

CAPÍTULO 1

Introducción

Graciela Teresa Navone

Los parásitos lejos de ser meros extras sin partes habladas en el teatro ecológico, pueden ser actores secundarios pero con papeles muy importantes, que deberían dar un paso adelante y hacer una reverencia cuando el telón se cae en el escenario del ecosistema.

Los críticos deben reconocer la importancia de sus papeles maravillosamente complejos, los cuales están intrincadamente tejidos en los guiones de casi todos los principales actores en el teatro de la vida

DAVID MARCOGLIESE. PARASITES: SMALL PLAYERS WITH CRUCIAL ROLES IN THE ECOLOGICAL THEATRE (2004)

Generalidades del parasitismo

El parasitismo se define como una relación simbiótica enmarcada en una interacción trófica directa. Produce beneficio en una dirección (parásito) y algún tipo de perjuicio en la otra (hospedador), tales como injuria mecánica, utilización de nutrientes del hospedador, estimulación de reacciones inflamatorias o una respuesta inmune exagerada, con la consecuente desventaja para el hospedador (Roberts y Janovy, 2000; Bush y otros, 2001). El parasitismo también ha sido definido en términos de pérdida de energía, o de supervivencia más baja, o de reducción del potencial reproductivo del hospedador. Estos conceptos implican que un parásito tiene un efecto detrimental en la supervivencia y rango reproductivo de la población hospedadora, premisa central en los modelos ecológicos teóricos de las interacciones parásito-hospedador (Bush y otros, 2001).

El parásito se define también como un organismo que vive sobre o dentro de otro organismo viviente, obteniendo de este todo o parte de sus nutrientes orgánicos, comúnmente exhibiendo algún grado de modificación adaptativa estructural (Morand y otros, 2006). La estricta dependencia que existe en este sistema (parásito-hospedador) permite considerar a los parásitos como uno de los factores más importantes que han influenciado la organización y evolución de la vida. Son organismos ubicuos en todos los grupos animales y algunas estimaciones sugieren que al menos el 50 % de los animales son parásitos en algún estado a lo largo de su ciclo de vida. Representan un componente significativo en la biodiversidad global y sus inventarios y los de sus hospedadores son el requisito para entender conceptos de biología evolutiva, ecología y biogeografía (Poulin, 2007).

Definiciones

Con el objeto de precisar el uso de términos parasitológicos se definen:

Hospedador u Hospedero es el animal que alberga parásitos.

Macroparásitos son los parásitos visibles a ojo desnudo y **microparásitos** los que solo se observan con el uso de microscopio.

Ectoparásitos son los que se localizan en la parte externa del hospedador (pulgas, ácaros, garrapatas, piojos) también denominados artrópodos parásitos.

Endoparásitos son aquellos confinados al interior del cuerpo del hospedador (protozoos, bacterias y virus) y “helmintos o gusanos parásitos” (trematodos, cestodes, nematodos, nematomorfos y acantocéfalos).

Se los puede clasificar también en dos grandes grupos de acuerdo a sus ciclos de transmisión:

Ciclo de vida directo o monoxeno: el parásito requiere un solo hospedador para completar su ciclo de vida.

Ciclo de vida indirecto o heteroxeno: el parásito requiere procesos de multiplicación y/o diferenciación en varios tipos de hospedadores.

Se denominan **hospedadores intermediarios** aquellos en los cuales el parásito se puede reproducir en forma agamética o asexual y habitualmente sufre cambios fisiológicos y morfológicos, y **hospedadores definitivos** en los que el parásito se reproduce sexualmente (Wisnivesky, 2003). Los hospedadores intermediarios y los hospedadores definitivos son usualmente especies diferentes.

La infección con un parásito puede ocurrir por distintos mecanismos, dependiendo de la especie (Wisnivesky, 2003):

- Por contacto directo con el parásito (inhalación, penetración activa a través del tegumento o por ingestión de comida o bebida contaminada).
- Por medio de vector (por ejemplo, mosquitos, vinchucas, etc.) transmisión indirecta vectorial.
- Por ingestión de presas parasitadas (transmisión indirecta predador-presa).

Los distintos modos de infección dependen por un lado del ciclo de vida del parásito y, en el caso de los parásitos con ciclos de vida indirectos, también del estadio (huevo, larva, adulto) en el cual se encuentra el parásito. Por ejemplo, parásitos intestinales de ciclo directo (*Ascaris lumbricoides*) causantes de enfermedades intestinales en humanos (especialmente niños), sus estadios infectivos son los huevos que son ingeridos accidentalmente por el hospedador. En cambio, parásitos también intestinales (*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*) se diferencian de los anteriores, debido a que el estadio infectante es una larva que madura en el suelo e infecta al hospedador al penetrar a través de la piel en contacto con el suelo. Además, los adultos no viven de manera libre en el intestino, sino adheridos a las vellosidades de la mucosa del intestino, produciendo en el hombre una enfermedad denominada anquilostomiasis.

En la transmisión indirecta vectorial el ciclo se establece entre el **hospedador invertebrado (vector)** que alberga la forma infectante (e.g. microfilaria) y el **hospedador vertebrado** en el cual la forma infectiva madura y se reproduce.

Por otro lado, en *Echinococcus granulosus*, un cestode de ciclo de vida indirecto, los adultos viven en el intestino del hospedador definitivo (cánidos u otros carnívoros) y liberan huevos que serán ingeridos por el hospedador intermediario (herbívoros) en el cual se desarrolla el quiste hídático (estadio larval enquistado) y necesita ser predado por el hospedador definitivo para completar su ciclo de vida

Hospedador de transporte o paraténico es aquel en el cual el parásito no se desarrolla dado que no representa una etapa obligada para su ciclo biológico. Ecológicamente este hospedador es importante por-

que favorece la dispersión de los estadios infectivos o puede preservar al parásito de condiciones desfavorables (ausencia temporal de un hospedador adecuado).

Reservorio es el hospedador animal de parásitos que infectan al hombre. Similar a los de transporte o paraténicos. Pueden tomar parásitos del medio cuando el hospedador natural no está disponible y evitar su extinción local.

Vector es un artrópodo hematófago. **Vector biológico** es aquel en el cual el parásito modifica su estado. En el **vector mecánico** el parásito no modifica su estado y solo es transportado.

Una **zoonosis** es cualquier enfermedad que puede transmitirse de animales a seres humanos. La palabra deriva del griego *zoo* (animal) y *nosís* (enfermedad). Se trata de enfermedades que afectan generalmente a los animales vertebrados, incluyendo al hombre.

Muchas de las zoonosis son enfermedades transmisibles por alimentos (ETA), algunas de ellas emergentes dado que su incidencia se ha incrementado o amenaza con incrementarse y otras re-emergentes que habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida.

Clasificación de las zoonosis (Sinnecker, 1976)

-Saprozoonosis: el agente causal tiene una cierta especificidad para uno o varios vertebrados hospedadores pero su reservorio característico no es de naturaleza animal e incluso puede también multiplicarse y desarrollarse fuera del organismo animal en el suelo, en plantas, etc. y a partir de las cuales puede infectar a humanos y animales. Los agentes causales de las saprozoonosis poseen una fase saprofítica, que no siempre es obligatoria, y otra parasítica. Ejemplos: Criptococosis, Leptospirosis.

-Antropozoonosis: el agente causal en su curso evolutivo se ha adaptado a una especie animal y puede existir en esa especie en una cadena de infección ininterrumpida. El espectro de los animales incluye a invertebrados y vertebrados. Los primeros generalmente constituyen un reservorio en relación con otras especies. El agente causal de estas zoonosis puede estar adaptado a una especie animal (estenoxénico) o a varias (eurixénico). Aquellos agentes que corresponden a la primera clasificación solamente bajo condiciones muy particulares pueden afectar al hombre, pero los segundos dado su grado bajo de especificidad por el hospedador tienen un espectro mayor e infectan al hombre con mayor frecuencia. En ambos casos el hombre mantiene brevemente la cadena de infección y generalmente la corta actuando como un saco ciego y no participa en la evolución adaptativa del agente causal. Ejemplos: Babesiosis, Hantavirus.

-Zooantroponosis o antroponosis: el agente causal se ha adaptado al ser humano durante su ciclo evolutivo y existe en las poblaciones humanas mediante una cadena de infección humano humano ininterrumpida. A pesar de esta adaptación estos agentes pueden causar infecciones en los animales y ellos pueden actuar como reservorio de la enfermedad para el hombre aunque la especie animal no tenga importancia en la evolución adaptativa del agente. Ejemplos: Tuberculosis, Amebiasis, Giardiasis.

-Amfixenosis: tanto el hombre como los animales pueden ser reservorio natural del agente causal. Es difícil determinar en estos casos quién inició la cadena de transmisión. Ejemplos: Estafilococosis, Estreptococosis, enfermedad de Chagas.

Las zoonosis producidas por protozoos, helmintos y artrópodos (Atías, 1991) pueden ser transmisibles al ser humano por comportamientos tales como la geofagia, falta de higiene y condiciones de saneamiento ambiental deficiente que posibilitan la exposición a la fuente infectiva. En este sentido, el comportamiento humano juega un rol importante en el mantenimiento de algunas zoonosis (Armstrong y otros, 2011). Todos estos factores se incrementan en virtud de la globalización, que entre otras cosas, involucra un mayor flujo de personas, animales y productos atravesando distintas fronteras, generalmente sin los controles sanitarios pertinentes (Gil y Sanmartino, 2000).

Las zoonosis en áreas urbanas están relacionadas con la contaminación fecal del ambiente, y entonces las viviendas, las calles, los espacios públicos o cualquier área con alta concentración de personas y perros, constituyen lugares donde las personas pueden tener contacto con las heces que contienen elementos contaminantes (Armstrong y otros, 2011).

Por otra lado, gran parte de los habitantes de zonas rurales y fundamentalmente periurbanas, hacen de la producción animal su medio de vida, donde los animales son faenados habitualmente en las granjas y comercializados informalmente en forma particular a los habitantes del municipio y en menor escala en almacenes de barrios y carnicerías, perdiendo posibilidad de controles sanitarios. En este sentido, estas condiciones inadecuadas de crianza y comercialización, atentan con la salud de las personas que se encuentran en estrecho contacto con los animales, así como al resto de la población consumidora de subproductos elaborados. Por lo cual, las zoonosis en las áreas periurbanas se encuentran asociadas a diversos factores de riesgo: ausencia de ordenamiento y saneamiento ambiental, proliferación de roedores, inadecuado manejo de los efluentes, caninos con hábitos callejeros y con acceso a vísceras de los animales faenados, crianza inadecuada de porcinos, entre otros.

En la Argentina, muchas de las zoonosis registradas en Latinoamérica, son endémicas. La situación epidemiológica del país no se conoce con certeza debido a que la mayoría de las investigaciones son puntuales y no resultan representativas para extrapolar los resultados a otras áreas del país (Socias y otros, 2014).

Se observa entonces, que las estrategias de infección varían de acuerdo al tipo de ciclo de vida del parásito y del estadio y su localización dentro del hospedador. Además, las distintas especies de parásitos pueden presentar distintos grados de especificidad por alguna especie de hospedador en particular, estando incluso algunas restringidas a una única especie de hospedador mientras que otras tienen un amplio rango de hospedadores posibles. En el caso particular de los endoparásitos, el cuerpo del hospedador representa un ambiente heterogéneo. Se ha observado que la mayoría de los parásitos se especializan en vivir en un órgano en particular (intestino, hígado, pulmón, etc.) e incluso sectorizándose dentro del mismo órgano por las diferencias entre los sitios de infección o microhábitats. Así, la existencia de parásitos en un hospedador es el resultado de la interacción de eventos evolutivos, ecológicos, fisiológicos, ambientales, entre otros, que confluyen para posibilitar este tipo de interacción biológica (Morand y otros, 2006).

Relación parásito-hospedador

La posibilidad de encuentro del parásito con el hospedador se relaciona con la capacidad de supervivencia del parásito en el ambiente. Sin embargo, el cuerpo del hospedador y en consecuencia la variación de las características de los hospedadores (e.g. tamaño del hospedador, tasa metabólica, longevidad, sexo) y su ecología representan factores determinantes de la diversidad parasitaria que albergan (Krasnov y otros, 2006). Entonces para entender el parasitismo, debe considerarse simultáneamente la ecología del hospedador en el ciclo del parásito y las características del mismo como parte del hábitat del parásito. Los parásitos para ello han desarrollado adaptaciones especializadas para encontrar y explotar a sus hospedadores, y estos, a su vez, han desarrollado mecanismos para evitar o eliminarlos. De este modo la transmisión parasitaria es exitosa cuando se superan las defensas inmunitarias del hospedador y sus estrategias de comportamiento no evitan el ingreso del huevo o de las larvas infectivas. Muchas veces, la respuesta inmune del hospedador provoca cambios en su comportamiento, generando alteraciones en la actividad social, en la interacción sexual y la exploración de nuevos ambientes (Morand y otros, 2006). En este contexto el encuentro entre un parásito y un hospedador puede ser explicado a través de filtros “de encuentro” (parámetros de biodiversidad y de comportamiento) y “compatibilidad” (parámetros de recurso y de defensa). De este modo factores ecológicos afectan la probabilidad de ocupar o no las mismas áreas u ocuparlas en diferentes momentos (estaciones del año o momentos del día). Factores fisiológicos (compatibilidad) determinan si un parásito puede infectar, establecerse y transmitirse a un hospedador dependiendo de las características bioquímicas del parásito que le permitan superar las defensas del hospedador. Se restringe así el rango de potenciales hospedadores que delimitan la posibilidad de vivir en asociación después del encuentro parásito y el potencial hospedador. Diferentes grados de apertura y cierre de estos filtros son posibles a diferentes niveles de especies, poblaciones o individuos (Combes, 2001).

Según Begon y otros (1999), una de las diferencias más importantes entre la ecología de los parásitos y la de los organismos libres radica en que los hábitats de los parásitos son a su vez organismos vivos. Por lo tanto, además de los factores bióticos y abióticos que tienen un efecto directo sobre el propio parásito, las características físicas y fisiológicas del hospedador que influyen sobre la biología y ecología pueden ser determinantes en algún punto del ciclo de vida de un parásito.

Los parásitos, como todos los seres vivos, necesitan asegurar su existencia en un hábitat adecuado. Un hospedador, si bien lo representa, es un medio ambiente limitado. Además de las limitaciones espaciales y energéticas que la población parasitaria enfrenta y que puede llevarla a interacciones competitivas tanto interespecíficas como intraespecíficas, el hospedador es capaz de producir una respuesta inmune que lleve a la eliminación total o parcial de los parásitos que alberga. Por lo tanto, el pasaje de los

parásitos desde un hospedador infectado a uno nuevo es un proceso que implica por un lado una serie de mecanismos estratégicos del parásito para asegurar la transmisión y, por otro lado, mecanismos del hospedador para defenderse de la infección. La transmisión es el proceso por el cual una especie parásita pasa desde una fuente de infección a otro hospedador y de esta manera asegurar la reproducción y dispersión de la especie (Wisnivesky, 2003).

La asociación Parásito-Hospedador puede implicar diferente amplitud de rangos de hospedadores. Así, típicamente pocos parásitos utilizan un amplio rango de hospedadores, mientras que muchos están restringidos a pocos hospedadores (Combes, 2001).

En este sentido, la **especificidad** es uno de los principales atributos de los parásitos y se relaciona con el número de especies hospedadoras explotadas por una población parásita. Los parásitos presentes en una sola especie hospedadora se denominan **especialistas**, mientras que aquellos hallados en diferentes especies de hospedadores son definidos como **generalistas** (Poulin, 2006).

Desde una perspectiva ecológica, la especificidad muestra la diversidad de recursos usados por el parásito (número y distribución de los hospedadores). El modo de transmisión y la habilidad de dispersión de los parásitos determinan el grado de especificidad, dependiendo la distribución de una especie parásita de la distribución de los hospedadores y el comportamiento oportunista del parásito (Poulin, 2006).

Eurixenos o generalistas: parasitan a hospedadores no relacionados filogenética ni ecológicamente (por ejemplo, algunas especies de garrapatas, de ácaros y de pulgas).

Estenoxenos: parasitan a un restringido rango de hospedadores (género o familia de hospedadores) (por ejemplo, garrapatas, ácaros, pulgas, algunos helmintos).

Oioxenos o especialistas: parasitan a una estricta especie hospedadora (por ejemplo piojos y algunos protozoos –eimeridos–).

La ausencia de hospedadores potenciales y la presencia de factores ambientales desfavorables para el parásito también influyen sobre la especificidad hospedatoria a nivel local (Poulin y otros, 2006). Es probable que la alta especificidad este asociada a poblaciones hospedadoras estables, dado que los parásitos que explotan poblaciones inestables no pueden asegurarse su supervivencia en el tiempo (Wisnivesky, 2003).

Desde una perspectiva evolutiva, la especificidad hospedatoria refleja la asociación histórica entre el parásito y el hospedador. En este sentido, pueden observarse hospedadores relacionados filogenéticamente que se encuentran parasitados por la misma especie parásita o especies parásitas emparentadas (Poulin y Moulliot, 2005).

La posibilidad de que una especie parásita colonice nuevas especies hospedadoras depende del grado de especialización del mismo sobre su hospedador original. Los mecanismos inmunológicos y fisiológicos mantienen la especificidad hospedatoria (Krasnov y otros, 2006). De esta forma, es común encontrar similitudes en cuanto a las especies parásitas presentes en hospedadores emparentados, debido a que estos presentan similares características fisiológicas, inmunológicas, ecológicas y de distribución (Wisnivesky, 2003; Krasnov y otros, 2006). Por lo tanto, en general la habilidad de explotar diferentes especies hospedadoras depende de las relaciones filogenéticas que estas tengan entre ellas (Krasnov y otros, 2006; Poulin, 2006).

Los cambios en el planeta avanzan y muchas especies se ven amenazadas y una pequeña porción de parásitos son de importancia médica y veterinaria, el resto forman una parte integral de todo ecosistema y son generalmente desconocidos. Así los parásitos representan gran parte de la biodiversidad global deben ser considerados en estudios de diversidad biológica.

La parasitología entonces, se constituye en una disciplina que aborda el estudio de los parásitos y de todos los procesos que tienen lugar en torno al sistema. De este modo, se integra a otras disciplinas en estudios de biodiversidad, incentivando aquellos referidos a la sistemática parasitológica, al tener en cuenta que los parásitos son buenos indicadores de relaciones ecológicas actuales e históricas entre sus hospedadores (Esch y Fernandez, 1993; Poulin, 1998).

Factores que afectan al sistema parásito-hospedador

Para los parásitos la población hospedadora es un recurso que se distribuye en parches, en un medio que les es total o parcialmente inhabitable. Los parásitos seleccionan los sitios de infección (e. g. determi-

nadas regiones externas e internas del cuerpo -tubo digestivo, aparato respiratorio. riñón, vejiga, etc.-) que les son más favorables para su desarrollo de acuerdo a la temperatura, Ph, cantidad y calidad de nutrientes, grosor y estructura de la piel, tipo de pelaje, etc. Cada sitio de infección provee al parásito un medio relativamente constante; este medio puede estar sujeto a cambios debido a factores internos propios del hospedador, o bien a factores externos como el medio ambiente.

En este sentido el clima afecta a la parasitofauna que se asocia a una especie hospedadora. Con la excepción de piojos, de algunos ácaros y pocos nematodos, todos los parásitos presentan una etapa del ciclo biológico que se desarrolla fuera del hospedador. De este modo, adultos, huevos, larvas, ninfas y quistes permanecen en un ambiente sometido a cambios (de temperatura, humedad y fotoperíodo), que afectan la supervivencia de estos estados y se reflejan en la prevalencia e intensidad media del parásito en las siguientes generaciones de hospedadores.

Los parásitos pueden ser utilizados por la ecología contemporánea como indicadores del comportamiento de sus hospedadores. Los complejos ciclos de vida que tienen la mayoría de los parásitos, están integrados dentro de intrincadas tramas ecológicas, etológicas y tróficas, y pueden ser indicadores de la estructura de estas redes, como de las preferencias y el modo de desplazamiento de sus hospedadores. En este contexto, los parásitos pueden indicar diferencias en una misma población hospedadora -cambios de dieta o uso diferencial de microhábitats- o determinar el rol de cada población hospedadora dentro de la comunidad, diferenciándolas en residentes y colonizadoras (Brooks y Hoberg, 2000).

Dispersión y colonización:

la teoría de Biogeografía de Islas en el sistema parásito-hospedador

La transmisión es uno de los procesos más importantes en el ciclo de vida de los parásitos, cuyo objetivo es alcanzar al hospedador susceptible y perpetuar la especie parásita. La dispersión y la colonización adquieren relevancia cuando el parásito intenta ampliar su distribución geográfica o colonizar nuevos hospedadores. La dispersión a un nuevo hábitat o área geográfica generalmente se realiza a través de huevos o quistes, los cuales presentan una mayor longevidad y resistencia a condiciones desfavorables. Estos pueden ser transportados por el viento y el agua, o bien por migraciones del hospedador. Aquellos parásitos que tienen estados libres y móviles están limitados a áreas que brinden las condiciones ambientales necesarias para la supervivencia de esos estadios. Si las condiciones abióticas y bióticas son inapropiadas para los estados libres del parásito, o si los hospedadores intermediarios o definitivos están ausentes, el suceso de dispersión será nulo. Las especies parásitas que tienen baja especificidad son más exitosas, siempre y cuando la combinación de hospedadores permita asegurar que el ciclo de vida se complete (Bush y otros, 2001).

La colonización implica el establecimiento de una especie parásita en una población hospedadora donde nunca estuvo antes presente. Si el parásito coloniza una nueva especie hospedadora dentro de la misma área de la población hospedadora original, asegura la supervivencia local de la especie parásita; y si la colonización se da hacia nuevas poblaciones vecinas o nuevas especies hospedadoras vecinas, implica que nuevas áreas geográficas están siendo alcanzadas (dispersión).

La dispersión y la colonización llevan a la idea de origen y rango de extensión de las especies parásitas. Desde que la teoría de islas fue introducida (MacArthur y Wilson, 1967) ha sido aplicada a la parasitología. En el sistema parásito-hospedador, la población hospedadora o la especie hospedadora pueden ser consideradas como una isla. En este sentido, el tamaño del cuerpo y/o el rango geográfico de la especie hospedadora han sido correlacionados con la riqueza de parásitos (número de especies parásitas).

Los hospedadores más grandes tienen más parásitos porque ellos proveen más "habitats" -sitios de infección- más espacios para ser ocupados. Generalmente ellos, también consumen una mayor cantidad de presas, las cuales pueden albergar estados infectivos, adquiriendo así, mayor número y riqueza de parásitos. Los hospedadores de mayor tamaño generalmente viven más tiempo, proveen un hábitat permanente de colonización que permite la acumulación de especies parásitas en el tiempo. Los de mayor rango geográfico (mayor "home range") tienen mayor número de especies parásitas y carga parasitaria, porque al recorrer grandes extensiones aumenta la probabilidad de encontrarse con más parásitos y de ser colonizados por diferentes especies.

Otras características, tales como la densidad poblacional de los hospedadores, el tipo de dieta, el comportamiento y la diversidad filética han sido usados como determinantes de la riqueza de parásitos (número de especies parásitas).

En este contexto los estudios parasitológicos representan una herramienta eficaz en el abordaje de importantes aspectos de sus grupos hospedadores y al ampliarse el conocimiento taxonómico de parásitos y hospedadores se avanzará en el conocimiento y en la comprensión del sistema hospedador-parásito-ambiente.

Inmunología (Roberts y Janovy, 1996)

Los hospedadores han evolucionado controlando las infecciones parasitarias y los parásitos han evolucionado para evitar su control. El tiempo de generación de un parásito es relativamente más corto que el de su hospedador y la tasa de fecundidad mucho mayor, entonces los cambios evolutivos a nivel de los parásitos serán más rápidos que a nivel de los hospedadores.

Aunque muchos parásitos tienen potencial para causar serias enfermedades, en infecciones naturales existe un balance equilibrado entre la población parasitaria y la hospedatoria. De este modo muchas infecciones parasitarias en hospedadores inmunocompetentes se autolimitan, por ejemplo *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, aunque pueden ser muy serias estas infecciones en los inmunodeprimidos.

El sistema inmune

El cuerpo de un hospedador tiene barreras naturales que impiden la entrada de los invasores patógenos tales como la piel, el pH del estómago, las secreciones lacrimales, salivales, sudoríparas, el mucus en el intestino. Los vertebrados tienen un sistema inmune complejo que tiene por objeto distinguir lo propio de lo no propio. El reconocimiento de lo propio depende de moléculas específicas conocidas como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o MHC del inglés, moléculas que se encuentran sobre la superficie de cada célula del cuerpo. La mayor parte de la superficie de todas las células tienen CMH clase I, pero algunas células especializadas (macrófagos y linfocitos B) tienen CMH clase II con características específicas que indican propiedades alternativas. Este reconocimiento de lo propio y no propio es innato y el aprendizaje de reconocer sus propias células ocurre desde muy temprano, en el período fetal.

Cuando dos organismos viven en íntima asociación cada uno responde a la presencia o actividad del otro. Los vertebrados responden a la presencia de material no propio de dos maneras diferentes. Primero hay una respuesta no específica cuando el hospedador es capaz de diferenciar lo propio de lo no propio pero sin que haya un reconocimiento específico. Luego existe un tipo de respuesta con reconocimiento específico de lo extraño o molécula no propia.

La inmunidad innata en vertebrados está dada por la estructura del hospedador que impide la susceptibilidad de parásitos, por ejemplo, epidermis, glándulas de secreción externa (lacrimales, sudoríparas), capacidad para arreglar los tejidos dañados y la alta acidez del estómago. Además hay varias sustancias contra los parásitos en las secreciones del cuerpo, por ejemplo la IgA (Inmunoglobulina A) la cual puede atravesar las células fácilmente y constituye una protección importante de la mucosa a través del tracto respiratorio y digestivo, en lágrimas, en leche materna y evita, por ejemplo, que se instale *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* en los niños alimentados con leche materna.

Respuesta no específica

Endocitosis: proceso de ingestión de cuerpo extraños (bacterias, virus, protistas) o partículas de su cuerpo. Muchas células participan de este proceso: monocitos, leucocitos polimorfonucleares, histiocitos en tejidos y células del sistema retículo endotelial en el hígado o bazo.

La función de la endocitosis es englobar y digerir por acción lisosomal los cuerpos extraños. Los lisosomas son organelas de las células fagocíticas que liberan enzimas, tienen bajo pH y causan la disgregación de los cuerpos extraños. La endocitosis puede ocurrir independientemente de la respuesta específica, pero está facilitada por anticuerpos de opsonización e indirectamente por proteínas del suero llamadas de complemento.

Si el invasor es pequeño, puede ser rodeado por células fagocíticas, que lo inmovilizan y depositan colágeno alrededor de él. Si el invasor es grande, ocurre una segunda reacción no específica caracterizada por una inflamación rojiza, caliente y dolorosa. Este proceso inflamatorio tiene tres fases, la primera (inflamación aguda), dura tres días y está caracterizada por una dilatación capilar que lleva a la acumulación de líquido (edema) y acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos) en el tejido o sitio de infección. La segunda (inflamación subaguda) desde el tercer día a más que una semana, está caracterizada por la presencia de células mononucleares (monocitos y linfocitos) en el espacio perivascular y por fibrocitos, los cuales secretan colágeno, que llevan a la producción de una cápsula fibrosa comúnmente conocida como cicatriz. La tercera (inflamación crónica), donde además de los monocitos de la segunda fase y las fibras de colágeno,

se suma el plasma donde el invasor persiste y en respuesta a él, se forma un granuloma que contiene además eosinófilos, como subconjunto de polimorfonucleares.

Otra respuesta no específica es el crecimiento tisular anormal en respuesta a la presencia de parásitos:

- Hiperplasia: se incrementa el número de células, por ejemplo en el caso de *Fasciola hepática* en los ductos biliares, coccidios en el hígado, *Dirofilaria immitis* en el corazón del perro.

- Neoplasia: modificación de un tipo celular en otro. Sarcoma del hígado causado por *Taenia taeniformis*. También se vio la correlación entre la presencia de *Schistosoma mansoni* en intestino y la ocurrencia de carcinoma de colon. Los mecanismos que inducen la neoplasia aún no son claros.

Los eventos del proceso inflamatorio dependen mucho de la experiencia previa con el invasor y de la duración de la presencia del invasor o la preservación en el cuerpo del hospedador y los procesos para destruir al invasor no son específicos.

Las manifestaciones inflamatorias son de dos tipos: hipersensibilidad inmediata que depende si la respuesta está mediada por células o por anticuerpos y la hipersensibilidad retardada, que se llama así porque tarda 24 hs. o más entre la introducción del antígeno y la respuesta en un sujeto ya inmunizado. Es un tipo de inmunidad mediada por células y los últimos efectores son los macrófagos. Este tiempo lo necesitan las células T h1 (Linfocitos T helper) para llegar al lugar del antígeno, reconocer los epitopes que están expuestos por las células presentadoras de antígenos (CPA) (macrófagos en los tejidos) que al ser activados secretan IL2 (interleucina-2), FNT (factor de necrosis tumoral) y IFN γ (interferón gamma). El FNT permite la adherencia en las células endoteliales de leucocitos y la secreción de citoquinas inflamatorias como la IL8 (interleucina-8) que aumenta la motilidad de los leucocitos y facilita su viaje a través del endotelio. El FNT y IFN γ cambian la morfología de las células endoteliales para permitir el pasaje de células y el escape de macromoléculas. Cuando el fibrinógeno se escapa de los vasos se convierte en fibrina y el área se vuelve inflamada y firme. Cuando los macrófagos activados salen de los vasos sanguíneos, fagocitan partículas de antígenos y si el antígeno no es destruido, su presencia se hace crónica y se deposita tejido conectivo "fibrosis" a manera de nódulos de tejido inflamatorio (granulomas) que se acumula alrededor del antígeno (parásito).

Los linfocitos T son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular constituyendo el 70 % del total de los linfocitos que segregan proteínas o citocinas. También se ocupan de realizar la cooperación para desarrollar todas las formas de respuestas inmunes, como la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Se diferencian de los linfocitos B y de las células NK (o células *Natural Killer*, en español "asesina natural") por poseer un receptor especial en la superficie de la membrana, el receptor de linfocitos T (también llamado TCR, por su denominación en inglés *T cell receptor*).

Los linfocitos T presentan una propiedad denominada restricción CMH: solo pueden detectar un antígeno si este viene presentado por una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del mismo individuo. Esto se debe a que cada linfocito T tiene una especificidad dual: el receptor del linfocito T (TCR) reconoce algunos residuos del péptido y simultáneamente algunos residuos de la molécula CMH que lo presenta. Esta propiedad es muy importante e implica que, durante su desarrollo, los linfocitos T deben aprender a reconocer las moléculas CMH propias del individuo, un proceso complejo que tiene lugar en el timo. Puesto que las moléculas CMH solo pueden presentar péptidos, esto implica que los linfocitos T, dado que solo pueden reconocer un antígeno si viene asociado a una molécula CMH, solo pueden reaccionar ante antígenos de origen proteico (procedentes de microorganismos) y no a otro tipo de compuestos químicos (ni lípidos, ni ácidos nucleicos, ni azúcares). Las moléculas CMH adquieren el péptido que presentan en el exterior de la membrana celular durante su propia biosíntesis, en el interior celular. Por tanto, los péptidos que presentan las moléculas CMH provienen de microorganismos que están en el interior celular, y ésta es la razón por la cual los linfocitos T solo detectan microorganismos asociados a células y desencadenan una respuesta inmune contra microorganismos intracelulares.

Los anticuerpos (también conocidos como inmunoglobulinas) son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.

Los anticuerpos se dan de forma libre en el torrente sanguíneo y son parte del sistema inmunitario humoral. Los anticuerpos circulantes son producidos por líneas clonales de linfocitos B que responden específicamente a un antígeno que puede ser un fragmento de proteína de la cápside viral, por ejemplo.

Los anticuerpos contribuyen a la inmunidad de tres formas distintas: pueden impedir que los patógenos entren en las células o las dañen al unirse a ellas (neutralización). Pueden estimular la eliminación de un pató-

geno por los macrófagos y otras células revistiendo al patógeno (opsonización) y pueden desencadenar la destrucción directa del patógeno estimulando otras respuestas inmunes como la vía del complemento (lisis).

Los anticuerpos son sintetizados por un tipo de leucocito denominado linfocito B. Existen distintas modalidades de anticuerpo, isotipos, basadas en la forma de cadena pesada que posean. Se conocen cinco clases diferentes de isotipos en mamíferos que desempeñan funciones diferentes, contribuyendo a dirigir la respuesta inmune adecuada para cada tipo distinto de cuerpo extraño que encuentran. En mamíferos placentados existen cinco isotipos de anticuerpos conocidos como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Se nombran mediante el prefijo "Ig" que significa inmunoglobulina y difieren en sus propiedades biológicas, localizaciones funcionales y capacidad para reconocer diferentes tipos de antígenos.

El isotipo cambia durante el desarrollo y la activación de los linfocitos B. Antes de la maduración de estos últimos, cuando aún no se han expuesto a su antígeno, se conocen como linfocitos B vírgenes y solo expresan el isotipo IgM en su forma anclada a la superficie celular. Los linfocitos comienzan a expresar tanto IgM como IgD cuando alcanzan la madurez y en ese momento están listos para responder a su antígeno. La activación de los linfocitos B sigue al encuentro y unión de éste con su antígeno, lo que estimula a la célula para que se divida y se diferencie en una célula productora de anticuerpos denominada plasmática. En esta forma activada, los linfocitos B comienzan a secretar anticuerpos en lugar de anclarlos a la membrana. Algunas células hijas de los linfocitos B activados sufren un cambio isotípico, un mecanismo que provoca que la producción de anticuerpos en las formas IgM o IgD se trasmute a los otros tipos, IgE, IgA o IgG, que desempeñan distintos papeles en el sistema inmunitario.

Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy semejante, una pequeña región del ápice de la proteína es extremadamente variable, lo cual permite la existencia de millones de anticuerpos, cada uno con un extremo ligeramente distinto. A esta parte de la proteína se la conoce como región hipervariable. Cada una de estas variantes se puede unir a una "diana" distinta, que es lo que se conoce como antígeno. Esta enorme diversidad de anticuerpos permite al sistema inmune reconocer una diversidad igualmente elevada de antígenos. La única parte del antígeno reconocida por el anticuerpo se denomina epítipo. Estos epítipos se unen con su anticuerpo en una interacción altamente específica que se denomina adaptación inducida, que permite a los anticuerpos identificar y unirse solamente a su antígeno específico y único en medio de los millones de moléculas diferentes que componen un organismo.

El reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo lo marca para ser atacado por otras partes del sistema inmunitario. Los anticuerpos también pueden neutralizar sus objetivos directamente, mediante, por ejemplo, la unión a una porción de un patógeno necesaria para que éste provoque una infección.

La extensa población de anticuerpos y su diversidad se genera por combinaciones al azar de un juego de segmentos genéticos que codifican diferentes lugares de unión al antígeno (o paratopos), que posteriormente sufren mutaciones aleatorias en esta zona del gen del anticuerpo, lo cual origina una diversidad aún mayor.

Los genes de los anticuerpos también se reorganizan en un proceso conocido como conmutación de clase de inmunoglobulina que cambia la base de la cadena pesada por otra, creando un isotipo de anticuerpo diferente que mantiene la región variable específica para el antígeno diana. Esto posibilita que un solo anticuerpo pueda ser usado por las diferentes partes del sistema inmune. La producción de anticuerpos es la función principal del sistema inmunitario humoral.

Prácticamente todos los microorganismos pueden desencadenar la respuesta de los anticuerpos. El reconocimiento y la erradicación con éxito de tipos muy distintos de estos últimos requiere que los anticuerpos posean una enorme diversidad. Su composición de aminoácidos varía para permitirles interactuar con antígenos muy diferentes. Se ha estimado que los seres humanos generan unos 10 mil millones de anticuerpos diferentes, cada uno de ellos es capaz de unirse a un epítipo distinto. Aunque se genera un enorme repertorio de diferentes anticuerpos en un mismo individuo, el número de genes disponible para fabricar estas proteínas es limitado. En los vertebrados han evolucionado diferentes mecanismos genéticos complejos para permitir que los linfocitos B generen esta diversidad a partir de un número relativamente pequeño de genes de anticuerpos.

Respuesta inmune a los parásitos

Algunos nematodos trichostrongilidos (*Nippostrongylus brasiliensis*) adultos viven entre la microvellosidades donde están expuestos a las IgA e IgE que contribuyen a la hipersensibilidad de los helmintos que termina con su expulsión, mediante el daño directo al gusano, la inflamación de la mucosa y cambios en la permeabilidad vascular que puede liberar IgG anti gusano, que ataca a los nematodos. La memoria del sistema inmune impide que las larvas del tercer (L3) y cuarto estadio (L4) alcancen la mucosa intestinal y disminuya el potencial reproductivo, produciendo la autocura tal como ocurre también en *Haemonchus contortus*.

La infección por *Entamoeba histolytica* no confiere resistencia en el hombre. Con lesiones tisulares en el hospedador hay variedad de anticuerpos específicos, detectándose aproximadamente 90% de anticuerpos precipitantes en pacientes con lesiones hepáticas, pero solo el 40% en pacientes asintomáticos. También se pueden detectar anticuerpos en tejidos negativos, quizás por infecciones anteriores y por falta de especificidad en la prueba.

El flagelado, *Giardia lamblia* estimula una respuesta protectora y la infección puede terminar espontáneamente en 4 meses. Se ha visto una correlación inversa entre aumento de IgA en el intestino y la disminución de *G. lamblia*.

Las infecciones por Coccidios (especificidad estricta) parecen generar inmunidad contra reinfecciones (autocura), pero pueden mostrar cierto grado de tolerancia a nuevas reinfecciones.

Para *Trichomonas vaginalis* hay anticuerpos naturales pero no hay evidencia de inmunidad adquirida, aunque desarrolla una inmunidad adquirida pasajera.

Toxoplasma gondii genera inmunidad adquirida. La susceptibilidad de los hospedadores intermediarios varía mucho. Se sospecha de una base génica. La resistencia adquirida es del tipo de premunición es decir requiere la presencia de una reserva de parásitos en el organismo para ser efectiva. Existen macrófagos activados por las linfoquinas y poca relación con el tenor de anticuerpos. Los anticuerpos pertenecen a las clases IgG; IgM e IgA. Las pruebas serológicas son muy efectivas.

Para las especies del género *Leishmania* no existe resistencia natural pero sí resistencia adquirida.

Evasión de la respuesta inmune

Para que la infección parasitaria tenga éxito es necesario que los parásitos eludan al menos parcialmente los efectos de la respuesta inmune del hospedador. Hay algunas especies parásitas que llegan a utilizar células y factores del sistema inmune para su propio provecho (e.g. *Leishmania*) que utiliza receptores de complemento para entrar en los macrófagos e impide que se inicie el estallido respiratorio y evita de ese modo la destrucción inducida por los productos tóxicos que se producen en el mismo. El FNT estimula la producción de huevos en los adultos de *Schistosoma mansoni*, mientras que en *Trypanosoma brucei* lo utiliza como factor de crecimiento.

Los parásitos pueden resistir los efectos destructivos del complemento y la resistencia está correlacionada con su virulencia: *Leishmania tropica* es destruida por el complemento y provoca lesiones cutáneas que se autolimitan mientras que *L. donovani* es 10 veces más virulenta y resistente que *L. tropica* y causa lesiones en las vísceras y generalmente la enfermedad evoluciona resultando en la muerte.

Los parásitos intracelulares evitan ser destruidos de diversas formas. *Toxoplasma gondii* penetra en los macrófagos mediante una vía no fagocítica. *Leishmania* penetra uniéndose a los receptores del complemento, con lo que logra el mismo objetivo y posee enzimas que impiden el estallido respiratorio y tiene una cubierta externa de lipofosfoglicano (LPG) que depura los metabolitos del oxígeno y protege a los organismos frente a los ataques enzimáticos y también posee una glucoproteína Gp63, que inhibe las enzimas de los lisosomas de los macrófagos. Sin embargo estos mecanismos evasores se desvanecen cuando el hospedador está inmunizado.

Los parásitos extracelulares se pueden disfrazar y a través de una glucoproteína variable de superficie (VSG) se modifica la membrana citoplasmática de los trypanosomas africanos, por ejemplo, evitando el ataque del sistema inmune del hospedador. Cada generación de parásitos es antigénicamente diferente a la anterior.

Otros recubren su superficie con los antígenos del hospedador de tal forma que no pueden ser distinguidos de lo propio (e.g. algunas especies de *Schistosoma*).

Algunos parásitos extracelulares se esconden para evitar los mecanismos inmunitarios de defensa. Algunas especies de protozoos como *Entamoeba histolytica*, nematodos como *Trichinella spiralis* forman quistes protectores y, los ejemplares adultos del nematode *Onchocerca volvulus* que parasitan la piel, inducen la formación de nódulos de colágeno por parte del hospedador que los rodean y protegen. Los nematodos intestinales y las tenias se encuentran a salvo de muchos de los sistemas de defensa del hospedador sencillamente porque se encuentran en el intestino y por su tamaño.

Otros parásitos extracelulares son capaces de resistir los ataques del sistema inmunitario por tener una gruesa cutícula para protegerse de las agresiones tóxicas (nematodos). El tegumento de algunos trematodos (e.g. esquistosomas) se engrosa durante el proceso de maduración, proporcionando una protección parecida. La cubierta superficial de algunos nematodos suele desprenderse después del ataque inmunitario; las tenias se encargan de impedir el ataque activamente mediante la secreción de un inhibidor de la elastasa que anula la capacidad de atraer neutrófilos. La mayoría de los parásitos interfieren en las respuestas

inmunitarias, provocando la inmunosupresión que afecta tanto las respuestas humorales como celulares. Las causas de la inmunosupresión se deben en su mayoría a la interferencia con el funcionamiento de los macrófagos. La capacidad funcional de los macrófagos suele estar desbordada por la cantidad de polisacáridos y glucoconjugados que producen los helmintos y que interfieren el procesamiento de los antígenos y no pueden ser reconocidos. En el paludismo la hemozoína interfiere el funcionamiento de los macrófagos. Muchos productos parasitarios estimulan la producción de prostaglandinas y otras moléculas supresoras de los macrófagos, que asumen el control de las reacciones inflamatorias. Las filarias y las tenias secretan prostaglandinas capaces de suprimir la respuesta inflamatoria. La enorme cantidad de antígenos parasitarios solubles o termoestables saturan los anticuerpos circulantes y generan una “cortina de humo” que impide que esos anticuerpos alcancen las células parasitarias.

Patogénesis de las infecciones parasitarias

El hospedador puede tener cientos de parásitos adentro y parece sano o quizá enferme y haya diferentes manifestaciones clínicas. Pero la acción de los parásitos sobre el hospedador se divide en tres clases:

1) Trauma físico por destrucción de células, tejidos, órganos por modos mecánicos y químicos. *Ascaris* penetra en los vasos pulmonares, causa daño, produce hemorragia y posiblemente infecciones bacterianas. También *Entamoeba histolytica* en intestino grueso.

2) La disminución de sustancias nutritivas (e.g. *Diphyllobothrium latum*) absorbe mucha vitamina B12 de la pared del intestino y produce anemia porque se necesita de la vitamina B12 para producir los glóbulos rojos. *Ascaris lumbricoides* en el intestino come mucho de la comida que necesita el hospedador. *Trichuris trichiura*, si se eliminan todos los nematodos del hospedador se nota una gran mejoría en la memoria y un aumento en el crecimiento de niños.

3) Los helmintos contribuyen a la malnutrición por disminuir los nutrientes disponibles al hospedador. También aumentan la excreción de nutrientes al disminuir su utilización porque cubren gran parte de la superficie de absorción en las mucosas intestinales.

Consecuencias inmunopatológicas de las infecciones parasitarias

En el paludismo, la tripanosomiasis africana y la leishmaniasis visceral el aumento del número y de la actividad de los macrófagos y de los linfocitos en el hígado y en el bazo provoca un aumento del tamaño de estos órganos (hepatomegalia y esplenomegalia, respectivamente). También hay consecuencias patológicas de los granulomas por células T que se forma alrededor de los huevos de *Schistosoma* en el hígado. Inmunocomplejos pueden depositarse en riñón y provocar un síndrome nefrótico.

Las IgE que se producen en las infecciones por helmintos pueden provocar graves consecuencias en el hospedador, debido a la liberación de los mediadores por los mastocitos.

La ruptura de un quiste hidatídico puede provocar un shock anafiláctico.

Las infecciones por *Toxocara canis* pueden provocar reacciones de tipo asmático que también se dan en la eosinofilia pulmonar cuando las filarias migran a través de los pulmones.

En la enfermedad de Chagas pueden aparecer cardiopatía crónica, megacolon, esofagomegalia debido al efecto autoinmunitario que ejercen los anticuerpos frente al *Trypanosoma cruzi* en los ganglios nerviosos.

La producción excesiva de algunas citocinas, puede provocar anemia, fiebre, diarrea y alteraciones pulmonares en el paludismo, como la caquexia en la tripanosomiasis del ganado que está provocada por TNF.

Bibliografía

- Armstrong W.A., Oberg C. & Orellana J.J. (2011) Presencia de huevos de parásitos con potencial zoonótico en parques y plazas públicas de la ciudad de Temuco, Región de La Araucanía, Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria* 43 (2): 127-134.
- Atías A. (1991) Parasitología Clínica. Tercera edición. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., Santiago de Chile, Chile, 618 pp.
- Begon M., Harper J.L. & Townsennd C.R. (1999) *Ecología: individuos, poblaciones y comunidades*. Editorial Omega, Barcelona, 1148 pp.
- Brooks D. & Hoberg E. (2000) Triage for the Biosphere: The Need and rationale for taxonomic inventories and phylogenetic studies of parasites. *Comparative Parasitology* 67: 1-25.
- Bush A.O., Fernández J.C., Esch G.W. & Seed J.R. (2001) *Parasitism. The diversity and ecology of animals parasites*. Cambridge University Press, UK, 566 pp.
- Combes C. (2001) *Parasitism. The ecology and evolution of intimate interactions*. University of Chicago Press, Chicago, 699 pp.
- Esch G. & Fernandez J. (1993) *A Functional biology of parasitism, ecological and evolutionary implications*. Chapman & Hall, London, 337 pp.
- Gil A. & Samartino L. *Zoonosis en los sistemas de producción animal de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina*. Food and Agriculture Organization, 2000. <http://www.fao.org>. Último acceso 10 de octubre de 2015.
- Krasnov B.R., Poulin R. & Morand S. (2006). Patterns of macroparasite diversity in small mammals. *En: Morand S., Krasnov B.R. & Poulin R. (Eds.) Micromammals and Macroparasites*. Springer, New York, pp. 197-231.
- MacArthur R.H. & Wilson E.O. (1967). *The theory of island biogeography*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 203 pp.
- Marquardt W.C., Demaree R.S. & Grieve R. B. (2000) *Parasitology and vector biology*. Academic Press, San Diego, 702 pp.
- Matthews B.E. (1998) *An introduction to Parasitology*. Cambridge University Press. 192 pp.
- Morand S., Krasnov B.R., Poulin R. & Degen A.A. (2006) Who is who and how they interact? *En: Morand S., Krasnov B.R. & Poulin R. (Eds.) Micromammals and Macroparasites*. Springer, New York, pp. 3-9.
- Poulin R. (1998) *Evolutionary ecology of parasites: from individuals to communities*. Chapman & Hall, London, 212 pp.
- (2006). Variation in infection parameters among populations within parasite species: Intrinsic properties versus local factors. *International Journal for Parasitology* 36: 877-885
- (2007) *Evolutionary Ecology of Parasites*. Segunda edición. New Jersey, Princeton University Press, 332 pp.
- & Morand S. (2004) *Parasite Biodiversity*. Smithsonian Books, Washington, 216 pp.

- & Moulliot D. (2005) Combining phylogenetic and ecological information into a new index of host specificity. *Journal of Parasitology* 91: 511-514.
- Roberts L.S. & Janovy J.J. (1996). *Foundations of Parasitology*. Sexta edición. McGraw-Hill Higher education, USA, 670 pp.
- Sinnecker H. (1976). The basic epidemic or epizootic process. *En: John Wiley & Sons Ltd. (Eds.) General Epidemiology*, London, England, pp. 73-84.
- Socías M.E., Fernández A., Gil J.F. & Krolewiecki A.J. (2014) Geohelmintiasis en la Argentina. Una revisión sistemática. *Medicina (Buenos Aires)* 74: 29-36.
- Wisnivesky C. (2003) *Ecología y epidemiología de las infecciones parasitarias*. Libro Universitario Regional, Costa Rica. 398 pp.