



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: BABESIOSIS HUMANA

Autor: Jose Carlos de Gracia Díaz

Fecha: Junio 2020

Tutor: Mercedes Martínez Grueiro

ÍNDICE

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | Resumen | 3 |
| 2 | Introducción | 3 |
| | 2.1 <i>Clasificación de Babesia spp.</i> | 4 |
| | 2.2 <i>Ciclo biológico de Babesia spp.</i> | 5 |
| | 2.3 <i>Aspectos importantes del ciclo de vida</i> | 6 |
| 3 | Objetivos | 9 |
| 4 | Materiales y métodos | 9 |
| 5 | Resultados y discusión | 9 |
| | 5.1 <i>Epidemiología</i> | 11 |
| | 5.2 <i>Manifestaciones clínicas</i> | 13 |
| | 5.3 <i>Patogénesis</i> | 14 |
| | 5.4 <i>Diagnóstico</i> | 17 |
| | 5.5 <i>Tratamiento y prevención</i> | 18 |
| 6 | Conclusión | 20 |
| 7 | Bibliografía | 20 |

1. RESUMEN

La babesiosis humana es una zoonosis emergente causada por parásitos del género *Babesia*. Hasta ahora se han documentado más de 100 especies/genotipos de *Babesia*, pero sólo unos pocos actúan como patógenos en humanos. Las infecciones más frecuentes en humanos son las causadas por *Babesia microti*, y con menos frecuencia: *Babesia divergens*, *Babesia duncani* o *Babesia venatorum* (anteriormente conocida como *Babesia sp.* EU1) y una cepa actualmente sin nombre designada MO-1.

Las babesias son parásitos hemáticos, intraeritrocitarios, fundamentalmente de mamíferos (humanos, ciervos, roedores...), entre los que se transmiten a través de la picadura de un vector (garrapatas del género *Ixodes*). El hombre es un hospedador accidental, capaz de albergar distintas especies de este género, y adquiere la infección a través del vector o por vía transfusional.

La situación epidemiológica de la babesiosis varía en todo el mundo. En Europa no se han producido un preocupante número de casos, pero en los EE UU su prevalencia está aumentando y se observa la extensión de áreas endémicas.

La infección en humanos a menudo es asintomática o leve, pero presenta un riesgo particular para individuos asplénicos, aquellos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y ancianos. Las infecciones transmitidas por sangre generan preocupación en la hemoterapia.

2. INTRODUCCIÓN

La babesiosis humana es una **zoonosis** causada por **parásitos** pertenecientes al *Reino Chromista*, *Subreino Harosa*, *Infrareino Halvari*, *Superphyum Alveolata*, *Phylum Miozoa*, *Subphylum Myozoa*, *Infraphylum Apicomplexa*, *Superclase Esporozoa*, *Clase Coccidiomorpha*, *Subclase Hematozoa*, *Superorden Aconoidia*, *Orden Piroplasmida*, *Familia Babesiidae* (1). El límite entre el *Reino Protozoa* y el *Reino Chromista* es controvertido. *Chromista* se estableció para incluir todas las algas cromófitas (con clorofila c) consideradas evolucionadas gracias a la relación simbiogenética con otro eucariota (alga roja). Con los avances filogenéticos, se ha vuelto más claro que el *Superphyllum Alveolata* (una vez considerado *Protozoa*) está relacionados con las algas *Chromista* y con *Rhizaria*, formando las 3 el *Subreino Harosa*. En consecuencia, *Chromista* se ha expandido en gran medida para incluir a todos los protozoos de *Harosa* (1).

Se trata, por tanto, de parásitos **intraeritrocitarios** que se transmiten a través de la **picadura** de **garrapatas** del género *Ixodes* infectadas de *Babesia*, por **transfusión** de sangre o **congénitamente** (2). Victor Babes describió por **primera vez** el parásito en **1888** en el ganado bovino en Rumanía, mientras que Smith y Kilbourne identificaron en Texas, en **1893**, las **garrapatas** como modo de **transmisión** (3). Durante los últimos 50 años se ha demostrado un número creciente de especies de *Babesia* que infectan a seres humanos y se ha informado de un número cada vez mayor de casos en todo el mundo, especialmente en EE UU. El cuadro clínico suele ir de leve a moderado, pero la enfermedad grave, que puede causar complicaciones y la muerte, ocurre principalmente en aquellos pacientes con comorbilidades o que están inmunocomprometidos (3).

De las más de 100 especies/genotipos de *Babesia* descritas sólo algunas fueron diagnosticadas en humanos, principalmente *B. microti*, *B. divergens*, *B. duncani* y *B. venatorum* (anteriormente conocida como *Babesia sp.* EU1) y una cepa actualmente sin nombre, designada MO-1 (4).

2.1 CLASIFICACIÓN DE *Babesia* spp.

Atendiendo a ciertos aspectos definidos por varios autores, hay 2 maneras de clasificar las Babesias: 1) Análisis del gen 18S rRNA; 2) Tamaño y características del ciclo biológico:

1. Actualmente la clasificación se basa en datos moleculares, fundamentalmente en las relaciones filogénicas que se establecen a través del análisis del gen 18S rRNA (5):

- **Jalovecka et al. (2019)** (5) distinguen 10 clados en los *piroplasmida*; las especies del género *Babesia* se encuadran en cuatro de ellos: I, III y V (*Babesias sensu lato*) y el X (*Babesias sensu stricto*):
 - **I: Babesias tipo *Babesia microti*** (5):
 - Ia. *Babesia microti* (Roedores, macacos). Responsable de infecciones humanas.
 - Ib. *Babesia vulpes* (Cánidos, mustélidos).
 - Ic. *Babesia rodhaini* (Roedores).
 - Id. *Babesia felis* (Félidos).
 - **III: Clado Occidental** (5):
 - Babesias de carnívoros y herbívoros (bóvidos, cérvidos, cánidos, etc.).
 - *Babesia duncani* (responsables de infecciones humanas).
 - *Babesia lengau*, *Babesia conradae*.
 - **V: Grupo Peircei** (5):
 - Babesias que infectan aves. *Babesia peircei*.
 - **X: Babesias sensu stricto** (5):
 - Babesias de muchos tipos de mamíferos y de aves. *Babesia bovis*, *Babesia bigemina*, etc. Algunas infectan al hombre.

2. La clasificación anterior difiere de la recogida en gran parte de la bibliografía (**Krause y Vannier, 2019**) (6,7) que distribuye a las especies del género *Babesia* en cuatro clados:

- **Clado 1:** contiene los organismos del tipo *Babesia microti* que causan babesiosis humana (6,7).
- **Clado 2:** contiene *Babesia duncani* (WA1, WA2, CA5, CA6) y organismos relacionados con *B. duncani* (CA1, CA3, CA4), responsables de infecciones humanas(6,7).
- **Clado 3:** contiene *Babesia divergens* (en ganado vacuno), *B. divergens* y *Babesia venatorum* (6,7).
- **Clado 4:** contiene especies de *Babesia* que pueden infectar a los humanos, pero generalmente se encuentran en vertebrados domésticos. Se incluye *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*, (parásitos del ganado vacuno), organismos similares a *Babesia crassa* (infectan ovejas), y *Babesia KO1* (similar a los aislados en ovejas) (6,7).

La clasificación filogenética es consistente con las clasificaciones basadas en la morfología y las características del ciclo de vida. Los trofozoitos de *Babesia* en los clados 1 y 2, que se corresponden con I y III del Jalovecka et al. (2019), tienen un diámetro pequeño (<3 micras) y forman hasta 4 merozoitos dispuestos en una tétrada ("Cruz de Malta"). La **transmisión de *Babesia* en los clados 1 y 2 es transestadial** (de larvas a ninfas y de ninfas a adultos) pero no transovárica (de adultos a huevos), lo que indica que los hospedadores vertebrados (HV) son un requisito absoluto para su mantenimiento en el ciclo de vida de las garrapatas.

Los clados 3 y 4 que incluyen las babesias *sensu stricto* o babesias "verdaderas", generalmente tienen trofozoitos con un diámetro grande (> 3 micras) y forma solo 2 merozoitos. Hay excepciones dentro del clado 3 donde en los glóbulos rojos (GR), sus trofozoitos tienen un diámetro pequeño (<3 micras) y sus merozoitos pueden organizarse en tétradas. La **transmisión de *Babesia* en los clados 3 y 4 es transovarial y transestadial**, lo que sugiere que los HV no son esenciales para su mantenimiento a corto plazo en el ciclo de vida de la garrapata (6).

2.2 CICLO BIOLÓGICO DE *Babesia* spp.

El ciclo de vida de *Babesia* spp. sigue el desarrollo típico de los *Apicomplejos*, que incluye 3 fases sucesivas: **merogonia** (multiplicación asexual por fisión binaria de merozoitos dentro de GR del HV), **gamogonia** (reproducción sexual que permite la recombinación de material genético entre gametos) y **esporogonia** (reproducción asexual dentro de las células de las glándulas salivales de las garrapatas que produce esporozoitos infecciosos). Sin embargo, las babesias han desarrollado estrategias de transmisión por la necesidad de adaptarse a la alimentación y la muda de sus vectores (garrapatas):

1. Debido a que las garrapatas (*Ixodes*) se alimentan solo una vez en cada estado, *Babesia* spp. es capaz de persistir en etapas sucesivas del desarrollo de garrapatas, lo que se conoce como **transmisión transestadial** (5). Así, las garrapatas logran tener un papel vectorial puesto que si la larva se infecta en una toma de sangre, podrá transmitir el agente infeccioso cuando vuelva a alimentarse, en el siguiente estado, cuando sea posible. Este tipo de transmisión es seguido por las babesias de los 4 clados (5,8).
2. Una estrategia adicional es la **transmisión transovarial**, que permite la persistencia del parásito aun en ausencia de HV. Esto es así dado que de un solo vector infectado se generarán centenares de nuevos individuos infectados y también permite a aquellas garrapatas que pasen toda su vida en un HV, y que por lo tanto se alimenten del mismo en cada estado, que puedan tener papel vectorial. Su descendencia, que sí accederá a un nuevo HV, nace infectada y transmitirá el parásito al siguiente hospedador. Este tipo de transmisión se muestra exclusivamente, junto con la transmisión transestadial, en *Babesia sensu stricto* (5,8).

CICLO BIOLÓGICO DE *Babesia sensu stricto*:

- **DESARROLLO EN EL VECTOR (5,8):** la garrapata, al alimentarse de la sangre del HV infectado, ingiere los gametocitos. En el tubo digestivo los gametocitos se transforman en los denominados cuerpos de Strahlenkörper, que se fusionan (**singamia**) formando un cigoto móvil que se denomina ooquineto. Éste atraviesa la membrana peritrofica y se introduce en las células intestinales donde sufre una serie de divisiones meióticas que originan quinetos. Los quinetos acceden al hemocele (líquido corporal de la garrapata) y se diseminan. Algunos alcanzarán el ovario y se transmitirán a la descendencia (huevo infectado) llevando a cabo la **transmisión transovarial** (exclusiva del linaje *sensu stricto*). Algunos alcanzan otros tejidos y se multiplican formando quinetos secundarios. Estos quinetos secundarios invaden las células de las glándulas salivales y allí se transforman en un estado multinucleado llamado esporoblasto, que permanece latente durante la muda de la garrapata. Cuando la muda se complete, el siguiente estadio accederá a un hospedador para alimentarse. Al fijarse sobre él y elevarse la temperatura corporal, el esporoblasto se activará y se irán formando los esporozoitos (**esporogonia**) que se irán introduciendo progresivamente, con la saliva del vector, en el HV. Este proceso que se conoce como **transmisión transestadial** y se produce tanto en el linaje *sensu stricto* (*B. divergens*, *B. venoratum*...) como en el linaje *sensu lato* (*B. microti*, *B. duncani*...).
- **DESARROLLO EN EL HOSPEDADOR VERTEBRADO (5,8):** los esporozoitos que introduce el vector invaden los GR del HV, y en ellos se transforman en trofozoitos que se dividen mediante **merogonia** originando merozoitos. Estos salen e invaden nuevos GR, repitiéndose el mismo proceso. En el interior de los GR algunos merozoitos se transformarán en gametocitos (forma infectante para el vector) destinados a llevar a cabo la reproducción sexual (**gamogonia**) que tendrá lugar en el vector.

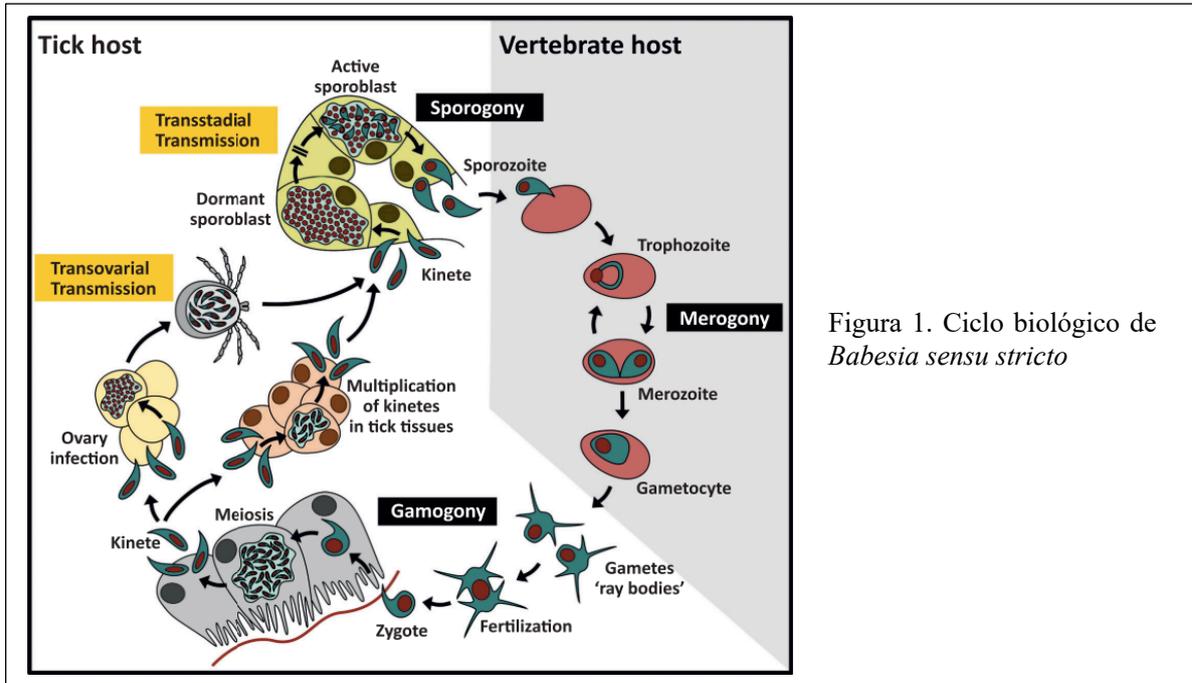


Figura 1. Ciclo biológico de *Babesia sensu stricto*

2.3 ASPECTOS IMPORTANTES DEL CICLO DE VIDA:

I. EN EL VECTOR:

- **Esporogonia:** ocurre en los acinos de las glándulas salivales de las garrapatas. Para garantizar la supervivencia del parásito durante la muda, los quinetos permanecen en las células formando el esporoblasto latente. La formación del esporoblasto se asocia con la hipertrofia de las células del acino infectadas. La maduración de esporoblastos de las especies de *Babesia sensu stricto* comienza con la aparición de numerosos citómeros (estructuras que se forman cuando el contenido de un solo esquizonte grande se separa en múltiples células hijas), pero la formación de citómeros está ausente en las especies del grupo de *B. microti*. Las estructuras del complejo apical aparecen posteriormente, pero antes de que los esporozoitos broten del esporoblasto. Los anillos polares se forman en los esporozoitos de las especies de *Babesia sensu stricto*, pero no aparecen en los esporozoitos de las especies de tipo *B. microti*. Como no se forma la vacuola parasitófora, las etapas de la esporogonia están en contacto directo con el citoplasma de la célula. La esporogonia es asíncrona y las diversas etapas de desarrollo se producen dentro de las células acinares (8). Cuando la garrapata, en el siguiente estadio se adhiere a otro HV para alimentarse, los esporoblastos latentes se activan y se irán formando los esporozoitos piriformes, alargados, equipados con orgánulos apicales que luego median la internalización en los GR cuando sean introducidos con la saliva durante la ingesta de garrapatas (5).
- Diferencias con otro Apicomplejo, Plasmodium: las principales diferencias entre la esporogonia de *Babesia* spp. y *Plasmodium* se originan en la **adaptación** específica de cada **parásito** a las diferentes **estrategias de alimentación** de sus respectivos **vectores**: las garrapatas se alimentan durante días y una vez por estadio (larva, ninfa y adulto, especialmente las hembras), mientras que en los mosquitos sólo las hembras se alimentan rápidamente en minutos y pueden hacerlo varias veces. A diferencia de *Babesia*, la esporogonia de *Plasmodium* se produce en el interior del oocisto dentro de las células de la lámina basal del intestino del mosquito. Los esporozoitos completamente maduros migran desde el oocisto a través de la hemolinfa del mosquito a las glándulas salivales del mosquito, listos para la transmisión inmediata durante la ingesta.

Además de esta diferencia, los esporozoitos de *Babesia* spp. y de *Plasmodium* comparten características como la **capacidad de infectar** células de vertebrados y la **alta conservación** de los **dominios** reguladores de proteínas de unión al ADN. La transmisión de esporozoitos al HV es un cuello de botella en el ciclo de vida del parásito, por lo que la esporogonia, a parte de medio de transmisión de esporozoitos, también es un medio de paso de moléculas del vector al HV. Ambos procesos pueden representar dianas terapéuticas.

- **Gamogonia:** las primeras etapas sexuales de los *Piroplasma*s se denominan gametocitos y aparecen en los GR del HV. Una vez los gametocitos de *Babesia* aparecen en el intestino de una garrapata, después de alimentarse, debido a su morfología específica, se transforman en los cuerpos de Strahlenkörper o cuerpos radiados (Ray Bodies), gametos iguales (singamia) (5,8). La singamia (fusión de gametos) conduce a la formación de un cigoto móvil (oquineto) que luego penetra en la matriz peritrófica para invadir las células intestinales de las garrapatas. Los cigotos de la mayoría de los *Apicomplejos* forman una pared protectora circundante que da como resultado el oocisto, que, después de la división meiótica, se llena de esporozoitos que maduran gradualmente. En contraste, el cigoto de *Babesia* no forma un oocisto, sino que sufre una división meiótica dentro de las células intestinales de la garrapata, lo que da como resultado la producción de quinetos haploides. Los quinetos se diseminan a través de la hemolinfa hasta los tejidos periféricos, donde se someten a una propagación análoga a la esquizogonía antes de la producción de esporozoitos (esporogonia) (5). En la hemolinfa, los quinetos están cubiertos con una capa difusa creada a partir de material fibrilar y proteínas de superficie hipervariables.
- Los quinetos de las especies del linaje *sensu stricto* están sujetos a 2 ciclos de multiplicación asexual (Tabla 1). En el primero, los quinetos de *Babesia* invaden varios tejidos de las garrapatas como hemocitos, fibras musculares, túbulos de Malpighi, células peritraqueales y ovarios de hembras adultas. Aquí, los quinetos se someten a la segunda multiplicación asexual. Posteriormente, los quinetos secundarios invaden las glándulas salivales donde tiene lugar la esporogonia, la maduración de los esporozoitos. Las especies del linaje *sensu stricto* poseen una característica única entre todos los parásitos *Apicomplejos*, la **transmisión transovarial** (Figura 1, Tabla 1). Este proceso está mediado por la invasión de *Babesia* en las células ováricas y la transmisión a través de la progenie larval a las larvas de garrapatas. No se produce transmisión transovarial en el ciclo de vida de las especies de *B. microti*.
- Los oquinetos de *B. microti* invaden las glándulas salivales. En el interior, los quinetos forman el quinetoblastos, que se diferencian para producir quinetos secundarios. Posteriormente, los quinetos secundarios invaden las glándulas salivales para someterse a la esporogonia. Se han documentado diferencias notables en tamaño y orden cronológico del desarrollo sexual de *Babesia*. Dicha divergencia puede atribuirse a la variedad de especies de *Piroplasma*s y al amplio espectro de hospedadores y vectores. Los gametos de *Babesia*, que se desarrollan durante la alimentación de la garrapata, aparecen antes de que se llene de sangre completamente y hasta 3 días después. Posteriormente, los quinetos se encuentran en la hemolinfa de la garrapata de 2 a 6 días después de la reposición (5,8).

II. EN EL HOSPEDADOR VERTEBRADO:

- **Merogonia:** la merogonia es una fase llevada a cabo en el HV. Además, para *Babesia* es un estilo de vida intraeritrocítico (5,8) puesto que consiste en la transformación de trofozoitos en merozoitos dentro de los GR y puede provocar una persistencia duradera en los vertebrados naturales y humanos. El proceso de invasión de GR está mediado por proteínas secretadas por el **complejo apical** (estructuras citoesqueléticas y orgánulos especializados que gobiernan la orientación y penetración del parásito a las células del HV a través de la secreción y la escisión específica de proteínas, y la utilización de un complejo motor miosina-actina (glideosoma) en el proceso de invasión (5)). En el caso de *Babesia* spp. el complejo apical está reducido, compuesto por un número variable de roptrias, un número reducido de micronemas y solo un anillo polar, además de que el conoide está ausente (5,8).
 - *B. microti*, curiosamente, posee el complejo apical más reducido: comprende una única gran roptria mientras que los anillos polares y los microtúbulos subpeliculares están ausentes (5).
 - Todas las especies de *Babesia* emplean un único gran orgánulo secretor de proteínas conocido como 'cuerpo esférico', que parece ser análogo a los gránulos densos de otros *Apicomplejos* y su función es coordinar la formación de la vacuola parasitófora en la que se sitúa el parásito. Sin embargo, en contraste con muchos otros *Apicomplejos* (*Plasmodium*, *Toxoplasma*,...) en los que la vacuola parasitófora persiste, al menos hasta que se completa la multiplicación intracelular del parásito, la vacuola parasitófora *Babesia* se desintegra poco después de la invasión del GR y *Babesia* se encuentra en contacto directo con el citoplasma (5,8).

| | <i>Babesia sensu stricto</i> | <i>Babesia microti</i> group |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Orgánulos reducidos del complejo apical | Sí | Sí |
| Esquizogonia en células sanguíneas nucleadas | No | No |
| Transformación neoplásica de las células sanguíneas nucleadas | No | No |
| Merogonia (asíncrona) en GR | Sí | Sí |
| Esporozoitos móviles | Sí | Sí |
| Formación de vacuola parasitófora | No | No |
| Merozoitos con forma piriforme | Sí | Sí |
| Gametocitos en la sangre del HV | Sí | Sí |
| Gametos en forma de cuerpos de Strahlenkörper (indistinguibles por microscopía óptica) | Sí | Sí |
| Diferenciación en macro y micro gametos | No | No |
| Formación de cigoto (móvil) | Sí | Sí |
| Cinetogénesis primaria en células epiteliales | Sí | Sí |
| Invasión de las glándulas salivales de los oquinetos primarios | No | Sí |
| Cinetogénesis secundaria en tejidos de la garrapatas | Sí | Sí |
| Los oquinetos invaden los ovarios, transmisión transovarial | Sí | No |
| Esporogonia en las glándulas salivales de las garrapatas | Sí | Sí |
| Formación de citómeros durante la maduración de esporoblastos | Sí | No |
| Formación de anillos polares en esporozoitos | Sí | No |
| Liberación asíncrona de esporozoitos por proceso de gemación | Sí | Sí |

Tabla 1. Resumen de los eventos característicos del ciclo de vida de los linajes evolutivos de *Babesia sensu stricto* y *Babesi microti* dentro del orden Piropasmida. La tabla está compuesta en base a las referencias proporcionadas en el texto Jalovecka et al. 2018.

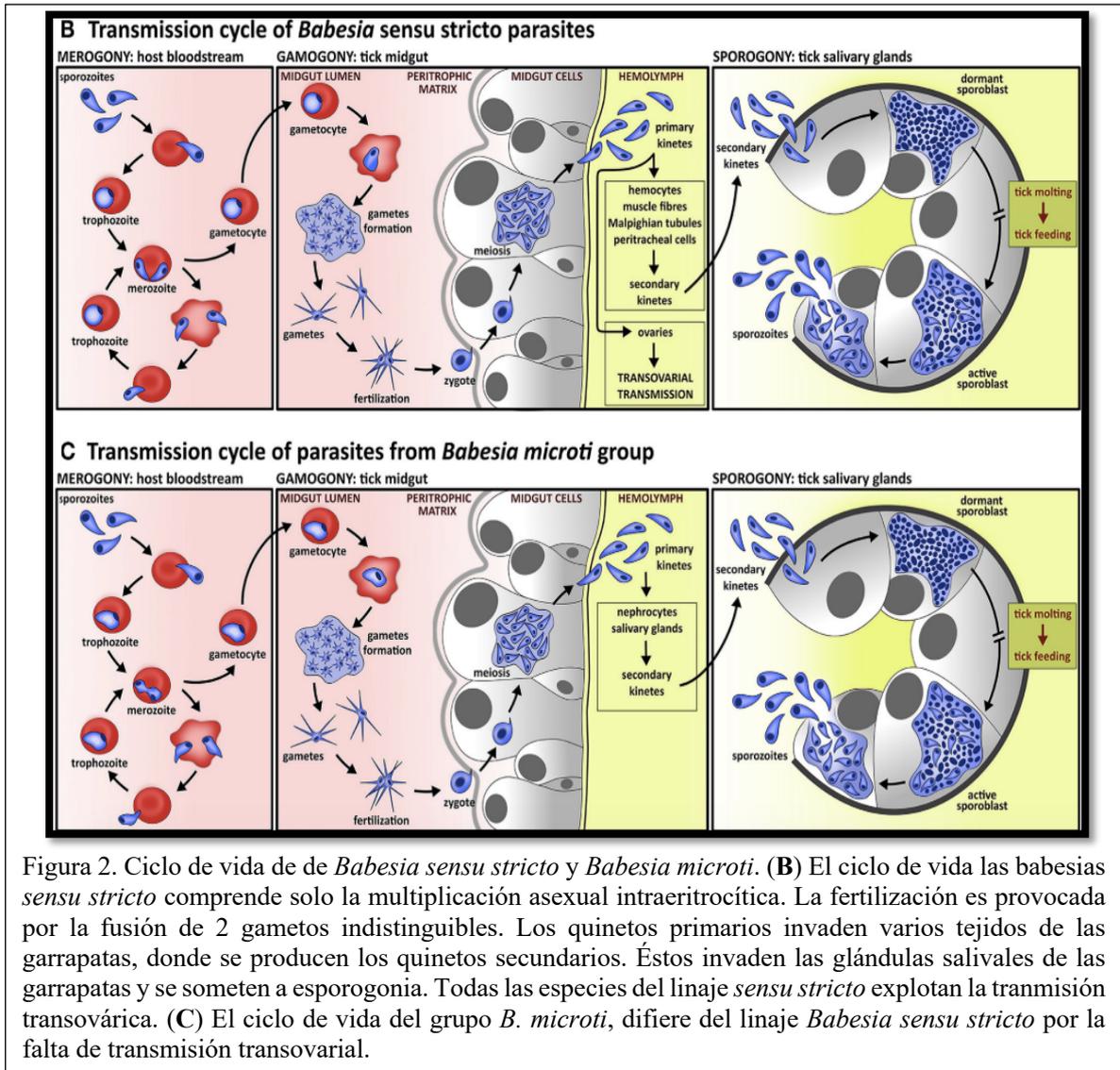


Figura 2. Ciclo de vida de de *Babesia sensu stricto* y *Babesia microti*. (B) El ciclo de vida las babesias *sensu stricto* comprende solo la multiplicación asexual intraeritrocítica. La fertilización es provocada por la fusión de 2 gametos indistinguibles. Los quinetos primarios invaden varios tejidos de las garrapatas, donde se producen los quinetos secundarios. Éstos invaden las glándulas salivales de las garrapatas y se someten a esporogonia. Todas las especies del linaje *sensu stricto* explotan la transmisión transovárica. (C) El ciclo de vida del grupo *B. microti*, difiere del linaje *Babesia sensu stricto* por la falta de transmisión transovarial.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es revisar los conocimientos actuales sobre las especies del género *Babesia* que infectan al hombre, abordando los aspectos epidemiológicos y clínicos de esta zoonosis, su diagnóstico, tratamiento y prevención.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Para realizar el trabajo he consultado diferentes fuentes bibliográficas tales como la **web** del CDC, Pathogens MDPI y la ‘American Society of Parasitologists’, **artículos de investigación biomédica** de PubMed, UpToDate, Elsevier, Frontiers, Cell Pres y **aplicaciones** para realizar citas como Mendeley.

Las **palabras clave** de búsqueda fueron: *Babesia*, *Babesia divergens*, *Babesia microti*, *human babesiosis*, *transfusional transmitted babesiosis*.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Más de 100 especies de *Babesia* infectan a una amplia gama de animales salvajes y domésticos, pero sólo unos pocos han documentado que infectan a los humanos (7). El hombre es un hospedador accidental capaz de albergar distintas especies de este género y adquiere la infección a través del vector (garrapata) o por vía transfusional.

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

• BABESIOSIS HUMANA EN ESTADOS UNIDOS:

- ***Babesia microti*** es el principal agente etiológico de la babesiosis humana a nivel mundial y es **endémica** en el **Noreste y Medio Oeste de Estados Unidos** (9,10). Se ha registrado un aumento de aproximadamente 1.000 a 2.000 casos por año desde que comenzaron los informes nacionales en 2011, pero se cree que es una subestimación del número real de casos debido a los casos de infección asintomática, falta de informe de casos y diagnóstico erróneo (3). En un estudio prospectivo de 10 años en un sitio altamente endémico, aproximadamente una cuarta parte de los adultos y la mitad de los niños experimentaron infección asintomática y la incidencia de babesiosis se acercó a la de la enfermedad de Lyme (Figura 3) producida por *Borrelia burgdorferi*. La mayoría de los casos se producen desde el final de la primavera hasta principios del otoño en áreas donde las garrapatas, los roedores y los ciervos están cerca de los humanos (3).
- En las **últimas dos décadas**, el número de **infecciones** por ***B. microti*** ha **aumentado** y se cree que se debe a un aumento en el número de venados de cola blanca. Se cree que el aumento de la construcción de viviendas en áreas boscosas, un mayor reconocimiento de estas enfermedades por parte de los médicos y el público en general, y que las pruebas de diagnóstico sean más accesibles, también contribuyen al diagnóstico de enfermedades transmitidas por garrapatas del género *Ixodes* (3).

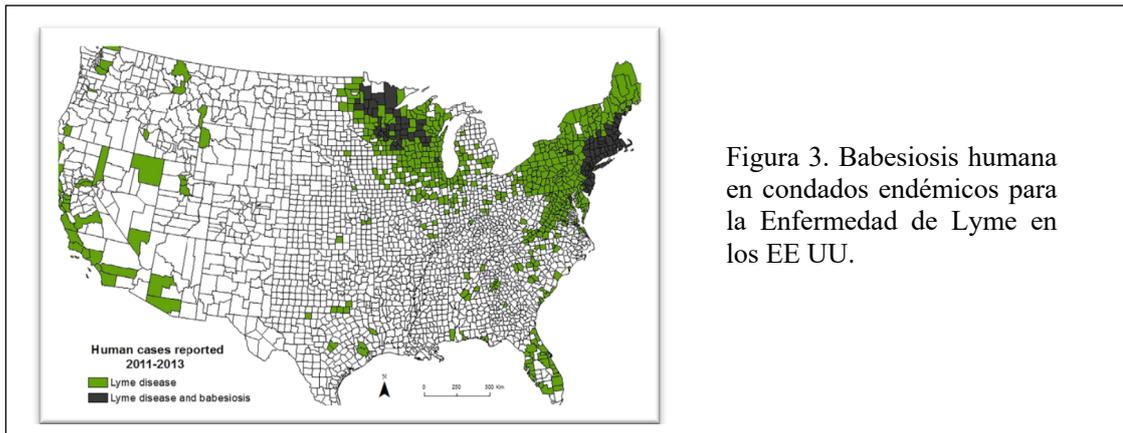


Figura 3. Babesiosis humana en condados endémicos para la Enfermedad de Lyme en los EE UU.

- La expansión de ***B. microti*** se ha producido desde el sur de Nueva Inglaterra hacia el oeste, norte y sur, pero se ha producido más lentamente que la de *B. burgdorferi*. Se han propuesto varias hipótesis para esta **expansión diferencial** (3):
 - Las aves sirven como reservorios de *B. burgdorferi* pero no de *B. microti*. Por lo tanto, las larvas de *Ixodes* pueden infectarse con *B. burgdorferi* al alimentarse de aves y estas larvas infectadas pueden ser trasladadas a cientos de millas de distancia donde mudan a ninfas infectadas y establecen un nuevo sitio de infección.
 - Por el contrario, *B. microti* solo puede propagarse cuando los ratones infectados se mudan a una nueva área. Además, *B. burgdorferi* se transmite más fácilmente que *B. microti* desde los de roedores al vector (*Ixodes scapularis*).
- Babesiosis humana causada por *B. duncani* (3,11): se han reportado casos en la costa oeste desde California hasta el estado de Washington, aunque menos de 20 casos.
- Babesiosis humana causada por *B. divergens* (3): se han notificado casos en Arkansas, Kentucky, Missouri y el estado de Washington (12).

- BABESIOSIS HUMANA EN EUROPA Y ASIA:
 - *Babesia divergens* se considera el **principal agente** de la babesiosis humana en **Europa** y se han descrito aproximadamente 50 casos. En general se **transmiten** por la **garrapata bovina *Ixodes ricinus*** (3,4). La babesiosis bovina tiene un alto impacto económico en la industria ganadera, con 1.200 millones de ganado bovino en riesgo de infección (5). La mayoría de los casos se han notificado desde Francia e Irlanda, pero también en Croacia, Finlandia, Georgia, Noruega, Polonia, Portugal, España, Suecia y Turquía. *B. venatorum* se describió por primera vez como EU-1 y se han notificado casos en Austria, Alemania, Italia y Suecia. Solo se han notificado 3 casos de *B. microti* en Europa (Alemania, España y Polonia) y dos de ellos fueron infecciones asintomáticas.
 - En **España** se informó del primer caso conocido confirmado por PCR de *B. microti* en 2016. Sin embargo, este caso también estuvo marcado por la ausencia de parásitos en cuatro frotis de sangre realizados en dos momentos diferentes, bajos niveles de anticuerpos y una pobre respuesta al tratamiento específico. La fuente de infección no fue determinada. El paciente tenía un perro pero no recordaba haber estado expuesto a las garrapatas. Visitó y vivió en países europeos donde se había detectado *B. microti*, sin embargo, sus síntomas comenzaron solo después de viajar a Uruguay, donde no hay información clara sobre los hábitos alimenticios de las garrapatas *Ixodes*. (4).
 - En **Asia**, *B. venatorum* se informó por primera vez en el noroeste de China y posteriormente se descubrió que era endémica en la provincia de Heilongjiang. Se han reportado casos de *B. microti* en el suroeste de China a lo largo de la frontera con Myanmar, en Taiwán y en Japón. Se ha descrito un caso de babesiosis causada por **KO-1** en Corea del Sur (color negro en la Figura 4) (3).
- BABESIOSIS HUMANA EN OTRAS PARTES DEL MUNDO:
 - Casos aislados de babesiosis humana debido a *B. microti* han sido reportados desde Australia, Canadá y México. Se han descrito otros casos en Cuba, Egipto, India, Sudamérica y Sudáfrica, pero no se identificó la especie exacta en ninguno de estos casos (3).

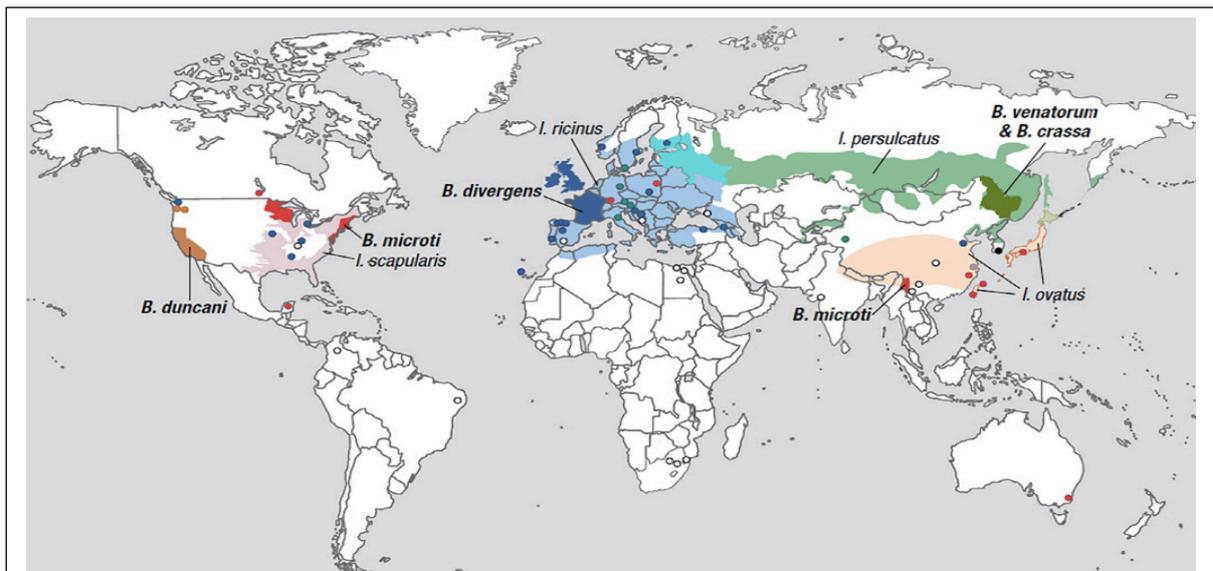


Figura 4. Distribución mundial de babesiosis humana y garrapatas (vectores) *Ixodes*. Colores oscuros indican áreas donde la babesiosis es endémica o esporádica (5 casos). Colores claros indican áreas donde los vectores están presentes pero la babesiosis es rara (<5 casos).

- PROBLEMAS RELACIONADOS CON LAS TRANSFUSIONES DE SANGRE: infección persistente por *B. microti* en donantes de sangre asintomáticos e inmunocompetentes:

La babesiosis puede transmitirse a través de una transfusión de sangre y durante mucho tiempo éste ha sido el **mayor factor de riesgo infeccioso en transfusiones en EE UU**, particularmente en zonas donde *B. microti* es endémica. Hasta hoy **se han descrito más de 200 casos de babesiosis transmitida por transfusión (BTT)**, la gran mayoría de ellos causados por *B. microti*. El riesgo de BTT aumenta debido a la parasitemia asintomática persistente en donantes de sangre (24). Además, hay casos raros de BTT que se han atribuido a otras especies de *Babesia*, y que se transmite a través de cualquier producto sanguíneo que contenga GR o plaquetas derivadas de sangre completa. Los resultados de un estudio en un modelo murino sugieren que se **necesitan de 10 a 100 GR para establecer la infección** del receptor. Los receptores de transfusiones infectadas tienen un alto riesgo de padecer la enfermedad en estado grave o complicado (21).

- Por un lado, hay una alta representación de **pacientes vulnerables** entre los receptores de transfusiones sanguíneas: pacientes en **edades extremas**, con **asplenia** o los que acaban de someterse a una **cirugía**. La indicación principal para las transfusiones de GR es la anemia, que exacerba la enfermedad y aumenta el riesgo de complicaciones. Esto se refleja en la **alta tasa de mortalidad de BTT (19%)** (21).
- A diferencia de la adquisición natural (garrapatas), la **BTT no es estacional**. El almacenamiento de componentes sanguíneos permite la transfusión de sangre parasitada mucho después de la donación. Además, el **período de incubación** para el desarrollo de síntomas después de la transfusión es de hasta **6 meses** (21).
- La **BTT no está vinculada geográficamente** porque los **donantes** de sangre de áreas no endémicas pueden **viajar a áreas endémicas** donde pueden infectarse por la picadura de la garrapata, regresar al área no endémica y donar sangre infectada. La sangre que se dona en estados endémicos con frecuencia se envía a estados que no se consideran de alto riesgo, lo que representa casos de BTT en estados no endémicos. El riesgo de BTT aumenta por la parasitemia asintomática persistente en donantes de sangre. Se espera que estas personas manifiesten síntomas debidos a la donación de sangre, pero puede que no los manifiesten debido a fiebre detectable, hemoalbumina (Hb) baja y/o signos vitales anormales que probablemente se detectarían durante la evaluación previa a la donación (21).
- El reconocimiento del riesgo para el suministro de sangre en los EE UU estimuló unos estudios para caracterizar la carga y la inmunopatogénesis de *Babesia* spp. en donantes de sangre. Estos **estudios revelaron una alta seroprevalencia** para *B. microti* en **áreas endémicas** (2.5% en Connecticut) con evidencia molecular de infección (PCR) y hasta la mitad de los donantes seropositivos. Alrededor del 21% de los 84 donantes de sangre seropositivos (títulos de IFA \geq 64) que fueron seguidos durante 3 años en Connecticut y Massachusetts, estaban parasitados (21).
- El desarrollo de ensayos de detección de donantes de sangre, que comenzó a mediados y finales de la década de 2000 en los EE UU, amplió la capacidad de prueba y permitió el estudio de la cinética de *Babesia* spp. en la población de donantes.
- En un estudio durante dos años (Junio de 2012 - Septiembre de 2014) se analizaron un total de 89.153 muestras de donación de sangre con un **inmunoensayo fluorescente de matriz semiautomático (AFIA)**, junto con un ensayo de PCR. AFIA demostró que un total de 335 (0,38%) muestras eran seroreactivas, de las cuales 67 (20%) también fueron positivas por PCR. Además, 1 de cada 9906 muestras seleccionadas fue seronegativo pero PCR positivo.

Aproximadamente un 33% de las donaciones AFIA positivas o de alto título de PCR desembocaron en infección después de la inoculación en *cricetos*. Después de un año de seguimiento, se observó la persistencia de ADN (PCR) en el 14% de los donantes. En contraste, el 92% de los donantes mostraron evidencia de persistencia de anticuerpos (Ac) (21,25).

- Durante los estudios de validación de un nuevo enzimoimmunoensayo vinculado a *B. microti* (ELISA) en 15.000 donantes de sangre, los investigadores informaron de un 1% de serorepositividad en aquellos que residían en un área altamente endémica (Long Island, NY). En un estudio posterior en el que los donantes de sangre se sometieron a pruebas prospectivas, la serorepositividad en donantes de condados relativamente endémicos de *Babesia* spp. de Nueva York fue considerablemente menor (0.28%, 38/13,757). Un subconjunto (37/60) de donantes serorepositivos fueron seguidos prospectivamente durante 12 meses después de la donación, donde 20/37 (54%) completaron la visita de seguimiento de 12 meses, de los cuales 15 (75%) todavía eran serorepositivos. 9 donantes fueron identificados como PCR-positivos durante el cribado inicial. De los 5 donantes que participaron en el estudio de seguimiento, 3 fueron PCR positivos a los 6 meses, y 2 se mantuvieron positivos en el seguimiento final a los 12 meses (donación posterior al índice de 378 y 404 días).
- En 2019, la Administración Federal de Medicamentos (FDA) de EE UU publicó una guía para la industria que incluía una recomendación no vinculante para realizar pruebas regionales, NAT (PCR y amplificación mediada por transcripción), en 15 estados de alto riesgo. NAT ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad con límites de detección para *Babesia* spp. tan bajos como 2-3 parásitos/ml. La guía también permite la recalificación de aquellos donantes diferidos por antecedentes de babesiosis o resultado positivo de la prueba de *Babesia* spp. después de 2 años de pruebas negativas. También se han desarrollado ensayos experimentales moleculares y basados en Ac comerciales que podrían tener utilidad en la detección de donantes.
 - Los **estudios de BTT** destacan la persistencia de la infección por *B. microti* con pocos efectos clínicos perceptibles en donantes infectados. **La parasitemia asintomática, intermitente y de bajo nivel puede persistir durante más de dos años (21).**

5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Por lo general, los **síntomas** clínicos aparecen entre 1 y 4 semanas después de la picadura de la garrapata infectada. Para la **BTT**, este período puede extenderse hasta 9 semanas e incluso hasta 6 meses en casos extremos (2,3,10):
 - Inicialmente la enfermedad se manifiesta por malestar general y fatiga.
 - Después aparecen síntomas típicos de cualquier enfermedad infecciosa: fiebre, escalofríos, sudoración, dolor en las articulaciones y músculos.
 - También pueden aparecer anemia hemolítica, coagulopatía intravascular, hepatomegalia y esplenomegalia.
- Las **complicaciones** de la babesiosis pueden incluir: síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca, inflamación del SNC e incluso la muerte (2,3,10).
- El **examen bioquímico** revela alteraciones de los parámetros analíticos como resultado de una invasión y lisis eritrocitaria excesiva. Se observa un hematocrito bajo, baja concentración de Hb trombocitopenia, reticulocitosis, aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa. Todos estos parámetros también son fundamentales a la hora de establecer un diagnóstico.

En individuos **inmunocompetentes**, los síntomas se suelen resolver en unas pocas semanas sin ningún tratamiento, sin embargo, el malestar y la fatiga pueden persistir varios meses. Las **manifestaciones graves** por las que se requiere hospitalización son casos fatales en pacientes inmunocomprometidos (individuos esplenectomizados, con hemoglobinopatías, que padecen tumores malignos, infectados con VIH y las personas en edad avanzada) que corren el riesgo de padecer babesiosis grave (2,3,10).

- El curso de la babesiosis y su pronóstico dependen del estado inmunológico del paciente y de las especies de *Babesia* que causaron la enfermedad. La infección con *B. venatorum* puede ser de curso leve o severo, y tener un buen pronóstico también en pacientes asplénicos y aquellos con enfermedades autoinmunes, mientras que la infección con *B. divergens* es fulminante, llegando a causar la muerte dentro de los 4-7 días posteriores al inicio de los síntomas de hemoglobinuria o síndrome de disfunción orgánica múltiple (2,3,10).
- Las infecciones de *Babesia* spp. no diagnosticadas pueden coexistir con otras enfermedades transmitidas por garrapatas, lo que resulta en exacerbación y trastornos en el curso de la enfermedad.
- Se identificó la coinfección con *Babesia* spp. en el 10% de los pacientes con enfermedad de Lyme de Nueva Inglaterra (EE UU). Por lo tanto, en los territorios endémicos de babesiosis en EE UU, se recomienda que los pacientes con complicaciones por borreliosis se sometan a pruebas para detectar la infección por *Babesia* spp. y también se indica la terapia con antiprotozoarios (2,3,10).

5.3 PATOGÉNESIS

A. INVASIÓN Y LISIS DE GR:

- Tras la unión y la entrada al GR, las babesias maduran en trofozoítos y pueden experimentar una gemación asexual para producir dos o cuatro merozoítos. Cuando se liberan al torrente sanguíneo, los merozoítos libres **invaden** rápidamente los GR cercanos para garantizar la persistencia de la infección en el hospedador (2,3,10). El proceso de invasión está mediado por proteínas secretadas por el complejo apical (estructuras citoesqueléticas y orgánulos especializados que gobiernan la orientación y penetración del parásito a las células del HV a través de la secreción y la escisión específica de proteínas, y la utilización de un complejo motor miosina-actina o glideosoma, en el proceso de invasión (5)):
 - En primer lugar ocurre el **movimiento**, y para ello se sirve del motor actina-miosina o glideosoma que está localizado entre la membrana plasmática externa y el complejo de membranas interno (IMC) del parásito. La actina interacciona con las adhesinas (familia TRAP: proteínas de adhesión relacionadas con la trombospondina), proteínas transmembrana que interaccionan con distintos receptores y células del hospedador. La interacción actina-TRAP transduce la fuerza motora a través de la superficie del parásito. El glideosoma genera la energía precisa para el movimiento y se liga o desliga, a través de proteínas de membrana, a las proteínas de membrana de la célula invadida.
 - En segundo lugar se da la **invasión**, que se desarrolla en 4 etapas: el parásito entra en contacto con la célula (1º paso), la reconoce molecularmente (2º paso) y se dispone con el extremo apical dirigido hacia ella (reorientación). A continuación, se formará el denominado “ensamblaje móvil” (3º paso), un anillo de unión entre el parásito (proteínas de micronemas y roptrias) y la membrana celular, que se irá deslizando sobre la superficie del merozoíto a medida que este se impulse hacia su interior, formando así, por invaginación de la membrana (4º paso), la vacuola parasitófora.

La vacuola parasitófora lo albergará durante un tiempo hasta que los merozoítos residan directamente dentro del citoplasma de las células infectadas (5). El anillo de unión se va deshaciendo y formando más abajo, es decir, desciende el ensamblaje móvil mientras va entrando. Mediante proteasas se van formando y deshaciendo uniones moleculares. El proceso de invasión culminará con una serie de modificaciones de la célula invadida mediadas por proteínas de las roptrias y gránulos densos, que la convertirán en un hábitat idóneo para el desarrollo del parásito y su multiplicación. En el proceso, primero se libera el contenido de los micronemas (adhesión inicial), después se vacían las roptrias (implicadas en formación del ensamblaje móvil) y una vez dentro se liberan los gránulos densos que modifican la célula convirtiéndola en un lugar adecuado para el parásito.

- Los merozoítos libres e internalizados en los GR muestran un mosaico de antígenos de superficie que juegan un papel muy importante en la propagación del parásito. Los antígenos variables de superficie de merozoito (**VMSA**) son las proteínas de superficie más estudiadas y están involucradas en el proceso de invasión. Además, las etapas intraeritrocíticas de *Babesia* spp. también causan variación antigénica de la superficie de los GR. Se ha demostrado que el parásito evade la inmunidad del hospedador a través de la expresión de una gran familia de antígenos variables de superficie de los eritrocitos (**VESA**). Algunos de estos antígenos de superficie se han propuesto como objetivos de vacunas o herramientas de diagnóstico. Los dominios proteicos que regulan los antígenos variables de superficie se han conservado evolutivamente y podrían constituir blancos para todas las especies del orden *Piroplasmida* a la hora de desarrollar posibles tratamientos.
- La **lisis de GR** se asocia con muchas de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la babesiosis, como son: fiebre, anemia hemolítica, ictericia, hemoglobinemia, hemoglobinuria e insuficiencia renal. La ausencia de sincronía en la reproducción asexual del parásito puede explicar la falta de hemólisis masiva asociada con la babesiosis y, por lo tanto, la presentación clínica más leve de la babesiosis en comparación con la malaria (2,3,10).

B. RESPUESTA INMUNE DEL HOSPEDADOR:

- La liberación de citocinas proinflamatorias se inicia por el contacto de las células inmunes con proteínas de *Babesia* spp. expresadas en la superficie del parásito ancladas a glucosilfosfatidilinositol (GPI) o proteínas de la superficie de los GR infectados. Éstas citocinas estimulan la producción de mediadores como el óxido nítrico (**NO**), que puede matar a los parásitos pero también causa daño celular cuando es producido en exceso. La obstrucción de los vasos sanguíneos debido a la adherencia de los GR parasitados al endotelio vascular, ocasiona isquemia y necrosis de los tejidos y contribuye al desarrollo de la patología (aunque sólo se ha observado en ganado bovino) (2,3,10).
- La respuesta inmune involucra a los **macrófagos** y sus productos, como el **TNF- α** e **IL-12**, los **linfocitos B** y la producción de **anticuerpos**, los **linfocitos T** y la producción de citocinas, tales como **IFN- γ** , y factores del **complemento**. La mayoría de los **casos fatales** ocurren en **individuos esplenectomizados** (pero la asplenia no siempre resulta en la muerte).
- El **bazo** juega un **papel crítico** en la protección contra *Babesia* spp. porque los fagocitos e histiocitos residentes ingieren y eliminan los GR infectados. Dado que la anemia es muy grave por la parasitemia, es probable que se eliminen GR no infectados. Debido a la hemólisis de GR infectados o por la eliminación inespecífica de GR no infectados, la anemia estimula la eritropoyesis y reticulocitosis inducidas por el estrés. La respuesta inmune esplénica y la eritropoyesis extramedular explican por qué los pacientes que experimentan parasitemia de alto grado tienden a presentar esplenomegalia (2,3,10).

- El **envejecimiento** es un **factor de riesgo** importante para la babesiosis grave. La **mayoría** de los **casos graves** de babesiosis ocurren en **personas mayores de 50 años**. Casi todos los casos pediátricos reportados han sido en neonatos y causados por transfusiones de productos sanguíneos (2,3,10). Los datos de un modelo murino de babesiosis humana sugieren que la **resistencia** a la **infección** por *B. microti* conferida por el sistema inmune adaptativo está **determinada genéticamente** y **alterada** por el **envejecimiento**. La inmunidad parece desarrollarse lentamente ya que el ADN del parásito (marcador de parasitemia) puede persistir durante meses o años después de la recuperación de la enfermedad inicial (2,3,10).

C. MOLÉCULAS DEL INTESTINO MEDIO DE LAS GARRAPATAS CON UN PAPEL IMPORTANTE EN LA ADQUISICIÓN DE *Babesia*:

- Durante la fase sexual de *Babesia* se expresan proteínas específicas con funciones de reconocimiento y adhesión. Estas proteínas están ancladas con glucosilfosfatidilinositol (GPI) e interactúan con receptores específicos de células del epitelio intestinal (13).
- En el intestino medio de *Ricinus microplus*, el análisis proteómico ha identificado un polipéptido, una porina (canal iónico dependiente de voltaje, **VDCA**) (13), que se encuentra en la membrana mitocondrial externa y regula el flujo de moléculas pequeñas hacia el espacio intermembranoso, teniendo un papel fundamental en el metabolismo celular y la apoptosis. En los mosquitos que transmiten *Plasmodium sp.* el VDCA desempeña un papel importante en la invasión del intestino medio. Esta proteína se ha encontrado sobreexpresada en el intestino medio de *R. microplus* infectadas con *Babesia* (13).
- Se ha identificado en el intestino medio de *Ixodes scapularis* el receptor **TROSPA** como receptor de *Borrelia burgdorferi*, aportando potencial de controlar infecciones bacterianas en las garrapatas (14). En *R. annulatus*, un ortólogo (gen que es una copia divergente de un mismo gen o secuencias que son similares en diferentes especies por haberse originado de un ancestro común) (15) del gen TROSPA, se sobreexpresó durante la infección por *B. bigemina* y la eliminación del gen redujo significativamente los niveles de infección por *B. bigemina* en un 70 y 83% en *R. microplus* y *R. annulatus*, respectivamente.
- Durante la invasión de protozoos, la respuesta inmune innata de las garrapatas conduce a la síntesis rápida de defensinas y péptidos antimicrobianos (**AMP**). Estos constituyen un importante mecanismo de defensa humoral que también es activo contra bacterias y hongos intracelulares (13).
- Una proteína similar a la defensina del intestino medio, la **longicina**, se identificó por primera vez *Haemaphysalis longicornis*. Los cultivos *in vitro* de merozoitos se inhibieron en presencia de longicina recombinante, mientras que la inoculación de esta proteína condujo a una reducción de la parasitemia por *B. microti* en ratones infectados. Además, el silenciamiento de longicina condujo a un aumento de la parasitemia por *B. gibsoni* en varios tejidos de garrapatas, incluidos intestino medio, ovarios y óvulos. Los datos acumulados sobre la función de esta proteína indican que tiene un efecto babesiacida (13).
- La **longipaina**, una cisteín-proteasa del intestino medio de *H. longicornis*, ha mostrado efectos similares a la longicina.
- También en *H. longicornis*, se ha identificado una proteína que contiene un **dominio de repetición rico en leucina (LRR)** sobre-expresada en todos los tejidos de las garrapatas, con la excepción del ovario, donde no se sobreexpresa. *In vitro*, un LRR recombinante específica ha demostrado un efecto inhibidor del crecimiento sobre *B. gibsoni* con resultados similares o mejores que los fármacos antibabesiales tradicionales (13).

- **Bm86** es una glicoproteína descubierta por primera vez en *R. microplus* presente en las células del intestino medio, que está involucrada en la endocitosis de la sangre ingerida por las garrapatas. Algunos estudios han tenido como objetivo evaluar el papel de Bm86 en la infección por *Babesia* spp. (13):
 - Los estudios de ARN de interferencia (ARNi) realizados en hembras de *R. microplus* mostraron que el silenciamiento de Bm86 redujo significativamente el número de babesias; por el contrario, el silenciamiento no afectó la eficiencia de la transmisión transovarial de *B. bovis*. En un estudio diferente con Gavac®, una vacuna basada en el antígeno Bm86, las ninfas que se alimentaron de perros inmunizados presentaron niveles más bajos de *B. canis*. Es posible que la lisis de las células del intestino medio inhibiera la entrada de cigotos y/o su diferenciación posterior en ooquistos móviles, comprometiendo la adquisición de *B. canis* por las ninfas (16).
- **Subolesina** es una proteína altamente conservada con potencial como antígeno candidato a vacuna contra la garrapata y el patógeno. La familia de las subolesinas son factores transcripcionales que regulan la expresión de proteínas en las vías celulares involucradas en la respuesta a infecciones. El silenciamiento de subolesina por ARNi condujo a una infección más baja de *B. bigemina* en *R. microplus* pero, por el contrario, en *R. annulatus*, el silenciamiento no condujo a una disminución significativa. La vacunación con subolesina y una quimera que contiene epítopos protectores de subolesina (Q38) reveló un efecto sobre la transmisión de *B. bigemina* a las garrapatas. La expresión de subolesina y la inmunidad innata mediada por subolesina varía según el patógeno y el tejido, lo que explica la variación en los resultados. Sin embargo, apuntar a la subolesina por vacunación o su gen por ARNi daría como resultado niveles más bajos de infección por *Babesia* spp. (13).

5.4 DIAGNÓSTICO

1. DIAGNOSTICO CLÍNICO:

- Se basa en el historial epidemiológico, médico, el examen físico y las pruebas de laboratorio confirmatorias (hematocrito bajo, baja concentración de Hb, trombocitopenia, reticulocitosis, aumento de las actividades de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa, etc...) (17). Se debe considerar el diagnóstico cuando el paciente tiene antecedentes de viaje-residencia a un área endémica o ha recibido una transfusión de sangre 6 meses antes y presenta síntomas similares a la babesiosis (10).

2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

- Se realiza mediante la identificación del organismo en **frotis de sangre** teñidos con **Giemsa o Wright**. Los trofozoitos de *Babesia* spp. son redondos, ovalados o en forma de pera y tienen el citoplasma azul, cromatina roja y forma anular. Las babesias se distinguen de *Plasmodium* por la ausencia de depósitos de hemozoína en las formas intraeritrocíticas, la ausencia de gametocitos falciformes que se observan en el paludismo falciparum y la presencia de tétradas (Cruz de Malta). Se deben examinar múltiples frotis de sangre en la etapa temprana de la enfermedad, ya que la parasitemia a menudo es muy baja (10). El porcentaje de GR infectados suele estar en torno al 5% en inmunocompetentes, pero en pacientes asplénicos puede llegar al 85% (2).
- Actualmente, la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** es el método de referencia (2), siendo más sensible que el frotis de sangre y proporcionando la identificación molecular de las especies de *Babesia* (3). En Europa, las PCR comerciales certificadas destinadas al diagnóstico de babesiosis humana no son accesibles.



Figura 5. Cruz de Malta en *Babesia* spp.

Una secuencia génica que codifica la subunidad ribosómica pequeña (18S rRNA) de *Babesia* spp. es el marcador genético más utilizado. La sensibilidad de la PCR para el gen 18S rRNA se evaluó en 5–10 patógenos/μl de sangre, lo que corresponde a 0,0001% de parasitemia (2).

- La **serología** es útil para apoyar o confirmar el diagnóstico. Un aumento de 4 veces en el título de IgG específicas para *Babesia* spp. en sueros de casos agudos y en convalecientes, confirma una infección reciente, mientras que un título de Ac positivo, por sí solo no puede distinguir una infección reciente de una pasada. El antígeno (Ag) utilizado en las pruebas de detección de Ac frente a *Babesia* spp. debe ser específico para la especie que prevalece localmente. Además, el título de Ac que define el umbral para una serología positiva a menudo difiere de una especie a otra y ocasionalmente, de un laboratorio a otro para la misma especie. La prueba de Ac es de muy poca utilidad en infecciones fulminantes como la enfermedad por *B. divergens* porque a menudo es negativa (10).
- En el diagnóstico de babesiosis en los EE UU se utilizan pruebas serológicas comerciales, como la **inmunofluorescencia (IFA)** para detectar la presencia IgM y/o IgG contra *B. microti*. Debido a la alta especificidad de los Ag de *Babesia* spp., estas pruebas apenas son aplicables en Europa, donde las infecciones en humanos son causadas principalmente por *B. divergens* y *B. venatorum*. **No se recomienda el uso de pruebas serológicas en el caso de personas con un sistema inmunitario deteriorado**, ya que pueden aparecer falsos negativos. En caso de infecciones bacterianas, virales, trastornos autoinmunes del tejido conectivo o pacientes infectados con *Plasmodium* o *Toxoplasma gondii*, pueden dar falsos positivos (2).

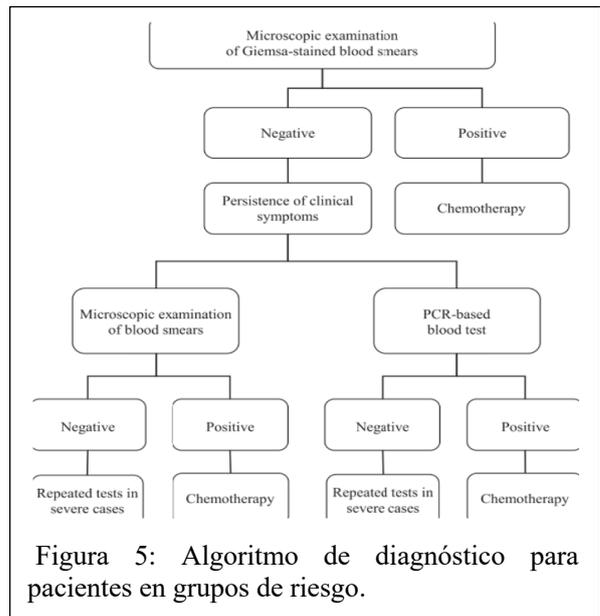


Figura 5: Algoritmo de diagnóstico para pacientes en grupos de riesgo.

- Otras pruebas incluyen **ELISA** y **Western Blot** (10).

5.5 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El **tratamiento** de la babesiosis humana se basa en la combinación de antibióticos, antipalúdicos y en transfusiones de sangre (en casos extremos). En función del tipo de infección (asintomática-sintomática, leve-grave, etc...) y de la especie de *Babesia* que esté implicada (principalmente *B. microti* y *B. divergens*) diferenciamos:

A. TRATAMIENTO INFECCIÓN ASINTOMÁTICA:

- **Atovacuona + Azitromicina** durante 7 días para cualquier persona con infección asintomática por *Babesia* spp. (determinado por frotis de sangre o PCR). Las personas con serología positiva en las que no se detecta el parásito (frotis y PCR negativos) no deben ser tratados, ya que probablemente hayan resuelto la infección (10).

B. TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD LEVE-MODERADA:

- El tratamiento recomendado es **Atovacuona + Azitromicina** durante 7-10 días. Este régimen se comparó con **Clindamicina + Quinina** en el único ensayo prospectivo de terapia antibabesial en humanos (19–22).

Ambas combinaciones fueron igualmente eficaces, pero se informaron efectos adversos en el 15% de los sujetos que recibieron Atovacuona + Azitromicina en comparación con el 72% de los que recibieron Clindamicina + Quinina. Los efectos adversos provocaron la suspensión del tratamiento o disminución de la dosis del medicamento en 1/3 de los sujetos que tomaron Clindamicina + Quinina, pero solo en el 2% de los que recibieron Atovacuona + Azitromicina, siendo la combinación con mayor eficacia (2,3,10). Los pacientes con linfoma de células B y/o terapia con Rituximab tienen respuestas humorales deficientes por lo que tienen un curso clínico recurrente prolongado a pesar de la terapia antimicrobiana (20,21).

C. TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD GRAVE:

- La enfermedad grave generalmente se desarrolla en pacientes con alguno de los siguientes factores de riesgo (FR): edad >50 años, esplenectomía, neoplasia maligna, infección por VIH o terapia inmunosupresora. **Clindamicina + Quinina** es la combinación de elección para estos pacientes. La quinina oral se puede reemplazar con quinidina i.v, pero un paciente tratado con quinina oral ó i.v debe ser monitorizado en hospital para ajuste en una posible prolongación de QT (2,3,10).

La babesiosis persistente-recidivante puede darse en pacientes que presentan dos o más de los FR enumerados anteriormente a pesar del tratamiento. En estos pacientes la resolución de la infección puede requerir 6 semanas de tratamiento más 2 semanas después de que no se detecten parásitos en frotis de sangre. Además de Clindamicina + Quinina, hay combinaciones de antimicrobianos efectivas en pacientes inmunocomprometidos: **Atovacuona-Proguanil; Atovacuona-Clindamicina + Doxiciclina; Atovacuona-Azitromicina + Doxiciclina; Artemisinina-Atovacuona + Doxiciclina; Atovacuona-Azitromicina + Clindamicina; Azitromicina + Quinina** (2,3,10).

- Se recomienda una **transfusión parcial o completa de intercambio de GR** en pacientes con parasitemia del 10%, anemia grave (Hb <10 g/dL) o insuficiencia pulmonar, hepática o renal. La transfusión disminuye rápidamente la parasitemia, corrige la anemia y elimina los subproductos tóxicos de la infección. Esto, junto al tratamiento con clindamicina + quinina también se recomiendan para cualquier paciente infectado con *B. divergens* porque la enfermedad a menudo es fulminante (2,3,10).
- Un estudio publicado en 2019 por el Department of Microbiology and Immunology, and Division of Infectious Diseases, New York Medical College, Valhalla, describe que la **Tafenoquina (TQ)** puede ser un fármaco muy útil para tratar las infecciones por *B. microti* en pacientes, y, de hecho, **podría ser el agente más eficaz disponible**, pero aquellos con deficiencia de G6PDH no deberían ser tratados con TQ. Si otros estudios en animales sobre el tratamiento de TQ logran una reducción marcada de la parasitemia con niveles máximos de fármaco en sangre bien tolerados en humanos, estaría justificado un ensayo clínico de TQ en pacientes con babesiosis (23).

Para la **prevención** tenemos que tener en cuenta 3 puntos de vista:

D. MEDIDAS GENERALES:

Evitar áreas donde las garrapatas, los ciervos y los ratones prosperan. Es muy importante para personas inmunocomprometidas, aquellos que toman inmunosupresores importantes (Rituximab), y para todos aquellos con riesgo de babesiosis grave y que viven o viajan en áreas endémicas. Hay que evitar la hierba alta, arbustos y áreas boscosas donde abundan las garrapatas. También se debe usar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo e impregnarse con dietiltoluamida (DEET), ftalato de dimetilo o permetrina.

Se deben buscar garrapatas y retirarlas lo antes posible. Las garrapatas incrustadas se eliminan mejor con unas pinzas para agarrar el capítulo sin apretar el cuerpo de la garrapata (3,10,20). Para el manejo del paisaje hay que mantener el césped cortado, limpiar la hojarasca y rociar con un acaricida donde la densidad de garrapatas sea alta. La reducción de las poblaciones de ciervos en áreas endémicas es efectiva para reducir la incidencia de la enfermedad de Lyme y presumiblemente para la babesiosis.

E. VACUNAS:

Lo ideal sería una vacuna que proteja contra varios patógenos transmitidos por *Ixodes* basada en Ag recombinantes microbianos o Ag salivales de garrapatas (vacuna " anti-garrapatas "), pero la posibilidad de desarrollo a corto plazo es remota. El límite de expansión para la babesiosis humana puede coincidir con el rango de expansión de las garrapatas *Ixodes* (3). En 2019 se demostró que los factores de transcripción codificados por la familia de **genes AP2 (ApiAP2)** regulan el desarrollo sexual de *Theileria*, un género hermano de *Babesia*. Estos genes están muy conservados y tienen funciones similares en el todo el orden *Piroplasmida*. Uno de los marcadores antigénicos de los gametocitos son las proteínas codificadas por los **genes CCp** (genes que codifican proteínas adhesivas de la familia LCCL (factor de coagulación *Limulus* C)), altamente conservadas dentro del orden *Piroplasmida*. Dado que algunas de las **proteínas CCp** juegan un papel esencial en la transmisión de *Plasmodium* al mosquito (vector) cabe resaltar **potencial como Ag de la vacuna inhibidora de la transmisión *Babesia* spp.** (5). Además, la **eficacia** de las **vacunas moleculares** podría **mejorarse** cuando las **formulaciones** se basen en una **combinación** de varios **Ag específicos** de **cada etapa** (esporozoitos, merozoitos y Ag de superficie de gametocitos (5)). Podemos **modificar moléculas** del intestino de las garrapatas importantes en la adquisición de *Babesia* spp. para interrumpir la transmisión del parásito. También podemos **utilizarlas para fabricar vacunas** (Gavac ®) que previenen la transmisión del parásito (16).

F. CONTROL EN LOS BANCOS DE SANGRE:

La BTT puede causar la enfermedad grave, lo que es una amenaza para la salud pública. Actualmente las personas que viven en áreas endémicas no pueden donar sangre si tienen antecedentes de babesiosis. Este enfoque es inadecuado porque muchas infecciones son asintomáticas o no se diagnostican y dan como resultado infecciones asintomáticas persistentes que permanecen sin ser detectadas. Se ha demostrado que una combinación de **detección de Ac** y **ADN** de *B. microti* (serología y PCR) **identifica** y **elimina** con éxito las **donaciones** potencialmente **infecciosas** del suministro de sangre. Estos métodos podrían usarse en regiones endémicas seleccionadas para disminuir el riesgo de BTT (3,10).

6. CONCLUSIÓN

La babesiosis humana es una zoonosis que afecta principalmente al continente Americano y para la que aún no tenemos una vacuna ni un método efectivo y sencillo para la detección de la infección en donantes de sangre. Por ello, desarrollar medidas de prevención eficaces es vital para conseguir frenar la infección en aquellas zonas del mundo más afectadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggiero MA, Gordon DP, Orrell TM, Bailly N, Bourgoin T, Brusca RC, et al. A higher level classification of all living organisms. PLoS One [Internet]. **2015**;10(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119248>
2. Rozej-Bielicka W, Stypułkowska-Misiurewicz H, Gołąb E. Human babesiosis. Przegląd Epidemiol. **2015**;69(3):489–94.

3. Krause PJ. Human babesiosis. *Int J Parasitol* [Internet]. **2019**;49(2):165–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.007>
4. Arsuaga M, Gonzalez LM, Lobo CA, De La Calle F, Bautista JM, Azcárate IG, et al. First Report of *Babesia microti*-Caused Babesiosis in Spain. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. **2016**;16(10):677–9.
5. Jalovecka M, Sojka D, Ascencio M, Schnittger L. *Babesia* Life Cycle – When Phylogeny Meets Biology. *Trends Parasitol* [Internet]. **2019**;35(5):356–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.01.007>
6. Krause APJ, Vannier EG. Babesiosis : Microbiology , epidemiology , and pathogenesis. **2020**;
7. Vannier E, Krause PJ. Human Babesiosis. *N Engl J Med* [Internet]. **2012** Jun 20;366(25):2397–407. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202018>
8. Jalovecka M, Hajdusek O, Sojka D, Kopacek P, Malandrin L. The complexity of piroplasms life cycles. *Front Cell Infect Microbiol*. **2018**;8(JUL).
9. Krause PJ, McKay K, Gadbar J, Christianson D, Closter L, Lepore T, et al. Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. *Am J Trop Med Hyg*. **2003**;68(4):431–6.
10. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. **2015**;29(2):357–70.
11. Babesiosis [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/index.html>
12. Zintl A, Zintl A, Mulcahy G, Mulcahy G, Skerrett HE, Skerrett HE, et al. *Babesia divergens* file:///E:/Desktop/New folder/protozoa/FIG2.jpg. *Society*. **2003**;16(4):622–36.
13. Antunes S, Rosa C, Couto J, Ferrolho J, Domingos A. Deciphering babesia-vector interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. **2017**;7(SEP):1–8.
14. Pal U, Li X, Wang T, Montgomery RR, Ramamoorthi N, DeSilva AM, et al. TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. *Cell*. **2004**;119(4):457–68.
15. ORTÓLOGO [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <http://etimologias.dechile.net/?orto.logo>
16. Vargas M, Montero C, Sánchez D, Pérez D, Valdés M, Alfonso A, et al. Two initial vaccinations with the Bm86-based Gavacplusvaccine against *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* induce similar reproductive suppression to three initial vaccinations under production conditions. *BMC Vet Res*. **2010**;6.
17. Krause PJ, Telford S, Spielman A, Ryan R, Magera J, Rajan T V., et al. Comparison of PCR with blood smear and inoculation of small animals for diagnosis of *Babesia microti* parasitemia. *J Clin Microbiol*. **1996**;34(11):2791–4.
18. Lempereur L, Beck R, Fonseca I, Marques C, Duarte A, Santos M, et al. Guidelines for the Detection of *Babesia* and *Theileria* Parasites. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. **2017**;17(1):51–65.
19. Prevention C-C for DC and. CDC - Babesiosis - Resources for Health Professionals. **2019**;
20. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, et al. Persistent and Relapsing Babesiosis in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. **2008**;46(3):370–6.
21. Bloch EM, Kumar S, Krause PJ. Persistence of *babesia microti* infection in humans. *Pathogens*. **2019**;8(3):1–12.
22. CDC - Babesiosis - Resources for Health Professionals [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/health_professionals/index.html#tx
23. Mordue DG, Wormser GP. Could the Drug Tafenoquine Revolutionize Treatment of *Babesia microti* Infection? *J Infect Dis*. **2019**;220(3):442–7.
24. Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, Townsend RL, Berardi VP, Hewins ME, et al. Screening for *Babesia microti* in the U.S. blood supply. *N Engl J Med*. **2016**;375(23):2236–45.
25. Ghosh K, Wedge S. *T* 160 140. **1986**;(July):1205–7.