

TRYPANOSOMA (HERPETOSOMA) RANGELI: CERTEZAS Y DUDAS DE UNA INFECCIÓN SILENCIOSA.

TRYPANOSOMA (HERPETOSOMA) RANGELI: CERTAINTIES AND DOUBTS OF A SILENT INFECTION

José Antonio de Diego

Unidad de Parasitología y Medicina Tropical, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España. Avenida Arzobispo Morcillo, s/n, 28029 Madrid. e-mail: antonio.diego@uam.es

RESUMEN

Esta revisión se propone reflejar aquellos aspectos más relevantes acerca de la etiología, morfología, taxonomía, inmunología, clínica, diagnóstico, vectores y epidemiología de *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* y de su infección, silenciosa en muchos casos y con lagunas acerca del conocimiento del desarrollo dentro de sus hospedadores vertebrados. Aquellos aspectos más importantes, en cada una de las diferentes secciones, serán revisados minuciosamente contando con el cúmulo de conocimientos alcanzados sobre este tripanosomatido el cual, después de 86 años transcurridos desde su descubrimiento, aún presenta dudas en muchos aspectos de su biología.

ABSTRACT

This review proposes to reflect those relevant aspects of the aethiology, morphology, taxonomy, immunology, clinic, diagnosis, vectors and epidemiology of *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* which, 86 years after its discovery, still presents doubts in many aspects of its biology.

Palabras clave: *Trypanosoma rangeli*, epidemiología, vectores, clínica, diagnóstico inmunología.

Keywords: *Trypanosoma rangeli*, epidemiology, vectors, clinic, diagnostic, immunology.

INTRODUCCIÓN

Trypanosoma rangeli, descrito en el año 1920 por Tejera en Venezuela, es un parásito de animales salvajes, domésticos y del hombre y está transmitido por insectos triatomíneos del Nuevo Mundo, muchos de ellos vectores importantes de la tripanosomiasis americana. A diferencia de *Trypanosoma cruzi*, este protozoo es apatógeno en el hombre no así en el vector.

El ciclo biológico difiere en algunos aspectos de importancia en relación a *T. cruzi*, siendo el más relevante la vía de inoculación en el hospedador

mamífero que es eminentemente a través de la saliva del triatómino y no a través de las heces como ocurre en *T. cruzi*, aunque esta última posibilidad también ha sido demostrada. (D'Alessandro 1976; Zúñiga y col., 1997a).

Otro dato de interés es la presencia en hemolinfa de las formas epimastigotes y tripomastigotes, no así en *T. cruzi*.

Taxonomicamente, *T. rangeli* fue incluido por Hoare en 1972 en el subgénero *Herpetosoma* y sección Stercoraria, posiblemente desde el punto de vista filogenético es un protozoo entre estercoraria y salivaria (D'Alessandro, 1976).

Ciclo biológico

La forma tripomastigote sanguínea de *T. rangeli* en los hospedadores vertebrados tiene morfología compatible con *T. lewisi* así como con otros miembros del subgénero *Herpetosoma*, siendo esta forma en frotis sanguíneos inconfundible con su pariente *T. cruzi*. Su tamaño oscila entre 26 a 34 μm de longitud incluyendo el flagelo libre, su membrana ondulante está más desarrollada que en *T. cruzi* y su núcleo se sitúa en la parte media anterior de su cuerpo; su cinetoplasto es pequeño, redondo y subterminal, dato que lo diferencia sustancialmente de *T. cruzi* (Figs. 1 y 2) (D'Alessandro, 1976). El resto de los índices morfométricos se expresan en la Tabla I (Cuba, 1998).

La evolución de dichas formas dentro del hospedador vertebrado es una de las grandes lagunas y donde diferentes investigadores que han trabajado sobre este punto obtienen resultados discordantes.

Numerosas infecciones naturales y experimentales apoyan las diferentes posturas respecto a su posible división dentro de células especializadas así como la ausencia de ésta en el hospedador mamífero. Hay acuerdo en que el parásito no causa ningún daño al hospedador vertebrado no así al insecto vector, ésta es una de las características más importantes de su ciclo evolutivo (Hoare, 1972; Guhl, 2003). Este tripanosoma a diferencia de otros miembros del mismo subgénero carece de espe-

cificidad respecto a sus hospedadores. El período prepatente en infecciones humanas experimentales ha oscilado entre 22 y 108 días, aunque el número fue tan pequeño que este dato no es demostrativo (D'Alessandro, 1976). Este rango tan amplio en días se debe seguramente a las bajas parasitemias observadas en la mayoría de las infecciones y al efecto de la dilución del inóculo, este dato también ha sido corroborado en infecciones experimentales en animales de laboratorio, igual que cuando utilizamos chinches infectados a las que dejamos alimentarse sobre ratones de laboratorio (D'Alessandro, 1961; Zúñiga y col., 1997 a; Guhl, 2003), el número de tripomastigotes en la sangre del hospedador se incrementa con el tiempo, aunque este dato depende del origen del inóculo, cepa, dosis inoculada y edad del animal de experimentación (Añez, 1981).

La duración de la parasitemia en el hombre puede ser tan alta como de 18 meses, en ratas y ratones de laboratorio esta parasitemia generalmente no excede de 2 a 3 semanas (D'Alessandro, 1961; Zúñiga y col., 1997a) con niveles en general muy bajos de parasitemia. Este dato ha hecho que la mayoría de los trabajos en los últimos 10 años no se centren sobre modelos experimentales de infección y abarquen otros aspectos a nivel de bioquímica, inmunología y biología molecular, siendo muy diferentes los resultados obtenidos con diferentes cepas de *T. rangeli* así como el origen del inóculo (Urdaneta-Morales y Tejero, 1986; Tejero y col., 1988).

Tabla 1. *Trypanosoma cruzi* vs *Trypanosoma rangeli* : Características morfológicas de los tripomastigotes sanguíneos.

Parámetros morfológicos	<i>Trypanosoma rangeli</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Longitud total	25 μm – 37 μm	20 μm – 25 μm
Diámetro del Cinetoplasto	0.7 μm	1.4 μm
Posición cinetoplasto	Subterminal	Terminal
Índice nuclear	2 μm	3 μm
Longitud del flagelo libre	8 – 10 μm	6 – 8 μm



Figura 1. Tripomastigote sanguíneo de *Trypanosoma rangeli* en frotis de sangre periférica teñido con Giemsa. X1000.



Figura 2. Tripomastigote sanguíneo de *Trypanosoma cruzi* en frotis de sangre periférica teñido con Giemsa. X1000.

Tripomastigotes sanguíneos en aparente división han sido observados en roedores y en el hombre, aunque este aspecto no está lo suficientemente comprobado, ya que algunos autores opinan que estas posibles formas en división pueden proceder de inoculaciones recientes por insectos vectores que las inocularon con su picadura (D'Alessandro, 1976), estas observaciones son reforzadas por hallazgos de que formas metatripanosomas han sido vistas en división en saliva y glándulas salivales de insectos triatomíneos (D'Alessandro, 1972; Cuba, 1974a; Añez, 1981). La división sanguínea por tanto no está demostrada, lo que si hay datos de que formas sanguíneas o de cultivos LIT o NNN inoculadas en cultivos celulares tienen capacidad de transformación y en el segundo caso transformarse en formas sanguíneas, este dato apoyaría la hipótesis de la división intracelular del parásito (Molyneux, 1973; Zúñiga y col., 1997c).

Dentro del insecto vector tenemos más datos y mejor conocimiento de su evolución a lo largo de su ciclo biológico, siendo el dato más relevante la invasión del hemocele y su multiplicación dentro de él, así como su división en glándulas salivales, con la formación de tripomastigotes metacíclicos.

También han sido observadas formas infectivas en heces de insectos, aunque este dato no pone de acuerdo a todos los investigadores. En infecciones experimentales con cepas de *T. rangeli* de origen colombiano nuestro grupo observó formas infectivas para el ratón procedentes de heces de *R. prolixus* así como de glándulas salivales a las dos semanas de haber sido inoculados los animales y con parasitemias patentes, los insectos vectores fueron positivos a *T. rangeli* tras su alimentación sobre roedores infectados a partir de la primera semana (Zúñiga y col., 1997a).

La infección se desarrolla en cualquier estado ninfal así como en adultos de ambos sexos, siendo en la actualidad numerosas especies de Triatomíneos las que se comportan como vectores en la naturaleza. La transformación a metatripanosomas en glándulas salivales es fundamental para completar el ciclo evolutivo.

Otra diferencia importante con respecto a *T. cruzi* a nivel de su desarrollo en el insecto vector,

es el gran tamaño que presentan las formas epimastigotes de *T. rangeli*, que duplican y triplican su longitud con respecto al primero, este dato ha sido observado con frecuencia en cultivos difásicos y líquidos con cepas de *T. rangeli* (Zúñiga y col., 1997a).

No se ha observado colonización a nivel de la pared del recto del insecto a pesar de la presencia de formas infectivas en las heces del mismo (D'Alessandro, 1961; Zeledón y Blanco, 1965).

Parte de su ciclo presenta similitudes con los tripanosomas africanos del subgénero *Trypanozoon*, habiendo en la actualidad acuerdo de su mayor parentesco con este grupo que con su pariente americano (Otieno y col., 1976; Minter, 1989).

Al igual, formas redondeadas tipo esferomastigotes han sido observadas en el intestino medio y posterior del insecto vector por algunos autores, aunque mayoritariamente son más abundantes las formas epimastigotes y macrocíclicas a estos niveles (D'Alessandro, 1976; Vallejo y col., 1988; Zúñiga y col., 1997a). Los flagelados encontrados en la hemolinfa son similares a los encontrados en el intestino, siendo mayoritariamente epimastigotes y tripomastigotes, al principio de la infección la escasez de formas en hemolinfa es patente, pero transcurrido un tiempo estas formas se vuelven más numerosas, sufriendo fisión binaria longitudinal. Metatripanosomas, algunos de ellos en división han sido también observados en la hemolinfa, encontrándose hemoflageados dentro de los hemocitos, pudiendo producirse en algunas instancias fago-citosis de flagelados por parte de estas células (D'Alessandro, 1976).

Detalles acerca de la evolución de los flagelados dentro del insecto vector han sido publicados por diferentes autores (Cuba, 1974a,b; 1975a,b; Añez, 1981, 1983a,b).

La penetración en el hemocele por parte de *T. rangeli* ha sido observada mediante estudios de microscopía electrónica, revelando que la penetración toma lugar a partir de las células epiteliales del intestino medio (Watkins, 1971).

La invasión de la hemolinfa en triatomíneos ocurre en los primeros 50 días tras una comida de

sangre infectiva, la invasión ocurre entre los 15 y 183 días (Groot y col., 1951; Groot, 1954; Grewal, 1957; D'Alessandro, 1972; Cuba, 1975a), esta invasión ha sido observada tan pronto como a las 24 horas tras una comida infectiva en algunos triatomíneos (Añez, 1979), tras la invasión hemolinfática, alrededor de una semana aparecen formas epimastigotes en glándulas salivales, algunas de ellas con claro proceso de división longitudinal. Igualmente han sido observadas formas tripomastigotes a este nivel., formas tripomastigotes cortas alternan con las anteriores (D'Alessandro, 1976; Añez, 1981).

En un principio los parásitos se acumulan alrededor de la capa externa de las glándulas salivales para penetrar posteriormente en su interior. El plasmalema es invaginado formándose una vacuola parasitófora y el flagelado queda incorporado en la luz de la glándula salival (Ellis y col., 1980, 1982). Igualmente en glándulas salivales han sido observadas formas amastigotes, epimastigotes y metacíclicas (D'Alessandro, 1976; Añez, 1980, 1981). El parásito se divide en el lumen de la glándula donde se transforma en metatripanosoma, el metatripanosoma producido permanece libre en la saliva (Hecker y col., 1990).

Los Triatomíneos pueden infectarse por ingestión de formas tripomastigotes de hospedadores vertebrados, incluyendo metatripanosomas inoculados por otros insectos, así como por canibalismo, aunque esta última posibilidad no representa una vía importante en la naturaleza (D'Alessandro, 1976; Añez, 1982a).

Mecanismo de infección

El mecanismo de infección para el hospedador vertebrado es habitualmente vía la inoculación de formas metacíclicas por parte del insecto vector, aunque como hemos discutido anteriormente no se puede descartar la vía contaminativa. La vía inoculativa y no contaminativa es un método más eficiente de inocular los metatripanosomas.

El mantenimiento de cepas de *T. rangeli* experimentalmente sobre Triatomíneos no ha dado buenos resultados, obteniéndose bajos niveles de parasitación de glándulas salivales, habría que forzar los mecanismos de infección sobre el insecto vector

para conseguir mayores niveles de parasitación dentro de él, como la inoculación hemocélica de los Triatomíneos, siendo las tasas de infección de glándulas salivales más elevadas cuando se recurre a esta ruta experimental (D'Alessandro y col., 1986). La vía contaminativa representa una fuente de infección natural, aunque su significado epidemiológico aún no está bien estudiado, esta última ruta sería una de las grandes dudas a despejar en años venideros. Los parásitos permanecen infectivos en ratones por espacio de 4 días o más en el intestino medio pero no en el recto del insecto vector, esto explicaría la no transmisión natural por esta vía (D'Alessandro, 1976). Pero hasta el momento hasta que esta cuestión no quede claramente dilucidada, *T. rangeli* permanecería dentro del grupo mixto entre las secciones Stercoria y Salivaria.

Taxonomía

Las diferencias que permanecen aún entre las formas encontradas en glándulas salivales de triatomíneos y en sus heces (formas tripomastigotes largas y cortas), hizo desde el principio que Hoare los incluyera en una sección mixta (Hoare, 1972), jugando este tripanosoma un papel mixto en cuanto a sus posibilidades de transmisión a través del vector, incluyéndose a éste en el subgénero *Herpetosoma*. D'Alessandro aún de acuerdo con esta teoría no pudo demostrar su transmisión fecal con las cepas que utilizó en sus estudios (D'Alessandro, 1976), nuestro grupo trabajando con una cepa de origen colombiano, la C23, pudo visualizar formas infectivas para el ratón en heces de *R. prolixus* a partir de los 14 días de infección de los insectos, siendo de 7 días en el caso de la observación de formas infectivas en glándulas salivales (Zúñiga y col., 1997a). Esta vía fecal de transmisión ha sido explicada por D'Alessandro con una posible contaminación en la manipulación de los insectos en el laboratorio y por la no existencia de paso de intestino a glándulas salivales de las formas del protozoo; D'Alessandro clasificó en un principio dos grupos (I y II) atendiendo a su presencia sólo en intestino o en intestino y hemolinfa, incluyéndose a *T. cruzi* como un protozoo eminentemente de infección contaminativa y a *T. rangeli* como un protozoo con vía de infección inoculativa, debiéndose verificar adecuadamente las infecciones en roedores de laboratorio cuando son inoculados

con heces de triatomíneos infectadas con *T. rangeli* (D'Alessandro, 1986; Miles y col., 1983b). Hasta el momento somos de la opinión, como lo han reflejado diferentes autores, que *T. rangeli* debe seguir perteneciendo al subgénero *Herpetosoma* dentro de la sección Stercoraria.

Un dato de interés a considerar es que los tripanosomas pertenecientes a este subgénero deberán ser estudiados inmediatamente a su aislamiento evitando de esta manera cambios en sus características biológicas así como pérdida de infectividad en roedores de laboratorio por pases sucesivos en medios de cultivo.

Biología de *T. rangeli* en hospedadores mamíferos e insectos vectores

Cinco de las características que han sido aceptadas tradicionalmente por casi todos los investigadores con respecto a la infección de hospedadores mamíferos han sido:

- 1.- Ausencia de patogenicidad;
- 2.- Ausencia de división sanguínea;
- 3.- Ausencia de división intracelular;
- 4.- Limitada duración de la parasitemia (de 14 días a 3 años);
- 5.- Ausencia de especificidad.

Con la única excepción del punto tres, el resto de los puntos han sido demostrados en la totalidad de las investigaciones realizadas sobre diferentes cepas del parásito. En cuanto a la ausencia de división intracelular, nuestro grupo en el año 1997 demostró que cuando se inoculaban tanto cultivos celulares (células VERO y J 774) así como ratones de laboratorio, la división celular era visible con presencia no sólo de transformación celular del parásito dentro de la célula de cultivo tras la inoculación sino con la formación de pseudoquistes en diferentes tejidos del ratón (Urdaneta-Morales y Tejero, 1985; Urdaneta-Morales y Tejero, 1986; Urdaneta-Morales y Tejero 1992; Osorio y col., 1995; Zúñiga y col., 1997a,b,c; Cuba, 1998).

Estas fallas en el conocimiento de los procesos de división de *T. rangeli* en el hospedador mamífero y células de cultivo podrían ser subsanadas en la

actualidad por nuevas tecnologías de biología molecular así como con sondas de ADN recombinante asociadas a técnicas de hibridación *in situ*, técnicas inmunohistoquímicas y PCR (Murthy y col., 1992; Campbell y col., 1993).

Otra de las características es que las formas metacíclicas de *T. rangeli* no se dividen, siendo una de las diferencias importantes con *T. cruzi*.

Está establecido que la parasitemia de *T. rangeli* es muy baja en el hospedador mamífero así como la duración de la patencia sanguínea (D'Alessandro y Saravia, 1992; Urdaneta-Morales y Tejero, 1992; Zúñiga y col., 1997a; Horna y col., 1997; Tanoura y col., 1999), estos datos son prácticamente desconocidos en el hospedador humano.

Igualmente la infección de ratones con diferentes inóculos procedentes de células VERO o J 774 así como procedentes de sangre de ratones infectados aumentó la parasitemia y letalidad cuando el inóculo procedía de células (Zúñiga y col., 1997a,c).

En experimentos realizados por nuestro equipo, se produjo protección a nivel de mortalidad así como histopatológico en ratones cuando se inocularon con la cepa Y de *T. cruzi* previamente inoculados dos semanas antes con la cepa C23 de *T. rangeli*, encontrándose disminución en la parasitemia y reducción importante de las lesiones histopatológicas en diferentes tejidos observados (Zúñiga y col., 1997b).

En el hospedador invertebrado hay más estudios y mayor concordancia entre autores, habiendo menos lagunas desde un punto de vista general a diferencia con lo que ocurre cuando se revisan datos de infección en el hospedador mamífero.

En el insecto vector, casi siempre triatomíneo perteneciente al género *Rhodnius* es donde se han hecho las mayoría de los estudios de caracterización de cepas y aislamiento en la naturaleza, aunque distintas especies del género *Triatoma* han sido hasta la actualidad incriminadas como vectoras también de este protozoo, constituyendo un importante campo de investigación.

Una de sus características más importantes que lo diferencia de *T. cruzi* es la capacidad que tiene

de invadir el hemoceloma introduciéndose en hemocitos, multiplicándose libremente en hemolinfa y finalmente en glándulas salivales (D'Alessandro, 1963; Ellis, 1980; Vallejo, 1988; Hecker, 1990; Zúñiga y col., 1997a; Cuba, 1998), estas características tan especiales de *T. rangeli* lo hacen modelo idóneo en el campo de la biología y fisiología celular.

T. rangeli es patógeno para su insecto vector aunque en la mayoría de los casos los tripanosomatidos heteroxenos no son patógenos para sus insectos vectores, habiéndose observado la lisis de células musculares del intestino medio del insecto cuando las tripomastigotes invadían el hemocele en *R. prolixus*, aunque también se han visto alteraciones en las especies *Panstrongylus herreri* y *Dipetalogaster maximus* y seguramente en otros géneros de triatomíneos, observándose interferencias en la ecdisis con deformaciones de los insectos, alteraciones en el comportamiento alimenticio, problemas en la digestión de la sangre ingerida y letalidad (Cuba, 1998). Sabemos muy poco de si estas alteraciones observadas en condiciones experimentales representan también alteraciones en los insectos dentro de sus ecótopos naturales. dato de gran interés por conocer, ya que representarían hallazgos de suma importancia para explicar cambios ocurridos en poblaciones autóctonas en su medio natural.

Cambios en comportamientos alimenticios, dificultades en ingerir el alimento o alteraciones en la membrana peritrofica serían importantes que se investigaran en sus medios naturales en aquellas zonas donde *T. rangeli* está presente.

Estudios experimentales en *R. prolixus* han puesto de manifiesto que cuando el insecto tiene infección de glándulas salivales por parte del protozoo es incapaz o encuentra dificultades en localizar los vasos sanguíneos de su hospedador mamífero en el acto de la alimentación e inoculación del parásito (García y col., 1994) alterándose la capacidad antihemostática de la saliva cuando las glándulas salivales están infectadas.

La hemolinfa también se ve alterada por parte del parásito, adquiriendo un aspecto lechoso y reduciéndose el número de hemocitos en ella en aquellos insectos tanto en la naturaleza, como en aquellos infectados experimentalmente (inoculación intracelómica), con altas tasas de parasitación. Al-

gunos autores han encontrado disminución de aminoácidos en la hemolinfa de triatomíneos infectados, esto estaría en relación con la virulencia de la cepa, pero también se observó lo contrario, un aumento en la concentración de alanina, glicina e isoleucina se presentaba en insectos infectados con cepas de alta virulencia del parásito (Schaub, 1992).

Pero en realidad todos los órganos del insecto se ven afectados por la parasitación con *T. rangeli* así, intestino, tubos de Malpighi, cutícula, tráqueas, glándulas salivales, cuerpos grasos y sistema nervioso se han visto alterados por la infección.

El color de las glándulas salivales infectadas varía con respecto a la de los animales no infectados, de blanquecinas a un rojo intenso, estando tanto externamente como internamente infectadas por flagelados en diferentes fases de transformación, los parásitos dentro de las glándulas están inmersos en una vacuola que le permite el paso, a través del plasmalema de la célula glandular, alcanzar la luz. (Ellis y col., 1980).

La inmunidad humoral y celular del insecto para defenderse del parásito no está bien estudiada, se han visto paquetes de hemocitos rodeando a los flagelados, explicándose como un posible mecanismo de defensa del insecto vector (Lackie y col., 1988). De igual manera procesos de aglutinación via aglutininas como la lectina podrían intervenir en la interacción con la membrana del parásito a nivel de sus carbohidratos, siendo un factor de éxito o fracaso en el establecimiento del protozoo dentro del intestino del insecto. (Ratcliffe y col., 1996).

Sería interesante considerar que la evolución del parásito-vector ha hecho que determinadas especies de triatomíneos sean más susceptibles a la infección por parte del parásito y que otros aunque sean infectados con determinadas cepas del protozoo no tienen la capacidad de invadir glándulas salivales como ocurre con *D. maximus* infectado con cepas de *T. rangeli* de origen peruano, colombiano, brasileño y panameña. (Cuba, 1998).

El parásito

Hasta épocas recientes la manera de considerar la infección como perteneciente a *T. rangeli* o como organismo tipo *rangeli* o semejante a *T.*

rangeli fue definido por D'Alessandro siguiendo los siguientes criterios:

1.- Debe evolucionar en la hemolinfa del triatomineo;

2.- Tener capacidad de invadir las glándulas salivales del insecto;

3.- Ser transmitido por la picadura a vertebrados susceptibles. Estos tres parámetros son considerados indispensables en la identificación y caracterización del parásito (D'Alessandro, 1976). En el momento presente otros parámetros desde el punto de vista bioquímico, molecular y serológico han sido considerados, así patrones isoenzimáticos distintos, lisis del complemento y ADN mitocondrial son utilizados para la diferenciación entre *T. cruzi* y *T. rangeli*. De igual manera el uso de lectinas con su ya conocido poder aglutinador fue puesto de manifiesto por Schottelius (Schottelius y Uhlenbruck, 1983; Schottelius, 1984; Schottelius y Muller, 1984; Schottelius, 1986) como papel diferenciador entre ambos tripanosomas, igualmente la actividad de la enzima sialidasa con expresión exclusiva en *T. rangeli* constituye un marcador específico del parásito (Medina y col., 1994).

En relación con el hospedador vertebrado continuamos con dudas acerca de los posibles procesos de división intracelular del parásito, encontrándose puntos de vista opuestos según diferentes autores, aquí es donde las lagunas son más numerosas, como ya apunté en otros apartados, debido a la dificultad de mantenimiento de cepas en modelos susceptibles y su seguimiento en modelos experimentales.

En relación al insecto vector, formas epimastigotes de diferentes tamaños, siendo las largas con medidas tres veces superiores a las encontradas en *T. cruzi* las que nos aportan un punto de referencia en la diferenciación de ambos parásitos en cultivos líquidos (Zúñiga y col., 1997a), igualmente formas esferomastigotes y tripomastigotes han sido encontradas en la hemolinfa donde se han podido observar así mismo formas epimastigotes de diferentes tamaños, tripomastigotes y tripomastigotes metacíclicos; formas libres así como dentro de los hemocitos han sido observadas por diferentes autores dentro de sus vectores naturales (Cuba y col., 1972; Cuba, 1975; Añez, 1983), siendo la prueba definitiva en la identificación del género de tripanosoma su capacidad de infectar vía glándulas salivales.

Diagnóstico de laboratorio

La presencia por las pruebas convencionales en la identificación de formas tanto sanguíneas como las encontradas en el insecto vector necesitan de elevada preparación microscópica y son poco sensibles, así pruebas serológicas que presentan reacciones cruzadas con sueros de pacientes infectados con *T. cruzi* representa un reto importante en la confirmación diagnóstica del parásito, máxime cuando en muchas áreas endémicas de *T. rangeli*, el solapamiento con *T. cruzi* es la norma. Es por lo que se debe aconsejar que tras el aislamiento de formas en contenido intestinal de insectos vectores se proceda al estudio mediante observación de la hemolifa obtenida del fémur de insectos infectados así como de la presencia de formas en glándulas salivales, punto que pondrá en evidencia la presencia de *T. rangeli* en los triatomineos capturados.

Son numerosas las pruebas utilizadas desde el punto serológico en la determinación de la infección (ELISA, ELISA recombinante, IFI, *Western Blot*) son utilizadas en el momento actual como pruebas de rutina, igualmente nuevos diseños diagnósticos con técnicas de inmunocaptura utilizadas en la infección con *T. cruzi* podrían implementarse con este este protozoo. Nuestro grupo ha puesto en marcha una nueva técnica diagnóstica para el estudio serológico de *T. cruzi* en comunidades rurales del estado de Querétaro en México, mediante el estudio de una enzima específica de *T. cruzi* y otros tripanosomátidos, la Superóxido Dismutasa Férrica (SOD Fe), que se presenta en el suero de animales infectados y que al ser específica de esta familia de protozoos y no dar reacciones cruzadas con ningún otro parásito animal o vegetal podrá a investigarse en sueros de personas infectadas con *T. rangeli* aumentando así la sensibilidad y especificidad. (Villagrán y col., 2005). Por otra parte estudios realizados por nosotros ponen en evidencia la protección cruzada entre ambos tripanosomátidos, no sólo a nivel humoral sino histológico

(Zúñiga y col., 1997b), aunque algunos autores no han encontrado esta característica (Cuba, 1998), sería interesante indagar al respecto en aquellas zonas con ambos tripanosomas para encontrar explicaciones a la heterogeneidad de los resultados patológicos en dichas áreas. Saldaña y colaborado-

res señalan un antígeno de 43 kda que reacciona con sueros homólogos específicos hiperinmunes mediante inmunoblot. (Saldaña y col., 1995). La falta de avance en este terreno serológico seguramente se debe entre otras causas, a la escasez de bancos de sueros humanos procedentes de infecciones únicas con *T. rangeli* y sobre todo con historias clínicas bien contrastadas y documentadas.

Hoy en día es imprescindible se considere esta infección mixta a la hora de establecer una verdadera prevalencia serológica para *T. cruzi* en aquellas áreas donde *T. rangeli* es prevalente, seguramente se cambiarían los patrones de prevalencia serológica a *T. cruzi* si se considerara dicha cuestión.

Recientemente al norte de la amazonia brasileña se han descrito los primeros casos humanos por *T. rangeli* en áreas altamente endémicas de *T. cruzi*, tendríamos que pensar la posibilidad al menos, de si estos altos datos serológicos se corresponden todos con la infección a *T. cruzi*, estudiándose el comportamiento clínico de los pacientes infectados, sobre todo de aquellos donde la infección mixta está contrastada. Deberíamos considerar la utilización de medios de cultivo líquidos para el diagnóstico previo de la infección para a continuación proceder a su perfecta identificación.

Igualmente la utilización de xenodiagnóstico directo e indirecto con especies de tritomíneos conocidas vectoras de ambos tripanosomatidos facilitaría el buen y correcto reconocimiento de esta especie que tantos problemas diagnósticos presenta por su mala praxis.

Sería interesante proceder de la siguiente manera en el aislamiento y reconocimiento de formas encontradas en el insecto vector:

1.- Estudio de dos gotas de hemolinfa en fresco y teñidas con Giemsa obtenidas de un segmento del fémur del insecto capturado, en ellas observaríamos los hemocitos parasitados en proporciones variables (entre 25% y 55%).

2.- Estudio del contenido de ampolla rectal obtenido mediante presión con pinzas entomológicas y observación en fresco y tras tinción, en este pun-

to debemos aclarar que como han apuntado diferentes autores sería conveniente diluir la heces en PBS y tras una centrifugación teñir el sedimento para la observación de formas del parásito.

Tratamiento

El tratamiento exclusivo para *T. rangeli* sería innecesario en un protozoo que como hemos discutido no es patógeno, pero como en la mayoría de las zonas donde la endemia a *T. cruzi* es conocida y debido a la falta de recursos en el sector salud en la mayoría de áreas endémicas a *T. rangeli* para su perfecta identificación, se hace necesario actuar metodológicamente como indica la OMS y OPS con las únicas dos drogas que tenemos en la actualidad de acción preferente frente a la fase aguda de *T. cruzi*, como son, el Nifurtimox y el Benzonidazol, ensayos amplios en estudios seriados para *T. cruzi*, *T. rangeli* y *Leishmania* sp. han sido desarrollados por diferentes autores. (Avila y col., 1981, 1986, 1987; Marinkelle, 1982).

CONCLUSIONES

En la presente revisión se han discutido diferentes aspectos del parásito y las numerosas aportaciones de la mayoría de las investigaciones que hasta el momento se tienen constancia, pero hay hasta el momento existen dudas en muchos aspectos de la biología del parásito, sobre todo en lo que se refiere al hospedador mamífero, incluyéndose el hombre.

Es por lo que se debería indagar tanto en modelos experimentales de infección como en los aspectos epidemiológicos de una infección que llevados ya 86 años desde su descubrimiento sigue planteándonos muchas dudas y pocas certezas en amplios aspectos de su biología, epidemiología, diagnóstico e inmunología de una infección que por solaparse a *T. cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas debería ser investigado con más meticulosidad y aportar más medios para el diagnóstico y la epidemiología en los sectores de salud de las áreas endémicas, que a medida que disponemos de más datos, son muy numerosas.

LITERATURA CITADA

- AÑEZ, N.
 1979. Early invasión of *Trypanosoma rangeli* into the haemolymph of *Rhodnius prolixus*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med Hyg*, 74: 422-423.
 1980. Detection of *Trypanosoma rangeli* by salivation of infected *Rhodnius prolixus* on glass slides. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 74: 561-562.
 1981. Studies on *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. I. Deposition, migration and growth of *T. rangeli* in two mammals. In: *Parasitological Topics* (E.U. Canning, ed.) *Special Publication of the Society of Protozoologists*. (19-25). Allen Press, Kansas.
 1982. Studies on *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. III. Direct transmission of *Trypanosoma rangeli* between triatomine bugs. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 76: 641-647.
 1983a. Studies of *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. V. Developmental pattern in the alimentary canal of *Rhodnius prolixus*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 78: 183-191.
 1983b. Studies of *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. VI. Developmental pattern in the haemolymph of *Rhodnius prolixus*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 78: 413-419.
- ÁVILA, J. L., A. ÁVILA, Y A. CASANOVA
 1981. Differential metabolisms of allopurinol and derivatives in *Trypanosoma rangeli* and *T. cruzi* culture forms. *Molec. Bioch. Parasit.*, 4: 265-272.
- ÁVILA, J. L., M. POLEGRE Y R. ROBINS
 1986. Action of pyrazolopyrimidine derivatives on *Trypanosoma rangeli* culture forms. *Comp. Bioch. Phys.*, 83C: 291-294.
- ÁVILA, J. L., T. ROJAS, A. ÁVILA, M. POLEGRE Y R. ROBINS
 1987. Biological activity of analogs of guanine and guanosine against American *Trypanosoma* and *Leishmania* spp. *Antimicrobiol. Agents Chem.*, 31: 447-451
- CAMPBELL, D.C., I. GONZALEZ, C. JARAMILLO, M. MONTILLA, W. ROJAS, L. LABRADA, W. LOPEZ Y OSORIO Y C. SANTRICH
 1993. Resumen del taller sobre el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para distinguir entre *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli*. *Biomédica*, 13: 94-101.
- CEDILLOS, R. A.
 1983. Vertebrate host and vectors of *Trypanosoma rangeli* in the Amazon basin of Brasil. *Amer. J. Trop. Méd. Hyg.*, 32:1251-1259.
- CUBA, C.
 1974a. Estudo de uma cepa peruana de *Trypanosoma rangeli*. I. Verificação da infecção natural de glândulas salivares em *Rhodnius ecuadoriensis*. *Ver. Inst. Méd. Trop. São Paulo*, 16: 10-18.
 1974b. Estudo de uma cepa peruana de *Trypanosoma rangeli*. II. Observações sobre a infecção experimental de *Rhodnius ecuadoriensis*. *Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo*, 16: 19-27.
 1975a. Estudo de uma cepa peruana de *Trypanosoma rangeli*. III. Observações sobre a infecção experimental de *Panstrongylus herreri* Wygodzinsky, 1949. *Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo*, 17: 211-217.
 1975b. Estudo de uma cepa peruana de *Trypanosoma rangeli*. IV. Observações sobre sua evolução e morfogênese na hemocele e nas glândulas salivares de *Rhodnius ecuadoriensis*. *Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo*, 17: 283-297.
 1998. Revisión de los aspectos biológicos y diagnósticos de *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli*. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.*, 31: 207-220.
- CUBA, C., N. MORALES, E. FERNÁNDEZ Y W. FERNÁNDEZ
 1972. Hallazgo de *Rhodnius ecuadoriensis* Lent & León, 1958 infectado naturalmente por tripanosomas semejantes a *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920 en caseríos de la provincia de Cascas, Contumazá, Perú. *Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo*, 14: 191-202.
- D'ALESSANDRO, A.
 1961. Studies on *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920 (Protozoa: Mastigophora), a parasite of man and other mammals. *Dissertation. Tulane University*, New Orleans, Louisiana.
 1963. The life cycle of *Trypanosoma rangeli* in Triatomid bugs as it occurs in nature. *Bulletin Tulane University Medicine Faculty*, 23:21-30.
 1972. New experimental vectors of Colombian *Trypanosoma rangeli*. *J. Med. Entomol.*, 9: 187-195.
 1976. Biology of *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* Tejera, 1920. In: *Biology of the Kinetoplastida* (W.H.R. Lumsden & D.A. Evans, eds). Vol. 1, (327-403). Academic Press, Londres.
- D'ALESSANDRO, A. Y O. HINCAPIE
 1986. *Rhodnius neivai*: A new experimental vector of *Trypanosoma rangeli*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 35: 512-514.
- D'ALESSANDRO, A. Y N. SARAVIA
 1992. *Trypanosoma rangeli*. En: J. Kreier & Baker (eds). *Parasitic Protozoa*, Vol.2. pp 1-45. Academic Press, New York.
- ELLIS, D. S., D. EVANS Y S. STAMFORD
 1980. The penetration of the salivary glands of *Rhodnius prolixus* by *Trypanosoma rangeli*. *Z. Parasitenkunde*, 62: 63-74.
 1982. Studies by electron microscopy of the giant forms of some African and South American trypanosomes found other than within their mammalian host. *Folia Parasitol.*, 29:5-11.

- GARCIA, E. S., C. MELLO, P. AZAMBUJA Y J. RIBEIRO
1994. *Rhodnius prolixus* : Salivary antihemostatic components decrease with *Trypanosoma rangeli* infection. *Exp. Parasitol.*, 78: 287-393.
- GREWAL, M.S.
1957. Pathogenicity of *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920 in the invertebrate host. *Exp. Parasitol.*, 6: 123-130.
- GROOT, H.
1954. Estudios sobre los tripanosomas humanos (*T. rangeli* y *T. ariarii*). *Anal. Soc. Biol. Bogotá*, 6 : 109-126.
- GROOT, H., S. RENJIFO Y C. URIBE
1951. *Trypanosoma ariarii* n.sp., from man, found in Colombia. *Amer. J. Trop. Med.*, 31:673-691.
- GUHL, F. Y G. VALLEJO
2003. *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* Tejera, 1920. An updated review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 98 : 435-442.
- HECKER, H., M. SCHWARZENBACH Y W. RUDIN
1990. Development and interactions of *Trypanosoma rangeli* in and with the reduviid bug *Rhodnius prolixus*. *Parasit. Res.*, 76:311-318.
- HOARE, C.A.
1972. Herpetosoma from man and other mammals. En: *The trypanosomes of mammals. A zoological monograph.* (288-314). Blackwell Sc. Pub., Oxford.
- HORNA, A. E., A. SALDAÑA, A. ORN Y O. SOUSA.
1997. Experimental *Trypanosoma rangeli* infection in murine model. *Rev. Biol. Trop.*, 45: 125-129.
- LACKIE, A. M.
1988. Immune mechanisms in insects. *Parasit. Today*, 4: 98-105.
- MARINKELLE, C. J.
1982. The effect of Lampit on *Trypanosoma rangeli* in experimental infected mice. *Trop. Parasitol.*, 33: 151-152.
- MEDINA, E., A. FRANCO, A. M. JANSEN, M. SAMPOL, E. NEVES, L. PONTES DE CARVALHO, J. GRIMALDI Y V. NUSSENZWEIG
1994. Transialidase and sialidase activities discriminate between morphologically indistinguishable Trypanosomatids. *European J. Bioch.*, 225: 333-339.
- MILES, M.A., R. ARIAS, S. VALENTE, R. NAIFF, A. SOUZA, M. POVOA, J. LIMA Y D. MINTER
1989. Appendix I. Medical Protozoology. En: *Manson's Tropical Diseases* (P.E.C. Manson-Bahr & D. R. Bell ed). (1279). Baillière Tindall, Londres.
- MOLYNEUX, D.
1973. Division of the human trypanosome, *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 67: 361.
- MURTHY, V., K. DIBBERN Y D. CAMPBELL
1992. PCR amplification of mini exon genes differentiates *Trypanosoma cruzi* from *Trypanosoma rangeli*. *Molec. Cell. Probes.*, 6: 237-243.
- OSORIO, Y., B. TRAVI, G. PALMA Y N. SARAVIA
1995. Infectivity of *Trypanosoma rangeli* in a pro-monocytic mammalian cell line. *J. Parasitol.*, 81: 687-693.
- OTIENO, L. H., N. DARJI Y P. ONYANGO
1976. Development of *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei* in *Glossina morsitans* inoculated into the tsetse haemocoel. *Acta Trop.*, 33: 143-150.
- RATCLIFFE, N. A., Y. NIGAM, C. MELLO, E. GARCIA Y P. AZAMBUJA
1996. *Trypanosoma cruzi* and erythrocyte agglutinins: a comparative study of occurrence and properties in the gut and hemolymph of *Rhodnius prolixus*. *Exp. Parasitol.*, 83: 83-93.
- SALDAÑA, A., O. SOUSA Y A. ORN
1995. Immunoparasitological studies of *Trypanosoma cruzi* low virulence clones from Panamá: Humoral immune responses and antigenic cross reactions with *Trypanosoma rangeli* in experimental infected mice. *Scandinavian J. Immunol.*, 42: 644-650.
- SCHAUB, G. A.
1992. The effects of Trypanosomatids on insects. En: *Advances in Parasitology* (Daves, B.ed). Vol. 31. (255-319). Academic Press, London.
- SCHOTTELIUS, J.
1984. Differentiation between *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* on the basis of their sialic acid content. *Tropenmed. Parasitol.*, 35:160-162.
- SCHOTTELIUS, J. Y G. UHLENBRUCK
1983. Comparative studies of *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma cruzii*-like stocks from different South American countries using lectins. *Z. Parasitenkunde*, 69:727-736.
- SCHOTTELIUS, J. Y V. MÜLLER
1984. Interspecific differentiation of *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma conorhini* and *Trypanosoma rangeli* by lectins in combination with complement lysis. *Acta Trop.*, 41: 29-38.
- SCHOTTELIUS, J., C. MARINKELLE Y M. GÓMEZ-LEIVA
1986. Comparative investigations of Latin American trypanosomes with lectins and complement lysis test. *Tropenmed. Parasitol.*, 37: 54-58.
- TANOURA, K., T. YANAGI, V. GARCIA Y H. KANBARA
1999. *Trypanosoma rangeli* in vitro metacyclogenesis and fate of metacyclic trypomastigotes after infection to mice and fibroblast cultures. *J. Euk. Microbiol.*, 46: 43-48.
- TEJERO, F., N. GALLI Y S. URDANETA-MORALES
1988. *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* Tejera, 1920: Influence of host weight, size of inoculum, and route of infection upon experimental parasitemia. *Rev. Soc. Brasil. Méd. Trop.*, 21: 135-138.
- URDANETA-MORALES, S. Y F. TEJERO
1985. *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* Tejera, 1920: Mouse model for high, sustained parasitemia. *J. Parasitol.*, 71: 409-414.

URDANETA-MORALES, S. Y F. TEJERO

1986. *Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli* Tejera 1920: Intracellular amastigote stages of reproduction in white mice. *Rev. Inst. Méd. Trop. Sao Paulo*, 28: 166-169.

1992. *Trypanosoma rangeli* (Tejera, 1920): Observations upon pleomorphism. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 87: 511-516.

VALLEJO, G. A., C. MARINKELLE, F. GUHL Y N. SÁNCHEZ

1988. Comportamiento de la infección y diferenciación morfológica entre *Trypanosoma cruzi* y *T. rangeli* en el intestino del vector *Rhodnius prolixus*. *Rev. Brasil. Biol.*, 48: 577-587.

VILLAGRÁN, M. E., C. MARIN, I. RODRIGUEZ-GONZALEZ, J. A. DE DIEGO Y M. SANCHEZ-MORENO

2005. Use of an iron superoxide dismutase excreted by *Trypanosoma cruzi* in the diagnosis of Chagas disease: Seroprevalence in rural zones of state of Querétaro. México. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 73: 510-516.

WATKINS, R.

1971. *Trypanosoma rangeli*: effect of excretion in *Rhodnius prolixus*. *J. Invert. Pathol.*, 17: 67-71.

ZELEDON, R. Y E. BLANC

1965. Relaciones huesped-parásito en tripanosomiasis rangeli. I. Infección intestinal y hemolinfática comparativa de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans*. *Rev. Biol. Trop.*, 13: 143-156.

ZÚÑIGA, C., T. PALAU, P. PENIN, C. GAMALLO Y J. A. DE DIEGO

1997a. Characterization of a *Trypanosoma rangeli* strain of Colombian origin. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 92 : 523-530.

1997b. Protective effect of *Trypanosoma rangeli* against infections with a highly virulent strain of *Trypanosoma cruzi*. *Trop. Med. Internat. Health.*, 2: 482-487.

1997c. *Trypanosoma rangeli*: increase in virulence with inocula of different origins in the experimental infection in mice. *Parasitol. Res.*, 83: 797-800.