

REVISIÓN INTEGRAL DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS QUE INCIDEN EN LA RELACIÓN *Boophilus microplus* - BOVINO - *Babesia* spp

Review on epidemiological factors involved in the relationship
among *Boophilus microplus* - Bovine - *Babesia* spp

Roy D. Meléndez

Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA).
Decanato de Ciencias Veterinarias. Apartado postal 665.
Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela
E-mail: rmelende@delfos.ucla.edu.ve.

RESUMEN

Este es un trabajo de revisión el cual presenta un análisis de los principales componentes y sus interrelaciones en el sistema *Boophilus microplus* - Bovino - *Babesia* spp. El objetivo central del mismo consiste en exponerlos y discutirlos de tal manera, que estos componentes y sus relaciones sean captados y analizados globalmente, a fin de lograr un conocimiento integral del tema, lo cual debería ayudar a mejorar la toma de decisiones en relación a las medidas preventivas a aplicar, al emprenderse el control de la babesiosis bovina en una finca o región tropical. Se ha intentado hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre el dinámico tema de la babesiosis bovina, el cual todavía presenta muchos retos y situaciones para solucionar por los investigadores. La babesiosis, como problema de la industria ganadera, requiere que un mayor número de investigadores de los países tropicales, se incorporen a su estudio sistemático ya que está muy extendida, no sólo geográficamente al parasitar bovinos, sino también al afectar a otras especies como equinos, caninos y humanos. Se ha abordado la babesiosis usando los principios de la Teoría de Sistemas, la cual enfoca los problemas desde un punto holístico, global, no fragmentado, sino en conjunto, lo cual es contrario a la tradicional visión racional de la Ciencia.

Palabras clave: Epidemiología, *Babesia*, *Boophilus*, bovinos.

ABSTRACT

This is a review paper which analyzes the major components and their relationships in the system *Boophilus microplus*-Bovine - *Babesia* spp. Besides, its main goal is to show that those components and their relations in a system should be understood and analyzed as a whole, since in this way it is easier to grasp a greater knowledge about a complex disease like babesiosis. After this, a better decision-making process in the control of bovine babesiosis, in a tropical farm or region, should follow. The author has tried to present an up to date bibliographic review on the dynamic field of this disease of cattle, which still raises many challenges and problems without solution. A larger number of researchers is required in the tropical countries devoted to the systematic study of babesiosis, a hemoparasitic disease with a wide geographic distribution, whose genera *Babesia* not only causes disease in cattle, but also in other species like horses, dogs, rodents, and humans. In this paper, bovine babesiosis has been approached using the basic principles of the Theory of Systems, which analyzes a problem as a whole, holistic or globally, not by parts, concept which is opposed to the traditional rational view of Science.

Key words: Epidemiology, *Babesia*, *Boophilus*, bovine.

INTRODUCCIÓN

La babesiosis bovina, "Piroplasmosis", "Fiebre de Texas" o "Fiebre de garrapatas", es una enfermedad causada por protozoos parásitos intraeritrocíticos del género *Babesia*, los cuales son transmitidos exclusivamente por garrapatas de la fami-

lia *Ixodidae*. A finales del siglo XIX el investigador rumano V. Babes diagnosticó por vez primera este microorganismo al observarlo en frotis de sangre de bovinos enfermos [3]; posteriormente se ha identificado un total de 7 especies de babesia parasitando los eritrocitos del ganado en diversas regiones del mundo [17].

Taxonómicamente hablando y hasta 1971, se conocían 71 especies diferentes de babesia, 18 de ellas capaces de causar babesiosis en los animales domésticos [18]. Desde 1976, la babesiosis es considerada por la OMS* como una enfermedad zoonótica en humanos, quienes son afectados principalmente por la *Babesia microti*, una especie propia de roedores silvestres [31, 36].

Babesia bigemina y *Babesia bovis* (Protozoa: Piroplasmidae) son las únicas dos especies de babesias diagnosticadas en bovinos en Centro y Suramérica, con una distribución que se extiende desde México hasta Uruguay y el norte de Argentina, coincidiendo su distribución geográfica con la del vector, la garrapata tropical del ganado o *Boophilus microplus*. En México y sus inmediatos vecinos de Centroamérica el *Boophilus annulatus* se encarga de transmitir *Babesia* spp.[9]. Chile es el único país suramericano libre de *Boophilus*, y por ende de babesiosis bovina. Esta garrapata tropical tampoco se encuentra en regiones desérticas ni en las elevadas cordilleras latinoamericanas [11], aunque estas regiones son poco utilizadas con fines de explotación bovina.

Se puede afirmar que la babesiosis es una enfermedad del ganado que vive en los trópicos, los cuales están geográficamente limitados por 2 líneas ubicadas a 23° 28' latitud norte, y 23° 28' latitud sur del ecuador, líneas estas denominadas Trópico de Cáncer y Trópico de Capricornio, respectivamente. A su vez las zonas subtropicales se extienden hasta el paralelo 32° norte y 32° sur de las líneas tropicales. En general, estas regiones tropicales y subtropicales climáticamente se caracterizan por a) la temperatura media anual no baja de 20°C, y b) la lluvia y la sequía son los factores que determinan la estación del año. Debido a estos dos factores, la vida y reproducción de los seres vivos en estas regiones prosigue incesantemente a través de los años, ofreciendo el clima tropical inmejorables condiciones para la transmisión de enfermedades [1]. Es en este ambiente ecológico donde se halla *Boophilus* interactuando con los bovinos y con las babesias que les transmite, genera así una estrecha dependencia, en equilibrio o desequilibrio, entre los 3 componentes esenciales que integran el sistema, FIG. 1.

ORIGEN DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA BABESIOSIS BOVINA

Históricamente, estos estudios se iniciaron en dos países: Rumanía y los Estados Unidos de Norteamérica (EUA). Como ya es sabido, fue Babes quien diagnosticó por vez primera a

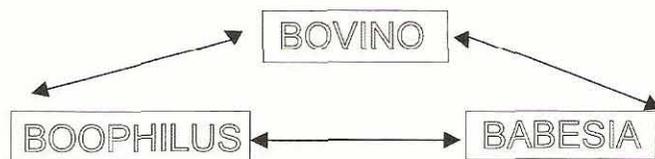


FIGURA 1. COMPONENTES ESENCIALES DEL SISTEMA EN BABESIOSIS BOVINA.

babesias en frotis de bovinos que sufrían una enfermedad "enzootica" en su país [3]; Babes llamó *Hematococcus bovis* al microorganismo observado. Luego, C. Starcovic, quien trabajaba en el equipo de Babes, continúa sus estudios y en 1893 rebautiza al agente observado por Babes como *Babesia bovis* [17].

En el sur de EUA, específicamente en Texas, se estaba presentando una enfermedad de etiología desconocida, llamada "Fiebre de Texas", la cual afectaba seriamente a la creciente industria de la ganadería de carne. Daniel E. Salmon, primer egresado como médico veterinario de la Universidad de Cornell, funda en 1883 el Bureau of Animal Industry (BAI) con la misión de estudiar y controlar ésta y otras enfermedades de los bovinos. Al equipo se adicionó Frederick Killborne y Theobald Smith, veterinarios también egresados de Cornell. Salmon se da cuenta que la "Fiebre de Texas" coincide geográficamente con la distribución de *Boophilus annulatus*, sospechando entonces que este artrópodo es el vector de la misma. Luego de cuidadosos estudios epidemiológicos, en 1893, Smith y Kilborne, identifican por vez primera a la *Babesia bigemina* y la señalan como la etiología de la "Fiebre de Texas" o "piroplasmosis" que diezma al ganado; además publican que un artrópodo, *B. annulatus*, era el responsable de su transmisión [34]. Este último hallazgo es un hito histórico en las ciencias médicas, ya que por primera vez se demuestra que un artrópodo hematófago podía transmitir protozoos patógenos, a animales y causarles enfermedades [34].

A raíz de estos hallazgos el BAI contrata en 1886 a Cooper Curtice, otro joven egresado de Cornell, con el objetivo de estudiar el ciclo biológico del *Boophilus*. Curtice finaliza sus estudios en 1891 y establece estos dos puntos fundamentales: 1) *Boophilus* es una garrapata de un hospedador, el bovino, 2) pasa por las fases de huevo, larva, ninfa y adultos en un lapso de 21 días. Estas afirmaciones inducen a Curtice a proponer que la piroplasmosis podía ser combatida y derrotada atacando la garrapata vectora con sustancias químicas, algo muy novedoso y desconocido para la época. Por esto, a Curtice se le considera el padre del control de vectores [33]. Es cierto que Curtice ensayó su proposición aplicando soluciones arsenicales a garrapatas en bovinos de Carolina del Norte en 1906 con efectividad garrapaticida.

EL IMPACTO ECONÓMICO DE LA BABESIOSIS BOVINA

El binomio *Boophilus* - *Babesia* ejerce un notable impacto limitante sobre la industria ganadera en América Latina; en

* Organización Mundial de la Salud.

particular, frena el mejoramiento genético de los rebaños bovinos que se ha intentado hacer con fines de elevar la producción de leche y carne. Cerca del 50% del territorio continental de Centro y Suramérica está ubicado en las regiones tropicales y subtropicales, es decir, en el mismo nicho ecológico del binomio *Boophilus-Babesia*. Además, todos los países ubicados en dichas regiones tienen las siguientes características: 1) ser países subdesarrollados con economías marginales en déficit y con altas tasas de pobreza crítica; 2) poseer altos índices de natalidad y grandes concentraciones humanas en algunas megametrópolis como ciudad de México, Sao Paulo y Río de Janeiro [2]. En consecuencia, los países tropicales tienen el reto de producir gran cantidad de alimentos para satisfacer la creciente demanda de sus poblaciones, objetivo que no cumplen debido a graves factores socioeconómicos y políticas descertadas en la agricultura. Entre estos factores el binomio *Boophilus-Babesia* exhibe un rol notable como causa limitante hacia la ruta de la producción de alimentos de origen animal.

En babesiosis, generalmente, es costumbre expresar las pérdidas económicas como "altas", "tremendas" o "graves", debido a que hay pocos estudios controlados que midan con cierta precisión numérica las pérdidas que esta enfermedad ocasiona a los rebaños, sean explotaciones de leche, carne o doble propósito [22]. Para ilustrar dicho aspecto, se incluyen datos de sólo dos estudios económicos sobre babesiosis. Así, México en 1975, señala que su industria ganadera sufría pérdidas por 3.587 millones de pesos/año, debido a las garrapatas y las enfermedades que transmiten [4]. En Australia, se publicó un estudio económico similar aunque sólo para dos estados, Queensland y Nuevo Gales del Sur, indicando que las pérdidas anuales ocasionadas por las garrapatas, por las enfermedades que transmiten y por su control, ascendían a 7,5 millones de US\$ [22].

Estos 2 ejemplos informan sobre las pérdidas y demuestran lo limitante que son el binomio *Boophilus-Babesia* para las explotaciones bovinas ubicadas en el trópico o en regiones subtropicales.

El sistema *Boophilus microplus*-bovino-*Babesia* spp (LAS 3B)

La transmisión del protozoo *Babesia* spp. entre bovinos susceptibles en una región, es un proceso complejo, secuencial y dinámico, el cual requiere de tres componentes básicos en el sistema: el bovino, el vector *Boophilus* y las *Babesias* (sistema de las "3B"), componentes que interactúan entre sí, determinando la efectiva permanencia de la babesiosis en una región. Sólo con una visión holística o integral del sistema de las "3B", que se examine como un todo, se puede captar o entender los estados de equilibrio o desequilibrio que ocurren en la transmisión de la babesiosis en rebaños bovinos de una región o país y sus consecuencias.

El sistema de las "3B" está conformado por los elementos siguientes: los tres componentes básicos arriba indicados,

las interacciones que existen entre ellos, la entrada al sistema, la salida y los elementos que limitan al sistema, FIG. 2.

La babesia es el componente más débil del sistema antes señalado, porque para su supervivencia depende de los otros dos elementos, luego sigue el *Boophilus* en dependencia, porque lo hace de los bovinos y estos rumiantes funcionan como el soporte de los otros dos componentes. Al sistema, entran factores como la alimentación, vacunas, bovinos, garrapaticidas, drogas babesicidas y animales reservorios del parásito, y salen factores como la producción de leche y/o carne, bovinos, *Boophilus*, y resistencia al control. Se debe destacar que hay múltiples factores que limitan la dinámica de transmisión del hemoparásito en el sistema "3B", tales como las condiciones climáticas de la zona, su ubicación geográfica, la legislación vigente sobre el uso de acaricidas y la movilización de bovinos u otros animales domésticos, la disponibilidad de recursos económicos para controlar el parásito y su vector, la respuesta inmunológica del bovino, los sistemas internos de defensa del artrópodo, la edad y raza de los bovinos, el uso irracional de los garrapaticidas en la región, el posible uso de agentes inmunizantes o "vacunales" antibabesia o contra el vector, etc. [10].

Cualquier alteración de estos elementos del sistema o de sus componentes básicos sin un orden o plan determinado, va a incidir notablemente en la transmisión y dinámica de la babesiosis bovina en una región.

El vector hematófago: *Boophilus microplus*, como fue demostrado originalmente por Curtice, realiza todo su ciclo biológico adherido a la piel de los bovinos, desde larva hasta adultos; de hecho, esta preferencia y especificidad por los bovinos originó la etimología de su nombre: *Boophilus*. A veces esta garrapata se ha encontrado en venados y también sobre equinos y excepcionalmente sobre ovejas y cabras [37].

Un artrópodo hematófago como *Boophilus microplus* es un organismo bien equipado, morfológica y fisiológicamente, para procurarse su diaria comida de sangre que le garantice al menos estas dos funciones vitales: crecimiento y reproducción. En hembras ingurgitadas de *B. microplus* (peso medio: 250 mg.) el 55-60% de su peso corporal son huevos formados en su sistema reproductor y el 45-40% restante corresponde a sangre y sus órganos [26].

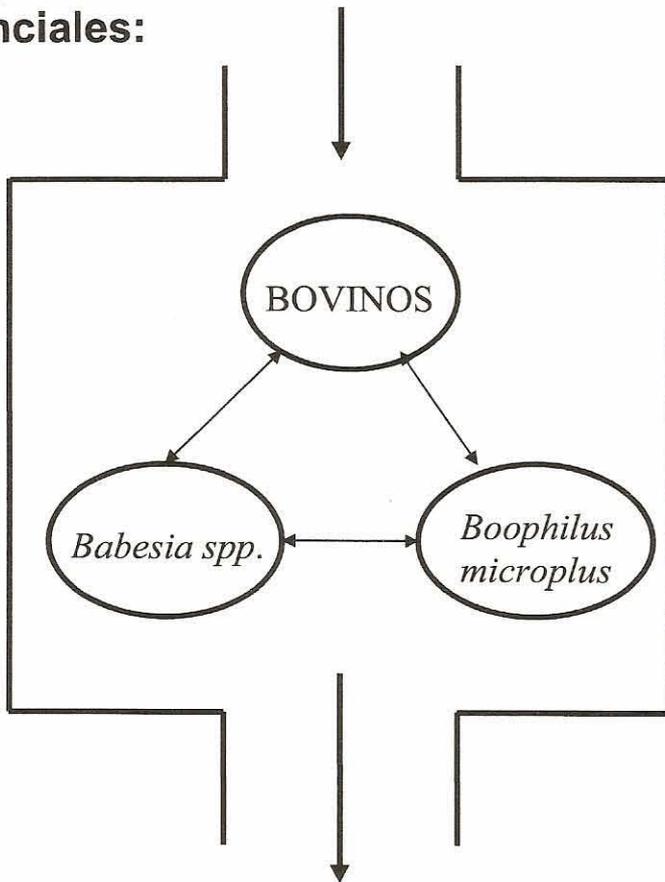
Un principio en Epidemiología establece que un artrópodo hematófago, que posea altos índices de reproducción en el medio ambiente, así como gran resistencia a las condiciones climáticas adversas, es un candidato ideal y potencial para transmitir microorganismos patógenos entre animales y humanos. Se ha demostrado que las garrapatas cumplen a cabalidad estas funciones vectoriales al transmitir virus, rickettsias, bacterias y protozoos en los 5 continentes [12].

En el caso que nos interesa, larvas de *B. microplus* transmiten a los bovinos *Babesia bovis*, mientras que los machos y las fases de ninfas y adultas cumplen esta función para

1) Entrada:

- Bovinos
- Alimentación
- Vacunas
- Garrapaticidas
- Reservorios
- Drogas babesicidas

2) Componentes esenciales:



4) Límites:

- Condiciones climáticas
- Ubicación geográfica
- Legislación vigente
- Respuesta inmunológica del bovino
- Sistemas internos de defensa del *Boophilus spp.*
- Recursos económicos
- Edad y raza de los bovinos
- Uso irracional de garrapaticidas
- Uso de agentes inmunizantes o “vacunales “

3) Salida:

- Leche y/o carne
- *Boophilus*
- Bovinos
- Reservorios
- Resistencia al control

FIGURA 2. SISTEMAS DE LAS “3B” CON SUS COMPONENTES BÁSICOS. Fuente: Meléndez, R.D.

Babesia bigemina. El mayor volumen de sangre lo ingiere *B. microplus* en las últimas 24-48 horas de su ingurgitación, momento cuando este ixódido tiene más posibilidades de infectarse con esas dos babesias. Se ha demostrado que las poblaciones de garrapatas del bovino en el trópico, caso Venezuela, son más altas en el verano (diciembre-abril) que en la época de lluvias (mayo-noviembre), incremento poblacional que favorece al vector y directamente al proceso de transmisión de *Babesia* spp. [15].

B. microplus como toda garrapata, tiene dos componentes anatómicos fundamentales que le permiten alimentarse y sobrevivir: las piezas bucales o capítulo y la glándula salival.

Se puede afirmar que la glándula salival de *Boophilus* y demás garrapatas es en la práctica el epicentro responsable de todos los problemas médico veterinarios y médicos que están relacionados con enfermedades transmitidas por garrapatas. Veamos varias razones que apoyan esta afirmación:

1) la glándula salival realiza múltiples funciones vitales para un ixódido, como por ejemplo, secreta el cemento que fija las piezas bucales a la piel del hospedador; 2) la glándula salival es el mayor órgano osmorregulador y además, posee un mecanismo para captar vapor de agua del medio ambiente; estas funciones le permiten a las larvas de garrapatas durar meses ayunando en el suelo y sobrevivir; 3) la glándula salival también funciona como bomba que constantemente inyecta saliva al sistema circulatorio del hospedador por todo el período de hematofagia. Igual función cumple con el exceso de líquido que fué obtenido de la sangre y debe ser regresado al hospedador con la saliva a fin de mantener la garrapata en valores normales su osmolaridad tisular [16]. Las funciones cumplidas por la saliva en estos procesos, la convierten en un medio ideal para vehiculizar y transmitir microorganismos patógenos entre animales susceptibles; 4) en la saliva, la garrapata secreta agentes farmacológicos como sustancias anticoagulantes, inhibidores de la histamina, citolisinas como esterases y fosfatasa, mediadores vasoactivos como prostaglandinas, sustancias inhibitorias de algunas respuestas inmunológicas del hospedador, sustancias antineutrófilos, contra el complemento y agregadoras de plaquetas, entre otras. Todo este arsenal farmacológico es usado por las garrapatas con la finalidad de desarmar y/o desorientar las reacciones inflamatorias y anti-hemostáticas del hospedador, además de manipular a su sistema inmunológico, de tal manera que luego de estar fijadas, por todos estos mecanismos, se aseguran de cumplir su objetivo final: una suculenta comida a base de sangre [28].

Estas son algunas de las características funcionales propias de un ixódido como *Boophilus*, el cual ejecuta a cabalidad no solo sus actividades de supervivencia biológica, sino que también asegura la transmisión de un protozoo como la *Babesia* [9, 12].

La forma como el *Boophilus* adquiere en América a las dos especies de babesias del bovino depende de la especie de babesia y de sus rutas de invasión a la garrapata; así, *B.*

bovis es transmitida a las poblaciones de *Boophilus* luego de una infección alimentaria de las teleoginas y por vía transovárica con la consecuente infección de las larvas F1 de *B. microplus*. La transmisión vertical no se ha demostrado en esta garrapata con *B. bovis* [9, 12]. *B. bigemina* infecta a *B. microplus* por tres mecanismos: 1) transmisión alimentaria de teleoginas, 2) transmisión transovárica y 3) transmisión vertical [9]. Este autor alemán [9], enfatiza que no se deben confundir transmisión transovárica con transmisión vertical, ya que la primera, es sólo una forma de transmisión transestadial porque los huevos de *Boophilus* son simplemente un estadio adicional del ixódido a ser infectados por babesia, mientras que para que ocurra una verdadera transmisión vertical el protozoo u otro microorganismo, debe ser transmitido al menos por 2 generaciones del hospedador (en este caso el bovino), sin que ocurran reinfecciones en las fases evolutivas del *Boophilus*.

Finalmente, es razonable y urgente profundizar las investigaciones sobre la glándula salival, la saliva y las piezas bucales de *B. microplus* o en otros ixódidos. Posiblemente, la fuente para inmunizar bovinos contra *Boophilus* pueda ser la utilización de antígenos derivados de su glándula salival, puesto que con "antígenos ocultos" obtenidos del epitelio intestinal de la garrapata, como el antígeno Bm86 [38], al ser usado en experimentos de inmunoprofilaxis en Australia, los resultados no han sido concluyentes [39]. Recientemente se demostró que, extractos de glándula salival de *Hyalomma marginatum*, principal garrapata en bovinos del norte de África, al ser utilizados para inmunizar becerros provocaron una reducción del 62% en la adherencia de las larvas y notable reducción en el porcentaje de ingurgitación de teleoginas, así como en la eficiencia reproductiva de *Hyalomma*. Estos resultados fueron comparados con estudios similares realizados en otro lote de bovinos, pero inmunizados con extractos intestinales de *B. microplus*, los cuales sólo lograron reducir la adherencia de larvas en un 24%, lo cual no afectó la ingurgitación de teleoginas de *Boophilus*, pero la eficiencia reproductiva sí se redujo significativamente [32].

El bovino y su vehículo celular: el eritrocito

Todas las babesias al ser transmitidas al hospedador vertebrado, proceden a invadir a los eritrocitos y a vivir en el interior de estas células; por ende, es oportuno revisar brevemente la morfología y el citoesqueleto de los eritrocitos, antes de estudiar el mecanismo de invasión celular por *Babesia* spp.

Un glóbulo rojo es un disco celular semidesinflado, biconcavo, con un diámetro medio de 8 micras, repleto de hemoglobina (Hb), con la función vital de transportar moléculas de oxígeno a todos los tejidos corporales. Estas moléculas van unidas a su transportador, la Hb; por lo tanto, el eritrocito es un saco celular, sin núcleo en mamíferos, sin organelos, lleno del transportador y del transportado y limitados por una membrana plasmática. Los eritrocitos viajan centenares de kilómetros en la circulación durante su vida útil y esta travesía les exige gran resistencia y capacidad de deformación en el largo recorrido

por tuberías de estrecho y variado calibre. Para llenar estos dos últimos requisitos, el eritrocito dispone de un esqueleto químico especial: una fina red de proteínas entrecruzadas que tapizan toda la cara interna de la membrana plasmática. Este esqueleto es objeto de intensos estudios bioquímicos, inmunológicos y genéticos y se conoce por ahora los conceptos básicos siguientes: 1) el esqueleto del eritrocito está formado por dos proteínas incrustadas y adheridas a la membrana plasmática: a) la banda 3 y b) las sialoglicoproteínas alfa, beta, gamma y delta; 2) tres proteínas principales, que interactuando entre sí, estabilizan y forman el esqueleto de esta célula, ellas son: a) el dímero espectrina; b) la actina y c) la proteína 4.1 [8]. La red proteica formada, es una especie de "malla de acero" que garantiza seguridad al eritrocito en su largo viaje. Con este especial elemento es que las babesias han establecido su relación parasitaria [13].

Quizás por mecanismos de dependencia metabólica las babesias evolucionaron hasta invadir a los eritrocitos y depender de ellos para su nutrición, alojamiento y multiplicación. Estudios han demostrado que los merozoítos de babesia, al hacerse intraeritrocíticos deforman la célula parasitada; así, *B. bovis* les da forma de esferocitos y *B. bigemina* los hace más grandes [40], por lo tanto se podría inferir que la *Babesia* spp. altera o modifica la arquitectura del esqueleto químico de los eritrocitos y ello explica parcialmente las aglomeraciones de eritrocitos parasitados, y hasta obstrucciones capilares, diagnosticadas en bovinos infectados con *B. bovis*. Dichas obstrucciones ocurren frecuentemente en capilares cerebrales y renales lo que explicarían las manifestaciones nerviosas que se ven en esta babesiosis [21]. ¿Cómo penetran los merozoítos de *Babesia* spp. en los eritrocitos bovinos? El mecanismo más aceptado es por endocitosis, lo cual también ocurre en *Plasmodium*. Es un proceso complejo y se divide en tres fases:

Primera fase: el merozoíto de *Babesia* spp. reconoce y se adhiere a la membrana del eritrocito. El proceso de invasión es sorprendente ya que el eritrocito, sin ser una célula fagocítica, parece "fagocitar" a los merozoítos. En realidad, los cambios de membrana plasmática del eritrocito y demás procesos que culminan con la penetración de la *Babesia* spp. los inicia y determina el protozoo invasor. Para ello, el merozoíto debe adherirse a la cara externa del eritrocito y luego utilizar una serie de enzimas y proteínas que están almacenadas en varios organelos citoplasmáticos especiales, tales como los rhoptries, micronemas, el anillo polar y los cuerpos esféricos (en *B. bovis*). Estas enzimas son descargadas sobre la membrana plasmática del eritrocito, la alteran, la hacen permeable y se invagina para así permitir su penetración por los merozoítos. Además de este mecanismo, en el modelo *Babesia rodhansi*-roedores se ha demostrado que el complemento, la fracción C3b, juega un rol importante al ayudar a los merozoítos a penetrar los eritrocitos de rata [14]. Receptores C3b son necesarios para el proceso de invasión eritrocítica por merozoítos de *B. bigemina*, pero no para aquellos de *B. bovis* [13].

Segunda fase: está determinada por la descarga enzimática de rhoptries y micronemas, la cual desencadena el proceso de invaginación de la membrana plasmática, la penetración del merozoíto y la formación de una vacuola que aloja temporalmente a la célula invasora. Estudios de ultraestructura y marcaje han evidenciado que los merozoítos están recubiertos por una capa de glicoproteínas o "pelusa", la cual va siendo eliminada a medida que el merozoíto ingresa al eritrocito. Dicha capa tiene funciones antigénicas y desde 1985 es motivo de intensos estudios con fines de definir sus funciones y capacidades como agente vacunal antibabesias [25].

Tercera fase: al completarse la penetración, el merozoíto queda instalado en una vacuola que posee dos membranas: la del merozoíto y la vacuolar. Pronto ésta última es eliminada y en *Babesia*, contrario al caso de *Toxoplasma* y *Plasmodium*, los merozoítos quedan en contacto directo con el citoplasma del eritrocito. Esta situación podría explicar las variadas formas de *Babesia*, ovalada, piriforme, alargadas y hasta dobladas [13].

EL HEMOPARÁSITO: *Babesia bigemina* Y *Babesia bovis*

B. bigemina es la babesia grande del bovino con tamaño mayor de 2,5 μm y llega a medir hasta 4,0- 4,5 μm . *B. bovis* es la babesia pequeña del bovino, su tamaño es siempre menor de 2,5 μm . La primera produce cuadros clínicos de babesiosis con anemia, fiebre, hemoglobinuria, baja en la producción y las parasitemias a nivel periférico pueden llegar a 8-10%. Por el contrario, *B. bovis* ocasiona también anemia, fiebre y hemoglobinuria, pero la parasitemia en sangre capilar rara vez llega al 1%. Los animales afectados por esta babesia frecuentemente muestran sintomatología nerviosa, cambios de conducta, agresividad y nerviosismo, debido a la concentración de eritrocitos infectados con *B. bovis* en órganos profundos muy irrigados, en particular en cerebro y riñón [41].

A inicios de los años 80 se logró un avance histórico en los estudios de babesiosis, al poder cultivarse "in vitro" estos dos hemoparásitos y luego otras babesias. Primero se cultivó *B. bovis* en la Universidad de Illinois, USA, [19] y *B. bigemina* fue dominada "in vitro" en la Universidad de Missouri [35]. Los cultivos de *Babesia* spp. han abierto las compuertas a otros campos de investigación en estos protozoos, tales como: inmunodiagnóstico, inmunoprofilaxis, identificación de antígenos como potenciales "vacunas", estudios bioquímicos del parásito, análisis de posibles drogas con capacidad babesicida, etc. Mas recientemente, desde 1989, los cultivos de *Babesia* spp. son la base para propulsar la aplicación de técnicas de biología molecular o ingeniería genética en las investigaciones sobre babesiosis bovina y en otras especies [5, 6, 27].

Ciclo evolutivo

El ciclo de *B. bigemina* y *B. bovis* es complejo y fue elucidado en Australia [29, 30]. *Babesia* es un protozoo del

phylum *Apicomplexa*, por lo tanto, su reproducción consiste en una fase sexual (gametogonia) alternada con dos fases asexuales (esporogonias), las cuales ocurren en los tejidos de *B. microplus*, y una fase asexual (merogonia) que se lleva a cabo en los eritrocitos del bovino. Los estadíos de *Boophilus* que transmiten estas dos babesias, así como las formas de infección de las garrapatas por las babesias fueron explicadas en la sección "El Vector Hematófago".

Siendo el ciclo evolutivo información básica conocida, sólo hay por resaltar los siguientes aspectos más importantes: a) la primera fase de esporogonia ocurre en las células epiteliales del intestino de *Boophilus* y produce múltiples células llamadas esporoquinetos o quinetos de *Babesia* (antiguas vermículas). Estos esporoquinetos invaden la hemolinfa y luego diversos órganos, entre ellos el ovario. Como los esporoquinetos se encuentran en la hemolinfa, es posible hacer un frotis de este líquido (se recomienda hacerlo a los 8-10 días postdesprendimiento de la garrapata), colorearlo con Giemsa y diagnosticar *Babesia* en *B. microplus* [24, 41]. b) La segunda fase de esporogonia se lleva a cabo en los acinos de las glándulas salivales de las larvas de *B. microplus*, donde se genera un estadío diferente, el esporozoito, el cual es inoculado con la saliva al alimentarse la garrapata, por lo tanto, el esporozoito es la fase infectante de *Babesia* spp [41].

FACTORES QUE FAVORECEN O LIMITAN LA TRANSMISIÓN DE *Babesia* spp

El sistema de las "3B" es muy dinámico pero simultáneamente sensible. Así, cualquier factor que afecte a uno de sus elementos básicos, a los procesos de interacción, o bien que ingrese o salga del sistema o que exprese una fuerza limitante intensa sobre sus elementos, modificará también la condición de estabilidad que muestra la babesiosis en el medio ambiente [10].

El control de la babesiosis bovina en una región es un fenómeno polifactorial y se debe basar en el conocimiento del mayor número de factores que lo componen, a fin de poder conocer las zonas de estabilidad enzoótica para babesiosis [21].

Desde el bovino hacia el *B. Microplus*

Entre el bovino y la garrapata vectora se han identificado varios factores que frenan la transmisión de *Babesia* spp. hacia el vector, destacándose: 1) La edad del bovino y su resistencia a babesiosis, presenta una correlación inversa, resistencia que se basa en una respuesta de inmunidad inespecífica. En los becerros, la resistencia a babesiosis ha sido atribuida a factores tales como la presencia del timo en el joven bovino, a la inmunidad pasiva antibabesia recibida a través del calostro, a la presencia natural en el plasma de becerros de un factor soluble que aumenta la fagocitosis y a la hemoglobina fetal. Estos factores en conjunto o solos, protegen al becerro de la

babesiosis en los 7 primeros meses de su vida. Ellos, por estar en un medio tropical pronto se infectan con *Boophilus*, el cual les transmite *Babesia* spp. y con la inmunidad inespecífica, se enfrentan al protozoo y se hacen resistentes sin sufrir clínicamente la enfermedad. Esta condición de resistencia también se llama premunición o inmunidad coinfectiosa. Si la mayoría de los animales de un rebaño bovino, (el 75% o más), pasan por este proceso de inmunización, el riesgo de tener brotes agudos de babesiosis en una región, prácticamente no va a existir y dicha zona se catalogaría como en condición de estabilidad enzoótica para babesiosis. Esta condición puede ser medida conociendo los niveles de anticuerpos antibabesia, la seroprevalencia, por técnicas de inmunodiagnóstico, tales como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la inmunoenzimática (ELISA), hemoaglutinación indirecta (HAI) etc., aplicadas a los diversos grupos etáreos de la región y a esto se le denomina estudio seroepidemiológico, de frecuente aplicación en babesiosis en países de Latinoamérica [11]. 2) La raza: es bien conocido que bovinos *Bos indicus* son más resistentes a las garrapatas que las razas de *Bos taurus*, razón por la cual, a los primeros se les usa en el trópico para cruzarlos con *Bos taurus* y producir mestizos que muestran dicha resistencia. Desafortunadamente, con genes *Bos indicus* se gana resistencia al medio y sus enfermedades, pero se sacrifican niveles altos de producción de carne o leche. Otra alternativa que lentamente se va estableciendo en los países tropicales, principalmente gracias a la acción de los ganaderos privados, es producir genéticamente un bovino tropicalizado, que combine las dos variables: resistencia con niveles aceptables de producción. En Venezuela el caso más notable, desde 1930, es la formación, de la raza Carora por el sector privado, mientras que en África sobresalen los ejemplos de las razas Boran y N'Dama [23]. 3) Tasas de parasitemia por *Babesia* spp. en bovinos: no se ha podido demostrar una correlación directa entre la parasitemia por *Babesia* spp. en bovinos y la tasa de infección que adquiere *B. microplus* luego de ingerir su alimento [7]. Por el contrario, parasitemias de 0,1% condujeron a casi un 100% de infección de teleoginas de *B. microplus* con esporoquinetos del protozoo. En otros casos, donde había una alta parasitemia del bovino por *Babesia* spp., se presentaron alteraciones patológicas en los tejidos intestinales de las garrapatas, incluso con muerte de cierto porcentaje de ellas [30]. Sin embargo, en infecciones naturales a campo, no es frecuente detectar estas alteraciones en *Boophilus* infectados con babesias; por ende, Guglielmone [10] ha propuesto la idea de una "tolerancia adaptativa" entre el vector y el protozoo, a fin de explicar los casos de alta parasitemia y ausencia de lesiones en tejidos de *Boophilus*.

Favoreciendo a *Babesia* y a *Boophilus*

Una forma provocativa y rápida de facilitar la transmisión de *Babesia* spp. y de producir brotes graves de babesiosis en una región denominada enzoóticamente estable, consiste en introducir en dicha zona, bovinos importados de razas euro-

peas, *Bos taurus*, puros o de alto mestizaje, con la finalidad de "mejorar la productividad ganadera" en el trópico. Desafortunadamente, la historia ha demostrado que la introducción de bovinos europeos en zonas enzooticamente estables, ha conducido a brotes graves de babesiosis, muerte de animales y graves pérdidas económicas. Analizando el sistema de las "3B" podrá notarse que la introducción de esos bovinos adultos susceptibles, altera el equilibrio del sistema, y por ende, a resultados económicos desastrosos [10].

Desde *B. microplus* hacia el bovino

Varios factores se han estudiado en el vector invertebrado que participan en el proceso de transmisión de *Babesia* spp. de regreso a los bovinos. Se debe destacar que algunos factores están relacionados principalmente con la supervivencia y longevidad de las larvas infectadas mientras que otros se relacionan con la mayor o menor susceptibilidad que cepas de *Boophilus* muestran a *Babesia* spp.. Por ello, se ha propuesto la existencia de cepas de la garrapata, más sensibles a *B. bigemina* que a *B. bovis*. En este sentido se debe tener en cuenta que los artrópodos poseen un Sistema Interno de Defensa (SID), celular y humoral, con la misión de cumplir funciones similares a las que ejecuta el sistema inmunológico de los vertebrados [20]. El *Boophilus* usaría ese SID para defenderse de la babesia que lo invade y ello podría explicar la existencia de diferentes cepas sensibles a babesia.

Como fue indicado en la sección sobre el ciclo evolutivo, los esporoquinetos en hemolinfa de *Boophilus* o en otros géneros de garrapata, se pueden diagnosticar microscópicamente; por ende, con esta técnica de diagnóstico es posible identificar otras dos variables importantes en estudios epidemiológicos de babesiosis, a saber, 1) **la incidencia (In)** de infección de *Babesia* spp. en poblaciones de *Boophilus*, colectadas de una finca o región y 2) **la intensidad (I)** de infección de hemolinfa por esporoquinetos de *Babesia* spp. en teleoginas de *Boophilus* [12]. Estas dos variables, In e I, contribuyen significativamente a mantener *Babesia* spp. en el ixódido vector e igualmente favorecen los índices o tasas de inoculación de esporozoítos que son transmitidos por los estadios de *B. microplus* al bovino [12, 24].

Del medio ambiente sobre el ciclo evolutivo (Límites)

El sistema "3B" presenta un alto número de factores que participan limitando la dinámica del mismo y contribuyendo decididamente a que el producto final de la relación sea un estado de equilibrio o coherencia (estabilidad enzoótica) o bien un estado de entropía (inestabilidad con brotes de babesiosis). Entre esos factores limitantes están:

Los factores climáticos de la región como temperatura, humedad relativa y precipitación, la ubicación geográfica y la topografía de la zona; la edad y raza de los bovinos en la región; la legislación vigente en materia de salud animal; movilización de animales y usos de acaricidas; la eficiencia de la

respuesta inmunológica de los bovinos a vectores y hemoparásitos; la eficiencia de los SDI de *B. microplus*; la disponibilidad de recursos económicos en la explotación animal para dedicar al control del protozoo y su vector; el uso irracional de los garrapaticidas en el control de ixódidos; y la introducción de agentes inmunizantes o "vacunales" contra *Babesia* spp. y contra el vector.

LA INCIDENCIA E INTENSIDAD DE ESPOROQUINETOS DE *Babesia* spp EN *Boophilus microplus*: EL CASO EN BOVINOS RAZA CARORA EN VENEZUELA

Entre 1991 y 1993 se realizó un estudio en garrapatas *B. microplus* colectadas mensualmente de bovinos raza Carora, con el objetivo de determinar la incidencia e intensidad de esporoquinetos de *Babesia* spp. en la hemolinfa del ixódido [24]. Los rebaños experimentales estaban en dos fincas del municipio Torres, estado Lara, Venezuela, separadas por unos 45 Kms; ambas fincas tenían diferentes programas de control de garrapatas (PCG). En la finca "A" se utilizaba un eficiente PCG, mientras que en la finca "B" el método usado era ineficiente.

Esporoquinetos de *Babesia* spp. fueron diagnosticados en teleoginas de *B. microplus* al realizar exámenes microscópicos de frotis de hemolinfa, previamente coloreados con Giemsa. Un total de 537 frotis fueron examinados y 108 resultaron positivos a *Babesia* spp. (20,1%). La incidencia de *Babesia* spp. fue mayor ($p < 0,01$) en la finca "B", 22,3%, comparado con el valor detectado en la finca "A", 6,5%. La incidencia de *Babesia* spp. fué mayor durante la estación seca (diciembre-abril), comparado con los valores detectados en la estación de lluvias (mayo-noviembre). La intensidad de *Babesia* spp. fué 3,43 en la finca "B" ($p < 0,01$) y 0,32 en la finca "A" durante la estación de lluvias [24]. Los valores detectados para intensidad no guardaron correlación con las 2 estaciones, aunque se conoce que la incidencia y seroprevalencia de la babesiosis bovina es mayor durante la estación seca. Finalmente, en este trabajo se analiza la importancia de estos parámetros en la epidemiología de la babesiosis bovina en Venezuela [24].

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece el apoyo dado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad Centrocidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) y por el Decanato de Ciencias Veterinarias de la UCLA, Barquisimeto, Lara, para la ejecución de estas investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ARAMBULO III, P. V.; MORÁN, N. The tropics and parasitic disease of animals. Their impact on animal and

- human health. **International Journal of Zoonoses** 8: 5-19. 1981.
- [2] ARAMBULO III, P.V.; THAKUR, A.S. Impact of zoonosis in Tropical America. En: **Tropical Veterinary Medicine: current issues and perspectives**. Annals New York Academy of Sciences. Williams, J.C., Kocan, K., y Gibbs, E. (editores). 635: 6-18. 1992.
- [3] BABES, V. Sur l'hémogloburie bacterienne du boeufs. **Compt. Rend. Acad. Sci.** 107: 692. 1888.
- [4] BELTRAN, L.G. Campaña nacional contra la garrapata. Trabajo presentado en **Seminario de Ectoparásitos**. CIAT. Colombia:1-10. 1975.
- [5] BUENING, G.M.; BARBET, A.; MYLER, P.; MAHAN, S.; NENE, V.; McGUIRE, T.C. Characterization of a repetitive DNA probe for *Babesia bigemina*. **Veterinary Parasitology**, 36:11-20. 1990.
- [6] CARSON, A.; BRANDT, H.; JENSEN, J.; BAILEY, C.; ALLEN, G. Use of a random amplified polymorphic DNA analysis to compare *Babesia bovis* and *Babesia bigemina*. **Parasitology Research**, 80: 312-315. 1994.
- [7] DALWITZ, M.J.; YOUNG, A.S.; MAHONEY, D.F.; SUTHERST, R.W. Comparative epidemiology of tick-borne diseases of cattle with emphasis on modelling. **International Journal of Parasitology**, 17:629-637. 1987.
- [8] DELAUNAY, J.; BOIVIN, P. El esqueleto del glóbulo rojo. **Mundo Científico**, 10 (106): 977-984. 1991.
- [9] FRIEDHOFF, K.T. Transmission of *Babesia*. In: **Babesiosis of Domestic Animals and Man**. M. Ristic (Editor). CRC Press, Boca Ratón, FL. USA: 23-52. 1988.
- [10] GUGLIELMONE, A. **Epizootología de las enfermedades hemoparasitarias de los vacunos**. FAO. RLAC/91/31-GAN-35. Santiago, Chile: 1-58. 1991.
- [11] GUGLIELMONE, A. Epidemiology of babesiosis and anaplasmosis in South and Central América. **Veterinary Parasitology**. 57: 109-119. 1995.
- [12] HODGSON, J.L. Biology and transmission of *Babesia bigemina* in *Boophilus microplus*. In: **Tropical Veterinary Medicine: current issues and perspectives**. Annals New York Academy of Sciences. Williams, J.C., Kocan, K., y Gibbs, E. (editores). 635: 42-51. 1992.
- [13] IGARASHI, I.; AIKAWA, M.; KREIER, J. Host cell-parasite interactions in babesiosis. In: **Babesiosis of Domestic Animals and Man**. M. Ristic (Editor). CRC Press, Boca Ratón, FL. USA: 53-69. 1988.
- [14] JACK, R.M.; WARD, P. The role "in vivo" of C3 and the C3b receptor in babesial infections in the rat. **Journal of Immunology**, 124: 1574-1578. 1980.
- [15] JAMES, M.A.; CORONADO, A., LÓPEZ, W., MELÉNDEZ, R.D.; RISTIC, M. Seroepidemiology of bovine anaplasmosis and babesiosis in Venezuela. **Tropical Animal Health and Production**, 17: 9-18. 1985.
- [16] KAUFMAN, W.R. Tick-host interaction: a synthesis of current concepts. **Parasitology Today**, 5 (2): 47-56. 1989.
- [17] KUTTLER, K. L. World-wide impact of babesiosis. In: **Babesiosis of Domestic Animals and Man**. M. Ristic (Editor). CRC Press, Boca Ratón, FL. USA: 1-22. 1988.
- [18] LEVINE, N.D. Taxonomy of the piroplasms. **Transactions of the American Microscopical Society**, 90: 2-33. 1971.
- [19] LEVY, M.G.; RISTIC, M. *Babesia bovis*: continuous "in vitro" cultivation in microaerophilus stationary phase culture. **Science**, 46: 416-420. 1980.
- [20] LOKER, E.S. On being a parasite in an invertebrate host: a short survival course. **Journal of Parasitology**, 80 (5): 728-747. 1994.
- [21] MAHONEY, D.F.; ROSS, D.R. Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. **Australian Veterinary Journal**, 48: 292-298. 1972.
- [22] McCOSKER, P.J. The global importance of babesiosis. In: **Babesiosis**. Ristic, M. y Kreier, J. (editores). Academic Press, NY.: 1-24. 1981.
- [23] MELÉNDEZ, R.D.; CORONADO, A. La resistencia del ganado bovino a la garrapata tropical. **Revista ASOCRI-CA**, 15: 1-19. 1995.
- [24] MELÉNDEZ, R.D.; FORLANO, M. Incidence and intensity of *Babesia* spp. sporokinets in engorged *Boophilus microplus* from a dairy herd in Venezuela. In: **Vector-Borne Pathogens. International Trade and Tropical Animal Diseases**. E. Camus, J., A. House and G. Uilenberg (Editors). **Annals of The New York Academy of Sciences**, Vol. 791: 148-156. 1996.
- [25] MONTENEGRO-JAMES, S.; KAKOMA, I.; RISTIC, M. Culture-derived *Babesia* exoantigens as Immunogens. In: **Veterinary Protozoan and Hemoparasite Vaccines**. I. G. Wright (Editor). CRC Press, Boca Raton, Florida, USA: 61-97. 1992.
- [26] NUÑEZ, J.L.; MUÑOZ COBEÑAS, M.; MOLTEDO, H.L. **Boophilus microplus. La Garrapata Común del Ganado Vacuno**. Editorial Hemisferio Sur. 1a) edición corregida y ampliada. Buenos Aires, Argentina: 171-184. 1987.
- [27] RAY, B.K.; BAILEY, C.; JENSEN, J.; CARSON, A. Chromosomes of *Babesia bovis* and *Babesia bigemina*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, 52: 123-126. 1992.

- [28] RIBEIRO, J.M.C. How ticks make a living. **Parasitology Today**, 11 (3): 91- 93. 1995.
- [29] RIEK, R.F. The life cycle of *Babesia bigemina* (Smith & Kilborne, 1893) in the tick vector *Boophilus microplus*. **Australian Journal of Agric. Research**, 15: 802-821. 1964.
- [30] RIEK, R.F. The life cycle of *Babesia argentina* (Lignieres, 1903) in the tick vector *Boophilus microplus*. **Australian Journal of Agriculture Research**. 17: 247-254. 1966.
- [31] RISTIC, M.; CONROY, J.D.; SIWE, S.; HEALY, G.R.; SMITH, A.R.; HUXSOLL, D.L. *Babesia* species isolated from a woman with clinical babesiosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 20: 14-16. 1971.
- [32] SAHIBI, H.; RHALEM, A.; BARRIGA, O. Immunization of cattle against *Hyalomma marginatum* ticks using salivary gland extracts. In: **1st International Conference on tick-borne-pathogens at the host-vector interface**. Proceedings & Abstracts. Saint Paul MN, USA. 112-21. p: 251. 1992.
- [33] SCHWABE, C.W. A brief history of Parasitology: the veterinary connection between Medicine and Zoology. In: **The Current Status and Future of Parasitology**. Warren, K. y Purcell, E. (editores). Josiah Macy Jr. Foundation. NY: 21-43. 1981.
- [34] SMITH, T.; KILBORNE, F., L. **Investigations into the nature, causation and prevention of Texas or southern cattle fever**. U.S. Department of Agriculture. Bureau of Animal Industry Bulletin. 1: 1-301. 1893.
- [35] VEGA, A.C.; BUENING, G.M.; GREEN, T.J.; CARSON, C. "In vitro" cultivation of *Babesia bigemina*. **American Journal of Veterinary Research**, 46: 416-420. 1984.
- [36] WESTERN, K.A.; BENSON, G.D.; GLEASON, N.N.; HEALY, G.R.; SCHULTZ, M.G. Babesiosis in a Massachusetts resident. **New England Journal of Medicine**. 283: 854-855. 1970.
- [37] WILLSON, D.D.; McDOWELL, R. **Boophilus microplus in Puerto Rico: Risk Assessment**. USDA. APHIS. PPD. 65 pp. 1992.
- [38] WILLADSEN, P.; KEMP, D.H. Vaccination with "concealed" antigens for the tick control. **Parasitology Today**, 4: 196-198. 1988.
- [39] WILLADSEN, P.; McKENNA, R.V. Vaccination with "concealed" antigens: Myth o reality?. **Parasite Immunology**, 13: 605-616. 1991.
- [40] WRIGHT, I.G. Osmotic fragility of erythrocytes in acute *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* infections in splenectomized *Bos taurus* calves. **Research in Veterinary Sciences**, 15: 299-301. 1973.
- [41] YOUNG, A., S.; MORZARIA, S., P. Biology of *Babesia*. **Parasitology Today**. 2 (8): 211-219. 1986.