

El ciclo biológico de los coccidios intestinales y su aplicación clínica

Paola García Dávila^a, Norma Rivera Fernández^a



Foto: Joel Mills

Resumen

El estudio de los ciclos biológicos parasitarios que se aprenden en la asignatura de Microbiología y Parasitología en la Facultad de Medicina de la UNAM, brinda a los estudiantes, información importante sobre aspectos fisiopatológicos y clínicos, que les permitirán entender con mayor claridad por qué se realizan ciertas técnicas de diagnóstico específicas y los protocolos terapéuticos a seguir en los pacientes. Se revisa en este artículo el ciclo biológico de los coccidios intestinales y su relación con el cuadro clínico en el huésped.

Palabras clave: Coccidiosis, Cyclospora, Cytoisospora, Cryptosporidium, ciclo biológico.

The biological cycle of the intestinal coccidia and its clinical application

Abstract

The study of the biological cycles of parasites taught in the course of Microbiology and Parasitology in the Faculty of Medicine, UNAM, provides students important information concerning pathophysiological and clinical aspects of the

diseases. This will allow them to understand more clearly the diagnostic techniques and the therapeutic protocols to be followed with the patients. This article reviews the biological cycle of the intestinal coccidia and its relationship with the clinical features of the host.

Key words: Coccidiosis, Cyclospora, Cytoisospora, Cryptosporidium, life cycle.

ANTECEDENTES

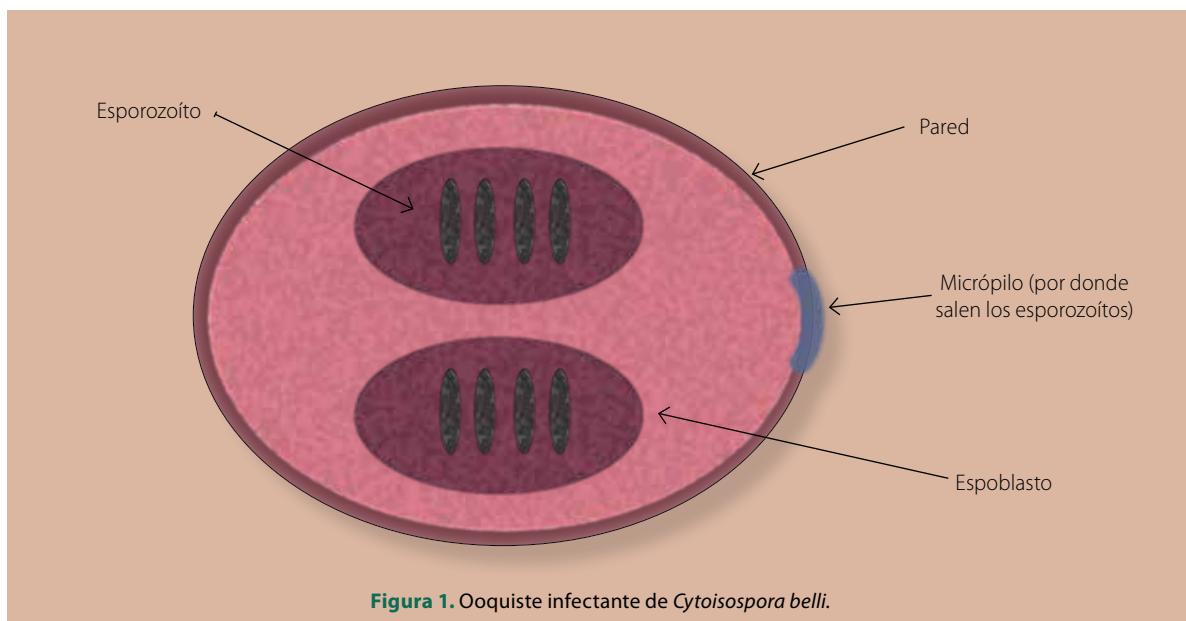
El módulo de Parasitología de la asignatura de Microbiología y Parasitología de la Licenciatura de Médico Cirujano tiene un *core curriculum* muy extenso, el cual puede parecerle tedioso al estudiante debido a la complejidad de los ciclos biológicos que desarrollan los parásitos del reino protista y animal. A los alumnos les cuesta trabajo entender que los ciclos biológicos les pueden brindar una amplia información de las parasitosis, como su vía de entrada, patogénesis y manifestaciones clínicas, entre otros y que este conocimiento les permitirá llegar a un buen diagnóstico y plantear estrategias adecuadas de prevención y tratamiento en sus futuros pacientes; para ejemplificar esto, en esta ocasión, pondremos de ejemplo el ciclo biológico de los coccidios intestinales, que como parásitos intracelulares obligados

^aDepartamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Norma Rivera Fernández.

Correo electrónico: normariv@unam.mx

Recibido: 17-febrero-2017. Aceptado: 23-agosto-2017.



presentan uno de los ciclos más complejos entre los protozoarios.

Los coccidios intestinales son parásitos protozoarios del *phylum* Apicomplexa pertenecientes a los géneros *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y *Cystoisospora*, y se caracterizan por presentar un complejo apical en el que se localizan diferentes organelos que les permiten invadir y replicarse en la célula huésped. En el humano, las especies más frecuentes de coccidios intestinales son: *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* y *Cytoisospora belli*. La infección se da a través de la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con ooquistes infectantes. Durante su ciclo biológico que se lleva a cabo dentro de los enterocitos, se destruyen las vellosidades intestinales y se produce un síndrome diarréico agudo o crónico el cual puede autolimitarse en individuos inmunocompetentes o evolucionar de forma grave en pacientes inmuno-comprometidos¹.

La prevalencia de criptosporidiosis en países industrializados está entre 0.1 y 27.1%, con una media de 4.9%, mientras que en países en desarrollo los resultados varían entre 0.1 a 31.5%. En Estados Unidos, Canadá y Europa, las infecciones por *Cytoisospora*, se estiman en alrededor de un 0.2%, y en países no desarrollados, entre 3 y 20%.

La cyclosporiasis presenta prevalencias que van de 10.3 a 86%, principalmente en México, Guatemala, Colombia, Perú, Brasil e Indonesia.

Las infecciones por coccidios intestinales en países desarrollados, se asocian con el consumo de frutas y verduras importados, tales como fresas, zarzamoras, albahaca, chícharos y lechugas. El cilantro, proveniente de México es uno de los perecederos involucrados en meses recientes. Cada vez son más frecuentes los brotes epidémicos, generalmente de transmisión hídrica, asociados a aguas de bebida contaminadas, pozos, aguas superficiales y de la red de abastecimiento público, incluso filtradas y tratadas².

La morfología de estos protozoarios se determina por las formas de los ooquistes esporulados o infectantes, que se eliminan en la materia fecal del hospedero. Los ooquistes son redondos u ovalados y en su interior contienen a los esporozoitos, que en el caso de *Cyclospora* y *Cystoisospora* (**figura 1**) se ubican dentro de los esporoblastos. La morfología específica de cada coccidio se describe en la **tabla 1**.

Los ciclos biológicos de los 3 parásitos son similares por lo que esta revisión se enfocará en describir con detalle el ciclo de *Cryptosporidium* y se mencionarán en su momento las diferencias con los otros 2 coccidios.

Tabla 1. Ooquistes de coccidios intestinales

| Género | Morfología | Esporulación |
|-----------------|--|--|
| Cryptosporidium | Redondos miden de 4-6 µm de diámetro en su interior presentan 4 esporozoítos | Los ooquistes al ser eliminados con la materia fecal, ya han esporulado por lo que son infectantes |
| Cyclospora | Redondos miden de 8-10 µm de diámetro. El ooquiste infectante contiene 2 esporoblastos con 4 esporozoítos cada uno | Esporulan en el medio ambiente |
| Cytoisosopora | Ovalados, miden de 20 a 30 µm de diámetro y presentan 2 esporoblastos con 4 esporozoítos cada uno | Esporulan en el ambiente |

Tabla 2. Definiciones de los estadios parasitarios y fases de desarrollo de los coccidios intestinales

| Fase parasitaria | Definición |
|----------------------|---|
| Ooquiste | El ooquiste es la fase parasitaria resultante de la reproducción sexual entre gametocitos. El ooquiste en su interior contiene esporozoítos que son la fase infectante de los parásitos |
| Esporoblasto | Estructura que se forma dentro del ooquiste y que contiene esporozoítos. |
| Zoítos | Siempre que se utilice el sufijo “zoíto” en los ciclos biológicos de los protozoarios, se hace referencia a la fase vegetativa del parásito, es decir, la que causa daño ya que se desplaza, se alimenta, se replica, etc.; así, los trofozoítos y merozoítos son también fases vegetativas |
| Esquizontes | Los esquizontes son nidos de parásitos intracelulares |
| Gametocitos | Los gametocitos son las células que se encargan de la reproducción sexual del parásito |
| Fase de esquizogonia | Es la formación de trofozoides, esquizontes y merozoítos en los enterocitos |
| Fase de gametogonia | En esta fase se lleva a cabo la fecundación entre gametos y como resultado se liberan ooquistes los cuales salen al ambiente en la materia fecal del huésped |
| Fase de esporogonia | En el caso de <i>Cyclospora</i> y <i>Cytoisosopora</i> , se da en el medio ambiente y en <i>Cryptosporidium</i> dentro del huésped. Su finalidad es que dentro del ooquiste se formen esporozoítos infectantes |

CICLO BIOLÓGICO DE *CRYPTOSPORIDIUM SPP*

Para entender el ciclo biológico de los coccidios intestinales es necesario recordar algunas definiciones importantes mismas que se muestran en la **tabla 2**.

El mecanismo de trasmisión de los coccidios intestinales es por la ingesta de agua o alimentos contaminados con ooquistes esporulados; sin embargo, en el caso de *Cryptosporidium*, también se ha reportado infección por nadar en aguas contaminadas con heces positivas o a través de la vía sexual por contacto oro-fecal. Se requiere un mínimo de 10^1 - 10^3 ooquistes para causar infección en los humanos.

Se ha reportado la presencia de *Cryptosporidium* en moluscos bivalvos. Una vez ingerido el ooquiste de *Cryptosporidium* inicia el desenquistamiento para liberar 4 esporozoítos infectantes; en el desenquistamiento participan varios factores, entre los que se incluyen: condiciones no favorables, dióxido de carbono, temperatura, enzimas pancreáticas y sales biliares. Los esporozoítos liberados, migran por movimientos de desplazamiento (conferidos por un motor de actina-miosina) hacia la superficie de los enterocitos para adherirse a ellos e invadirlos con la ayuda de proteínas secretadas por el parásito. En el caso específico de *Cryptosporidium*, la invasión

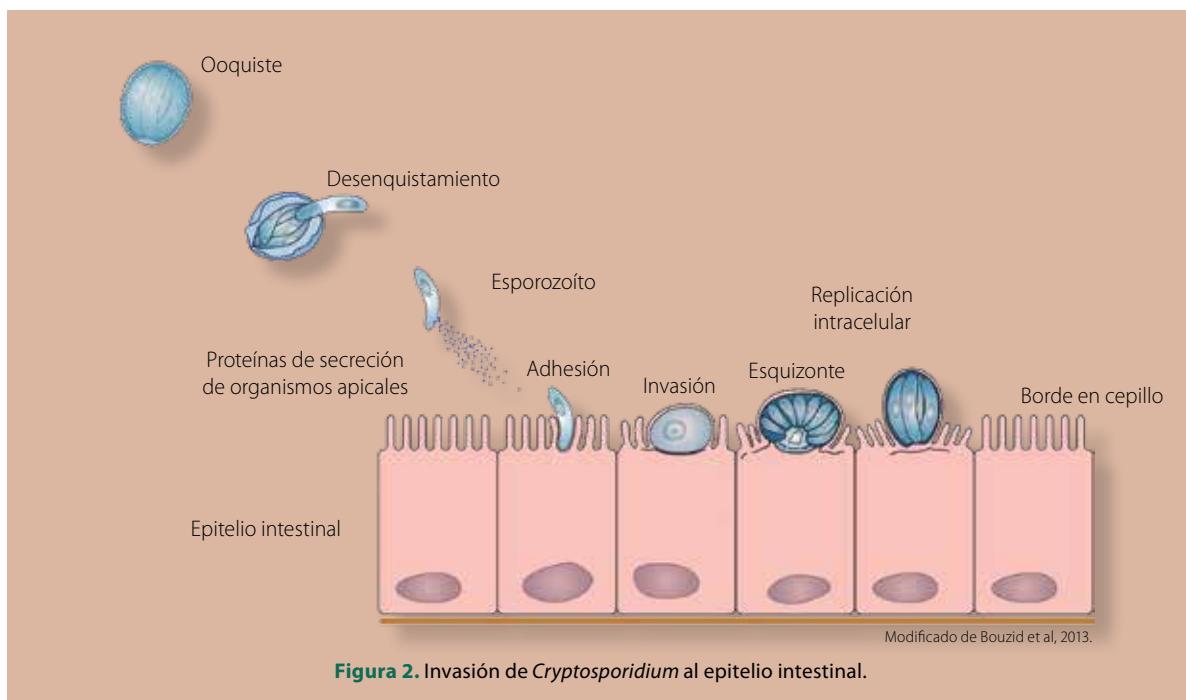


Figura 2. Invasión de *Cryptosporidium* al epitelio intestinal.

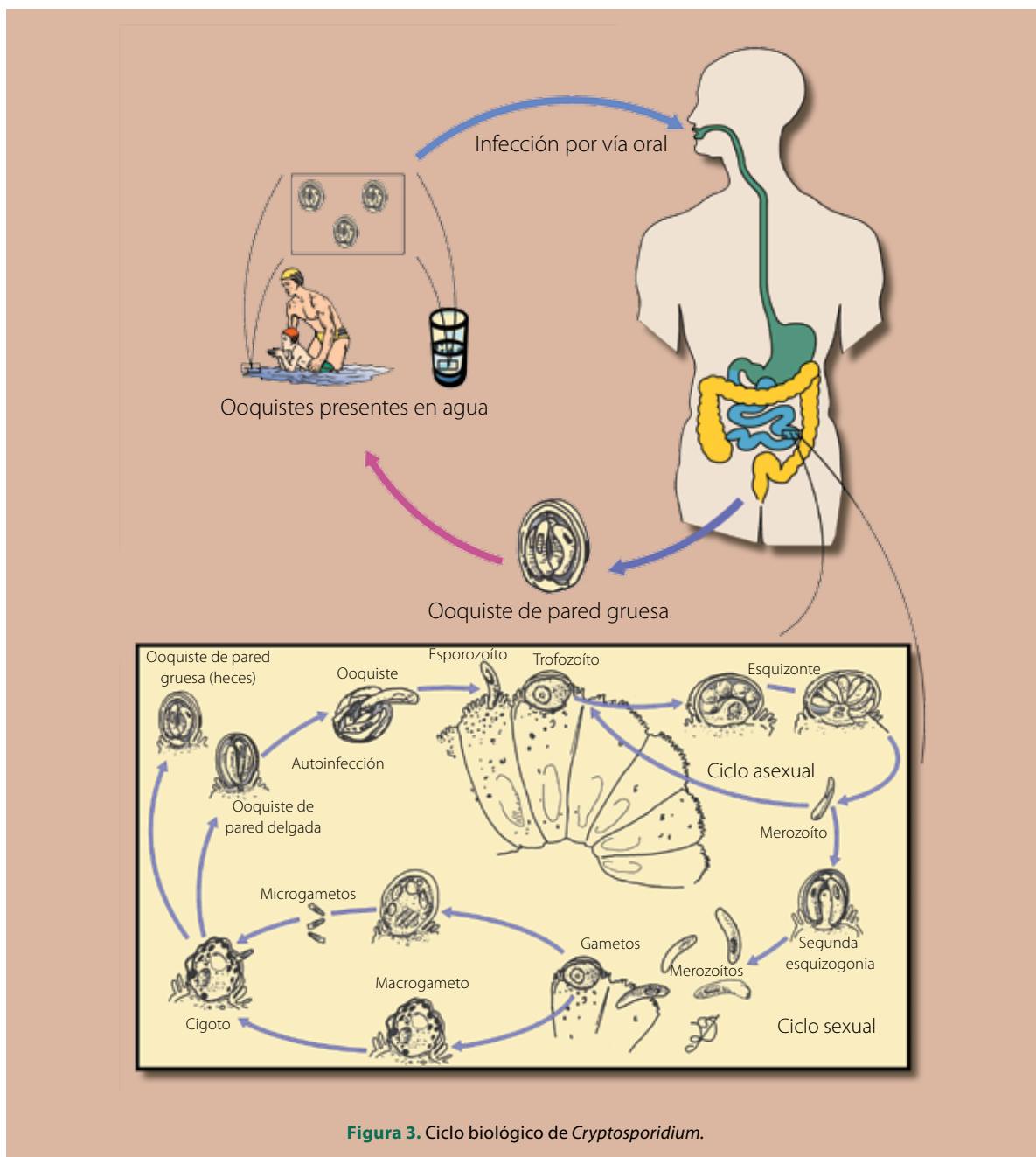
es intracelular-extracitoplasmática (epicelular) ya que el parásito permanece en el borde de las microvellosidades intestinales. En el caso de *Cyclospora* y *Cystoisospora*, la invasión es intracitoplasmática. Una vez dentro de la célula huésped, los parásitos quedan envueltos en una membrana parasitófora y cada esporozoíto se transforma en un trofozoide esférico que se replica, forma un esquizonte y da lugar a varios merozoítos (**figura 2**). Al ser liberados, estos merozoítos invaden enterocitos sanos y realizan una segunda esquizogonia, de la cual se liberan más merozoítos que iniciarán la fase de gametogonia invadiendo nuevas células huésped y formando macrogametos y microgametos. Los microgametos, al liberarse de la célula huésped, invaden a otra célula donde se encuentra el macrogameto y se lleva a cabo la fertilización, de la cual se forma un cigoto que se transforma en ooquiste. *Cryptosporidium*, produce 2 tipos de ooquistes, unos de pared gruesa que son liberados al medio ambiente con las heces del huésped y otros de pared delgada que desenquistan una vez que son liberados de la célula huésped, y al ser ya infectantes, son los responsables de auto-infecciones (**figura 3**). Los ooquistes de *Cyclospora*

(**figura 4**) y *Cystoisospora* deben permanecer algunas horas en el medio ambiente para volverse infectantes. La eliminación de ooquistes de coccidios intestinales, puede continuar por varias semanas después de la resolución del cuadro clínico. Los ooquistes de los coccidios intestinales, sobre todo los de *Cryptosporidium* (**figura 5**), son resistentes al cloro y pueden sobrevivir por largos períodos en el ambiente¹⁻³.

MECANISMOS PATOGENICOS EN LA RELACION HUESPED-PARASITO

El mecanismo por el cual los coccidios intestinales inducen diarrea, incluye la combinación del aumento de la permeabilidad intestinal, la secreción de cloro y la mala absorción como consecuencia de la destrucción de las vellosidades intestinales. En individuos inmunocompetentes, la infección se limita al intestino delgado. En sujetos inmunocomprometidos, principalmente en pacientes con SIDA, puede haber infecciones extraintestinales.

Los factores de virulencia en los parásitos protozoarios, están relacionados con funciones de adhesión, colonización, invasión, supervivencia intracelular



lar, nutrición y evasión de la respuesta inmune del huésped. *Cryptosporidium*, normalmente no causa una infección sistémica, ya que el parásito se establece en el ápice de la superficie del epitelio intestinal; sin embargo, causa alteraciones en el proceso de absorción y secreción del intestino. Esta lesión puede ser el resultado del daño directo a las células

epiteliales o podría ocurrir por la activación de células inflamatorias y la producción de citocinas en el sitio de infección⁴.

Los factores de virulencia son los procesos y sustancias por los que el parásito inicia y mantiene la infección en el huésped. Estos factores pueden afectar al huésped en cualquier momento, desde que

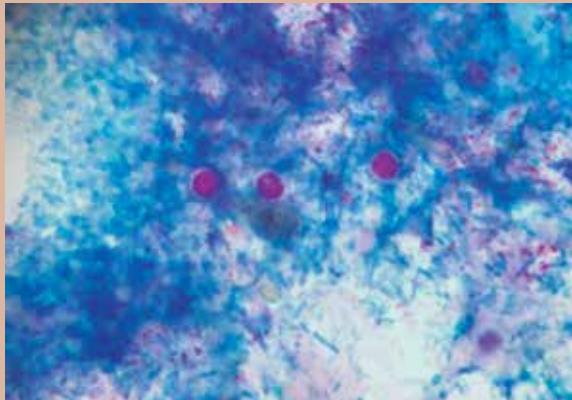


Figura 4. Ooquistes de *Cyclospora* teñidos con Kinyoun, objetivo 400x. Imágenes obtenidas por el Dr. Manuel Gutiérrez Quiroz, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

el parásito entra a su organismo hasta que desarrolla su ciclo biológico o muere. Hasta hoy, los factores de virulencia de los coccidios intestinales no se han caracterizado al punto en que se puedan establecer sus funciones exactas para causar daño en el huésped o probar que su supresión o inactivación tengan un efecto directo en la disminución del cuadro clínico. En el caso específico de *Cryptosporidium* se han identificado proteínas como serina proteasas, aminopeptidasas, glicoproteínas tipo mucina, etc., que actúan durante la interacción inicial entre el parásito y el epitelio intestinal en los procesos de desenquistamiento, desplazamiento, adhesión, invasión, formación de vacuola parasitófora, mantenimiento intracelular y daño a la célula huésped (**figura 2**).

Reportes histopatológicos de pacientes con coccidiosis intestinal, describen atrofia de vellosidades intestinales, inflamación de la lámina propia del intestino delgado con infiltración de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. La absorción frecuentemente es anormal y se sugiere que se produce un tipo de diarrea osmótica. Se cree que la producción de adenosin monofosfato cíclico en las células epiteliales de la parte proximal del intestino delgado y la subsecuente hipersecreción de fluidos y electrolitos, pueden ser desencadenados por una enterotoxina parecida a la del cólera⁴.

En las coccidiosis intestinales, la patogenicidad

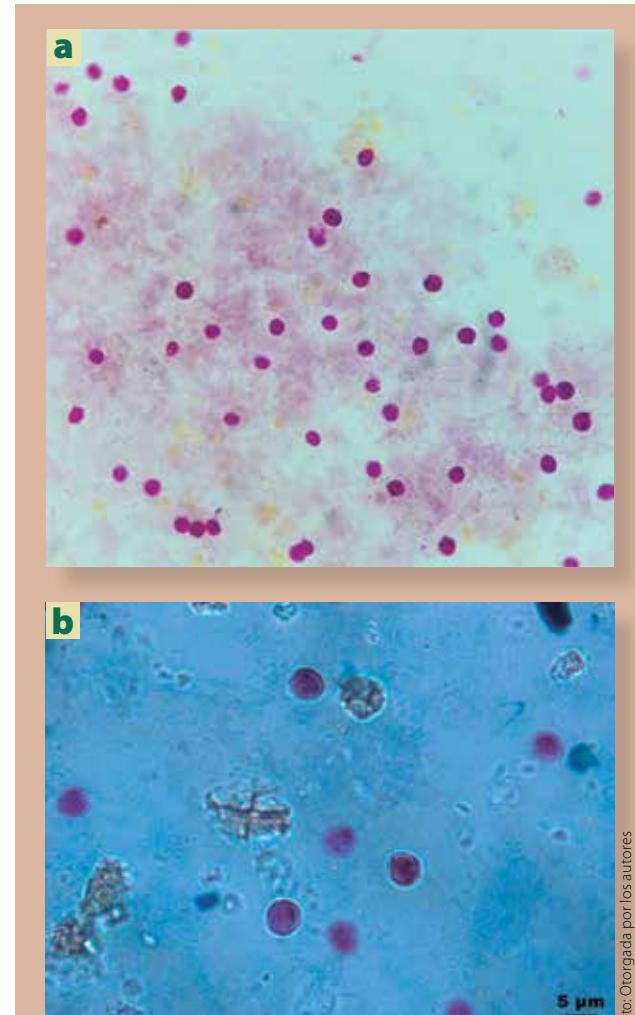


Figura 5. a) Ooquistes de *Cryptosporidium* teñidos con Kinyoun. Imágenes obtenidas por el Dr. Manuel Gutiérrez Quiroz, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. **b)** Ooquistes de *Cryptosporidium* teñidos con Kinyoun. Imagen obtenida de laminillas fijas de la colección de la Coordinación de Enseñanza del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, UNAM.

Foto: Otorgada por los autores

está dada por el número de replicaciones esquizogónicas que realice la coccidia. El estado inmunológico del huésped, es el factor predisponente más importante para la severidad del cuadro clínico, sin embargo, no todas las formas de inmunosupresión llevan al aumento de la virulencia. En los pacientes con sida, los cuadros más severos, sobre todo de criptosporidiosis, ocurren en aquellos con un conteo

Tabla 3. Fases en el ciclo biológico de los coccidios intestinales

| Fase | Proceso | Patogénesis | Lesiones | Cuadro clínico |
|-----------------------|---|---|---|---|
| Desenquistamiento | Liberación de esporozoítos | | | |
| Invasión | Los esporozoítos se adhieren a los enterocitos y los invaden haciendo una horadación en la membrana celular | Proteínas y proteasas que lesionan el epitelio intestinal Activación de células inflamatorias y producción de citocinas proinflamatorias | Ruptura de uniones celulares, aumenta el índice mitótico de enterocitos Atrofia de vellosidades intestinales | Diarrea osmótica de gran volumen aguda o crónica Deshidratación, síndrome de mala absorción, pérdida de peso y retardo en el crecimiento |
| Esquizogonia | Replicación asexual (se forman trofozoítos, esquizontes y merozoítos) | Los linfocitos CD4+ intraepiteliales y al IgA, parecen jugar un rol importante en el control de estas parasitosis | Estas lesiones aumentan la permeabilidad intestinal y la secreción | Complicaciones: invasión de epitelio respiratorio, vías biliares y pancreáticas, síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva |
| Gametogonia | Formación de macro y microgametos | | | |
| Fertilización | Unión de microgametocito con macrogametocito | | | |
| Formación de ooquiste | Fase de resistencia | | | |
| Esporogonia | Formación de esporozoítos infectantes | | | |

de CD4 menor a 50; los casos de criptosporidiosis autolimitante se observan en pacientes con conteos mayores, por lo que la mejoría de los síntomas se aprecia después de la terapia con antirretrovirales de gran actividad o de terapia combinada (HAART, *highly active antiretroviral therapy*)^{2,5}.

En la **tabla 3** se muestran las fases del ciclo biológico de los coccidios intestinales y su relación con la patogénesis, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Durante el ciclo biológico de los coccidios intestinales, se llevan a cabo procesos de adhesión, invasión y replicación que desencadenan el cuadro clínico en los huéspedes. Al entender estos procesos, se comprenderá porque se solicitan técnicas específicas de diagnóstico para las coccidiosis intestinales, así como la diferencia del tratamiento en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Teresa I Fortoul Van der Goes por la corrección de estilo. A la Coordinación de Ense-

ñanza del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, UNAM, por permitirnos tomar las imágenes de los ooquistes de *Cryptosporidium* de su acervo de preparaciones fijas. Al Dr. Manuel Gutiérrez Quiroz, del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, por una de las imágenes de ooquistes de *Cryptosporidium*. ●

REFERENCIAS

1. Becerril MC. Parasitología Médica. 4a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014.
2. Página electrónica del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Recursos en Parasitología. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/cryptosporidiosis.html>. Fecha de consulta 30/08/2017
3. Garzón L, Motta A, Chicue JF, López D, Mendoza CA. Parasitosis intestinal y factores de riesgo en niños de los asentamientos subnormales, Florencia-Caquetá, Colombia. Rev Fac Nac Salud Públ. 2015;33(2):171-80.
4. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers MR, Tylera MK. *Cryptosporidium* Pathogenicity and Virulence. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):115-34.
5. Abd-Ella OH. Diagnosis and treatment of cryptosporidiosis: an update review. J Egypt Soc Parasitol. 2014;44(2):455-66.