

# CAPÍTULO 13

## *Babesia* spp. Babesiosis humana

*Mara Maydana*

### Generalidades

La babesiosis, también denominada piroplasmosis, es una zoonosis emergente causada por parásitos protozoarios del género *Babesia* que invaden y lisan glóbulos rojos. Se transmite principalmente por garrapatas que actúan como vectores después de adquirir la infección a partir de mamíferos que varían según la especie de *Babesia* implicada. La transmisión persona a persona ocurre ocasionalmente por transfusión de sangre y rara vez por trasplante de órganos o vía transplacentaria. La mayoría de los reportes de casos de babesiosis humana provienen de Estados Unidos de América. La especie implicada es principalmente *Babesia microti*. Existen reportes de *Babesia duncani* en la costa oeste y algunos casos de *B. divergens*. En Europa y Asia oriental los principales agentes etiológicos son *Babesia divergens* y *Babesia venatorum*, respectivamente.

### Morfología

*Babesia* spp. pertenece al filo Apicomplexa, orden Piroplasmida y familia Babesiidae. Son protozoos intraeritrocitarios de los cuales se conocen más de 100 especies que infectan a los vertebrados, incluidos mamíferos y algunas especies de aves (Acha & Szyfres, 2003). Sólo escasas especies afectan al hombre. Con el avance de los métodos de diagnóstico molecular, el orden Piroplasmida se clasificó en cinco clados, dentro de los cuales las especies de *Babesia* que infectan al hombre se ubican en cuatro de ellos.

Las especies de *Babesia* se observan en los eritrocitos típicamente como estructuras anulares, pleomorfas, aunque también pueden ser piriformes (de donde deriva el nombre piroplasma), fusiformes, redondeadas o ameboides. Se presentan solas, en pares o en múltiplos de dos, según la especie (Ash & Orihel, 2010).

Sobre la base de la morfología, *Babesia* spp. se dividen en especies pequeñas (de 1,0 a 2,5 µm de largo) que incluyen *B. bovis*, *B. microti*, *B. divergens*, entre otros y especies grandes (de 2,5 a 5,0 µm de largo) como *B. bigemina*, *B. canis*, etc.

En el frotis *Babesia microti*, actualmente reconocido como un complejo de especies que a su vez se divide en subclados, los microorganismos pleomorfos en forma anular pueden ser muy parecidos a los primeros estadios de *P. falciparum*. Sin embargo, suelen tener uno, dos o cuatro masas de cromatina y pueden estar ordenadas en un patrón en Cruz de Malta.

## Transmisión

La babesiosis humana se adquiere principalmente por mordedura de garrapata de cuerpo duro del género *Ixodes*. En EEUU, la especie involucrada frecuentemente es *Ixodes scapularis* y la infección ocurre entre mayo y septiembre en el hemisferio norte. La ninfa de *Ixodes scapularis* es el estadio en los artrópodos más importante para la transmisión de la infección, aunque las garrapatas adultas también actúan como vectores.

La babesiosis puede transmitirse por transfusión de hemoderivados de donantes asintomáticos, en su mayoría por concentrados de glóbulos rojos. La incidencia en los Estados Unidos es de 1,1 casos por millón de unidades de glóbulos rojos distribuidas, aunque en las regiones donde la infección es endémica la incidencia es mayor (Gray & Herwaldt, 2019). Representa una de las principales causas de infección postransfusional. La babesiosis transmitida por transfusión generalmente se informa en áreas endémicas, pero puede ocurrir por hemoderivados contaminados, donados a áreas no endémicas.

Se ha descrito la transmisión de la infección por *B. microti* mediante el trasplante de órganos sólidos en dos receptores de trasplante renal (Brennan et al., 2016).

La transmisión transplacentaria ha sido documentada en los Estados Unidos, donde se han notificado al menos 10 casos de infección congénita por *B. microti*. En 9 de esos casos, los bebés nacieron a término y los síntomas se desarrollaron entre la tercera y la sexta semana de edad. No hubo antecedentes de mordeduras de garrapatas en los recién nacidos (Saetre et al., 2018).

## Ciclo biológico

Las garrapatas de cuerpo duro del género *Ixodes* son los hospedadores definitivos que actúan como vectores de las especies de *Babesia*, que se distribuyen en una amplia variedad de hospedadores mamíferos, incluido el ser humano. Los roedores silvestres constituyen los principales hospedadores animales de la infección por *B. microti* y los bovinos para *B. divergens* (Apt Baruch, 2013) (Figura 1).

Durante la ingestión de sangre, una garrapata infectada con *Babesia* spp. introduce esporozoítos en el mamífero hospedador. Los esporozoítos entran en los eritrocitos y se reproducen asexualmente (gemación). Al lisar el eritrocito, liberan a la sangre merozoítos. En la sangre, algunos merozoítos se diferencian en gametos masculinos y femeninos. El hospedador definitivo es la garrapata, que al alimentarse ingiere los gametos. Una vez ingeridos, los gametos se unen

y experimentan un ciclo esporogónico que resulta en esporozoítos. Si bien la transmisión transovárica ha sido documentada para *Babesia* spp., no se produce en especies como *B. microti*. Los seres humanos entran en el ciclo cuando son mordidos por garrapatas infectadas que introducen esporozoítos en el hospedador humano. Los esporozoítos entran en los eritrocitos y experimentan una replicación asexual (gemación). No se describieron ciclos exo eritrocíticos para *Babesia* spp. La multiplicación de los parásitos en etapa sanguínea es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

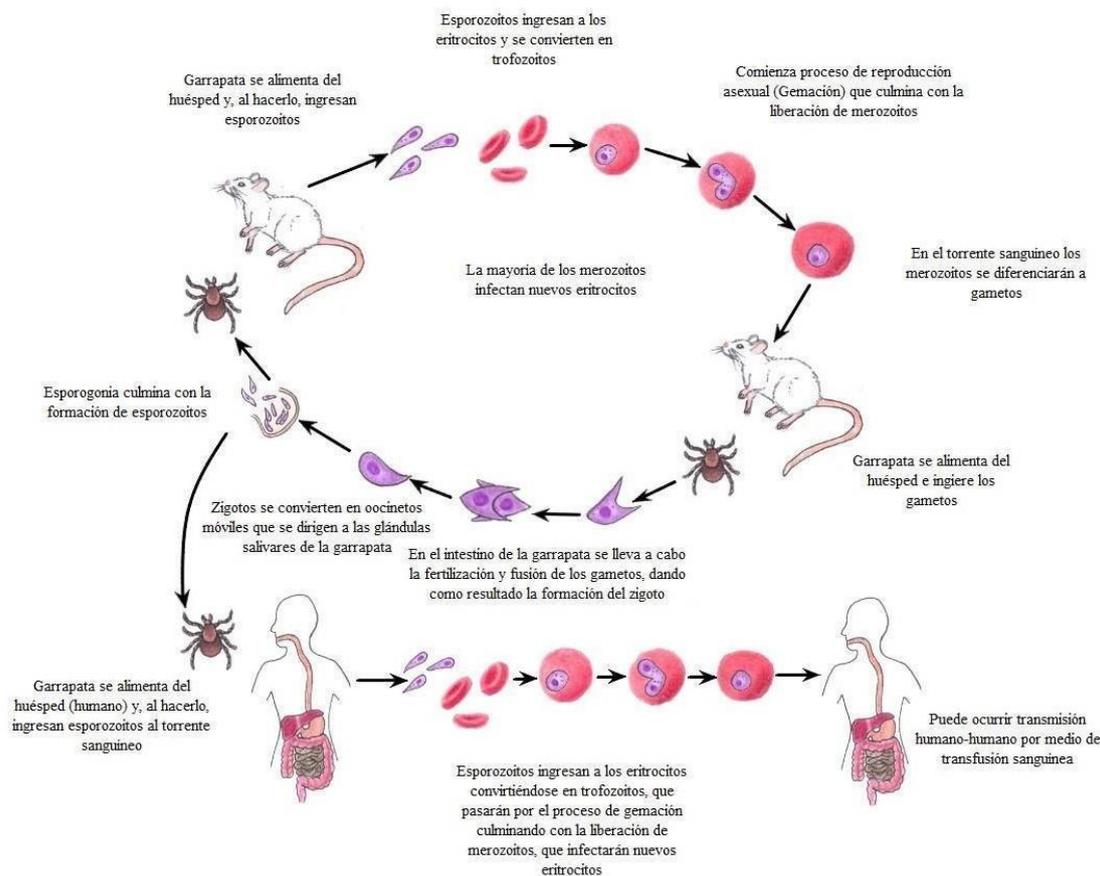


Figura 1. Ciclo biológico, babesiosis humana

## Patogenia

El bazo presenta un papel fundamental en la protección contra la infección por *Babesia* spp. porque contiene macrófagos, que ingieren y eliminan los eritrocitos infectados (Atfás, 1998). Por este motivo, la asplenia anatómica o funcional es un factor de riesgo importante para la babesiosis grave. La eliminación continua de glóbulos rojos infectados por los fagocitos que residen en el bazo, produce esplenomegalia y riesgo de ruptura esplénica.

El rol de los anticuerpos en la defensa del hospedador contra *Babesia* spp. no se comprende completamente. Si bien los anticuerpos no son críticos para eliminar los parásitos en hospedadores inmunocompetentes, en pacientes inmunodeprimidos con riesgo de babesiosis persistente o recurrente la resolución de la parasitemia suele coincidir con la seroconversión.

Las células T CD4 + son fundamentales para la inmunidad del hospedador en la babesiosis, que suele ser grave en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

## Signología clínica

Las manifestaciones clínicas de la babesiosis varían de infección subclínica a enfermedad fulminante. En pacientes esplenectomizados o inmunosuprimidos la enfermedad presenta una evolución más grave, con complicaciones o recaídas. Por lo general, una a tres semanas después de la picadura de garrapatas infectadas y entre una a nueve semanas (se ha reportado hasta 6 meses) después de recibir hemoderivados contaminados, los pacientes presentan fiebre que puede llegar a 40°C, malestar general, anorexia, cefalea, mialgias, artralgias y dolores abdominales. Las náuseas o vómitos y la diarrea pueden predecir un curso clínico desfavorable.

En el examen físico, la fiebre es el signo más frecuente. Puede ir acompañada de esplenomegalia o hepatomegalia, ictericia, ocasionalmente por eritema faríngeo, retinopatía con hemorragias en astilla e infartos de retina.

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con anemia hemolítica leve a moderada, que incluyen disminución del hematocrito, niveles bajos de hemoglobina, caída del valor de haptoglobina, recuento elevado de reticulocitos y nivel elevado de lactato deshidrogenasa. La trombocitopenia es común. El recuento de glóbulos blancos se encuentra normal, aumentado o disminuido; puede producirse neutropenia. Las enzimas hepáticas a veces se encuentran elevadas, al igual que los niveles de bilirrubina total e indirecta y el valor de creatinina sérica.

El síndrome de distress respiratorio (SDRA) y la coagulación intravascular diseminada (CID) son las complicaciones más frecuentes, seguido por insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal y se observan en pacientes esplenectomizados, oncológicos, con VIH, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. Otros grupos de riesgo son recién nacidos, mayores de 50 años y pacientes trasplantados. La rotura esplénica es una complicación infrecuente, es espontánea y se considera que es el resultado de una eritrofagocitosis excesiva.

La tasa de mortalidad oscila entre 3 y 9% en pacientes hospitalizados y es de aproximadamente 20% entre aquellos con factores de riesgo para babesiosis grave.

La enfermedad generalmente dura 1 o 2 semanas, pero la astenia puede prolongarse durante meses. La parasitemia asintomática puede detectarse meses hasta más de un año si el paciente no recibe tratamiento. La babesiosis recidivante, a pesar de un ciclo estándar de terapia antimicrobiana, ocurre típicamente en pacientes inmunocomprometidos, con probable deterioro de la producción de anticuerpos contra *Babesia* spp. Estos incluyen pacientes con linfoma de células

B u otras afecciones tratadas con rituximab, neoplasias malignas que también tienen asplenia, trasplante de órganos o células madre y personas viviendo con VIH / SIDA.

## Distribución geográfica

En los Estados Unidos, *B. microti* es el agente identificado con mayor frecuencia (noreste y medio oeste) y puede ocurrir en personas no esplenectomizadas (Farrar et al., 2013). Se ha aislado *Babesia duncani* en pacientes en Washington y California. En Europa, la mayoría de los casos notificados se deben a *B. divergens* y ocurren en pacientes esplenectomizados. En Asia se han reportado casos de *B. microti*, *B. venatorum* y *B. crassa*. Se han informado casos esporádicos de babesiosis en África, Australia y Sudamérica (Figura 2).

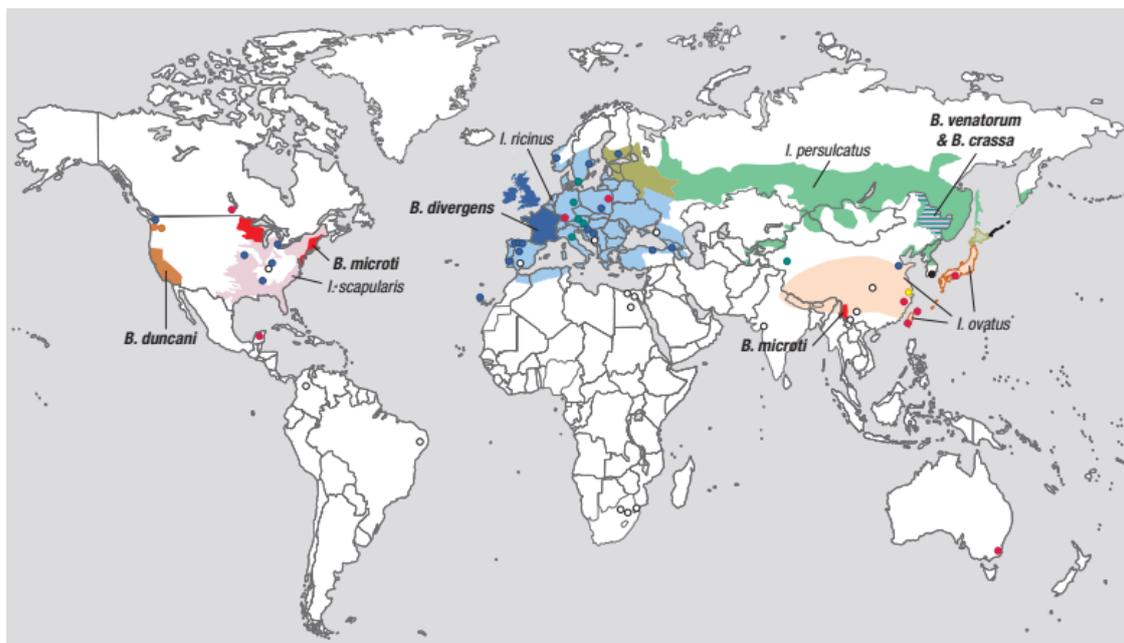


Figura 2. Distribución geográfica de la babesiosis humana y sus vectores garrapatas (Ryan et al., 2019)

Los colores oscuros indican áreas donde la babesiosis humana es endémica o esporádica (definido por  $\geq 5$  casos), mientras que los colores claros indican zonas donde están presentes los vectores (garrapatas), pero la babesiosis humana es muy poco frecuente ( $< 5$  casos), indocumentada o ausente. Los círculos representan casos únicos, excepto en tres lugares (México, Montenegro y el este de Polonia) donde todos los pacientes fueron diagnosticados en el mismo hospital. Los colores distinguen los agentes etiológicos: rojo para *Babesia microti*, naranja para *Babesia duncani*, azul para *Babesia divergens*, verde para *Babesia venatorum*, rosa para *Babesia crassa*, negro para KO1 y amarillo para *Babesia* spp. Los círculos blancos representan casos

causados por aislamientos de *Babesia* spp. que no se caracterizaron a nivel molecular. En América del Sur, se han reportado infecciones sintomáticas en Brasil y Colombia. Se omiten las infecciones asintomáticas y los casos de babesiosis asociados a viajes (Bennett et al., 2015).

## Diagnóstico

La babesiosis debe considerarse en todo paciente con un síndrome febril inexplicable que ha residido o viajado a un área donde la infección es endémica en los 2 meses anteriores, o que ha recibido una transfusión de sangre en los 6 meses anteriores. El diagnóstico requiere una fuerte sospecha clínica debido a la falta de un síntoma o signo clínico fácilmente reconocible, como el exantema del eritema migratorio de la enfermedad de Lyme. Dado que las garrapatas *I. scapularis* pueden transmitir *B. microti*, *Borrelia burgdorferi* y *Anaplasma phagocytophilum*, se debe sospechar babesiosis en los pacientes a quienes se ha realizado diagnóstico de enfermedad de Lyme o Anaplasmosis y desarrollan una enfermedad más grave, o que tienen una mala respuesta a la terapia antimicrobiana estándar.

Generalmente, el diagnóstico definitivo se realiza mediante identificación microscópica de *Babesia* spp. en frotis de sangre con tinción de Giemsa (Imagen 1) o Wright. Los trofozoítos de *B. microti* aparecen en forma de anillo pleomórfico (redondos, ovalados, piriformes) y son indistinguibles de los trofozoítos de *B. duncani*.

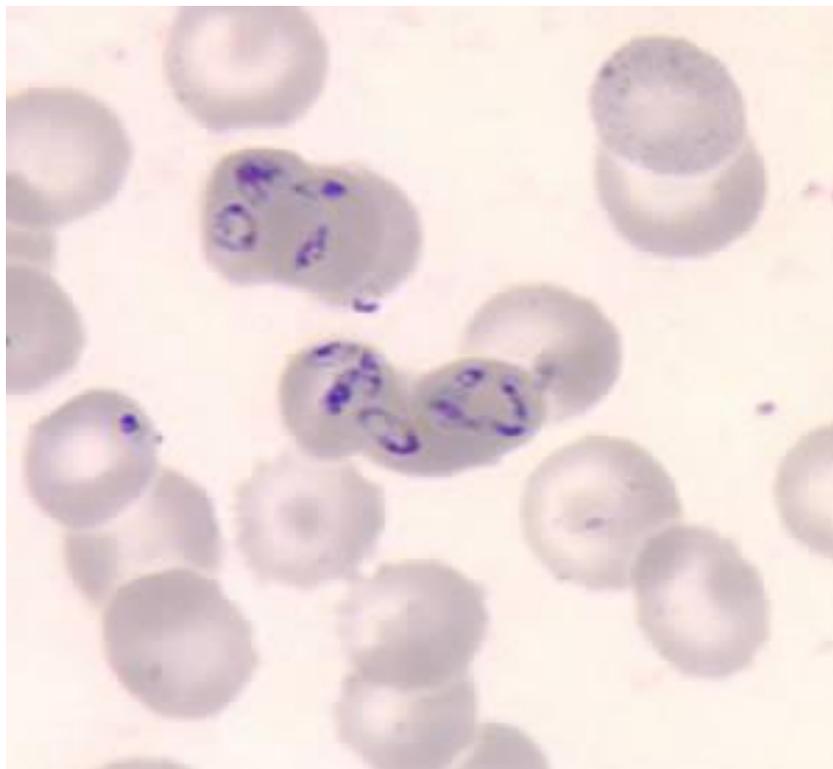


Imagen 1. *Babesia* spp. en frotis sanguíneo coloreado con Giemsa. 100X. CDC. DPDx.

Los merozoítos en tétradas que están dispuestas en forma de cruz (Cruz de Malta) es un signo patognomónico de babesiosis causada por *B. microti* o *B. duncani* (Imagen 2). En *B. divergens* se observan típicamente como pares en forma de pera. Aunque las formas anulares de *Babesia* spp. pueden parecerse a las de *P. falciparum*, la malaria puede ser excluida como diagnóstico diferencial sobre la base de un historial de viajes y una revisión cuidadosa del frotis sanguíneo.

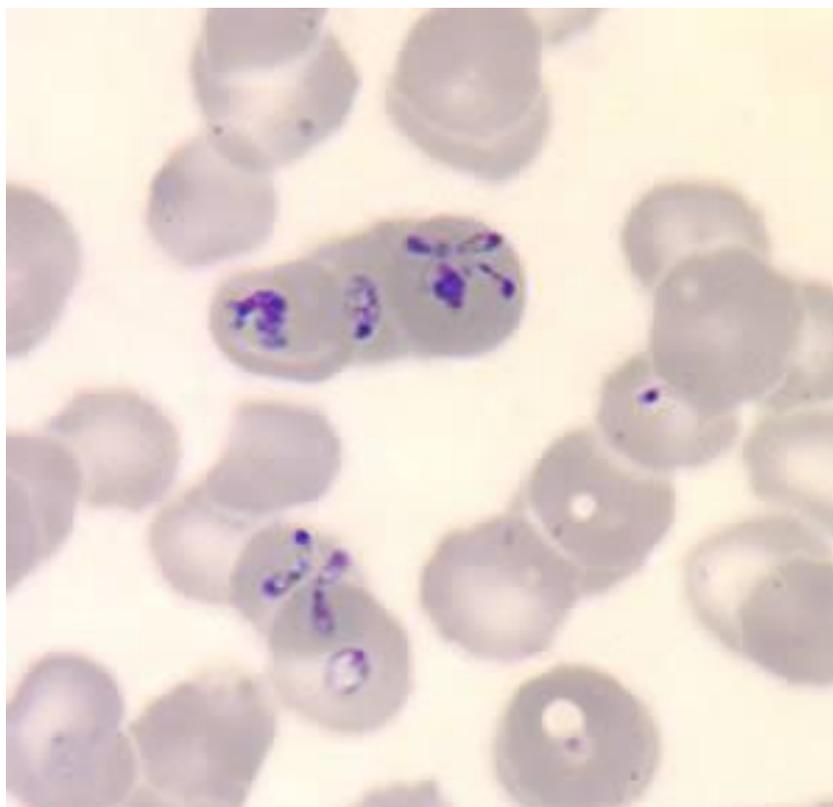


Imagen 2. *Babesia* spp. en frotis sanguíneo coloreado con Giemsa. 100X. CDC. DPDx.

El diagnóstico de babesiosis se puede establecer mediante la amplificación del ADN de *Babesia* spp. basada en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR es especialmente útil en el contexto de una parasitemia de bajo nivel (portadores asintomáticos, al inicio de los síntomas y signos o durante la convalecencia). También permite la identificación de especies y la cuantificación de parásitos. La PCR es más sensible que la microscopía. El ADN del parásito puede detectarse mediante PCR durante varios meses tras la finalización de la terapia con antibióticos y la resolución de los síntomas (Vannier & Krause, 2015).

El ensayo estándar para la detección de anticuerpos contra *Babesia* spp. es la inmunofluorescencia indirecta. Los anticuerpos IgM generalmente se detectan por primera vez 2 semanas después del inicio de la enfermedad. Un aumento de cuatro veces en el título de IgG confirma una infección reciente. Los títulos a menudo exceden 1:1024 durante la fase aguda de la enfermedad y declinan a 1:64 o menos en 8 a 12 meses. Las pruebas para detección de anticuerpos contra *B. microti* no detectan anticuerpos contra *B. duncani*, *B. divergens* o *B. venatorum*. La serología debe interpretarse

con precaución porque la aparición de los síntomas a veces precede al aumento del título de anticuerpos y porque los anticuerpos pueden persistir más allá de la resolución de la infección, lo que dificulta la distinción entre la infección actual y la reciente o pasada.

## Tratamiento

El tratamiento con terapia antimicrobiana está justificado para individuos sintomáticos con infección leve a moderada por babesiosis confirmada por microscopía o PCR. El régimen preferido consiste en azitromicina más atovacuona por vía oral; clindamicina más quinina administrada por vía oral es una opción alternativa. La duración de la terapia es de 7 a 10 días.

Los síntomas y signos generalmente comienzan a remitir dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento antimicrobiano y se resuelven en una o dos semanas. La fatiga puede persistir, pero generalmente se resuelve dentro de los tres meses posteriores al inicio del tratamiento. Los pacientes con babesiosis leve a moderada rara vez experimentan complicaciones.

Los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave deben internarse para la administración de terapia antimicrobiana y control clínico de posibles complicaciones. El tratamiento antimicrobiano para pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave consiste en azitromicina endovenosa más atovacuona oral. Un régimen antimicrobiano alternativo es la clindamicina IV más quinina oral.

Los parámetros de laboratorio, hemograma completo, función renal y la función hepática deben evaluarse periódicamente hasta su normalización. La parasitemia se controla diariamente hasta que sea menor a 4% y los síntomas hayan remitido. A partir de entonces, continúa el seguimiento con frotis cada 2 o 3 días hasta que dejen de verse parásitos en el frotis.

Se debe considerar la exanguinotransfusión parcial o completa de glóbulos rojos para pacientes con parasitemia de alto grado (mayor al 10%) o anemia grave (hemoglobina <10 g / dl), debido a que reduce la parasitemia, corrige la anemia y elimina los mediadores inflamatorios y los subproductos tóxicos de la lisis de los eritrocitos (Mareedu et al., 2017).

## Profilaxis

La mejor forma de prevenir la babesiosis es evitando áreas donde se encuentran las garrapatas. En caso de vivir o visitar zonas habitadas por garrapatas, se sugiere tomar las siguientes precauciones:

- Caminar por senderos despejados, evitando las áreas con maleza, hierbas o matorrales.
- Usar pantalones largos, camisas de manga larga y calcetines cuando se esté al aire libre. Colocar las perneras del pantalón dentro de los calcetines.
- Aplicar repelentes sobre la piel y la ropa, siguiendo las instrucciones presentes en la etiqueta del producto.

- Ducharse, rápidamente luego de haber estado al aire libre.
- Revisar todo el cuerpo en busca de garrapatas después de estar al aire libre. En caso de hallar algún ejemplar adherido, quitarlo rápidamente.
- Las personas con riesgo de babesiosis grave (p. Ej., esplenectomizados e inmunodeprimidos) deben evitar las áreas endémicas de *Babesia* spp. de mayo a septiembre, cuando las garrapatas presentan mayor actividad.

En marzo 2018, la FDA aprobó una prueba de ácidos nucleicos y un inmunoensayo para la detección de *B. microti* en sangre entera humana y plasma humano, respectivamente. Estas dos pruebas, cuando se combinan, prometen reducir drásticamente la incidencia de la infección asociada a transfusiones sanguíneas en áreas endémicas.

Por el momento no se dispone de vacunas para la prevención de esta enfermedad.

## Importancia en salud pública

La babesiosis de los seres humanos es una zoonosis transmitida por garrapatas y se considera enfermedad de Notificación Obligatoria a la Autoridad Sanitaria correspondiente. Los antecedentes del paciente que reflejen una posible exposición a garrapatas y la ausencia de viajes a áreas conocidas de paludismo pueden ser sugestivos de babesiosis. Dada la creciente confluencia de garrapatas *Ixodes* spp., *Babesia* spp. y la presencia de individuos en riesgo de babesiosis graves en áreas cada vez mayores, los profesionales médicos deben estar alertas a la posibilidad de casos de esta enfermedad parasitaria.

## Referencias

- Acha, P.N. & Szyfres, B. (2003). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: clamidiosis, rickettsiosis y virosis*. 3. Pan American Health Organization.
- Apt Baruch W.L. (2013). *Parasitología humana*. 1 Ed. México. Edit. McGraw-Hill- Interamericana.
- Ash, L.R. & Orihel, T.C. (2010). *Atlas de parasitología humana/Atlas of Human Parasitology*. Edit. Médica Panamericana.
- Atías, A. (1998). *Parasitología Médica*. 1 Ed. Chile. Edit. Mediterráneo.
- Bennett, J.E., Dolin, R. & Blaser, M.J. (2015). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th Ed. Edit. Elsevier. 229 pp.
- Botero, D. & Restrepo, M. (2003). *Parasitosis humanas*. 4 ta Ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. 506 pp.
- Brennan, M.B., Herwaldt, B.L., Kazmierczak, J.J., Weiss, J.W., Klein, C L., Leith, C.P., ... & Gauthier, G. M. (2016). Transmission of *Babesia microti* parasites by solid organ transplantation. *Emerging infectious diseases*. 22(11): 1869.

- DPDX – Laboratory Identification of parasites of public health concern. (2017). CDC. <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/index.html>
- Farrar, J., Hotez, P.J., Junghanss, T., Kang, G., Laloo, D. & White, N.J. (2013). *Manson's Tropical Diseases*. E-Book. Elsevier health sciences.
- Gray, E.B. & Herwaldt, B.L. (2019). *Babesiosis Surveillance-United States, 2011-2015*. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. 68 (6) 16 pp.
- Mareedu, N., Schotthoefer, A.M., Tompkins, J., Hall, M.C., Fritsche, T.R. & Frost, H.M. (2017). Risk factors for severe infection, hospitalization, and prolonged antimicrobial therapy in patients with babesiosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 97(4): 1218-1225.
- Ryan, E.T., Hill, D.R., Solomon, T., Endy, T.P. & Aronson, N. (2019). *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Saetre, K., Godhwani, N., Maria, M., Patel, D., Wang, G., Li, K.I., ... & Nolan, S.M. (2018). Congenital babesiosis after maternal infection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 7(1): e1-e5.
- Vannier, E. & Krause, P.J. (2015). Babesiosis in China, an emerging threat. *The Lancet Infectious Diseases*. 15(2): 137-139.