un pozo de una microplaca de poliestireno o de cloruro de polivinilo con ayuda de un amortiguador de pH alcalino; el suero de las personas o pacientes que se desea probar se agrega a la placa. Los anticuerpos circulantes específicos para el antígeno reaccionan en el fondo de la placa, y la reacción antígeno-anticuerpo se hace visible mediante la adición de un anticuerpo antiinmuno-globulina humana conjugado a una enzima. Después, mediante una mezcla del sustrato y un agente que genera color, aparece una reacción colorida cuya intensidad se determina en un espectrofotómetro. Este instrumento permite cuantificar con precisión la cantidad de anticuerpo o antígeno presente.

La prueba Inmuno dot también es una prueba inmunoenzimática, pero la reacción antígeno-anticuerpo ocurre en un papel de nitrocelulosa y no en una placa. Esta técnica es más simple y no requiere instrumentos para su lectura. Se ha adaptado para obtener resultados en sólo ocho minutos. Una versión de esta técnica recibe el nombre de prueba rápida, ya que se utiliza un conjugado de proteína A con oro coloidal para hacer visible la reacción antígeno-anticuerpo. Estas pruebas tienen ya uso generalizado en las zonas geográficas donde no existe infraestructura médica que permita el uso de otras técnicas más complejas.

## Prueba Western blot o de inmunoelectrotransferencia

En esta técnica se hace reaccionar el suero o plasma de un paciente con una tira de nitrocelulosa que contiene uno o más antígenos parasitarios. La reacción antígeno-anticuerpo es evidente cuando se agrega una mezcla de sustrato cromógeno; los resultados son visibles a simple vista. Esta técnica es en realidad muy simple si se compran las tiras reactivas; de lo contrario, se requiere un equipo de electroforesis para preparar geles de poliacrilamida y también un equipo para transferir las proteínas del gel al papel de nitrocelulosa.

## Problemas y limitaciones de las técnicas para estudiar antígenos parasitarios

En los últimos 20 años aparecieron varias casas comerciales extranjeras que venden estuches completos para efectuar la titulación de anticuerpos contra antígenos parasitarios mediante las técnicas descritas en este capítulo. En la mayoría de los casos, las casas comerciales cambiaron también técnicas y fuente de an-

tígenos. Todo esto, más el inconveniente del costo y los problemas de especificidad y sensibilidad, representan hoy en día un problema para diseñar y mejorar las pruebas existentes. En esta sección se tratan los dos principales problemas compartidos, en cierta forma, por todas las técnicas descritas: falta de especificidad y falta de sensibilidad.

### Falta de especificidad

En buena medida este problema se debe al uso de extractos antigénicos crudos, es decir, no purificados y por tanto no definidos en términos químicos. Otras veces, la presencia de antígenos o proteínas contaminantes del huésped de donde se obtuvieron los parásitos también contribuyó a la falta de especificidad. Incluso el cultivo de los parásitos se llegaba a contaminar en el laboratorio con proteínas o componentes del medio de cultivo. Debido a que no existen patrones de referencia de antígenos específicos de los parásitos que sirvan como estándar, se vivió una época de variación entre los resultados publicados por diferentes autores. Este problema se resolverá del todo cuando se disponga de la información completa acerca de los antígenos parasitarios inmunodominantes, que además sean específicos de especie, es decir, que no los compartan diferentes organismos. Una vez identificados, aislados y purificados dichos antígenos, se necesita definir el epítipo o los epítipos contra los cuales están dirigidos los anticuerpos. Esos epítipos o determinantes antigénicos son, en general, una pequeña porción de una proteína que puede ser sintetizada químicamente para tener siempre una fuente homogénea del mismo material.

En algunas parasitosis, los investigadores han logrado definir, aislar y purificar determinados antígenos específicos de especie. Algunos de esos antígenos son de naturaleza proteica, por lo cual se pudo obtener la secuencia de aminoácidos de los epítipos pertinentes; con esa información se sintetizaron los péptidos y se resolvieron los problemas de abastecimiento y variación en la composición antigénica. En algunas parasitosis ya se dispone de productos obtenidos de esta forma, pero no existen preparaciones semejantes para todas las parasitosis de interés médico.

### Falta de sensibilidad

Algunas pruebas, como la aglutinación de partículas de látex o la floculación de bentonita, ya casi no se utilizan porque es inaceptable la cantidad tan elevada de resultados falsos positivos y negativos que se generan. Algunas compañías comerciales de Estados Unidos, Inglaterra y Alemania vendieron a los países en desarrollo varias pruebas de inmunofluorescencia para el diagnóstico de infecciones, como la enfermedad de Chagas, leishmaniosis y esquistosomosis, que cada vez se utilizan menos por su baja sensibilidad. Las pruebas de aglutinación de látex y eritrocitos, aunque permiten conocer el título de anticuerpos contra algunos antígenos parasitarios, no reúnen las características de especificidad, sensibilidad, reproducibilidad y estabilidad que se requieren en el laboratorio clínico, por lo cual ya casi no se utilizan.

Las pruebas para cuantificar anticuerpos y antígenos parasitarios mejoraron sustancialmente cuando se emplearon las técnicas inmunoenzimáticas o ELISA que se iniciaron en 1972. Esta técnica mejoró en forma notable la sensibilidad de las técnicas previas, ya que se logró combinar la lectura de los resultados con la detección instrumental mediante un espectrofotómetro. Además, el uso de algunos anticuerpos monoclonales contra antígenos pa-

rasitarios proporcionó la especificidad necesaria. Esta técnica y algunas de sus variantes lograron aceptación por la versatilidad para adaptarse en la identificación de antígenos y anticuerpos.

## Ejemplos clínicos de la aplicación de las técnicas modernas para estudiar antígenos y anticuerpos

### Triquinosis

Ya se explicó ampliamente en otro capítulo que esta infección es causada por *Trichinella spiralis*, y hace poco Tinoco Velázquez y colaboradores publicaron el hallazgo de casos de esta infección en pacientes con diagnóstico de fiebre de causa desconocida. Estos autores emplearon antígenos excretados y secretados de *Trichinella spiralis* obtenidos de larvas del tejido muscular de ratas infectadas en laboratorio. En este trabajo, los autores usaron la técnica de inmunoelectrotransferencia o Western blot para identificar los antígenos reconocidos por los anticuerpos circulantes en el suero de los pacientes.

### Neurocisticercosis

Recientemente, Peralta y colaboradores encontraron que una glucoproteína de 14 kDa obtenida de *Taenia crassiceps* puede sustituir a los antígenos de *Taenia solium* en las pruebas ELISA y Western blot. Estos investigadores encontraron 100% de concordancia en los resultados con ambas técnicas cuando emplearon esta proteína de 14 kDa. En ese mismo trabajo, los autores incluyeron el líquido cefalorraquídeo y el suero de 64 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de neurocisticercosis. Por su parte, otros autores utilizaron antígenos del líquido de las vesículas de cisticercos de *T. crassiceps* para el serodiagnóstico de cisticercosis humana con resultados prometedores.

### Infección por *Toxoplasma gondii*

El diagnóstico de infección aguda o reciente por *T. gondii* es de importancia médica, sobre todo si se trata de mujeres embarazadas. Aunque se han utilizado antígenos crudos y semipurificados, el problema del diagnóstico serológico todavía no está resuelto del todo. En el año 2000, Suzuki y colaboradores utilizaron un antígeno recombinante de 35 kDa en una técnica ELISA para cuantificar anticuerpos IgM anti-P35. Estos autores estudiaron cuatro casos de mujeres embarazadas con infección reciente por *T. gondii* donde pudieron demostrar la seroconversión de IgM en IgG; en cambio, con la técnica ordinaria el título de anticuerpos del isotipo o clase IgM permaneció alto. El uso de antígenos químicamente puros y bien caracterizados como en este caso no evita los problemas de reacciones cruzadas con infecciones por microorganismos relacionados desde el punto de vista de los antígenos. Para aumentar la sensibilidad de una prueba ELISA para el diagnóstico serológico de infección por *T. gondii*, Li y colaboradores utilizaron una mezcla de cuatro antígenos recombinantes, que son rP22, rP25, rP29 y rP35, y con ella lograron diferenciar entre mujeres embarazadas con infección aguda por *T. gondii* y mujeres que tuvieron una infección previa.





## Amebosis humana

En el estudio de los antígenos de *E. histolytica*, igual que en el caso de muchos otros parásitos, se utilizó desde inmunofluorescencia, contraelectroforesis hasta hemaglutinación. Como ya se mencionó en otra parte de este capítulo, estas técnicas son de sensibilidad y especificidad bajas; además, la presencia de anticuerpos IgG anti *E. histolytica* en personas que viven en áreas endémicas tiene poca importancia clínica. Hay muchos artículos científicos publicados que proponen diferentes técnicas y antígenos para confirmar el diagnóstico de absceso hepático amebiano, pero su utilidad es discutible. En el año 2000, un grupo de investigadores de Bogotá, Colombia, propuso una técnica ELISA con 1.25 µg/ml de antígeno crudo de *E. histolytica* para el diagnóstico de absceso hepático amebiano. Los resultados de este trabajo presentan sensibilidad de 95% y especificidad de 100%; sin embargo, la disponibilidad y la reproducibilidad de una técnica sensible como ELISA, pero con mezcla de antígenos crudos o no purificados, no se recomienda para el laboratorio clínico de rutina. En el mismo año 2000, Lee y colaboradores encontraron que con una técnica ELISA pero con un antígeno amebiano obtenido por tecnología del DNA recombinante, llamado proteína de 29 kDa, o incluso con un fragmento de esta proteína, lograron especificidad de 100% en el diagnóstico de absceso hepático amebiano. En cambio, en este mismo trabajo demostraron que con el uso de la proteína completa de 29 kDa la especificidad bajó a 86.6%.

### Otros usos de las técnicas inmunológicas

Algunas de las técnicas y estrategias mencionadas en los párrafos anteriores no sólo se aplican al diagnóstico de enfermedad parasitaria, sino que también se emplean en el aislamiento de antígenos puros de parásitos, como en el caso del uso de anticuerpos monoclonales. Otros autores han utilizado algunas de las técnicas mencionadas para tratar de entender el mecanismo por el cual algunos antígenos parasitarios son capaces de inducir la formación de anticuerpos IgE. En otros usos de las técnicas descritas en este capítulo se descubrió que algunas se han empleado para estudiar la diferenciación de monocitos y la maduración de las células dendríticas.

## Bibliografía

- Bueno EC, Snege M, Vaz AJ, et al. Serodiagnosis of human cysticercosis by using antigens from vesicular fluid of *Taenia crassiceps* cysticerci. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001;8(6):1140-1144.
- Cheng KY, Chang CD, Salbilla VA, Kirchoff LV, Leiby DA, Schochetman G, Shah DO. Immunoblot assay using recombinant antigens as a supplemental test to confirm the presence of antibodies to *Trypanosoma cruzi*. *Clin. Vaccine Immunol*, 2007;14(4):355-361.
- Engvall E, Perlman P. Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA. *J Immunol*, 1972;109:129-135.
- Graham MF, Anders RF. Parasite antigens and their immunogenicity. En: Sela M (ed): *Infected hosts in the antigens*. Vol VI, Academic Press, 1982:69-149.
- Kandhari R, Baveja UK, Bhatia R, et al. Cellulose acetate precipitation test in sero-diagnosis of amoebiasis. *J Commun Dis*, 1984;16(1):74-76.
- Lee J, Park SJ, Yong TS. Serodiagnosis of amoebiasis using a recombinant protein fragment of the 29 kDa surface antigen of *Entamoeba histolytica*. *Int J Parasitol*, 2000;30(14):1487-1491.
- Li S, Galván G, Araujo FG, et al. Serodiagnosis of recently acquired *Toxoplasma gondii* infection using an enzyme-linked immunosorbent assay with a combination of recombinant antigens. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000;7(5):781-787.
- Nicholls RS, Restrepo MI, Duque S, et al. Standardization and evaluation of ELISA for the serodiagnosis of amoebic liver abscess. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1994;89(1):53-58.
- Peralta RH, Vaz AJ, Pardini A, et al. Evaluation of an antigen from *Taenia crassiceps* cysticercus for the serodiagnosis of neurocysticercosis. *Acta Trop*, 2002;83(2):159-168.
- Pochanke V, Koller S, Dayer R, Hatak S, Ludewig B, Zinkernagel RM, Hengartner H, McCoy KD. Identification and characterization of a novel antigen from the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* recognized by specific IgE. *Eur. J. Immunol*. 2007.
- Porrozi R, Santos da Costa MV, Tava A, Dos Santos CD, Fernandez AP, Gazinelli RT, Campos-Neto A, Grimaldi G. Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays based on crude and recombinant Leishmanial antigens for serodiagnosis of symptomatic and asymptomatic *Leishmania infantum* visceral infections in dogs. *Clin. Vaccine Immunol*. 2007.
- Rigano R, Buttari B, Profumo E, Delunardo F, Margutti P, Mattei V, Teggi A, Sorice M, Siracusano A. *Echinococcus granulosus* antigen B impairs human dendritic cell differentiation and polarizes immature dendritic cell maturation towards a Th2 cell response. *Infect. Immun*. 2007 75(4):1667-1678.
- Sánchez-Guillén MC, Argüello-García R, Garduño G, et al. Study of human *Entamoeba histolytica* infection by zymodeme, indirect hemagglutination and electroimmunotransfer blot assays. *Arch Invest Med (Méx)* 1990;suppl 1:209-215.
- Sarkari B, Chance M, Hommel M. Antigenuria in visceral leishmaniasis: detection and partial characterization of a carbohydrate antigen. *Acta Trop* 2002;82(3):339-348.
- Soulsby EJJ. Immunological methods in helminthology. En: Weir DM (ed): *Handbook of experimental immunology*. Vol 3, 2<sup>nd</sup> ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1973:40,1-21.
- Suzuki Y, Ramírez R, Press C, et al. Detection of immunoglobulins M antibodies to P35 antigen of *Toxoplasma gondii* for serodiagnosis of recently acquired infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2000;38(11):3967-3970.
- Tinoco-Velázquez I, Gómez-Priego A, Mendoza R, et al. Searching for antibodies against *Trichinella spiralis* in the sera of patients with fever of unknown cause. *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96(4):391-395.



# Técnicas moleculares para el estudio de parásitos

Jorge E. Zavala Castro

# 42

## Contenido

- Introducción
- Sondas de dna
  - Hibridación
  - Hibridación *in situ*
- antígenos específicos
  - Proteínas recombinantes
  - Inmunodetección
    - Prueba elisa*
  - Radioinmunoensayo
  - Reacción en cadena de la polimerasa (PcR)
  - PcR *in situ*
- Herramientas moleculares y otras técnicas
  - Bancos genómicos y de dna complementario (dnac)
  - análisis de polimorfismos génicos
  - Secuenciación
  - Transcripción inversa/PcR (RT-PcR)
  - Expresión diferencial
  - detección de fluorescencia
- Bibliografía

## Introducción

El avance en el conocimiento de los procesos moleculares que ocurren en los organismos eucariotas y procariotas tuvo gran impulso en los últimos años gracias al perfeccionamiento de innumerables técnicas moleculares. En el campo de la parasitología por fin se pudieron estudiar los procesos básicos que ocurren en el interior de los parásitos con objeto de desarrollar estrategias de control, prevención y erradicación más eficaces de enfermedades que afectan a las diferentes poblaciones en el mundo.

Una de las principales aportaciones de la tecnología molecular es la generación de métodos de diagnóstico más sensibles y específicos para identificar a los patógenos que afectan a las diferentes especies de animales y plantas de interés económico, pero sobre todo al ser humano.

Con el fin de controlar los brotes de enfermedades entre la población humana y en mamíferos de importancia económica, se pusieron en marcha sistemas de vigilancia epidemiológica a nivel estatal y nacional en México, los cuales se beneficiaron con el perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular para establecer diagnósticos apropiados y tempranos. Antes de esta etapa, que se podría llamar “era molecular”, los métodos de diagnóstico que había se basaban en la observación directa de los microor-

ganismos y en la utilización de las reacciones inmunológicas que generaban en el huésped, como las intradermorreacciones, y el desarrollo de métodos de detección de anticuerpos (p. ej., prueba ELISA), hemaglutinación directa e indirecta (HA) e inmunofluorescencia (IF).

Aunque estos métodos son confiables y ofrecen valores adecuados de especificidad y sensibilidad, las reacciones cruzadas producían errores en los diagnósticos y originaban la necesidad de recurrir a varias pruebas para establecer la causa exacta de la enfermedad en cuestión. Con el surgimiento de las técnicas moleculares se alcanzaron nuevas fronteras de especificidad y se aumentó la sensibilidad de las pruebas hasta poder detectar 1/12 000 de parásito, es decir, hasta 0.025 fentogramos de DNA en la muestra de sangre ( $2.5 \times 10^{-8}$  g).

En este capítulo se tratan primero las técnicas moleculares más comunes que se utilizan en la actualidad para las pruebas de diagnóstico. Ya sea por su sensibilidad, especificidad o la facilidad de su aplicación, estas técnicas demostraron ser muy útiles en la lucha contra diversas enfermedades parasitarias, y se aplican de manera rutinaria en varios laboratorios a lo largo del país. Por último, se describen brevemente algunas técnicas para estudiar los parásitos, que conducen al entendimiento de los procesos básicos que regulan desarrollo, ciclo de vida, mecanismos de invasión y la relación que establecen con sus huéspedes.

## Sondas de dna

### Hibridación

En muchas ocasiones es posible encontrar fragmentos de DNA en el genoma de los microorganismos, los cuales pueden servir de sondas para identificar específicamente la presencia del DNA del parásito en las muestras de los pacientes. La detección se logra por hibridación en soportes sólidos utilizando papel de nitrocelulosa o de nylon (Southern blot), en condiciones de temperatura y salinidad que permitan sólo el emparejamiento de la sonda con la secuencia complementaria específica.

En este método se requiere identificar la secuencia específica en el genoma del parásito, y conservarla y propagarla para obtener suficientes copias utilizando una molécula de DNA llamada plásmido. El plásmido es una molécula de DNA circular de doble cadena que se encuentra en forma natural en varias especies de bacterias. Son elementos génicos extracromosómicos que poseen la información necesaria para replicarse dentro de las bacterias, y que codifican para enzimas que confieren alguna ventaja a los microorganismos que los poseen. Entre esas enzimas se pueden encontrar genes con resistencia a algún antibiótico, lo cual permite seleccionar a las bacterias que los presentan (fig. 42-1).

Una vez amplificada la secuencia se retira el plásmido por medio de enzimas de restricción, las cuales reconocen secuencias específicas que flanquean a la sonda y la liberan. Una vez que la sonda es liberada, se separa y se purifica eliminando el resto del plásmido mediante electroforesis en geles de agarosa; por último, se “marca” por diversos métodos (fig. 42-2). La “marca” de la sonda se efectúa utilizando nucleótidos que contienen una molécula, la cual sirve para poderla identificar posteriormente;

dicha molécula puede ser un isótopo radiactivo, una enzima para una reacción colorimétrica o para una de luminiscencia química. Por otro lado, el DNA extraído de la muestra es digerido con las enzimas de restricción y se transfiere a un soporte sólido, que por lo regular es un papel de nitrocelulosa o nylon, para que esté inmovilizado y expuesto a la sonda de diagnóstico. La presencia de una señal que produce la sonda indica que la reacción es positiva (figs. 42-3 y 42-4).

La técnica permite analizar varias muestras a la vez, lo que agiliza el proceso y reduce el costo. Cuando la efectividad de la sonda es indiscutible, se puede utilizar una variante de esta técnica que consiste en usar gotas de los DNA por ser analizados; las gotas se colocan en los soportes sólidos y se someten a evaluación (*challenge*) con la sonda previamente marcada (fig. 42-5).

### Hibridación *in situ*

La hibridación *in situ* es una herramienta utilizada para detectar y localizar secuencias de ácido nucleico en preparaciones de tejido. Se puede utilizar para detectar DNA y RNA; además, proporciona información acerca del sitio de la expresión de genes, del análisis de la distribución y localización de microorganismos intracelulares, y del mapeo de cromosomas, entre otros. Es posible aplicar métodos radiactivos, fluorescentes, directos con oro coloidal o colorimétricos, y ya se perfeccionaron métodos para diagnóstico en tejidos con parafina y sin ella.

Igual que en la hibridación en soportes sólidos, es necesario contar con una sonda específica para la hibridación *in situ*, la cual se marca mediante el mismo método con nucleótidos que contienen los isótopos radiactivos, las enzimas o el oro coloidal para poder detectarla después.

## antígenos específicos

### Proteínas recombinantes

Las técnicas actuales de clonación, expresión y purificación de proteínas *in vitro* permiten utilizar antígenos específicos para diagnosticar numerosas enfermedades.

Las proteínas específicas de los parásitos de interés se clonan en vectores de DNA que permiten su expresión y posterior purificación en cantidades adecuadas para ser utilizadas en pruebas de diagnóstico. Se llaman proteínas recombinantes, porque el vector contiene la secuencia de una proteína de fusión, parte de la cual se “recombina” con la proteína clonada durante su transcripción y expresión. Este fragmento permite identificar la proteína blanco, y en muchas ocasiones también facilita la purificación (fig. 42-6).

Los antígenos específicos obtenidos por este método se usan en pruebas de diagnóstico específicas para las enfermedades parasitarias. Los métodos más comunes para este fin son la inmunodetección en soportes sólidos (Western blot) y la prueba ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*).

### Inmunodetección

En la inmunodetección se transfieren los antígenos específicos a soportes sólidos (papel de nitrocelulosa) y se evalúan (*challenge*) con el suero de los pacientes sospechosos. Luego se añaden anticuerpos (anticuerpos secundarios) que contienen alguna enzima, por lo regular peroxidasa o fosfatasa alcalina, y se guían contra

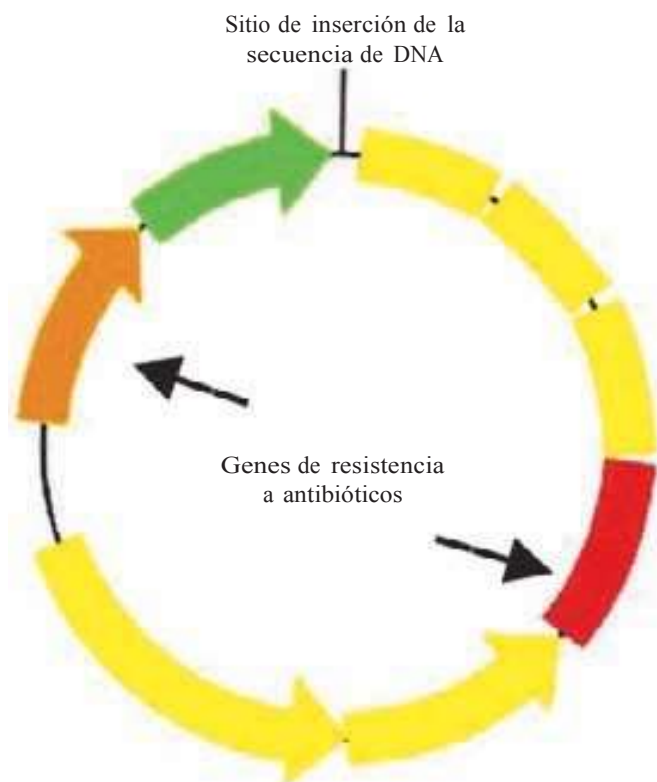


Fig. 42-1. Esquema de un plásmido.

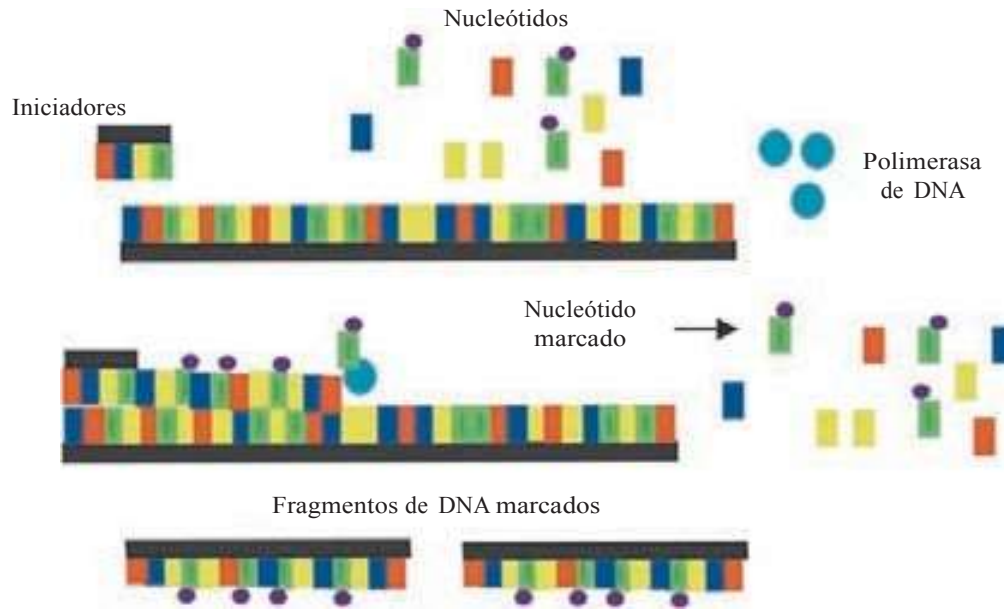


Fig. 42-2. Esquema del marcaje de una sonda molecular con el método de iniciadores al azar (*random primer*).

las IgG que pudieran haber estado presentes en los sueros de los pacientes que se encuentren unidos a las proteínas específicas. La reacción se revela al añadir el sustrato de la enzima utilizada, lo cual genera una reacción colorimétrica visible en el papel de nitrocelulosa. La aparición de la señal indica las muestras positivas.

Esta técnica es menos sensible que la de hibridación, pero tiene la ventaja de ser menos costosa, más sencilla y se puede aplicar a varias muestras a la vez por el hecho de que el papel de nitrocelulosa puede ser cortado en tiras de 0.5 a 1 cm de ancho y cada una de ellas servirá para el diagnóstico de un paciente (fig. 42-7). También es importante el hecho de que una vez transferida la proteína al papel de nitrocelulosa, es posible almacenar el papel a  $-20^{\circ}\text{C}$  o  $-70^{\circ}\text{C}$  por largo tiempo.

### Prueba ELISA

La prueba ELISA se optimizó con el uso de antígenos específicos para el diagnóstico. La prueba se basa en el reconocimiento de los antígenos parasitarios por parte de los anticuerpos presentes en los sueros de los pacientes. El reconocimiento se logra por medio de un anticuerpo secundario utilizando el mismo principio del Western blot. Con esta prueba se puede determinar cuantitativamente la reacción antígeno-anticuerpo (fig. 42-8). La sensibilidad es similar a la de Western blot, pero la sencillez de la técnica y la facilidad de aplicarla a grandes cantidades de muestras la convierten en la prueba de elección para muchas enfermedades, sobre todo cuando se utiliza en estudios epidemiológicos extensos.

El punto débil de esta prueba serían las reacciones cruzadas que producen falsos positivos, o los falsos negativos obtenidos por no existir una respuesta inmunitaria apropiada en el huésped. Es muy importante contar con controles positivos y negativos que se apliquen en cada prueba que se practique. La prueba es sumamente valiosa si se cuenta con una proteína específica para el parásito que se desee diagnosticar, pero sobre todo que sea una proteína inmunógena que genere una adecuada respuesta inmunitaria en el huésped.

### Radioinmunoensayo

Las proteínas recombinantes se utilizan para generar anticuerpos específicos que las reconozcan en animales de experimentación. Los anticuerpos específicos generados contra las proteínas de diagnóstico se usan para analizar muestras de tejidos en busca de parásitos intracelulares y de otros microorganismos patógenos. La técnica se basa en la permeabilización de las células del tejido por analizar con objeto de que los anticuerpos entren al espacio intracelular y se unan a las proteínas del parásito que se encuentran en la membrana externa de éste. Después se utilizan anticuerpos secundarios marcados con enzimas colorimétricas, oro coloidal o radiactividad, los cuales sirven para la identificación.

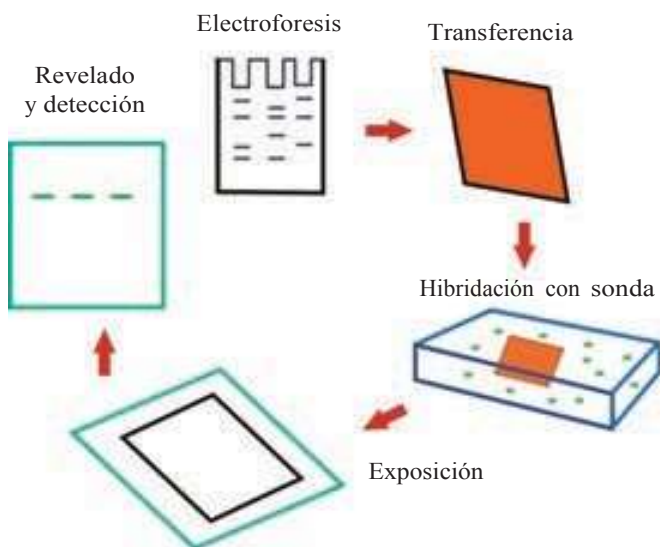
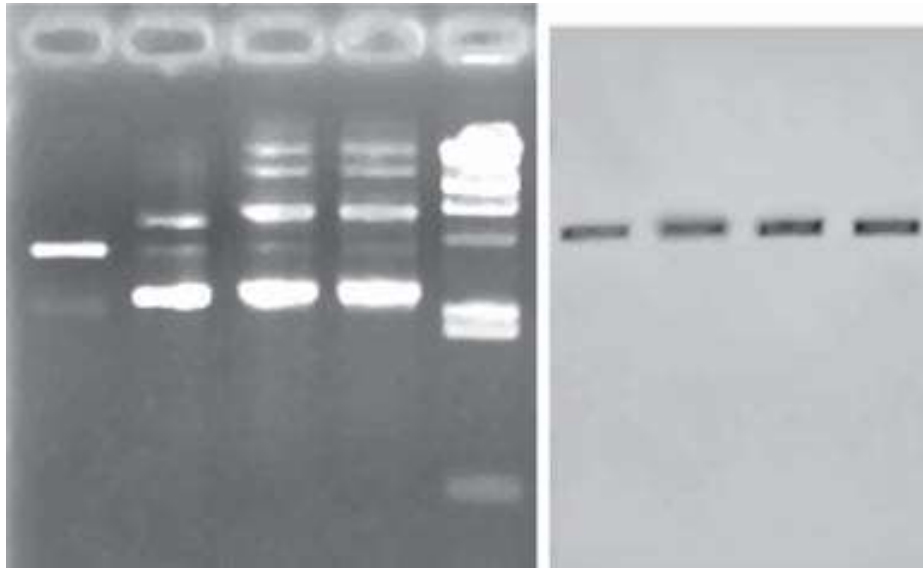


Fig. 42-3. La técnica de hibridación permite detectar la presencia de una secuencia específica dentro de un DNA.

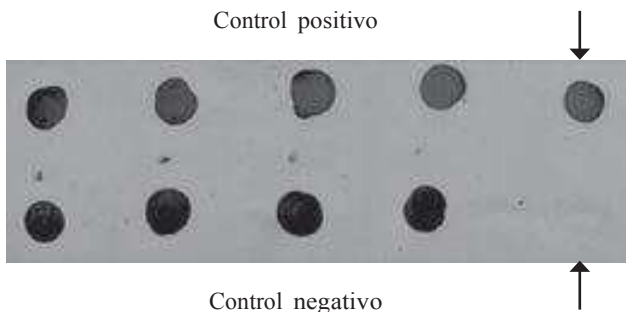


**Fig. 42-4.** Uno de los métodos para detectar el dna de interés es utilizar nucleótidos marcados con isótopos radiactivos. La presencia de una señal opaca en una película para rayos X indica una señal positiva.

## Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

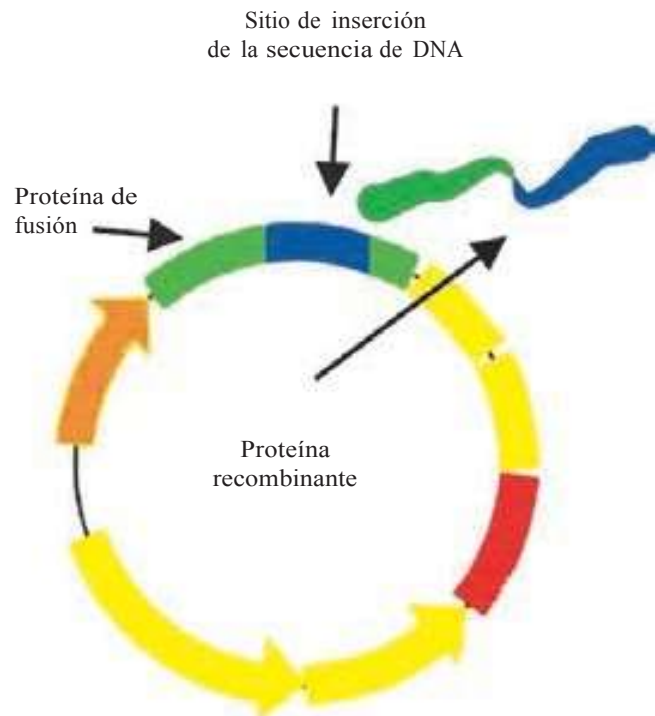
El descubrimiento, a principios de la década de 1970, de una polimerasa de DNA que trabaja a elevadas temperaturas permitió elaborar una de las técnicas más difundidas y utilizadas para diagnosticar numerosas enfermedades de los últimos tiempos. Esta técnica se llama reacción en cadena de la polimerasa (*polimerase chain reaction*, PCR). La polimerasa de *Thermus aquaticus* (polimerasa de Taq) tiene su punto óptimo de actividad a los 72°C y resiste temperaturas de más de 94°C, lo que permite obtener temperaturas adecuadas para la desnaturalización del DNA, y proporciona la oportunidad de alcanzar temperaturas de alineamiento elevadas, lo cual ofrece la facultad de diseñar iniciadores específicos para detectar secuencias de DNA de los parásitos por diagnosticar.

La amplificación exponencial de las secuencias blanco aumenta en forma importante la sensibilidad del método, ya que permite detectar hasta más de 1/20 000 de parásito por muestra a analizar, que puede ser sangre, tejido, orina, líquido cefalorraquídeo, etcétera.



**Fig. 42-5.** dot blot con muestras de dna provenientes de heces de triatomídeos infectados con *T. cruzi*.

La técnica se basa en la identificación de una secuencia específica en el genoma del microorganismo de interés, y que de preferencia se repita muchas veces en su DNA para que la técnica sea más sensible. Una vez identificada la secuencia se diseñan iniciadores que la flanqueen, pero que estén dirigidos en sentido contrario entre sí. Se recomienda que éstos contengan cantidades



**Fig. 42-6.** Esquema de un plásmido de expresión que contiene la secuencia clonada de una proteína que sirve para diagnóstico. La proteína se expresa como híbrido (recombinante) que contiene parte de la proteína de fusión y la totalidad de la proteína clonada.





**Fig. 42-7.** Estudio Western blot para diagnóstico. Los sueros de los pacientes se ponen en contacto con la tira de papel de nc que contiene una proteína recombinante específica. El carril 1 es el control negativo y el carril 2 el control positivo.

similares de G y C, de modo que la temperatura de alineamiento con la secuencia blanco sea similar, ya que a mayor contenido de G y C mayor sería la temperatura de alineamiento permitida (fig. 42-9). Las muestras de DNA obtenidas del paciente (DNA del paciente y DNA del parásito) se someten a varios ciclos de reacción en presencia de la polimerasa de Taq, cada uno de los cuales consiste en un tiempo de desnaturalización del DNA, que puede ser de 15 s a 1 min, tiempo de alineamiento cuya temperatura depende del contenido de G y C de los iniciadores (a mayor temperatura mayor la especificidad) y un tiempo de elongación



**Fig. 42-8.** La prueba ELISA para el diagnóstico de numerosas enfermedades causadas por parásitos es el estudio de elección cuando se cuenta con un antígeno específico.

durante el cual se sintetizan las cadenas del DNA blanco. La reacción puede ser de 25 a 40 ciclos, según la abundancia de la secuencia por diagnosticar.

Otra ventaja que ofrece este método de diagnóstico es la pequeña cantidad de DNA necesario para realizarlo, ya que la reacción exponencial permite utilizar hasta un mínimo de 10 ng de DNA en la reacción. Las desventajas son la necesidad de un equipo especializado y contar con áreas absolutamente especiales para el aislamiento y preparación de las muestras, puesto que un área o un manejo inadecuado puede favorecer con mucha facilidad la contaminación de las muestras, lo que originaría diagnósticos positivos falsos.

Los productos de la amplificación se observan en geles de agarosa o poliacrilamida, y la presencia de una banda del tamaño esperado se interpreta como una reacción positiva (fig. 42-10).

### PCR *in situ*

Una aplicación de la técnica de PCR es su uso en tejidos, y se denomina PCR *in situ*. Esta técnica es muy útil para detectar hasta 10 copias de DNA del parásito por célula en cortes de tejidos frescos o en parafina. Para la técnica se requiere fijar o preparar los tejidos, permeabilizar las membranas celulares y la detección. Los tejidos que están embebidos en parafina primero se deben tratar para retirar la parafina, y los tejidos frescos se fijan con formalina al 10%. La permeabilización de las membranas se realiza de manera enzimática, y la reacción de amplificación se lleva a cabo según la técnica normal de PCR. Aunque la metodología puede llegar a detectar hasta una copia de un gen en 1 µg de DNA celular, es necesario contar con un equipo especializado para efectuar la reacción (fig. 42-11).

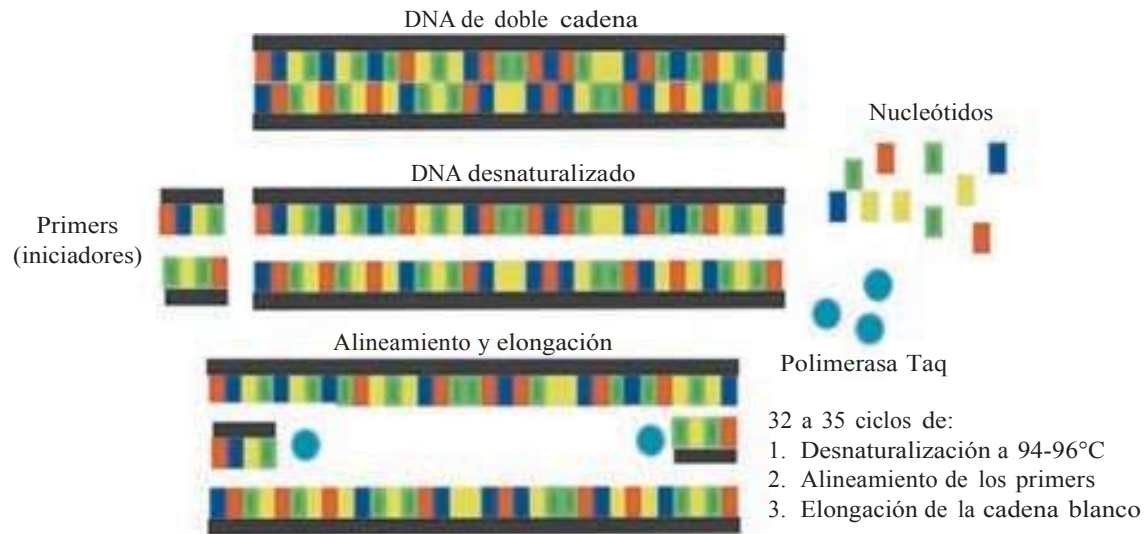
La PCR *in situ* es una herramienta invaluable para el diagnóstico de parásitos intracelulares en situaciones en donde la infección es tan baja que no puede ser detectada por otros medios, sobre todo cuando los parásitos ya no se encuentran circulando en sangre periférica, como ocurre en el caso de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, el costo del equipo para realizarla es un impedimento para utilizar esta técnica en países que no sean los desarrollados y laboratorios de investigación.

Con el avance de las técnicas se han creado paquetes comerciales aplicables en casi cualquier laboratorio de diagnóstico e investigación, por eso es fácil comprender que cada vez están más al alcance los métodos de vanguardia de diagnóstico molecular, que permitirán establecer diagnósticos certeros y oportunos de las enfermedades parasitarias que aquejan a América Latina. Junto con los programas de salud adecuados, estas herramientas serán útiles para tener una panorámica epidemiológica real de los padecimientos ocasionados por parásitos que sufren los habitantes de estos países, e impulsarán los programas adecuados de control y erradicación de estas enfermedades.

## Herramientas moleculares y otras técnicas

### Bancos genómicos y de DNA complementario (DNAc)

Los bancos genómicos y de DNAc son representaciones del material genético de los organismos. Los bancos genómicos se ge-



**Fig. 42-9.** Esquema representativo de una reacción de PCR. Esta prueba se basa en la replicación exponencial de una secuencia específica para algún parásito. Es una prueba muy sensible.

neran con el DNA total de las células y en ellos se encuentra la representación de la totalidad del material genético. Por lo que toca a los bancos de DNAc, éstos se crean utilizando el RNA (total o mensajero) y son bancos de expresión, es decir, contienen las secuencias que se expresan en un momento determinado en condiciones específicas.

En estos bancos se pueden localizar las secuencias que codifican para los genes de interés en cierto estudio mediante sondas moleculares e hibridación, ya explicadas, y anticuerpos específicos (fig. 42-12). La metodología es similar a la descrita para Southern blot y Western blot, respectivamente, en donde primero se obtiene una réplica de DNA o de las proteínas expresadas en soportes sólidos, se fija a la membrana y se evalúan (*challenge*) con las sondas o anticuerpos de elección.

Con estas herramientas es posible efectuar un estudio sistemático del contenido del material genético y de las proteínas que

se expresan en ciertas condiciones controladas. De igual forma, los bancos de DNAc son la fuente ideal para la búsqueda de proteínas específicas que podrían servir para la generación de vacunas, fármacos o nuevos métodos de diagnóstico.

## Análisis de polimorfismos génicos

En muchas ocasiones es importante determinar las relaciones filogenéticas o taxonómicas que presentan ciertos parásitos. El análisis del polimorfismo génico se basa en la comparación de las diferencias que presentan los genomas de los parásitos entre sí o entre especies relacionadas.

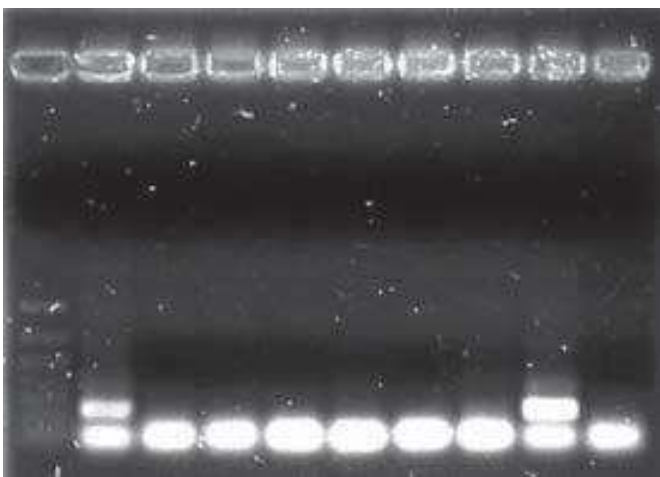
Entre los métodos más utilizados para este fin está la amplificación al azar del DNA polimórfico (*Random Amplification Polymorphic DNA*, RAPD), que consiste en amplificar de modo exponencial el DNA genómico utilizando la técnica de PCR con hexanucleótidos con secuencias arbitrarias. Estas secuencias servirán de iniciadores en la reacción de PCR para amplificar fragmentos de DNA al azar, que luego se comparan en un gel de agarosa (fig. 42-13).

Otro método es el del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (*Restriction Fragment Length Polymorphism*, RFLP). La técnica se basa en la utilización de enzimas de restricción, las cuales reconocen secuencias específicas dentro del DNA. La presencia o ausencia de esas secuencias produce fragmentos de diferentes tamaños, que después se analizan en geles de agarosa.

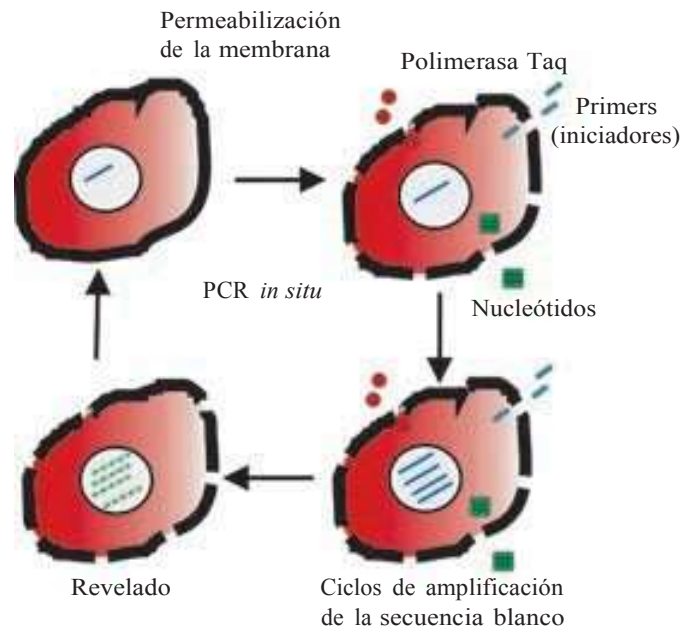
Los espaciadores del cistron ribosómico, así como el DNA de microsatélites, son otras técnicas utilizadas para este tipo de análisis, ya sea a través de hibridaciones con sondas específicas o por medio de PCR.

## Secuenciación

La obtención de la secuencia de fragmentos de DNA de interés es otro método ampliamente empleado en el estudio de parásitos y otros organismos. Este método se basa en el uso de geles de poliacrilamida de alta resolución que permiten separar cade-



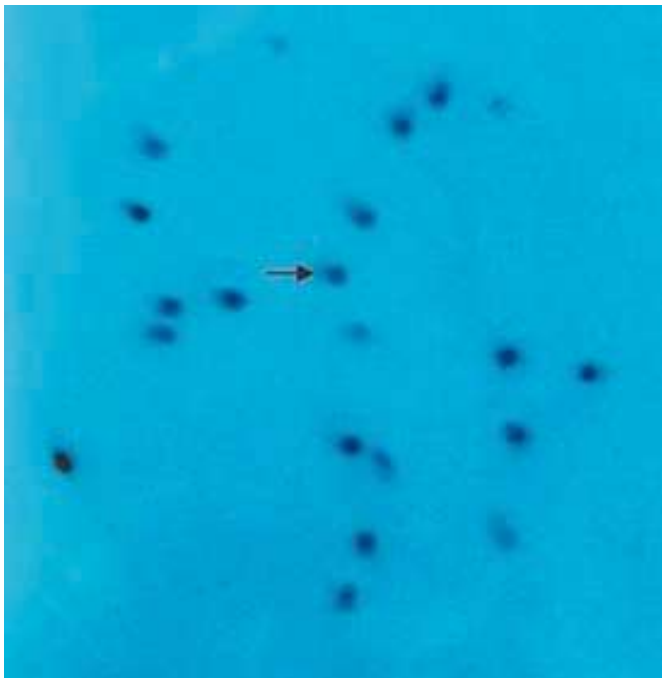
**Fig. 42-10.** Electroforesis en gel de agarosa de los productos de una reacción de PCR para el diagnóstico de la enfermedad de chagas. En el carril 1 se observa el control positivo, y en el carril 2 el control negativo de la reacción.



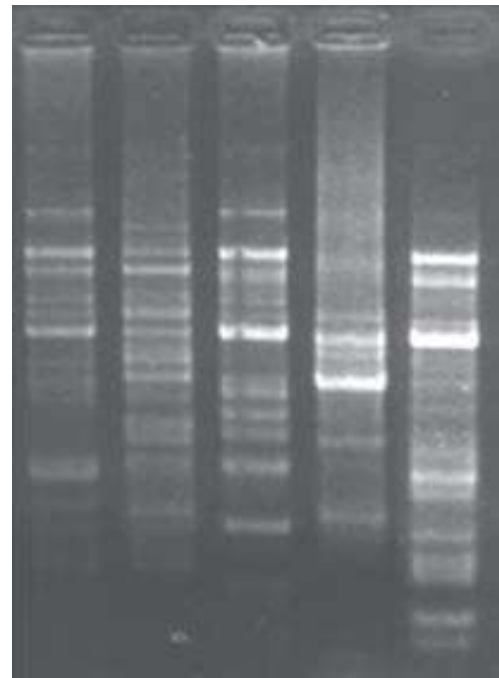
**Fig. 42-11.** Esquema de los pasos que requiere una reacción de PCR *in situ*. Esta prueba permite detectar el dna del parásito en tejidos fijados.

nas sencillas de DNA de entre 300 y 1000 bases con diferencias de un nucleótido entre ellas (fig. 42-14). Conocer la secuencia de nucleótidos de un fragmento de DNA particular permite, entre otras cosas, traducir la secuencia de aminoácidos presentes en la

proteína en cuestión; ejecutar comparaciones con otras secuencias provenientes de especies relacionadas con el fin de determinar el sitio adecuado para generar un método de diagnóstico específico; producir las proteínas recombinantes para analizar la función que



**Fig. 42-12.** autorradiografía de una búsqueda en un banco de dna. cada una de las señales oscuras representa una placa lítica que contiene la secuencia que hibridó con las sondas moleculares. La flecha indica la placa elegida para el análisis.



**Fig. 42-13.** análisis de las secuencias amplificadas al azar (RAPD) de cinco especies de parásitos relacionados entre sí. El análisis de cada una de las bandas que aparece en el gel de agarosa teñido con bromuro de etilo indica la relación filogenética que existe entre ellas.

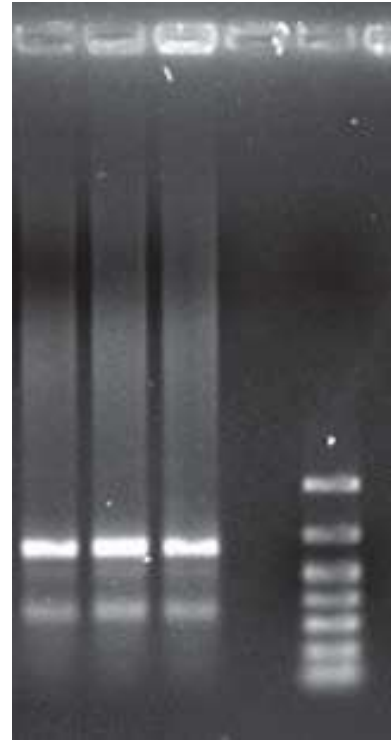
podrían presentar dentro del parásito en estudio, y muchas otras aplicaciones prácticas.

La secuenciación se emplea cuando existe duda acerca del origen de una secuencia de DNA en particular, pero no es un método diagnóstico, sino una técnica de apoyo, principalmente.

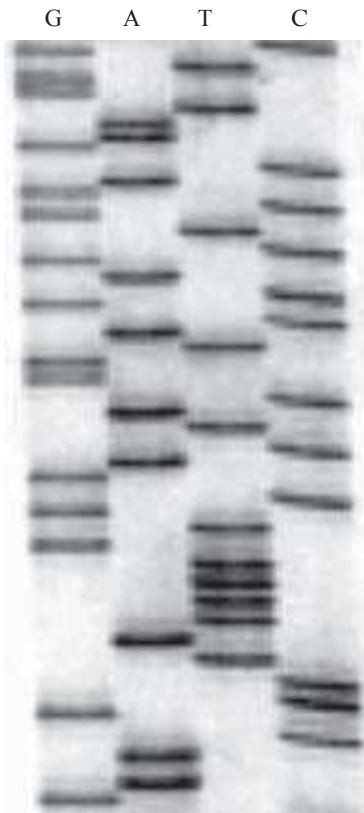
## Transcripción inversa/PCR (RT-PCR)

La transcripción inversa es el proceso mediante el cual se genera una molécula de DNA a partir de una de RNA, es decir, lo contrario del proceso básico que ocurre normalmente. El descubrimiento de una enzima codificada en el genoma de un virus, la transcriptasa inversa, dio origen a este método que permite la generación de los bancos de DNAc descritos antes y a otros que se usan en el estudio de los procesos moleculares. Entre éstos se encuentra la RT-PCR. Esta técnica combina la transcripción inversa con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (fig. 42-15).

Con esta técnica es posible detectar la presencia de cantidades muy pequeñas de la secuencia codificadora de algún gen en particular por medio del empleo de los iniciadores adecuados. Por esta particularidad se utiliza, en algunos casos, como método de diagnóstico de algunas enfermedades; sin embargo, por ser el RNA una molécula muy lábil que puede degradarse con mucha facilidad, es necesario contar con espacios adecuados para trabajar, sustancias que inhiban la enzima RN-asa y muchas otras condiciones que sólo permiten la aplicación de la técnica en laboratorios especializados.



**Fig. 42-15.** Fotografía de un gel de agarosa que contiene el producto de una reacción de RT-PCR. Las bandas pueden ser clonadas y secuenciadas para corroborar el resultado.



**Fig. 42-14.** Imagen de parte de la secuencia de un gen de *Trypanosoma cruzi*. Cada uno de los carriles contiene la terminación de la secuencia en el nucleótido indicado en la parte superior.

## Expresión diferencial

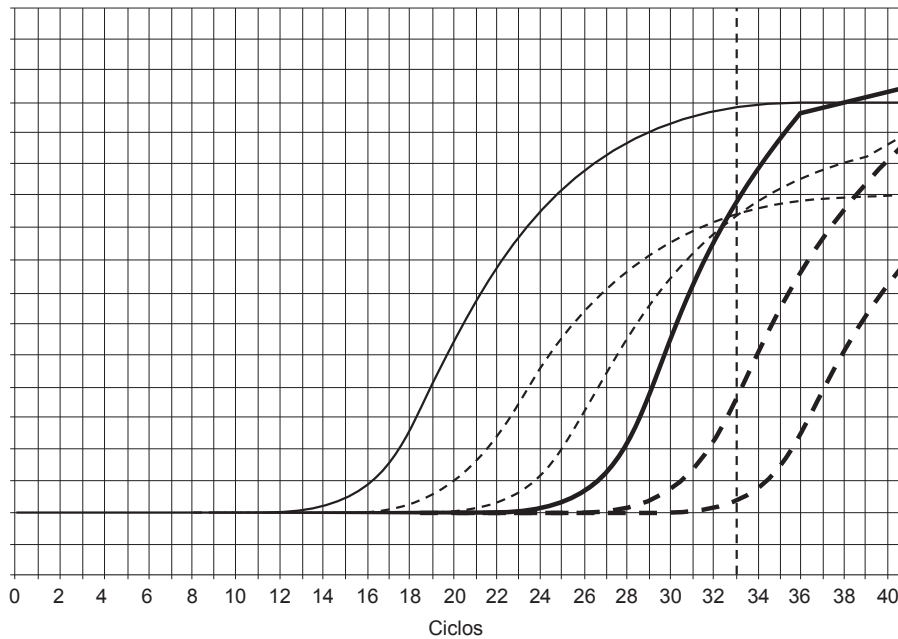
En ciertas condiciones, los genes de los parásitos se expresan de manera regulada, es decir, pueden presentar una expresión diferencial.

Los métodos y técnicas moleculares permiten controlar y medir esta expresión diferencial en condiciones de laboratorio en los parásitos en cultivo, sobre todo cuando se cuenta con una proteína clonada en un vehículo de expresión. En este último caso, el comportamiento de la expresión de la proteína se mide de modo directo en el mismo parásito, o en un huésped indirecto, que puede ser otro parásito o una bacteria.

Uno de los métodos existentes para realizar este tipo de análisis es el de la exposición diferencial (*Differential Display*), en donde se puede observar la expresión diferencial de ciertos genes en respuesta a condiciones controladas, y compararlos con los controles. Esta técnica permite conocer algunos aspectos del comportamiento a nivel molecular que presenta el parásito en respuesta a los diferentes estímulos externos. La técnica se basa en la amplificación exponencial de una secuencia o secuencias de DNA obtenido del parásito en condiciones controladas, y la utilización de geles de secuenciación en donde se observa en forma simultánea el aumento o la disminución en la expresión de un gen o genes.

Aunque hasta el momento no se vislumbran límites en el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular que refuercen el conocimiento de los procesos biológicos de los parásitos, su uso y los beneficios que traen consigo siempre estarán sujetos a los costos de aplicación. Sin embargo, es innegable el hecho de que han aportado grandes ventajas al género humano en su lucha contra los organismos patógenos que lo aquejan.





**Fig. 42-16.** Gráfica de una cuantificación por PCR de tiempo real del virus del VIH. cada línea indica la presencia del virus en cantidades de  $10^{10}$  (————) hasta  $10^6$  (-----).

## Detección de fluorescencia

Existen tres métodos principales para el monitoreo por fluorescencia de la amplificación de DNA:

1. *Hidrólisis de iniciadores.* La hidrólisis de iniciadores permite la liberación y detección de fluorómetros, los cuales son detectados por equipos especiales y se genera lo que se conoce como PCR en tiempo real.

*Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.* El desarrollo de mejores equipos de PCR con la capacidad de detectar señales luminiscentes de diversos tipos ha dado lugar al desarrollo de una nueva técnica utilizada en el diagnóstico y cuantificación de diversos organismos: la *PCR en tiempo real*. Esta técnica, junto con el RT-PCR en tiempo real, es de utilidad para el diagnóstico y cuantificación de virus, bacterias y parásitos de importancia médica. La capacidad de detección de este método supera incluso a la de un PCR común. La cuantificación de virus en una carga viral puede ser tan exacta como la de un virus/ml de sangre si las condiciones se encuentran controladas y estandarizadas. Incluso se pueden utilizar varios tipos de fluorómetros a la vez para realizar pruebas “Multiplex”, en donde se utilizan iniciadores de diferentes enfermedades, o variantes serológicas de una misma, con marcadores fluorimétricos diferentes, y la amplificación puede ser monitoreada desde el momento mismo que comience el aumento exponencial de la secuencia blanco (fig. 42-16).

2. *Agentes de unión al ADN.* La utilización de agentes fluorimétricos que tienen la capacidad de unir ADN, es otra manera de realizar la PCR en tiempo real. Estos agentes emiten una señal fluorimétrica que es detectada por el mismo equipo que se utiliza en la hidrólisis de ADN. La desventaja de estos agentes en

comparación con el que utiliza la hidrólisis es que puede haber una luminiscencia inespecífica. La ventaja es que no se tienen que diseñar iniciadores especiales, ya que los que se utilizan en una reacción normal de PCR pueden usarse para una reacción de tiempo real con el agente de unión al DNA.

3. *Sondas de hibridación.* Las sondas de hibridación son secuencia de ADN complementarias a secuencias blanco que se desean utilizar para el diagnóstico de microorganismos. Las sondas de hibridación trabajan con fluoróforos que son excitados por las longitudes de onda apropiadas, y emiten luminiscencia cuando se encuentran hibridadas con las secuencias blanco. Esta luminiscencia se incrementa con cada ciclo.

## Bibliografía

<http://researchlink.labvelocity.com/protocols/index.shtml>

<http://www.alkami.com>

Muller J, Eis-Hubinger AM, Daumer M, Kaiser R, Rox JM, Gurtler L, Hanfland P, Potzsch B. A novel internally controlled real-time reverse transcription-PCR assay for HIV-1 RNA targeting the pol integrase genomic region. *J Virol Methods*. Feb 23, 2007.

Protocols and applications guide. The source for discovery. 3rd ed., Promega Corporation, 1996.

Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning. A laboratory manual. 2<sup>nd</sup> ed., New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Yerly S, Perrin L, Van Delden C, Schaffer S, Thamm S, Wunderli W, Kaiser L. Cytomegalovirus quantification in plasma by an automated real-time PCR assay. *J Clin Virol*. Feb 22, 2007.





# Siglarío

Sigla	Significado	Sigla	Significado
ADCC	anticuerpos de acción citotóxica	LIT	<i>Liver Infusion Tryptose</i>
AFA	alcohol-formaldehído-ácido acético	LM	larva muscular
AVL	amebas de vida libre		
BCG	bacilo de Calmette-Guérin		
CDC	Centros para el Control de Enfermedades		
CDF	factor de ataque celular		
CIEF	contrainmunolectroforesis		
CPA	célula presentadora del antígeno		
CPS	coproparasitoscópicos (estudios)		
DEC	dietilcarbamacina		
DNA	ácido desoxirribonucleico		
DNAm	ADN mitocondrial		
DPI	días posteriores a la infección		
DTH	respuesta de hipersensibilidad retardada		
EAG	encefalitis amebiana granulomatosa		
ELISA	ensayo inmunoenzimático		
FB	floculación con bentonita		
Fd	ferrodoxina		
GA	gusanos adultos		
GDH	glutamato deshidrogenasa		
GPI	glucosilfosfatidil-inositol		
H&E	hematoxilina y eosina		
HA	hemaglutinación		
HAI	hemaglutinación indirecta		
h/ml/h	huevos por mililitro de heces		
HPI	horas posteriores a la infección		
IET	inmunolectrotransferencia		
IF	inmunofluorescencia		
IFA	anticuerpos inmunofluorescentes		
IFI	inmunofluorescencia indirecta		
IFN- $\gamma$	interferón $\gamma$		
IIF	inmunofluorescencia indirecta		
IL	interleucina		
iNOS	sintasa inducible de óxido nítrico		
LCD	leishmaniosis cutánea difusa		
LCL	leishmaniosis cutánea localizada		
LCR	líquido cefalorraquídeo		

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



LMC	leishmaniosis mucocutánea
LPG	lipofosfolucano
LRN	larvas recién
nacidas LV	leishmaniosis
visceral MAO	monoaminooxidas
a	
MBL	lectina de unión a mananos
MDR genes	<i>Multi Drug Resistance</i>
MEAP	meningoencefalitis amebiana primaria
Mf	microfilarias
MHC	complejo principal de histocompatibilidad
MIF	merthiolate-yodo-
formaldehído msnm	metros sobre el
nivel del mar	
NADPH	dinucleótido de niacina-adenina- fosfato reducido
NK	asesinas
naturales NNE	agar no
nutritivo NO	óxido nítrico
NRAMP	<i>natural resistance associated macrophage proteins</i>
resisten- cia	proteínas de macrófago asociadas a natur al
OCP	Programa de Control de la Oncocercosis
ONS	oxidonitrosintasa
PAF	fenol-alcohol-formaldehído
PAS	ácido peryódico de Schiff
PCR	reacción en cadena de la
polimerasa PES	productos de excreción y secreción
PFOR	piruvato ferredoxina
oxidoreductasa PHMB	poliexametilen
biguanida	
PKC	proteína cinasa-C
PRO	probabilidad de padecer oncocercosis
PVA	alcohol polivinílico
QA	queratitis amebiana
RAPD	amplificación al azar del ADN polimórfico
RFLP	polimorfismos de los fragmentos de
restric- ción	
RNA	ácido ribonucleico
RT-PCR	transcripción inversa/PCR

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>	<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>
Sida	síndrome de la inmunodeficiencia adquirida	TP	testigo positivo
SLPI	<i>Secretory Leukocyte Protease Inhibitor</i>	TPI	triosa fosfato isomerasa
SNC	sistema nervioso central	TPS	<i>Trypticase Panmede-Serum</i>
T <sub>c</sub>	T citotóxicas	TTTTY-S-CEEM	<i>Tryptose, Trypticase, Yeast Extracts-Serum-Chick Embryo Mild</i>
TGF-β	factor β de transformación del crecimiento	TYI-S	Trypticase, extracto de levaduras, hierro y suero
T <sub>H</sub>	T cooperadoras	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
TIA	inmunoensayo en capa delgada	VSP's	proteínas variables de superficie
TLR2	toll-like receptor-2		
TN	testigo negativos		
TNF-α	factor de necrosis tumoral α		

# Índice alfabético

**Nota:** Los números de páginas seguidos de c y f indican cuadros y figuras, respectivamente

- A**
- Absceso(s), cerebral, 28
    - hepáticos, 2
    - perianales, 2
  - Acantamebosis, 24
  - Acanthamoeba*, 23
    - ciclo de vida, 24f
  - Acefalohidátides, 136
  - Ácido, acético glacial, 257
    - desoxirribonucleico (DNA), 279
    - fosfotúngstico, 261
  - Adinamia, 13
  - Adolescarias, 152
  - Aedes aegypti*, 234f, 235
  - Agua, purificación del, 48
    - Strongylidae* en, 187
  - Alacranes o escorpiones, 242
  - Albendazol, 48
  - Alcohol, formaldehído, ácido acético (AFA), 258
    - polivinílico (PVA), 257
  - Amebas, 15, 20, 29, 34, 38
    - clasificación y géneros, 35. *Véase también*
      - Amebas comensales en el ser humano
    - comensales del hombre, 35
    - metronidazol, 20
    - oportunistas, 29
    - patógenas, 18
  - Amebas comensales en el ser humano, 34-41
    - aspectos clínicos, 39
    - características y morfometría, 36-39
      - Entamoeba coli*, 37, 37f
      - dispar*, 36
      - gingivalis*, 36
      - hartmanni*, 36
      - nana*, 37, 38
      - Iodamoeba bütschlii*, 38, 39f
    - ciclo biológico, 35
      - desenquistamiento, 35
      - enquistamiento, 35
    - clasificación y géneros de amebas, 35
    - comensalismo, 34
    - diagnóstico, 39-40
      - tinción de, hematoxilina férrica, 39
      - tricrómica de Gomori, 39
    - ectocomensales, 34
    - endocomensales, 34
    - epidemiología, 40
    - mecanismos de adaptación e inmunidad, 39
    - mecanismo de transmisión, 35
      - fecalismo, 35
    - profilaxis, 40
    - simbiontes, 34
    - tratamiento, 40
  - Amebas de vida libre asociadas a patologías en humanos, 22-30
    - características generales del parásito, 23-24
      - Acanthamoeba spp.*, 23, 24f, 25
      - Balamuthia mandrillaris*, 23
      - Naegleria fowleri*, 23
    - diagnóstico, 27-28
    - encefalitis amebiana, 28
    - meningoencefalitis amebiana primaria, 27-28
      - queratitis amebiana, 28 en
    - tejido del SNC, 25
    - manifestaciones clínicas, 27
      - encefalitis amebiana, 27
      - meningoencefalitis amebiana primaria, 27
      - queratitis amebiana, 27
    - mecanismos de infección, 24
      - encefalitis amebiana, 25
      - infecciones nasofaríngeas y cutáneas, 27
    - meningoencefalitis amebiana primaria, 24
    - queratitis amebiana, 25
    - mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped, 27
    - prevención, 29
    - respuesta del huésped a la infección, 27
    - situación epidemiológica nacional e internacional, 29
    - tratamiento, 28
      - encefalitis amebiana, 28
      - meningoencefalitis amebiana primaria, 28
      - queratitis amebiana, 28-29
  - Ameba-poro, 18
  - Amebiana(s), afecciones, 20
    - apendicitis, 20
    - encefalitis granulomatosa, 24
    - queratitis, 25
  - Amebiasis, 15-21
    - cerebral, 20
    - ciclo biológico, 16
    - cutánea, en homosexuales, 19
    - pacientes con disentería, 19
    - diagnóstico, 20
      - exámenes coproparasitológicos, 20
      - rectosigmoidoscopia, 20
    - Entamoeba histolytica*, 15
    - epidemiología, 21
    - extraintestinal, 19
      - absceso hepático, 19
      - hepática, 19
    - intestinal, 18-19
      - apendicitis, 18
      - colitis ulcerativa, 18
      - granuloma amebiano, 18
      - megacolon tóxico, 18
    - mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped, 19
    - prevención, 20-21
    - pulmonar, 19
    - respuesta del huésped a la infección, 19
    - tratamiento, 20
      - clioquinol, 20
      - dehidroemetina, 20
      - diloxanida, 20
      - 8-hidroxiquinolinas, 20
      - metronidazol, 20
      - yodoquinol, 20
    - ulcerativa del colon, 19
  - Amebosis, 10
    - cutánea, 10
  - Amebostomas, 24
  - Amigdalitis, 212
  - Amprolio, 85
  - Ancylostomosis y necatorosis, 194-200
    - características generales del parásito, 194-195
      - Ankylostomum duodenale*, 194, 196f
      - blanquecino o rosado, 194
      - bolsa copulatriz, 194, 195f
      - gusano cilíndrico, 184
      - huevos ovoides, 194
      - larvas rabaditoides, 195

- Ancylostomosis y necatorosis (*cont.*)  
 testículo tubular único, 194  
*Necator americanus*, 195f, 195  
 cápsula bucal pequeña, 195  
 distribución mundial, 195  
 lancetas triangulares, 195  
 dorsal y ventral, 195  
 predomina en, África-Asia, 195  
 China, 195  
 Oceanía, 195  
 Polinesia, 195
- ciclo biológico, 195  
 bronquios, 195  
 espacios interdigitales de los pies, 195  
 membrana alveolocapilar, 195  
 piel del hombre, 195  
 vasos pulmonares, 195
- diagnóstico, 198  
 estudio epidemiológico, 198  
 intradermorreacción, 198  
 membrana de inmunotransferencia unida a una enzima, 198  
 método, Ferreira, 198  
 Harada-Mori, 198  
 Stoll, 198  
 proteínas de secreción Ac-ASP-1, 198
- epidemiología, 199  
 contacto del hombre con suelo contaminado, 199  
 contaminación fecal del suelo, 199
- manifestaciones clínicas, 197  
 anemia, 197  
 cansancio y fatiga, 197  
 depresión mental y física, 197  
 dermatitis, 197  
 diarrea, 197  
 dispepsia, 197  
 edema eritematoso, 197  
 náuseas, 197
- mecanismos, del parásito para evadir la respuesta del huésped, 198  
 patogénicos, 197
- prevención, 199  
 respuesta del huésped ante la infección, 197-198
- tratamiento, 199  
 complementario, 199  
 específico, 199  
 albendazol, 199  
 pirantel, 199  
 tiabendazol, 199
- Ancylostomum duodenale*, 194  
 blanquecino o rosado, 194  
 bolsa copulatrix, 194, 195f  
 gusano cilíndrico, 194  
 huevos ovoides, 194  
 larvas rabaditoides, 195  
 testículo tubular único, 194
- Anemia, grave, 104  
 megaloblástica, 146  
 perniciosa, 196  
 por la uncinariosis, 197
- Anopluros que infestan al ser humano, 230f
- Anorexia, 13
- Anticuerpos antiparásitos, técnicas para identificar, 280  
 aglutinación, 240  
 contraelectroforesis, 280  
 ELISA, 280  
 inmuno dot, 280  
 inmunodifusión, 280  
 inmunofluorescencia, 280  
 pruebas, inmunoenzimáticas, 280  
 Western blot, 280
- Anticuerpos IgM antitoxoplasma, 100
- Antígenos parasitarios, clasificación, 178  
 recombinantes, 279  
 sintéticos, 279  
 solubles, excretados o secretados, 279  
 extraídos del parásito, 279
- ejemplos clínicos de la aplicación de las técnicas modernas para estudiar, y anticuerpos, 281
- amebosis humana, 282  
 infección por *Toxoplasma gondii*, 281  
 neurocisticercosis, 281  
 otros usos de técnicas inmunológicas, 282
- triquinosis, 281
- fundamento de las técnicas inmunológicas para estudiar, 279
- problemas y limitaciones de las técnicas para estudiar, 280  
 falta, especificidad, 281  
 sensibilidad, 281
- técnicas inmunológicas para el estudio de, 278-282
- técnicas para identificar anticuerpos antiparásitos, 280  
 aglutinación, 280  
 contraelectroforesis, 280  
 ELISA, 280  
 Inmuno dot, 280  
 inmunodifusión, 280  
 inmunofluorescencia, 280  
 pruebas, inmunoenzimáticas, 280  
 Western blot, 280  
 utilidad médica diagnóstica, 279
- Antimoniato de meglumina, 63
- Aparato digestivo, efectos de la parasitación, 12-14  
 amebiasis, 12  
 ascariasis, 12  
 giardiasis, 12  
 uncinarias, 12
- Apendicitis amebiana, 20
- Apoptosis, 32
- Arácnidos de importancia médica, 243f
- Arañas, 241-242  
 características biológicas, 241
- Aristóteles, 2
- Arteritis retiniana, 46
- Artrópodos de importancia médica, 224-246  
 artrópodos de importancia menor, 245  
 orden, Coleoptera, 245  
 Hymenoptera, 245  
 Lepidoptera, 547 subfilum  
 Crustacea, 246 superclase:  
 Myriapoda, 245
- clase Arachnida (arañas y escorpiones), 241  
 características biológicas, 241  
 importancia médica, 241  
 orden Araneida (arañas), 241  
 características biológicas, 241  
 suborden *Araneomorpha* (*Labidognatha*), 241  
 suborden *Mygalomorpha* (*Orthognatha*), 241
- orden Scorpionida, 242  
 características biológicas, 242  
 importancia médica, 242
- generalidades, 225  
 desarrollo y crecimiento, 227  
 morfología general, 225  
 abdomen compuesto por once segmentos, 225  
 estructuras relacionadas con cópula, 225
- patas, ambulatorias, 225  
 cursoriales, 225  
 saltatorias, 225  
 placas, dorsales, 225  
 laterales, 225  
 ventrales, 225  
 proctodeo anterior y posterior, 25
- moscas, no picadoras (Diptera, Cyclorhapha), 238  
 importancia médica, 238  
 miasis, 238  
 accidentales, 238  
 primarias, 238-240  
 secundarias, 240
- picadoras, 240  
 familia, *Glossinidae*, 240  
*Muscidae*, 240  
*Stomoxys calcitrans*, 240  
*Haematobia irritans*, 240  
*Tabanidae*, 240
- orden, Blattodea, 227  
 importancia médica, 227  
 metamorfosis de tipo paurometábola, 227
- Diptera Nematocera, 232-238  
 familia *Ceratopogonidae*, 237  
 familia *Culicidae*, 233  
 subfamilia *Anophelinae*, 234  
 arbovirosis, 234  
 filariasis, 234  
 palpos largos, 234  
 paludismo, 234  
 subfamilia *Culicinae*, 235-236  
*aedes albopictus*, 235  
*aedes aegypti*, 235  
*culex quinquefasciatus*, 235  
 importancia médica, 235  
 parasitosis, 235  
 virosis, 235  
 familia *Psychodidae*, 236  
 importancia médica, 236  
 familia *Simuliidae*, 237
- Hemiptera, 230  
 familia, *Cimicidae*, 231  
 hemípteros de colores oscuros, 231  
*Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*, 231  
 importancia médica, 231  
 nódulos eritematosos, 231
- Phthiraptera, 229-230  
 importancia médica, 229  
 transmisión por contacto directo, 229  
 pediculosis capitis, 229
- piojos picadores, 229  
 del cuerpo, 229  
 genital, 229  
 transmisión de tipo sexual, 230
- Siphonaptera, 228

- ctenidios, 228
  - genal y pronotal, 228
  - importancia médica, 228
    - pulicosis, 228
    - tungiasis, 228
  - metamorfosis completa, 228
  - pigidio, 228
  - pulgas de importancia médica, 228f
  - subclase Acari, 242
    - orden, Acariformes, 242
      - sarnas, 243
      - suborden *Actiniedida*, 538
      - suborden *Acaridida*, 539
    - Parasitiformes, 244
      - suborden *Ixodida*, 245
        - familia *Argasidae*, 244
        - familia *Ixodidae*, 244
      - suborden *Gamasida*, 244
- Ascariosis, 172-175
  - Ascaris lumbricoides*, 173
  - características generales del parásito, 172
    - hembras, 172, 173f
      - receptáculo seminal, 172
      - vagina cónica, 172
    - machos, 172, 173f
      - conducto deferente, 172
      - testículos, 172
      - vesícula seminal, 172
    - tipos de huevos, fecundados, 172
      - no fecundados, 172
  - ciclo biológico, 173, 174f
    - intestino delgado, 173
      - formación de la larva, 173
        - cuarto estadio, 173
        - primer estadio, 173
        - segundo estadio, 173
        - tercer estadio, 173
      - copulación de macho y hembra, 173
      - parásito monoxeno, 173
    - control de, mediante quimioterapia, 175
    - diagnóstico, 175
      - eosinofilia, 175
      - estudios serológicos, 175
      - métodos cuantitativos, 175
      - rayos X, 175
    - epidemiología, 175
      - en medio rural, 175
      - frecuencia en niños, 175
      - tropicales y templadas del mundo, 175
    - mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, 173
      - fase o periodo, de estadio, 174
        - larvario, 173
      - migraciones erráticas, 174
    - prevención, 175
    - tratamiento, 175
      - albendazol, 175
      - levamisol, 175
      - mebendazol, 175
      - nitazoxanida, 175
      - pamoato de pirantel, 175
      - piperazina y pirantel, 175
      - pirantel, 175
  - Ascaris lumbricoides*, 1, 4, 173, 174
    - alteraciones anatomopatológicas, 173
    - ciclo biológico de, 174f
      - fase o periodo, de estadio, 174
        - anorexia, 174
        - palidez, 174
        - pérdida de peso, 174
        - síndrome diarreico, 174
      - larvario, 173
        - eosinofilia local y sanguínea, 173
        - neumonía eosinófila, 174
      - huevo de, fecundado pero sin larva, 173f
      - migraciones erráticas, 174
        - alteraciones graves y fatales, 174
          - escapar por las narinas, 174
          - invadir vías biliares, 174
          - salir por la boca, 174
  - Astenia, 13
  - Atovaquone antiparasitario, 117
  - Atrofia del nervio óptico, 218
  - August, Johan, 5
  - Azitromicina, 28
  - Azul de metileno alcalino de Loëffler, 261

## B

  - Babilonia y Asiria, textos de, problemas de sangre en heces, 2
  - Balantidiosis, 77-81
    - características generales del parásito, 77-78
      - Balantidium coli*, 77
        - quiste, 77
        - trofozoíto, 77
          - mucocistos, 77
          - vacuolas, 77
            - contráctiles, 77
            - peroxisomas, 77
      - ciclo biológico, 78, 78f
        - quiste, 78
      - diagnóstico, 80
        - endoscopia, 80
        - exámenes en fresco de las heces, 80
      - epidemiología, 81
      - manifestaciones clínicas, 80
        - aguda, 80
        - asintomática, 80
        - crónica, 80
      - mecanismos patogénicos, 79
      - proceso de reproducción por conjugación, 79f
      - tratamiento, 80
        - doxiciclina, 80
        - diyodohidroxiquinoleína, 80
        - metronidazol, 90
        - oxitetraciclina, 80
        - paromomicina, 80
        - tetraciclina, 80
      - prevención, 80
        - medidas higiénicas adecuadas, 80
        - reglas de higiene personal, 80
    - Balamuthia*, 23
      - mandrillaris*, ciclo de vida, 25f
    - Balantidium coli*, 77
      - ciclo biológico, 78f
        - trofozoíto de, 80f
          - intestino de cerdo infectado con, 80f
  - Bancos genómicos y de DNA complementario (DNAC), 287
    - autorradiografía de una búsqueda, 288
  - Bancroft, Joseph, 5
  - Bartonella henselae*, 229
    - quintana* en fiebre de las trincheras, 299
- Bencimidazoles (BZM), 48, 272 en infecciones parasitarias, 274f
- Biblia, 2
- Blastocystis hominis*, 31
- Blastocystosis, 31-33
  - características generales del parásito, 31
    - fase, ameboide, 31
      - de quiste, 31
      - granular, 31
      - vacuolar, 31
  - ciclo biológico, 32f
  - diagnóstico, 32
    - pruebas serológicas, 32
    - técnicas microscópicas, 32
  - epidemiología, 33
  - manifestaciones clínicas, 32
    - síntomas, 32
  - mecanismos patogénicos, 32
  - prevención, 33
    - contacto controlado higiénicamente con animales, 33
    - control de transmisores biológicos, 33
    - lavado de manos, 33
    - manejo, adecuado de las excreta, 33
      - higiénico de los alimentos, 33
  - tratamiento, 33
    - furazolidone, 33
    - metronidazol, 33
    - trimetoprim-sulfametoxazol, 33
    - yodoquinol, 33
    - secnidazol, 33
- Blatodeos y hemípteros de importancia médica, 232f
- Botón de camisa, lesión en forma, 18, 19f
- Bovino, ganado, 23
- Brachiola connori*, 113
- ## C
- Calcoflúor, tinción de, 118c
  - Caprinos, 134
  - Cápsula de Glisson, 19, 151
  - Caracoles, anfibios, 163, 164f
    - de agua dulce, 164f
    - infectados, 164
  - Carbunco, vacuna contra, 4
  - Cardiomegalia en enfermedad de Chagas, 71f
  - Carlos Chagas, 66
  - Casoni, intradermorreacción, 138
  - Cavallier-Smith, 113
  - Ceguera por infección ocular, 216
  - Células, blanco, 24
    - ciclo de invasión a, 115f
    - enteroepiteliales, 32
    - Kupffer, 61, 114
    - M, 13
      - gigantes multinucleadas, 129
      - multinucleada, 103
      - nucleadas, 19
      - plasmáticas, reacción inflamatoria por, 114
  - Cepas, 8
  - Cerdo(s), 8, 33
    - cisticerco evaginado de *Taenia solium*, 129f
  - Cestodaria, 10
  - Cisticercosis, 10
  - Clindamicina, 85
  - Clioquinol, 20



- Colitis, amebiana aguda, 20  
 sintomática, 13  
 ulcerativa, 18
- Comensalismo, 7
- Corpus Hippocrotorum, 145
- Cotrimoxazol, 88
- Cryptosporidiosis, 82-86  
 características generales y ciclo biológico del parásito, 82-83  
*C. baileyi*, 82  
*C. parvum*, 82  
 enterocitos, 82  
 esporozoito, 82  
 macrogametocito, 83  
 merozoitos, 83  
 meronte tipo, I, 83  
 II, 83  
 microgametocito, 83  
 ooquiste, 82  
 de *Cryptosporidium parvum*, 85f
- diagnóstico, 85  
 estudios epidemiológicos, 85  
 técnicas, flotación con sulfato de cinc o cloruro de sodio saturado, 85  
 flotación de heces con sacarosa, 85  
 sedimentación de Ritchie, 85  
 tinción, con naranja de acridina, 85  
 Truant de auramina-rodamina, 85  
 Ziehl-Neelsen, 85
- epidemiología, 86
- infección extraintestinal, 234  
 conductos pancreáticos, 84  
 enteritis, 84  
 pancreatitis, 84  
 vesícula biliar, 84  
 vías respiratorias, 84
- mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, 83  
 niños y recién nacidos, 83  
 pacientes con Sida, 83
- métodos inmunológicos, 85  
 aglutinación en látex con sueros, 85  
 ELISA, 85  
 inmunofluorescencia, 85  
 tinción de Kinyoun, 85
- prevención, 86  
 conservación de alimentos en refrigeración, 86  
 desinfección de alimentos, 86  
 higiene personal, 86
- respuesta del huésped a la infección, 84  
 atrofia de vellosidades intestinales, 84  
 calostro hiperinmunitario, 84  
 reacción celular y humoral, 84
- tratamiento, 85  
 amprolio, 85  
 clindamicina, 85  
 espiramicina, 85  
 furoato de diloxanida, 85  
 furazolidona, 85  
 interleucina 2, 85  
 quinina más clindamicina, 85
- Cryptosporidium*, 82 ciclo biológico, 84f *parvum*, ooquiste de, 85f
- Cucarachas, convivencia del ser humano, 227
- Cuello de botella, lesión en forma, 18, 19f
- Cyclosporiasis, 107-112  
 características generales del parásito, 107  
 esporozoitos, 107  
 esquizontes, 107  
 gametos, 107  
 merozoitos, 107  
 ooquistes esporulados, 107, 109f  
 ooquistes no esporulados, 107, 109f
- ciclo biológico, 107, 111f  
 esquizogonia, 107  
 estadio esporogónico, 109  
 fase esquizogónica, 109  
 macrogametocito, 109  
 microgametocito, 109  
 ooquistes esporulados, 107
- diagnóstico, 110  
 esporulación, 110  
 estudios coproparasitológicos de concentración, 110  
 fluorescencia, 110  
 molecular, 110  
 tinción de Ziehl-Neelsen, 110
- epidemiología, 110
- manifestaciones clínicas, 110  
 astenia, 110  
 diarrea acuosa y explosiva, 110  
 hiporexia, 110  
 náuseas, 110  
 pérdida de peso, 110  
 vómito, 110
- mecanismos patogénicos, 109
- prevención, 111
- tratamiento, 110  
 nitazoxanida, 111  
 trimetoprim con sulfametoxazol, 110
- Cyperus papyrus*, 2
- D**
- Dehidroemetina, 20
- Dermatitis cercariana, 165
- Desarrollo de nuevos fármacos en parasitología, 267-268  
 escenario actual de fármacos contra infecciones parasitarias, 268  
 fármacos antiparasitarios basados en moléculas del bencimidazol y nitroheterociclos, 271c, 272
- importancia, de la aplicación de nuevas tecnologías, 270  
 del desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios, 167
- perspectivas para la producción de fármacos antiparasitarios híbridos, 274
- urgencia, atención y aplicación del conocimiento de vanguardia, 268
- Diagnóstico de las parasitosis, 250-255  
 biología molecular, 255  
 CPS, concentración por, centrifugación/flotación, 252  
 sedimentación-centrifugación o de Ritchie, 252  
 directo en fresco, 251  
 sedimentación simple en copas, 252  
 diagnóstico inmunológico, 255  
 exámenes, coproparasitológicos, 251  
 flotación con salmuera, 251  
 gabinete, 255  
 parasitológicos de cavidades, 251  
 métodos cuantitativos, 252  
 examen CPS cuantitativo por dilución, 252  
 método CPS cuantitativo del frotis grueso o, de Kato-Miura, 252  
 Kato-Katz, 252  
 métodos diversos, 252  
 concentración de larvas por termotropismo e higrotropismo, 253  
 cultivo de heces en arena o carbón, 253  
 papel filtro de Harada-Mori, 253  
 método, de la caja de Petri, 253  
 del raspado perianal con cinta de celofán adhesiva, 253  
 métodos para diagnosticar parasitosis cavitarias y tisulares, 253  
 biopsias, 254  
 concentración de microfilarias, 254  
 cultivos, 254  
 digestión artificial, 254  
 examen en fresco de, sangre periférica, 253  
 secreciones de cavidades, 253  
 frotis de, sangre, 254  
 secreción vaginal o uretral, 253  
 gota gruesa, 254  
 impronta, 254  
 método de, la biopsia para identificar microfilarias en la piel, 254
- out **psm** diagnosticar la enfermedad de Chagas, 254  
 triquinoscopia, 254  
 xenodiagnóstico, 254  
 tamizado, 251
- Diphyllobothriosis, 145-149  
 características generales del parásito, 145  
 anemia, megaloblástica, 146  
 perniciosas, 146  
 colecistitis o colangitis, 146  
 copéodos, 146  
 o crustáceos pequeños, 146  
 deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, 146  
 esparganosis, 147  
 huevos, 146 peces, 146  
 plerocercoides, 146  
 proglótidos grávidos, 146  
 salmón, 146
- ciclo biológico y manifestaciones clínicas, 147  
 coracido, 147  
 plerocercoides, 147  
 procercoide, 147  
 diagnóstico, 148  
 identificación microscópica de los huevos, 148
- Diphyllobothrium latum*, 145  
 tratamiento, 148  
 niclosamida, 148  
 praziquantel, 148  
 vitamina B<sub>12</sub>, 148  
 prevención, 148  
 regiones lacustres, 145  
 epidemiología, 148
- Diphyllobothrium latum*, 145  
 Dipylidiosis, 140-144  
 características generales del parásito, 140-141

- cadena estrobilar, 141  
 cápsulas ovíferas, 140  
 cisticercoide, 141  
 huevos, 141  
 proglótidos, 140  
 rosetelo armado y ventosas, 140  
 ciclo biológico y respuesta del huésped a la infección, 141  
 huéspedes intermediarios (pulgas y piojos), 142  
 perros y gatos, 142  
 seres humanos, 142  
 diagnóstico, 143  
 técnicas de flotación de huevos, 143  
*Dipylidium caninum*, 140  
 parásito adulto, 142f  
 epidemiología, 144  
 manifestaciones clínicas, 143  
 dolor abdominal, 143  
 indigestión, 143  
 irritabilidad, 143  
 pérdida, apetito, 143  
 peso o diarrea, 143  
 proglótidos, 143  
 tratamiento, 143  
*Dipylidium caninum*, 140  
 parásito adulto, 140, 141f  
 proglótido maduro, 142f  
 Diphyllbothriosis, diagnóstico específico, 148  
 Disentería, 19  
 amebiana, 20  
 fulminante, 19  
*Distoma rude*, 156  
 Distomatosis pulmonar, 156  
*Dochmius duodenalis*, 194  
 Dolor abdominal con diarrea, 129  
 Diyodohidroxiquinoleína, 80  
 Doxiciclina, 80  
*Dracunculus medinensis*, 5  
 Dubini, Angelo, 5
- E**
- E. hellem*, 113  
*E. intestinalis* (*Septata intestinalis*), 113  
 Edema bupalpebral unilateral, 70f  
 Elefantes, parásitos de, 229  
 Encefalitis amebiana, 24  
*Acanthamoeba*, 24  
*B. mandrillaris*, 24  
 en individuos, inmunosuprimidos, 24  
 inmunodeficientes, 24  
 granulomatosa, 24  
 lupus eritematoso sistémico, 25  
*Sappinia diploidea*, 24  
 Encefalopatía focal, 26  
*Encephalitozoon cuniculi*, 113  
*Endolimax nana*, 8  
 Enfermedad, Crohn, 18  
 del sueño, 73  
 Enfermedad de Chagas y otras trypanosomosis, 66-76  
 africana, 73  
 agente causal, 74  
*Trypanosoma brucei*, gambiense, 74  
*rhodesiense*, 74  
 ciclo biológico y transmisión, 74  
 cuadro clínico, 74  
 signo de Winterbottom, 74  
 diagnóstico, 74  
 enfermedad del sueño, 73  
 epidemiología, 75  
 mosca tsé-tsé, 74  
 patogenia y mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria, 74  
 prevención, 75  
 tratamiento, 75  
 eflornitina, 75  
 melarsoprol, 75  
 pentamidina, 75  
 prednisolona, 75  
 suramina, 75  
 tripanocida, 75  
 americana, 66-73  
 agente causal, 67  
 amastigote, 67 epimastigote, 67  
 tripomastigote, metacíclico, 67  
 sanguíneo, 67  
*Trypanosoma cruzi*, 67  
 Carlos Chagas, 66  
 ciclo de vida y transmisión, 68, 68f  
 amastigotes, 69  
 Chagas congénito, 69  
 transmisión a través de la leche materna, 69  
 tripomastigotes metacíclicos, 68  
 cuadro clínico, 70  
 cardiomegalia en enfermedad de Chagas, 71f  
 edema bupalpebral unilateral, 70f  
 síntomas de la enfermedad de Chagas, 70  
 diagnóstico, 72  
 cardiopatía chagásica, 72  
 ELISA, 72  
 frotis de sangre, 72 hemaglutinación indirecta, 72 inmunodetección en soportes sólido, 72 megacolon, 72  
 megaesófago, 72  
 xenodiagnóstico, 72  
 mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria, 71-72  
 México, 67  
 patogenia, 69  
 anticuerpos, 70  
 macrófagos, 69  
 mecanismos lesivos de *Trypanosoma cruzi*, 70  
 receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , 70  
 resistencia a la infección por parte del huésped, 69  
 prevención, 72-73  
 reacción inmunitaria, 71  
 de anticuerpos, 71  
 macrófagos activados, 71  
 por linfocitos CD4+ y CD8+, 71  
 producción de inmunoglobulinas del tipo IgM, 71  
 tratamiento, 72  
 alopurinol, 72  
 benzonidazol, 72  
 nifurtimox, 72
- Enfermedades parasitarias, 267  
 control de, mediante vacunas, 267  
 práctica de estrategias de educación para la salud, 267  
 tratamiento quimioterapéutico, 267  
 derivados del bencimidazol, 272  
 mezcla de principios activos empleados en tratamiento quimioterapéutico, 270c  
 nitroheterociclos, 272  
 resistencia e inefectividad de, por falta de fármacos, 268  
*Entamoeba coli*, 37, 37f  
*dispar*, 36  
*gingivalis*, 36  
 infección por VIH/Sida, 36  
*hartmanni*, 36-37  
*histolytica*, 15, 16  
 ciclo biológico, 17f  
 mecanismos patogénicos, 17-18  
*nana*, 37-38, 38f  
*polecky*, 35  
 Enterobiosis, 181-186  
 características generales del parásito, 181  
 aletas caudales, 181  
 espícula copuladora, 181  
 porción, cefálica del adulto, 181f  
 ventral de la hembra, 182f  
 ciclo biológico, 182, 183f  
 huevo larvario, 182, 182f  
 región perianal, 182  
 tubo digestivo, 184  
 diagnóstico, 184  
 técnica de Graham, 184  
 cinta engomada para realizar, 185f  
*Enterobius vermicularis*, 181  
 epidemiología, 184  
 falta de, higiene, 184  
 limpieza en el hogar, 184  
 mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, 182-184  
 apendicitis, 182  
 bruxismo, 184  
 enuresis (micción involuntaria) nocturna, 183  
 granulomas necrosantes, 183  
 leucorrea, 183  
 malestar en los genitales, 183  
 papel inmunorregulador contra la diabetes y asma, 184  
 prurito, anal, 183  
 nasal, 183  
 reacción inflamatoria, 182  
 peritonitis, 182  
 salpingitis, 182  
 vulvovaginitis, 182  
 onicofagia, 184  
 prevención, 184  
 baño diario, 184  
 dormir en camas separadas, 184  
 tratamiento, 184  
 albendazol, 184  
 mebendazol, 184  
 pamoato de pirantel, 184  
 piperacina, 184  
*Enterobius vermicularis*, 181  
 ciclo biológico, 183f  
 huevos, 182f, 183f

- Enzimas, glutamato deshidrogenasa, 47  
hidrolíticas, 16  
N-acetilglucosaminidasa, 18
- Epimastigote de *Trypanosoma cruzi*, 67
- Equinococosis, quística, 134  
unilocular, 134
- Escarlatina, intoxicación alimentaria, 212
- Espiramicina, 85
- Esquistosómulo, respuesta inmunitaria  
contra, 167f
- Esquizogonia, 93
- Estenoxeno, 8
- Estomatitis vesicular (*Vesiculovirus*), 236
- Estroma corneal, 25
- Eurixeno, 8
- ## F
- Fármacos antiparasitarios, basados en moléculas del bencimidazol y nitroheterociclos, 272  
de amplio espectro, 269c  
importancia del desarrollo de nuevos, 267  
empleados en México para atención de la salud humana, 269c  
uso indiscriminado e irracional, 268
- Fasciola hepatica*, 9, 150
- Fasciolosis, 150-155  
características generales del parásito, 150  
conductos biliares, 150  
ganado ovino, 150  
poliembriónia, 150  
potencial biótico, 150  
ciclo biológico, 150  
adolescarías o gusanos juveniles, 151, 151f  
esporoquiste, 151  
joven o maduro, 151  
miracidio, 151  
metacercarias, 151  
poliembriónia, 151  
redias, 151
- diagnóstico, 153  
antígenos circulantes, 154  
biopsia, 154  
complejos inmunitarios circulantes, 154  
contraelectroforesis, 154  
coproantígenos, 154  
ELISA, 154  
Enterotest, 153  
examen coproparasitológico, 153  
fijación de complemento, 154  
inmunofluorescencia, 154  
intradermorreacción, 154  
microhemaglutinación indirecta, 154  
ectópica, 153  
en México, 150  
epidemiología, 154  
*Fasciola hepatica*, 150  
hepatobiliar, 153  
manifestaciones clínicas, 152  
alteraciones gastrointestinales, 152  
fasciolosis, ectópica, 153  
hepatobiliar, 153  
intolerancia a los alimentos grasos, 152  
reacciones alérgicas y tóxicas, 152  
mecanismos patogénicos, 151  
muerte por parasitosis masivas, 150
- respuesta del huésped a la infección, 153  
de interferón  $\gamma$ ,  
tratamiento, 154  
albendazol, 154  
bitionol, 154  
dehidroemetina, 154  
emetina, 154  
hexacloro-paraxilol, 154  
praziquantel, 154  
prevención, 154
- Fenol-alcohol-formaldehído (PAF), 258
- Fibrosis en tallo de pipa, 165
- Fiebre, amarilla, 255  
de las trincheras, 229 de  
Katayama, 165, 167  
papatasi (*Flavivirus*), 236  
tifoidea, 212  
“Fiebre de flebótomos”, 536  
“Fiebre de los tres días”, 236
- Filariasis linfática, 2, 235, 236
- Flucitocina, 28
- Foresis, 8
- Formaldehído, 257
- Fracastoro, Girolamo, 2
- Frémite hidatídico, 138
- Fumagillin, 117
- Furazolidona, 33, 48, 85
- Furoato de diloxanida, 85
- ## G
- Gametocito, 91
- Gametocitogénesis, 103
- Ganado, bovino, 23, 134  
vacuno, 82c, 134  
tratamiento del, zooantroponosis, 154
- Ganglios cerebroides, 10
- Gato doméstico, 98
- Giardia, 10, 47, 48  
quistes de, 48
- Giardiasis, albendazol, 48  
mebendazol, 48
- Giardiosis, 42-50  
características generales del parásito, 43  
cuerpo medio, 43, 43f  
disco suctor, 43, 43f  
flagelos ventrales, 44f  
quiste, 44, 44f  
teñido con lugol, 44f  
trofozoito(s), 43  
en división teñidos con ácido tricrómico de Gomori, 43f  
vacuolas periféricas, 43, 43f
- ciclo biológico, 43-44  
mecanismo de infección, 43  
enquistamiento, 44, 45f
- diagnóstico, 47  
biopsia del intestino delgado, 47  
estudio(s), coproparasitológicos, 47  
inmunológico, 47  
molecular, 47  
sondeo duodenal, 47
- epidemiología, 48  
prevalencia, 49
- Giardia*, *agilis*, 42  
*duodenalis*, 42  
*intestinalis*, 42, 43
- muris*, 42
- manifestaciones clínicas, 46  
*Campylobacter*, 46  
*Cryptosporidium*, 46  
*Entamoeba histolytica*, 46  
*Escherichia coli* toxigénica, 46  
giardiosis crónica, 46  
virus rotavirus, 46
- mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped, 47
- mecanismos patogénicos, 44  
apoptosis, 44  
barrera mecánica, 44, 46  
competencia con el huésped, 44, 46  
enzimático, 44, 45  
ruptura de uniones celulares, 46  
tóxico, 44, 45  
traumático, 44
- prevención, 48  
hábitos de higiene, 48  
purificación del agua, 48
- respuestas del huésped a la infección, 46-47
- tratamiento(s), 47-48  
albendazol, 48  
alternativos, 48  
ajo, 48  
geranio, 48  
guayaba, 48  
muicle, 48  
orégano, 48  
bencimidazoles, 48  
furazolidona, 48  
mebendazol, 48  
metronidazol, 48  
nitazoxanida, 48  
nitrofuranos, 48  
nitroimidazoles, 48  
nitrotiazol, 48  
quinacrina, 48  
tinidazol, 48
- Giardiosis crónica, 46
- Glicerina, 257
- Glicerina-gelatina (glicerogel), 259
- Glossina*, 74
- Gnathostoma*, 202  
ciclo biológico, 203f  
larva L3A, 202f
- Gnathostomosis, 201-202  
características generales del parásito, 202  
ciclo biológico, 203, 203f  
huéspedes, definitivos, 203  
mamíferos silvestres o domésticos, 203  
intermediarios, 203  
diversas especies de crustáceos, 203  
peces de agua dulce, 203  
paraténicos, 203  
aves ictiófagas, 203  
mamíferos pequeños, 203  
reptiles, 203
- mecanismos patogénicos, 204
- manifestaciones clínicas, 204  
cutáneas, 204, 205f  
inflamatoria, 204  
mixta, 204, 205f  
serpiginosa, 205f  
seudofurunculosa, 204
- visceral, 204
- diagnóstico, 205



- México, dot-ELISA, 205  
 ELISA, 205  
 Western blot, 205  
 Tailandia y Japón, 205  
 doble inmunodifusión, 205  
 ELISA, 205  
 hemaglutinación indirecta, 205  
 inmunoelectrotransferencia, 205  
 inmunofluorescencia, 205  
 pruebas cutáneas, 205  
 tratamiento, 205  
 albendazol, 205  
 dietilcarbamacina, 205  
 mebendazol, 205  
 metronidazol, 205  
 praziquantel, 205  
 prednisona, 205  
 tiabendazol, 205  
 prevención, 206  
 Gomori, metamina argéntica, 115  
 Granuloma bilharziano, 165  
 Griesinger, Wilhelm, 5  
 Gusano(s), alfilerillo, 181
- ## H
- Hábitos de higiene, 48  
 Hebert Manceaux, Louis, 5  
 Helmintos, 120  
 Hematoxilina férrica, 39  
 modificada, 260  
 Hepático, absceso, 19  
 Hepatomegalia inflamatoria, 168  
 Hernia hiatal, 46  
 Hidatidosis, 134-139  
 características generales del parásito, 134  
 ectocisto, 134  
 escólex piriforme, 134  
 huevos, 134  
 múltiples escólices, 135f  
 oncosfera, 134  
 poliembrionía, 134  
 proglótidos, 134  
 quiste hidatídico, 134, 135f  
 vesículas hijas, 134  
 ciclo biológico, 135  
 formación de protoescólices, 136  
 perro doméstico o de cánidos silvestres, 135  
 proglótido grávido, 135  
 quiste hidatídico, 135  
 diagnóstico, 138  
 biometría hemática, 138  
 centelleograma hepático, 138  
 diagnóstico de laboratorio o de gabinete, 138  
 exámenes parasitológicos de líquidos, 138  
 intradermorreacción de Casoni, 138  
 laparoscopia exploradora, 138  
 resonancia magnética, 138  
 tomografía axial por computadora, 138  
 epidemiología, 138  
 México con baja incidencia, 139  
 prevalencia en zonas con climas templados, 138  
 hepática, 136  
 manifestaciones clínicas, 136  
 acefalohidátides, 136  
 hidatidosis, hepática, 136  
 pulmonar, 136  
 infección bacteriana, 136  
 pioneuoquiste hidatídico, 136  
 vesiculación endógena, 136  
 mecanismos patógenos, 136  
 integridad de la membrana germinal, 136  
 prevención, 138  
 control de perros pastores, 138  
 educación para la salud, 138  
 pulmonar, 136  
 respuesta del huésped a la infección, 137  
 anticuerpos, 137  
 IgG e IgE, 137  
 producción de altos niveles de IgE, 137  
 quiste hidatídico, 137  
 sistema del complemento, 137  
 tratamiento, 138  
 albendazol, 138  
 mebendazol, 138  
 praziquantel, 138  
 quirúrgico radical, 138  
 marsupialización, 138  
 8-hidroxiquinolinas, 20  
 Hígado de bovino, microfotografía, 153f  
 Hipócrates, 2  
*Histoplasma capsulatum*, 8  
 Homosexualidad, 19  
 Hymenolepiosis, 120-126  
*Hymenolepis diminuta*, 120, 123-124. Véase también Hymenolepiosis  
 características generales del agente causal, 123-124  
 cadena estrobilar, 123  
 escólex, 123  
 membrana externa transparente, 124  
 oncosfera, 124  
 proglótidos, 123  
 rostelo sin ganchos, 123  
 ciclo biológico, 124  
 artrópodos, 124  
 diagnóstico, 124  
 coproparasitoscópicos, 124  
 epidemiología, 124  
 edad preescolar y escolar, 124  
 población infantil, 124  
 huevo, 124f  
 manifestaciones clínicas, 124  
 mecanismos patogénicos, 124  
 prevención, 124  
 tratamiento, 124  
 praziquantel, 124  
*Hymenolepis nana*, 120-123 Véase también Hymenolepiosis  
 características generales del parásito, 120  
 morfología, 121  
 cisticercoide, 121  
 escólex, 121





**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

- estróbilos, 121
  - huevos, 121f
  - oncosfera o embrión hexacanto, 121
  - proglótidos grávidos, 121
  - proglótidos inmaduros, 121
  - rostelo, 121
  - ciclo biológico, 121
  - autoinfección, externa, 122
  - interna, 121
  - ciclo de vida, directo,
    - 121 indirecto, 121
  - huéspedes intermedarios, 121
  - diagnóstico, 123
  - coproparasitoscópicos, 123
  - manifestaciones clínicas, 122
  - diarrea, 122
  - dolor abdominal en mesogastrio, 122
  - enteritis, 122
  - flatulencia, 122
  - hiporexia, 122
  - mecanismos patogénicos, 122
  - daño traumático, 122
  - número de parásitos en el intestino, 122
  - tóxico alérgico, 122
  - prevención, 123
  - control higiénico de bebidas y alimentos, 12
  - 3
  - higiene personal eficiente, 123
  - respuesta del huésped a la infección, 122-123
  - células, caliciformes, 123
  - cebadas y eosinófilos, 123
  - de citocinas, 123
  - respuesta inmunitaria humoral, 123
  - tratamiento, 123
  - nitazoxanida, 123
  - praziquantel, 123
  - respuesta del huésped, 13
  - virales, hepatitis, 218
  - VII, 218
  - Inmunocromatografías ICT-Malaria, 106
  - Inmunopatología del granuloma bilharziano, 166f
  - Interacción parásito-huésped, 9
  - microambiente, 9
  - Interleucina 2, 85
  - Intestinal, amebiasis, 18-19
  - apendicitis, 19
  - colitis ulcerativa, 18
  - granuloma amebiano, 18
  - megacolon tóxico, 18
  - Intolerancia a los alimentos grasos, 152
  - Iodamoeba bütschlii*, 135, 38, 39f
  - Iridociclitis, 46
  - Isospora belli*, 88
  - ciclo biológico, 88, 89f
  - ooquiste de, con un esporoblasto, 88
  - Isosporosis, 87-90
  - ciclo biológico, 87, 87f
  - esquizogónico, 88
- I**
- IgA secretoria, 13
  - Infección(es), 26
  - bacteriana, 136
  - cutáneas, 27
  - extraintestinal, 84
  - intestinales, 12
  - nasofaríngeas, 27
  - parasitarias, 10
  - amebosis, 10
  - cisticercosis, 10
  - giardosis, 10
  - trypanosomosis americana, 10
  - trypanosomosis americana, 19

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



- Isosporosis, ciclo biológico (*cont.*)  
 esquizonte, 88  
 macrogameto, 88  
 macrogametocito, 88  
 merozoítos, 88  
 microgameto, 88  
 microgametocito, 88  
 ooquistes, 87  
 cuadro clínico, 88  
 diarrea con eosinofilia, 88  
 esteatorrea, 88  
 insuficiencia de células T, 88  
 trastornos electrolíticos, 88  
 diagnóstico, 88  
 estudios coproparasitológicos, 88  
 técnica de Faust, 88  
 Ziehl-Neelsen, 88  
 tinción rápida con ácido tricrómico, 88  
 UVITEX 2B, 88  
 epidemiología, 88  
 frecuencia en clima tropical, 88  
*Isospora belli*, 88  
 prevalencia de Sida por VIH-2, 88  
 morfología, 87  
 esporoblastos, 87  
 esquizontes, 87  
 gametocitos, 87  
 merozoítos, 87  
 ooquistes ovoides, 87  
 patogenia, 88  
 inflamación y reacción del huésped, 88  
 tratamiento, 89  
 cotrimoxazol, 89  
 pirimetamina, 89  
 trimetoprim con sulfametoxazol, 89  
 Isotianato de pentamidina, 29  
 Itraconazol, 28
- J**  
 Jabalíes, parásitos de, 229
- K**  
 Kartulis, Stephanus, 5  
 Ketoconazol, 29  
 Kinetoplastida, 58  
 Kinetoplastidos, 67  
 Kinyoun, tinción de, ooquiste de *Cryptosporidium parvum*, 83  
 Koino, Shimesu, 4
- L**  
*Lactobacillus acidophilus*, 55  
 Lactoferrina, 13  
 Lactoperoxidasa, 13
- Larva(s), de *Lutzomyia*,  
 64 migrantes, 10  
 mosca, 143  
 muscular, 208  
 rabditoides, 195  
 Lectina(s), 44  
 amebiana, 36  
 estudios *in vitro*, 44
- Leishman, William, 5  
*Leishmania*, infección, 2  
*mexicana*, 58  
 Leishmaniosis, 58-64, 59f  
 características generales del parásito, 58  
 ciclo biológico, 59  
 moscas de la arena, 59  
 promastigote(s), metacíclico infectivo, 59  
 procíclicos, 59  
 diagnóstico, 63  
 biopsia esplénica, 63  
 cultivo *in vitro*, 63  
 diferencial, 63  
 enfermedad de Chagas, 63  
 histoplasmosis, 63  
 paludismo, 63  
 intradermorreacción de Montenegro, 63  
 observación microscópica del parásito, 63  
 pruebas moleculares, 63  
 reacción en cadena de la polimerasa, 63  
 pruebas serológicas, 63  
 ELISA, 63  
 inmunoelectrotransferencia, 63  
 inmunofluorescencia indirecta, 63  
 inmunohistoquímica, 63  
 punción de médula ósea, 63  
 xenodiagnóstico, 63  
 epidemiología, 64  
 úlcera de los chicleros, 64  
*L. donovani*, 58  
*Leishmania*, 58  
 manifestaciones clínicas, 59-60  
 kala-azar, 61  
*L. aethiops*, 60  
*L. mexicana*, 60  
 leishmaniosis, cutánea, 59  
 mucocutánea, 60  
 visceral, 61  
 mecanismos de evasión del parásito a la respuesta inmune del huésped, 62  
 mecanismos patogénicos, 59  
 activación de ambas vías del complemento, 59  
 prevención, 63  
 fumigación, 64  
 mosquiteros, 64  
 respuesta del huésped a la infección, 61  
 células de Langerhans, 61  
 linfocitos T, 62  
 macrófagos, 61  
 respuestas inmunes innata y adquirida, 61  
 tratamiento, 63  
 antimonio de meglumina, 63  
 estibogluconato de antimonio y sodio, 63  
 miltefosina, 63  
 pentamidina, 63 úlcera del chiclero, 60f  
 Leptomeningitis bacteriana, 27



Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Letargo negro, enfermedad, 5  
 Linfocitos, B, 13, 248  
 CD4+ y CD8+, 71  
 T, 13, 62, 248, 249  
 CD4+, 100  
 CD8+, 100  
 mononucleares, 218  
 Lösch, Friedrich, 5

## M

Macrófagos, 105  
 Macrogameto, 92  
 Maquiavelo, su obra "El Príncipe", 2  
 Mebendazol, 48  
 Mediadores proinflamatorios, 13  
 Medio rural, mejores condiciones higiénicas, 13  
 1  
 Membrana plasmática trilaminar, 113  
 Meningoencefalitis amebiana primaria, 23, 24, 26  
 Merozoítos, 92  
 Merthiolate-yodo-formaldehído (MIF), 257  
 Metástasis de las arenillas hidatídicas, 138  
 Método de iniciadores al azar, 285f  
 Metronidazol, 33, 48, 80  
 Miconazol, 29  
 Microgametocito, 92  
 Microscopia de transmisión electrónica, 23  
 Microsporidiosis, 113-119  
 características generales y ciclo  
 biológico del parásito, 113, 114f  
 ciclo de invasión a células, 115f diplocarion, 113  
 endospora, 113  
 esporoplasma, 114 eucariotes, 113 exospora, 113 merogonia, 114 monocarion, 113  
 ciclo biológico, 116f diagnóstico, 115  
 anticuerpos 3B6, 116 calcoflúor, 115  
 cromotropo 2R, 115  
 ELISA, 116  
 hematoxilina-eosina, 115  
 metamina argéntica de Gomori, 115, 117f Quick-hot-Gram cromotropo, 115  
 tricrómica de Weber, 115  
 Western-blot, 116  
 Ziehl-Neelsen, 115 epidemiología, 117  
 ancianos, 118  
 lentes de contacto, 118  
 trasplante de órganos, 118 viajeros, 118  
 infección extraintestinal, 114  
*E. bienensui*, 114

*Microsporidium ceylonensis*, 114  
 mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, 114  
 prevención, 117  
 respuesta del huésped a la infección, 115  
*E. bienensui*, 115  
 factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , 115  
 interferón  $\gamma$ , 115  
 interleucina proinflamatoria, 115  
 tratamiento, 116-117  
 albendazol, derivado benzoimidazólico, 117  
 atovaquone antiparasitario, 117  
 fumagillin, 117  
 metronidazol compuesto imidazólico, 116  
 talidomina, 117  
 Miltefosina, 63  
 Monoxeno, 8



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Índice alfabético 303

Mosca(s), de los establos, 240  
 no picadoras (Diptera; Cyclorrhapha), 238  
 picadoras, 240  
 tsé-tsé, 5, 74  
 “Mosca de tórsalo”, 239, 239F  
 Mosquito(s), *Anopheles*, 102  
 hematófago (*Lutzomyia*), picaduras, 65  
 parasitosis transmitidas, 235-236  
   filariasis linfática, 235  
   paludismo, 235  
 virosis transmitidas, 235  
 dengue, 235  
 encefalitis, Chicongunya, 235  
   de San Luis, 235  
   de Venezuela, 235  
   del oeste del Nilo, 235  
   equina del este, 235  
   japonesa, 235  
   La Crosse, 235  
 fiebre, amarilla, 235  
   del Valle Rift, 235  
   hemorrágica del dengue, 235  
*Musca domestica*, 8  
 Muerte por paludismo cerebral, 104  
 Mutualismo, 7  
*Mycobacterium avium*, 23

## N

N-acetilglucosamina, 16  
 Nacional e Internacional, situación epidemiológica, 29. *Véase también* Amebas de vida libre  
*Naegleria fowleri*, 23  
*Necator americanus*, 194  
 África, 195  
 Asia, 195  
 cápsula bucal pequeña, 194  
 China, 426  
 ciclo biológico, 195  
   bronquios, 195  
   espacios interdigitales de los pies, 195  
   membrana alveolocapilar, 195  
   piel del hombre, 195  
   vasos pulmonares, 195  
 distribución mundial, 195  
 lancetas triangulares, 195  
   dorsal y ventral, 195  
 Oceanía, 195  
 Polinesia, 195  
 Necrosis, hemorrágica, 24  
   ulcerativa hepática, 19  
 Nematóceros de importancia médica, 233f  
 Nematodos, 120, 172  
 Neumonía, eosinófila, 174  
   por *Trichomonas spp.*, 52  
 Neuritis óptica, 20  
 Neurocisticercosis, 129

*Nippostrongylus brasiliensis*, 47  
 Nitazoxanida, 20, 48  
 Nitrofuranos, 48  
 Nitroimidazoles, 48  
 Nitrotiazol, 48  
 Nódulos subcutáneos,  
   218 en México, 218  
   Guatemala, 218  
 Normand, Louis Alexis, 5

## O

*Onchocerca volvulus*, 215. *Véase también*  
   Onchocercosis ceguera irreversible por, 215 cloanas Ov-33 y Ov-150, 215 desarrollo holometábolo, 215 genoma(s), 215  
   mitocondrial, 215  
   nuclear, 215  
   rickettsia endosimbiótica, 215  
 Onchocercosis, 215-223. *Véase también* *Onchocerca volvulus*  
   ciclo biológico, 216  
   huésped, definitivo (ser humano), 216, 216f  
   intermediario (simúlido), 216, 216f  
   diagnóstico, 218, 219c  
   ELISA, 219  
   métodos clínicos o parasitológicos directos, 218  
   nódulos subcutáneos, 218  
   reacción de Mazzotti, 218  
 epidemiología, 220  
   África, 220  
   Yemen, 220  
 enfermedad, 216  
   alteraciones, neurológicas, 216  
   renales, 216  
   ceguera por infección ocular, 216  
   daños, cutáneos, 217  
   oculares, 217  
 lesiones y enfermedad, 217  
 manifestaciones clínicas, 217  
   alteraciones sistémicas, 218  
   neurológicas, 218  
   renales, 218  
 lesiones, cutáneas. 217  
   erisipela de la costa, 217  
   excoriaciones, 217  
   oculares, 217  
   atrofia del nervio óptico, 218  
   queratitis punteada, 218  
   onchocercosis generalizada, 217  
   oncodermatitis hiperreactiva, 217  
 mecanismos de evasión, 218  
 prevención, control, eliminación y erradicación, 220  
 primeros síntomas de, cutáneos, 217  
   edema e hipertermia localizados, 217  
   irritación, 217  
   prurito, 217  
 proceso de certificación para eliminación, 221f  
 respuesta del huésped ante la infección, 218  
 tratamiento, 219  
   desoxiciclinas, 220  
   dietilcarbamazina, 219

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!





Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

ivermectina, 219  
 nodulectomía, 219  
 Oncodermatitis hiperreactiva, 217  
 Ooquiste(s), de *Cyclospora*, 110  
   esporulado, 109f  
   no esporulado, 110  
 Organismos de vida libre, *Strongylidae*, 187  
 Ovinos, 134  
 Oxidonitricosintasa (ONS), 47

Oxitetraciclina, 80  
 Oxiuros, 12

## P

Paludismo, 102-107  
 características del agente causal,  
   102 microneemas, 102  
   roptrias,  
 102 cerebral,  
 104  
 ciclo biológico, 102-103  
   esporozoito, 102  
   gametocitos, 103  
   género *Plasmodium*,  
   102 hipnozoítos, 102  
   merozoítos, 102  
   mosquito *Anopheles*,  
   102 oocineto, 103  
   ooquiste, 103  
   trofozoíto,  
   103  
   diagnóstico,  
   105  
   frotis de sangre, 105  
   inmunocromatografías ICT-Malaria,  
   106 inmunofluorescencia, 105  
   métodos de Dipstick, 106  
   reacción en cadena de la polimerasa, 106  
   OptiMAL, 106  
 distribución geográfica,  
 106  
   *Plasmodium falciparum*, 106  
     África, sur del Sahara, 106  
   *Plasmodium malariae*, 106  
     África, 106  
     Sudamérica, 106  
     un área de Nueva Guinea, 106  
   *Plasmodium ovale*, 106  
     África tropical, 106  
   *Plasmodium vivax*, 106  
     regiones templadas del mundo,  
 106 factores de virulencia, 103  
   citoadherencia o secuestro, 103  
     de los eritrocitos infectados, 103,  
     104f complejos de autoaglutinación,  
     104 knob, 104  
   ligandos de citoadherencia de los  
     eritrocitos infectados, 104  
 manifestaciones clínicas, 104  
   anemia grave, 104  
   complicaciones metabólicas,  
   104  
     acidosis metabólica,

  104 hipoglucemia, 104  
   edema pulmonar, 104  
   insuficiencia renal, 104  
   maternal, 105  
   muerte cerebral, 104  
   profilaxis, 106  
     larvicidas químicos, 106  
     mosquiteros en las camas, 106  
     ropa protectora contra mosquito, 106  
   sistema inmunitario, mecanismos de super-  
     vivencia del parásito y enfermedad,  
     105  
   tratamiento, 106  
 Paludismo, tratamiento  
   cloroquina, 106  
   doxiciclina, 106  
   mefloquina, 106  
   primaquina, 106

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

304 Parasitología médica

- Paludismo, tratamiento (*cont.*)  
 pirimetamina, 106  
 proguanilo, 106  
 quinina, 106  
 sulfadoxipirimetamina, 106  
 variación antigénica, 105
- Pancreatitis, 84
- Paragonimosis, 156-162  
 diagnóstico, 161  
 biometría hemática, 161  
 diferencial, espiroquetosis pulmonar, 161  
 neumonía lobar, 161  
 tuberculosis, 161  
 estudio histopatológico con biopsia, 161  
 exámenes coproparasitológicos, 161  
 hidróxido de potasio, 161  
 intradermorreacción, 161  
 método de ELISA, 161  
 reacción en cadena de la polimerasa, 161  
 fuente de infección, cangrejos, 157  
 carne cruda marinada, 157  
 langostinos y acociles dulceacuícolas, 157  
 manifestaciones clínicas, 159  
 derrame pleural, 160  
 dolor, abdominal transitorio, 159  
 torácico, 160  
 fibrosis, 160  
 hemoptisis, 160  
 período de incubación, 159  
 síndrome febril, 159  
 tos paroxística, 160  
 morfología del parásito y ciclo biológico, 157  
 aparato reproductor masculino y femenino, 157  
 acetábulo, 157  
 caracol, 158  
 cercarias, 158  
 crustáceo (cangrejo), 158  
 huevos, 158  
 metacercaria, 158  
 parénquima pulmonar, 158  
 mecanismos patogénicos, 158  
 no clásica, 160  
 profilaxis, 161  
 pulmonar, 159  
 respuesta inmune, 160  
 cristales de Charcot-Leyden, 161  
 eosinofilia, 161  
 hipersensibilidad cutánea, 161  
 tratamiento, 161  
 bitionol, 161  
 prazicantel, 161  
 triclabendazol, 161
- Paragonimus*, en el humano y en otros huéspedes, 157c  
 localizaciones extrapulmonares, 160
- Parasitación intestinal, 12
- Parasitismo, 8
- Parásito, fase, 8  
 monoxeno, 173
- Parasitología, 1-6  
 acontecimientos más relevantes de la, 2,  
 3c animal, 8  
 antecedentes históricos, 1-2  
 Avicena, 2  
 Biblia, 2  
*Dracunculus medinensis*, 2
- Edad, Antigua, 1  
 Contemporánea, 1  
 Media, 1  
 Moderna, 1  
 Galeno de Pérgamo, 2  
 papiro de Ebers, 2  
 Rhazes y Avicena, 2  
 aspectos generales, 7-11  
 ciclo biológico, 9  
 monoxeno, 8  
 polixeno o heteroxeno, 9  
 clínica, 8  
 ectoparásito, 8  
 endoparásito, 8  
 estenoxeno, 8  
 eurixeno, 8 historia  
 de la, 1-6 médica, 8  
 mutualismo, 7  
 parasitismo, 8  
 principales descubridores, 2-6  
 Andreas Vesalio, 2  
 Angelo Dubini, 5  
 Antonj van Leeuwenhoek, 2  
 Arthur Loos, 5  
 Dyneshvar Atmarán Turkhud, 5  
 Edoardo Peroncito, 5  
 Francesco Redi, 2  
 Forbes, 5  
 Giovanni Battista Gras, 4  
 Girolamo Fracastoro, 2  
 James Piaget, 5  
 Joseph Davaine, 4  
 Koch, 4  
 Lazzaro Spallanzani, 2  
 Louis Alexis Normand, 5  
 Louis Hebert Manceaux, 5  
 Maquiavelo, 2  
 Louis Pasteur, 4  
 Patrick Manson, 5  
 Paul van Durme, 5  
 Richard Owen, 5  
 Rudolf Virchow, 5  
 Shimesu Koino, 4  
 Voltaire, 2  
 Wilhelm Griesinger, 5  
 Zenker, 5  
 Renacimiento, 4  
 vegetal, 27  
 Parénquima pulmonar, 156  
 Paromomicina, 80  
 Pasteur, Louis, 4, 117  
 Patologías en humanos, amebas de vida libre  
 asociadas, 22-30  
 características generales del parásito, 23-24  
*Acanthamoeba spp.*, 23  
*Balamuthia mandrillaris*, 23  
*Naegleria fowleri*, 23  
 diagnóstico, 27-28  
 encefalitis amebiana, 28



**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

- meningoencefalitis amebiana primaria, 27-28
- queratitis amebiana, 28 en tejido del SNC, 25
- manifestaciones clínicas, 27
- encefalitis amebiana, 27
- meningoencefalitis amebiana primaria, 27
- queratitis amebiana, 27
- mecanismos de infección, 24-27
- encefalitis amebiana, 24
- infecciones nasofaríngeas y cutáneas, 27
- meningoencefalitis amebiana primaria, 2
- 4
- queratitis amebiana, 25
- mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped, 27
- prevención, 29
- respuesta del huésped a la infección, 27
- situación epidemiológica nacional e inter-nacional, 29
- tratamiento, 28
- encefalitis amebiana, 28
- meningoencefalitis amebiana primaria, 2
- 8
- queratitis amebiana, 28-29
- Pediculosis, 229
- capitis, 229
- Pediculus humanus capitis*, 229
- Peláez y Pérez-Reyes, 201
- Pentamidina, 63
- Peritonitis, 19, 182
- Perros, pastores, 138 y gatos, 36
- pH, ácido, quiste activado por, 45
- alcalino, 44
- Piaget, James, 5
- Piel de leopardo (despigmentación irregular), 21
- 7
- Piojos picadores, 229
- del cuerpo, 229
- Rickettsia prowazekii*, 229
- genital, 229
- transmisión sexual, 229
- infestación por contacto directo, 229
- Pionumoquiste hidatídico, 36
- Pirimetamina, 88
- Placas de Peyer, 13
- Plantas acuáticas, 9
- Plasmodium falciparum*, 102, 106
- ciclo de vida, 103f
- malariae*, 102,
- 106
- vivax*, 102, 106
- Platelmintos, 120
- y trematodos, descubrimientos, 4c
- Platón, 2
- Pleistophora ronniae*, 113
- Polixameten biguamida, 29
- Polixeno o heteroxeno, 9
- Porcinos, 134
- Praziquantel, 124
- Procedimiento para fijar, cestodos, 258
- nematodos, 258
- trematodos, 258
- Proglótidos, 10
- Protozoario(s), 10
- helminto o artrópodo, 8
- hipermastoginos, 7
- Prurito, anal, 183
- nasal, 183
- Pruebas sexológicas, 32
- Pseudomonas aeruginosa*, 23
- Pulgas, 228, 228f
- de importancia médica, 228
- pupas de, 228



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Índice alfabético 305

Pulgas (*cont.*)  
 vectores de *Rickettsia typhi*, 229  
 Purificación del agua, 48

## Q

Quinacrina, 48  
 Queratitis, amebiana, 24f, 25  
     esclerosante, 218  
     punteada, 218  
 Quimioterapia, control de ascariosis mediante,  
     175  
 Quiste(s), 43, 44f  
     amebianos, 23  
     *E. histolytica*, 116, 116f  
     *Endolimax nana*, 38f  
     *Entamoeba coli*, 37f  
     hidatídico, 138  
     *Iodamoeba butschlii*, 39f  
     *Sarcocystis hominis*, 93f  
     teñido con lugol, 44f  
     tetranucleado, 16  
     trofozoito, 16f  
     vacío, 45f

## R

Reacción en cadena de la DNA polimerasa,  
     110  
 Reinos, 10  
     Animalia, 10  
     Fungi, 10  
     Plantae, 10  
     Protista, 10  
     Monera, 10  
 Renacimiento, 1  
 Respuesta inmunitaria a parásitos, 248-249  
     generalidades del sistema inmunitario, 248  
     parásitos y sistema inmunitario, 248-249  
*Rickettsia Wolbachia*, 220  
     desoxiciclinas, 220  
*Rickettsia felis*, 229  
*Rhodnius prolixus*, 69, 69f

## S

Salpingitis, 182  
*Sarcocystis, bovi hominis*, 91  
     *hominis*, quiste, 92f  
     *sui hominis*, 91  
 Sarcocystosis, 91-95  
     características generales del parásito, 91  
         fase infectante para el huésped definitivo,  
             sarcoquiste, 91  
         merozoíto maduro, 91  
         intermediario, 91

esporozoíto,  
     91  
 fases de desarrollo secuencial,  
     esporozoíto, 91  
     gameto ooquiste,  
     91 gametocito, 91  
 ciclo biológico, 92  
 esquizogonia, 93  
 gametocito, 92  
 huésped definitivo,  
     91

macrogameto, 92  
 macrogametocito, 92  
 merozoítos, 92  
 microgametocito, 92  
 ooquiste, 92  
 sarcoquistes, 92, 92f  
 diagnóstico, 94  
 ELISA, 94  
 extraintestinal, 94  
     anticuerpos anti *Sarcocystis*, 94  
     HAI, 94  
     mediante biopsia muscular, 94  
     técnica de Faust, 94  
 epidemiología, 94  
 género *Sarcocystis*, 91  
 intestinal, 94  
     técnica de Faust, 94  
 manifestaciones clínicas, 94  
     infección intestinal, 94  
         diarrea, 94  
         náuseas, 94  
         síntomas ligeros de malestar abdominal,  
             94  
     infección muscular, 94  
         broncoespasmo, 94  
         disfonía secundaria a daño laríngeo, 94  
         dolor muscular, 94  
 patogenia, 93  
 prevención, 94  
 Schistosomosis, 163-171 caracoles de agua dulce, 163 características generales del parásito y su huésped intermediario, 163  
     caracoles infectados, 164  
     localización mesentérica, 164  
     *Schistosoma, haematobium*, 163, 164  
         *B. truncatus*, 164  
         *Bulinus globosus*, 164  
         esquina terminal, 164  
         *japonicum*, 164  
         caracoles anfibios, 163, 164f  
         *mansoni*, 163  
         caracol planorbideo, 164  
     schistosomosis urinaria, 164  
 ciclo biológico, 164  
 cercarias, 164  
     esporoquiste(s), primario o madre, 164  
         secundarios o hijos, 164  
     esquistosomas intestinales, 164  
     esquistosómulos, 165  
     hepatopáncreas del caracol, 164  
     huevos, 164  
     miracidium, 164  
 diagnóstico, 168  
     clínico, 168  
     epidemiológico, 168  
     inmunológico, 169  
     parasitológico, 169  
     epidemiología y control, 169 aguas

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



# ★ EMANCIPACION OBRERA



Emancipación, Soberanía, Democracia y Socialismo  
LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

- contaminadas, 169 aplicación de
- molusquicidas, 170 caracol de agua dulce, 170 control biológico, 170 manifestaciones clínicas, 167 cor pulmonale, 168 fiebre de Katayama, 167 hemoptisis, 167 hepatointestinal, 168
- hidronefrosis, 168
- síndrome de hipertensión portal, 168
- mecanismos de acción patógena y de eva-
  - sión del parásito,
  - y respuesta inmunitaria del huésped vertebrado, 165
- fisiopatología, 165 dermatitis cercariana, 165 fiebre de Katayama, 165 fibrosis en tallo de pipa, 165 granuloma bilharziano, 165
- mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria, 166
- fibronectina, 167
- glutación peroxidasa, 167
- PG2, 167
- superóxido dismutasa, 167 heptalaminar, 167
- respuesta inmunitaria protectora, 166 inmunidad concomitante, 166
- esquistosómulos, 166
- inmunidad antifecundidad, 166 isotipos IgG2 e IgG4, 166
- tratamiento, 169 oxamniquine, 169 praziquantel, 169
- Secnidazol, 33
- Serpiente dragón, 2
- Simbiosis, 7
  - comensalismo,
  - 7 forosis, 8
  - parasitismo, 8
  - mutualismo, 7
- Síndrome, Brill-Zinser, 229 hipertensión portal, 168
- Löffler, 173-174
- malabsorción, 13
- Sistema nervioso central, amebas en, 25
- Sócrates, 2
- Spallanzani, Lazzaro, 2
- Strongyloidosis, 187-193
  - características generales del parásito, 187
    - huevos larvarios, 188f
    - larvas rabditoides, 188
      - de primero y segundo estadios, 188
      - tercer estadio o F3, 188
    - macho de vida libre, 188f
    - seudogamia, 187
  - útero anfídelfo, 187
  - ciclo biológico, 188
  - infectividad y mecanismos de infección, 188
    - vía cutánea, 188
    - por contacto con el suelo, 189
  - resistencia al parasitismo, 189
- diagnóstico, 191
- biometría hemática con diferencial, 191
- exámenes parasitológicos, 191
- pruebas inmunológicas, 191
- epidemiología, 192
  - climas tropicales y subtropicales, 192
  - en México, 192
  - migraciones humanas, 192
- manifestaciones clínicas, 190
- mecanismos patogénicos, 189
- lesiones, cutáneas, 189
  - en el dorso del pie, 189, 190f

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

306 Parasitología médica

Strongyloidosis (*cont.*)  
 intestinales, 190  
 pulmonares, 189  
 mecanismos del parásito para evadir la respuesta del huésped, 191  
 respuesta del huésped a la infección, 190-191  
 abscesos pulmonares, 191  
 artritis, 191  
 sepsis por *Escherichia coli*, 191  
 prevención, 192  
 Strongylidae, 187  
 tratamiento, 191  
 albendazol, 191  
 ivermectina, 191  
 tiabendazol, 191  
 mebendazol, 191  
 Subunidad ARN ribosómica (SSUrRNA), 113  
 Sulfametazina, 29

neurocisticercosis, 129  
 taeniosis, 129  
 oncosfera, 128  
 prevención, 131  
 educación para la salud, 131  
 epidemiología, 132  
 medidas sanitarias, 131  
 mejores condiciones higiénicas en el medio rural, 131

tratamiento oportuno de individuos con teniosis, 132  
 vacunación, 132  
 respuesta del huésped a la infección, 129  
 reacción granulomatosa intensa, 129  
*Taenia solium*, 127  
 tratamiento, 131  
 albendazol, 131  
 antiépilépticos y analgésicos, 131  
 corticosteroides, 131  
 dexametasona, 131  
 praziquantel, 131  
 Talidomina, 117  
 Técnica, Faust, 94  
 concentración de flotación, con sulfato de cinc o cloruro de sodio saturado, 85  
 heces con sacarosa, 85  
 Graham, 184  
 microscópicas, 32  
 sedimentación de Ritchie, 85  
 sexológicas, 32  
 tinción de Ziehl-Neelsen, 85  
 Técnicas moleculares para el estudio de parásitos, 283-291  
 análisis de polimorfismos génicos, 288  
 amplificación al azar del DNA polimórfico, 288  
 polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción, 288  
 antígenos específicos, 284  
 inmunodetección, 284  
 proteínas recombinantes, 284  
 prueba ELISA, 284, 285  
 radioinmunoensayo, 285  
 detección de fluorescencia, 290  
 agentes de unión al ADN, 291  
 hidrólisis de iniciadores, 291  
 sondas de hibridación, 290  
 expresión diferencial, 290  
 herramientas moleculares y otras técnicas, 287  
 bancos genómicos y de DNA complementario (DNAC), 287  
 reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 286-287, 288f  
 PCR *in situ*, 287  
 secuenciación, 288  
 sondas de DNA, 284  
 hibridación, 284  
*in situ*, 284  
 transcripción inversa/PCR (RT-PCR), 290, 290f  
 Técnicas para identificar anticuerpos antiparásitos, 280  
 aglutinación, 280  
 contraelectroforesis, 280  
 ELISA, 280  
 inmuno dot, 280  
 inmunodifusión, 280  
 inmunofluorescencia, 280  
 pruebas, inmunoenzimáticas, 280  
 Western blot, 280

**T**  
*Taenia*, 2  
*asiatica*, 146  
*lata*, 145  
*solium*, 8, 127  
 cisticerco, en músculo de cerdo, 130f  
 evaginado, 129f  
 oncosfera de, 128f  
 Taeniosis y cisticercosis, 127-133  
 características generales del parásito, 127  
 embrión hexacanto, 128  
 huevos esféricos, 128  
 metacéstodos invaginados, 128  
 proglótidos maduros, 128  
 ciclo biológico, 128  
 autoinfección endógena, 128  
 cerdo, 128  
 ganado vacuno, 128  
 intestino humano, 128  
 cisticerco evaginado, 129f  
 diagnóstico, 130  
 de presunción de NS, 130  
 ensayos de ELISA, 130  
 estudios de neuroimagen, 130  
 inmunotransferencia, 130  
 tamizado de heces, 130  
 tomografía por computadora, 130  
 manifestaciones clínicas, 129  
 debilidad y eosinofilia, 129  
 dolor abdominal con diarrea, 129  
 prurito anal, 129  
 sensación de hambre (bulimia), 129  
 mecanismos del parásito para contrarrestar la respuesta del huésped, 130  
 mecanismos patogénicos, 129  
 cisticercosis, 129

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

- Tejido linfoide, 13  
*Tenebrio*, 121  
 Termita, 7  
 Tetraciclina, 80  
 Tifus exantemático epidémico, 229  
 Tinciones y cultivos para el estudio de los parásitos, 256-266
- cultivo de parásitos,  
 262 amebas, 263  
 de vida libre, 264  
*Entamoeba histolytica*,  
 263 giardia intestinalis,  
 264 medio TYI-S-33, 265  
 protozoarios intracelulares,  
 265 tripanosomátidos, 263  
 medio, de las tres NNN, 263  
 LIT, 263
- estrategias para analizar la estructura de protozoarios, 257
- fijadores, 257  
 alcohol, formaldehído, ácido acético (AFA), 257  
 alcohol polivinílico (PVA), 257  
 fenol-alcohol-formaldehído (PAF), 257 formaldehído, 257  
 glicerina-gelatina (glicerogel), 259  
 merthiolate-yodo-formaldehído (MIF),  
 25  
 7
- procedimiento para fijar, cestodos,  
 258 nematodos, 258  
 trematodos, 258
- Schaudinn,  
 257 tinciones,  
 259
- con naranja de acridina, 85  
 preparaciones, efímeras, 259,  
 259f  
 Lugol, 259  
 permanentes, 259,  
 260f  
 amortiguador de fosfatos,  
 259 amortiguador pH 7.2,  
 260  
 azul de metileno alcalino de Loëffler,  
 26  
 1  
 coloreada con Ziehl-Neelsen, 85,  
 111f  
 giemsa,  
 259  
 hematoxilina férrica modificada,  
 260 negro de clorazol, 260  
 tricrómica de Gomori-Wheatley, 261  
 Ziehl-Neelsen, 262f
- Truant de auramina-rodamina,  
 85 un nuevo mundo por descubrir,  
 256  
 Antone van Leeuwenhoek, padre de la microscopia, 256
- Tinidazol, 48
- Tintura de merthiolate, 258  
 Tortugas, 82c  
*Toxoplasma gondii*, 8, 96, 100  
 ciclo biológico, 97f  
 linfocitos T contra, 100  
 trofozoitos, 98f  
 Toxoplasmosis, 96-101  
 adquirida, 97  
 características generales y ciclo biológico del parásito, 96-99  
 esporoquistes, 97  
 estadios o formas del toxoplasma, 96  
 bradizoíto, 96  
 esporozoíto, 96  
 taquizoíto, 96  
 fase, de reproducción asexual, 96  
 sexual, 96  
 gato doméstico, 98  
 macrogameto, 98  
 microgameto, 98  
 ooquiste, 96, 97  
 quistes, 97

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014

Índice alfabético 307

- taquizoítos, 96
- congénita, 97
- diagnóstico, 100
  - ELISA, 100
  - hemaglutinación indirecta, 100
  - inmunofluorescencia indirecta, 100
  - prueba habitual de Sabin-Feldman, 100
- epidemiología, 101
- manifestaciones clínicas, 99-100
  - infección en los primeros meses del embarazo, 100
  - últimos meses del embarazo, 100
  - síntomas variables e inespecíficos, 99
  - fiebre, 99
  - linfadenopatía, 99
  - malestar general, 99
  - miocarditis, 99
- respuesta del huésped a la infección, 100-101
  - anticuerpos, IgG en el suero, 100
  - IgM antitoxoplasma, 100
  - IFN- $\gamma$ , 100
  - IL-12, 100
  - inmunidad de tipo humoral y celular, 100
  - linfocitos T, CD4+, 100
  - CD8+, 100
  - TNF- $\alpha$ , 100
- Toxoplasma gondii*, 96, 100
- tratamiento, 101
  - pirimetamina, 101
  - sulfadiazina, 101
  - trimetoprim-sulfametoxazol, 101
- Trachipleistophora anthropophora*, 113
- Tracto digestivo, acción de los parásitos, 12
- Tratamiento(s) contra la giardiasis, 47
  - albendazol, 48
  - alternativos, 48
    - ajo, 48
    - geranio, 48
    - guayaba, 48
    - muicle, 48
    - orégano, 48
  - bencimidazoles, 48
  - furazolidona, 48
  - mebendazol, 48
  - metronidazol, 48
  - nitazoxanida, 48
  - nitrofuranos, 48
  - nitroimidazoles, 48
  - nitrotiazol, 48
  - quinacrina, 48
  - tinidazol, 48
- Traumatismo corneal, 25
- Trematodos, 4
- Tribolium*, 121
- Trichinella*, ciclo biológico, 210f
  - prevención de la infección por, 213
- spiralis*, 5
- Trichinellosis, 208-214
  - características generales del género *Trichine-*
    - lla, 208
    - célula nodriza, 208, 209f esticocitos
    - divididos en  $\alpha$  y  $\beta$ , 208 extremo posterior romo y redondeado, 20
    - 8
    - óvulos con tres cromosomas, 208
    - machos, producción de espermatozoides
      - no flagelados, 208
  - ciclo biológico, 208, 210f
  - células epiteliales, 209
  - epitelio columnar, 208
  - mucosa intestinal, 209
  - diagnóstico, 212
  - ELISA, 212
  - humana, 262
    - ingesta de carne cruda o parcialmente cocida, 212
  - inmunodiagnóstico, 212
  - inmunoelectrotransferencia, 212
  - triquinoscopia, 212
  - xenodiagnóstico, 212
  - Western blot, 212
  - mecanismos patogénicos del parásito y manifestaciones clínicas, 209
  - respuesta inmunitaria del huésped ante la infección, 211
    - anticuerpos, 211
    - antígenos del esticocoma, 211 interleucinas (IL)  $\beta$ 1, IL-8 y ENA-78, 211
  - mecanismos de evasión, 211
  - prevención de la infección por *Trichinella*, 213
  - situación epidemiológica de la triquinelosis, 213
    - México, 213
    - regiones de, Nueva Guinea, 213
    - Zimbabwe, 213
  - tratamiento, 213
    - albendazol, 213
    - dexametasona, 213
    - mebendazo, 213
    - prednisona, 213
- Trichomonas*, 51
  - hominis*, 51, 52, 53f
  - tenax*, 51
    - ciclo biológico de, 52f
    - trofozoítos de, 52f
  - vaginalis*, 51, 52f, 54f
- Trichomonosis urogenital, intestinal y bucal, 51-57
  - características generales de los parásitos y ciclos biológicos, 52-53
    - Trichomonas, hominis*, 52, 53f
    - tenax*, 52
    - vaginalis*, 52, 54f, 52-53
  - cuadro clínico, 54
    - absceso perinefrítico, 54
    - infección por *Chlamydia trachomatis*, 55
    - prostatitis, 54
    - prurito vulvovaginal intenso, 54
    - uretritis, 54
  - diagnóstico, 55
    - ELISA, 55
    - medios de, Diamond, 55
    - Hollander, 55
    - Trichosel, 55
  - pruebas de inmunofluorescencia, 55
  - epidemiología, 56

¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!



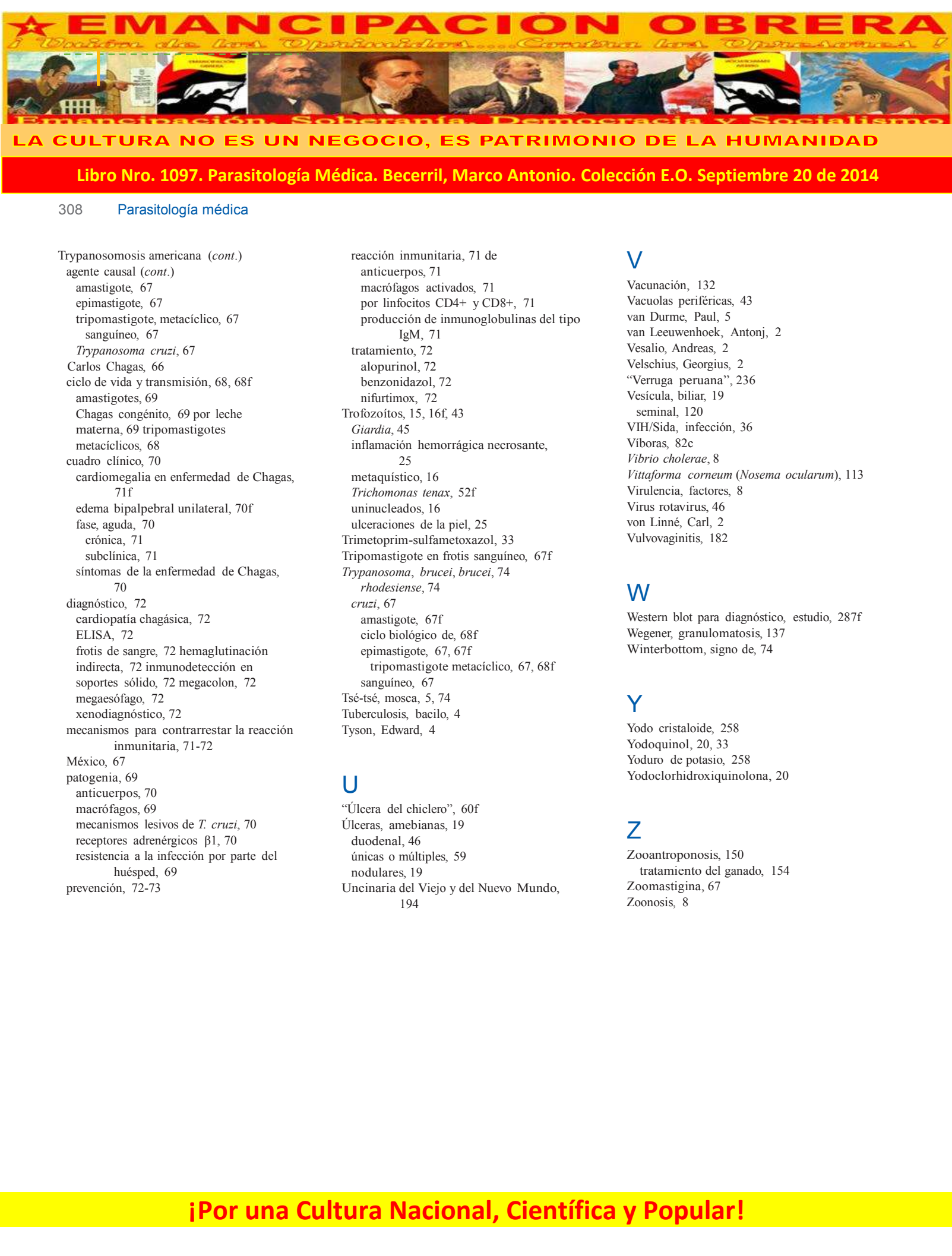


**LA CULTURA NO ES UN NEGOCIO, ES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD**

**Libro Nro. 1097. Parasitología Médica. Becerril, Marco Antonio. Colección E.O. Septiembre 20 de 2014**

- mecanismos del parásito que contrarrestan la respuesta del huésped, 55
- mecanismos patogénicos de *Trichomonas vaginalis* y patología de la, 53
  - prevención, 55
  - condón, 55
- respuesta del huésped a la infección, 55
  - T. hominis*, 51
  - T. tenax*, 51
  - T. vaginalis*, 51
- tratamiento, 55
  - metronidazol, 55
  - nimorazol, 55
  - ornidazol, 55
  - tinidazol, 55
- Trichuriasis, 177-180
  - características generales del parásito, 177
  - esticosoma, 177
  - gusano látigo, 177
  - huevo con forma de balón de fútbol americano, 177f, 178
  - ciclo biológico, 178, 179f
  - ciego intestinal, 178
  - en suelo arcillo-arenoso, 178
  - intestino grueso, 178, 179f
  - diagnóstico, 179
    - exámenes coproparasitológicos, 179
  - epidemiología, 179
  - mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, 178
    - anemia hipocrómica, 178
    - astenia, 178
    - anorexia, 178
    - disentería, 178
    - microtraumatismos, 178
    - prolapso rectal, 178
    - sincitio, 178
    - tenesmo, 178
  - respuesta del huésped ante la infección, 178
  - tratamiento, 179
    - albendazol, 179
    - flubendazol, 179
    - mebendazol, 179
    - nitazoxanida, 179
- Trichuris trichiura*, 9, 122, 177
  - ciclo biológico, 179f
  - huevo de, con forma de balón de fútbol americano, 177f, 178
- Tricrómica de Gomori-Wheatley, 261
- Tripanosomas, perros, 5
  - reses, 5
- Trypanosomosis africana, 73
  - agente causal, 74
    - Trypanosoma brucei*, gambiense, 74
    - rhodesiense*, 74
  - ciclo biológico y transmisión, 74
  - cuadro clínico, 74
  - signo de Winterbottom, 74
  - diagnóstico, 74
  - enfermedad del sueño, 73
  - epidemiología, 75
  - mosca tsé-tsé, 74
  - patogenia y mecanismos para contrarrestar la reacción inmunitaria, 74
  - prevención, 75
  - tratamiento, 75
    - eflornitina, 75
    - melarsoprol, 75
    - pentamidina, 75
    - prednisolona, 75
    - suramina, 75
    - tripanocida, 75
- Trypanosomosis americana, 66-73. Véase también Enfermedad de Chagas
  - agente causal, 67

**¡Por una Cultura Nacional, Científica y Popular!**



- Trypanosomosis americana (*cont.*)  
agente causal (*cont.*)  
  amastigote, 67  
  epimastigote, 67  
  tripomastigote, metacíclico, 67  
    sanguíneo, 67  
  *Trypanosoma cruzi*, 67  
Carlos Chagas, 66  
ciclo de vida y transmisión, 68, 68f  
  amastigotes, 69  
  Chagas congénito, 69 por leche  
  materna, 69 tripomastigotes  
  metacíclicos, 68  
cuadro clínico, 70  
  cardiomegalia en enfermedad de Chagas,  
    71f  
  edema bpalpebral unilateral, 70f  
  fase, aguda, 70  
    crónica, 71  
    subclínica, 71  
  síntomas de la enfermedad de Chagas,  
    70  
diagnóstico, 72  
  cardiopatía chagásica, 72  
  ELISA, 72  
  frotis de sangre, 72 hemaglutinación  
  indirecta, 72 inmunodetección en  
  soportes sólido, 72 megacolon, 72  
  megaesófago, 72  
  xenodiagnóstico, 72  
mecanismos para contrarrestar la reacción  
  inmunitaria, 71-72  
México, 67  
patogenia, 69  
  anticuerpos, 70  
  macrófagos, 69  
  mecanismos lesivos de *T. cruzi*, 70  
  receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , 70  
  resistencia a la infección por parte del  
  huésped, 69  
prevención, 72-73
- reacción inmunitaria, 71 de  
  anticuerpos, 71  
  macrófagos activados, 71  
  por linfocitos CD4+ y CD8+, 71  
  producción de inmunoglobulinas del tipo  
    IgM, 71  
tratamiento, 72  
  alopurinol, 72  
  benzonidazol, 72  
  nifurtimox, 72  
Trofozoitos, 15, 16f, 43  
*Giardia*, 45  
inflamación hemorrágica necrosante,  
  25  
metaquístico, 16  
*Trichomonas tenax*, 52f  
  uninucleados, 16  
  ulceraciones de la piel, 25  
Trimetoprim-sulfametoxazol, 33  
Tripomastigote en frotis sanguíneo, 67f  
*Trypanosoma*, *brucei*, *brucei*, 74  
  *rhodesiense*, 74  
  *cruzi*, 67  
  amastigote, 67f  
  ciclo biológico de, 68f  
  epimastigote, 67, 67f  
  tripomastigote metacíclico, 67, 68f  
  sanguíneo, 67  
Tsé-tsé, mosca, 5, 74  
Tuberculosis, bacilo, 4  
Tyson, Edward, 4
- U**  
“Úlcera del chiclero”, 60f  
Úlceras, amebianas, 19  
  duodenal, 46  
  únicas o múltiples, 59  
  nodulares, 19  
Uncinaria del Viejo y del Nuevo Mundo,  
  194
- V**  
Vacunación, 132  
Vacuolas periféricas, 43  
van Durme, Paul, 5  
van Leeuwenhoek, Antonj, 2  
Vesalio, Andreas, 2  
Velschius, Georgius, 2  
“Verruga peruana”, 236  
Vesícula, biliar, 19  
  seminal, 120  
VIH/Sida, infección, 36  
Viboras, 82c  
*Vibrio cholerae*, 8  
*Vittaforma corneum* (*Nosema ocularum*), 113  
Virulencia, factores, 8  
Virus rotavirus, 46  
von Linné, Carl, 2  
Vulvovaginitis, 182
- W**  
Western blot para diagnóstico, estudio, 287f  
Wegener, granulomatosis, 137  
Winterbottom, signo de, 74
- Y**  
Yodo cristaloides, 258  
Yodoquinol, 20, 33  
Yoduro de potasio, 258  
Yodoclorhidroquinolona, 20
- Z**  
Zooantroponosis, 150  
  tratamiento del ganado, 154  
Zoomastigina, 67  
Zoonosis, 8