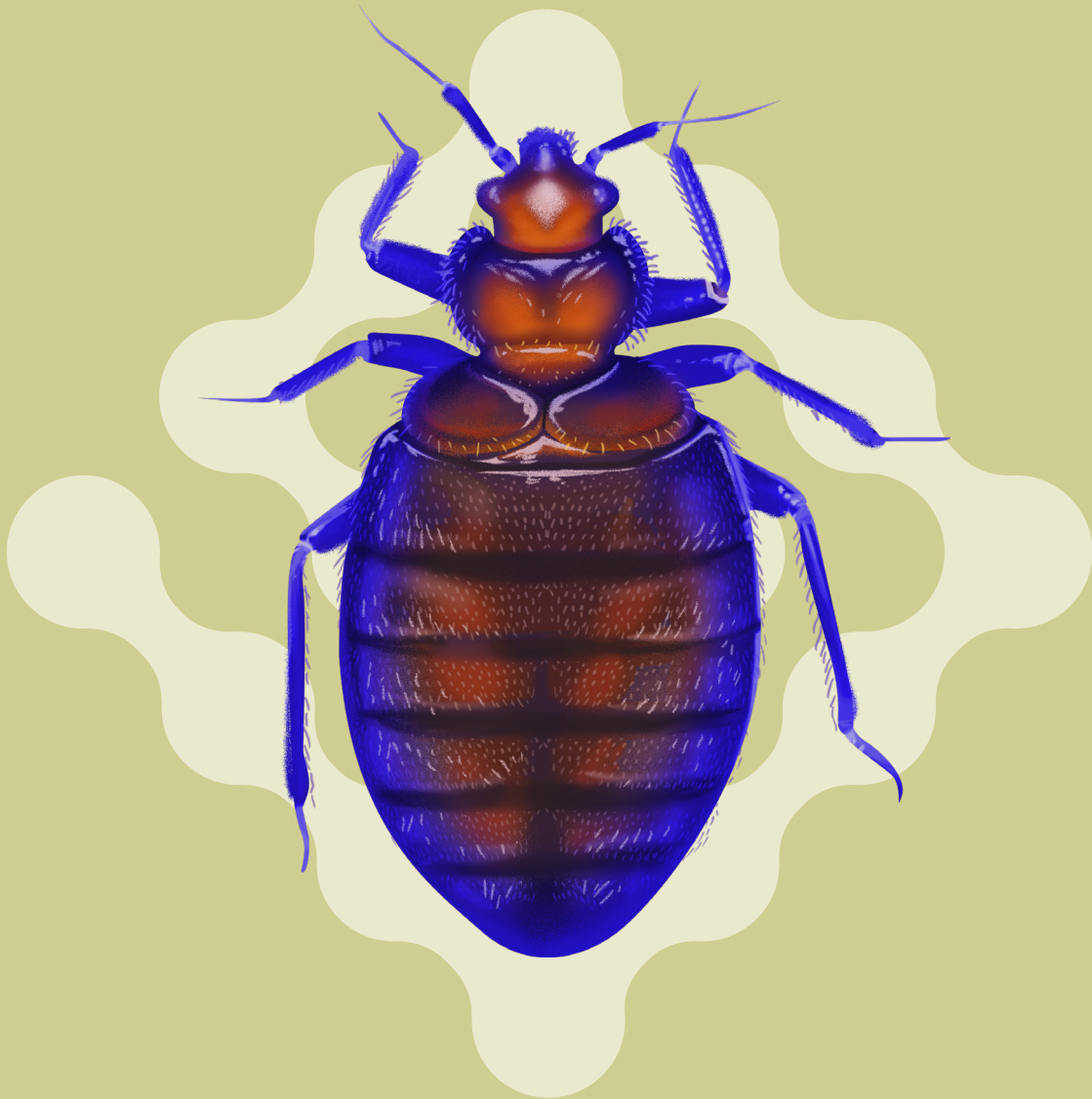


# ParaJournal

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA · **SOCEPA**

JUL. 2023  
Num. 3



# ParaJournal

# #3\_

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA · **SOCEPA**

JUL. 2023

## EDITORIAL

Encargado del Comité Editorial:  
Carmen Cuéllar del Hoyo

## CONTACTO

Departamento de Parasitología  
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid  
Plaza de Ramón y Cajal s/n, Ciudad Universitaria. 28040 Madrid  
[secretaria@socepa.org](mailto:secretaria@socepa.org)

## CRÉDITOS

Diseño: Antonio Diu  
Maquetación: Sergio Alba

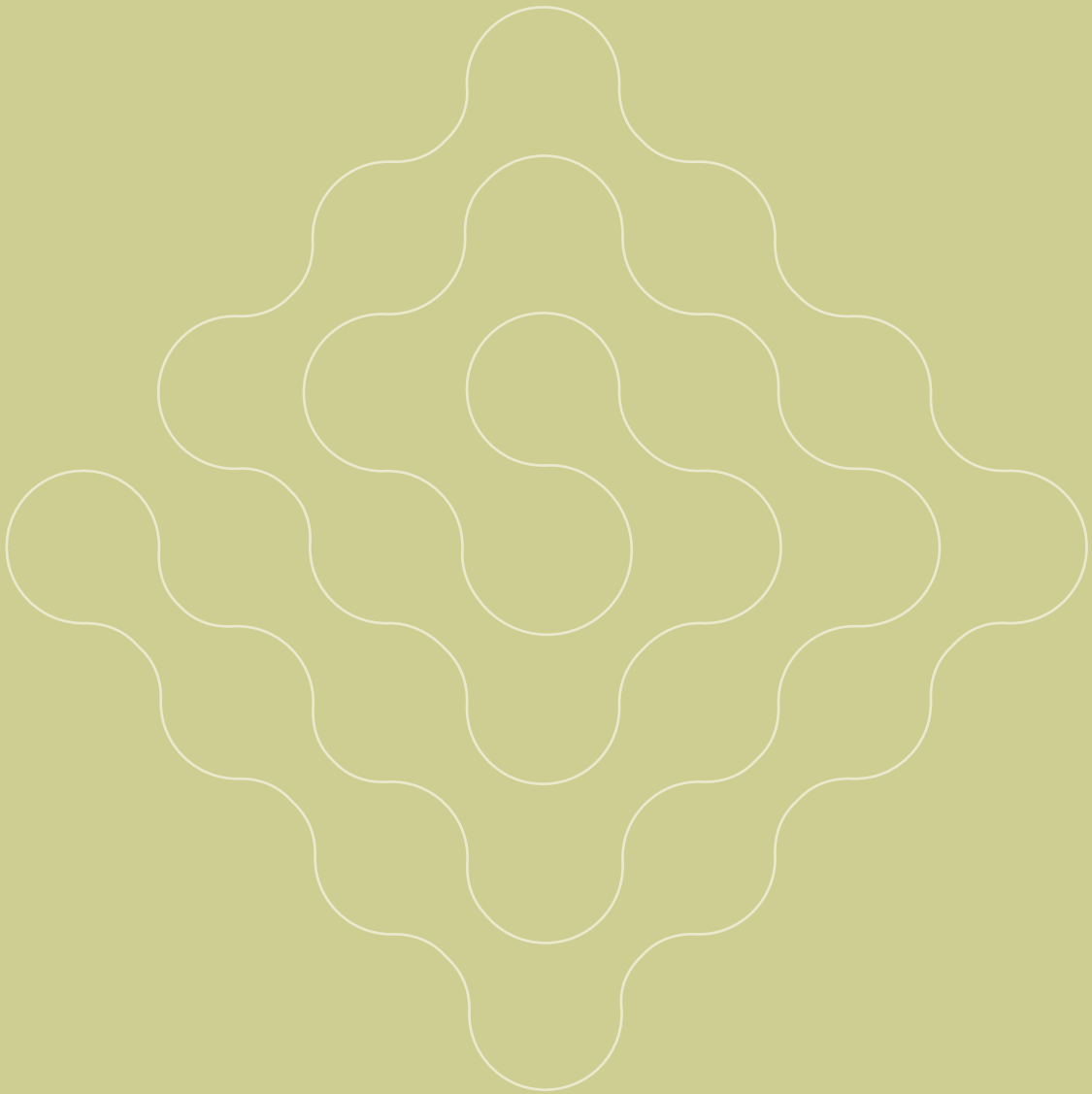
Copyright 2023  
© De los artículos: Sus autores.  
ParaJournal no se hace responsable de las opiniones  
vertidas por los colaboradores en sus artículos e  
investigaciones reflejadas.

© ParaJournal Socepa ESP. 2023  
Prohibida su reproducción, edición o transmisión total o  
parcial por cualquier medio y cualquier soporte sin la  
autorización escrita de ParaJournal Socepa España.

# ParaJournal

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA · **SOCEPA**

JUL. 2023  
Num. 3



# Editorial

PARAJOURNAL SOCEPA

Pág. 6

## ParaHistoria

Pág. 7-16

Reseña histórica (1963-2020)  
de la Asociación de  
Parasitólogos Españoles (APE),  
denominada posteriormente  
Sociedad Española de Parasitología  
(SEP y actualmente SOCEPA).

Dr. A.R. Martínez Fernández, Dr. F.A. Rojo Vázquez  
Dr. J. Guisantes del Barco, Dr. S. Más Coma, Dra. M.C. Arias Fernández  
Dr. J.M. Alunda Rodríguez, Dra. C. Cuéllar del Hoyo, Dr. A. Muro Álvarez

REVISIONES AMPLIAS

Pág. 18-70

## Julia Rivero Femández

Taxonomía y filogenia de especies de *Trichuris* parásitas  
de hospedadores vertebrados

Pág. 19-49

## Alba Cano Femández

El síndrome  $\alpha$ -Gal

Pág. 50-70





## Carmen Cuéllar

Asociación entre anticuerpos anti-*Anisakis simplex*  
y niveles de interleucina-7 ..... Pág. 73-75

## María Teresa Galán-Puchades

Píldoras peligrosas para adelgazar:  
¿Está *Taenia asiatica* implicada? ..... Pág. 76-78

## Carlos Javier Bethencourt Estrella

Nuevas moléculas con actividad terapéutica frente  
a tripanosomátidos: evaluación y mecanismo de acción a nivel celular ..... Pág. 79-81

## Juan García-Bemalt Diego

Tecnología LAMP para el diagnóstico molecular  
adaptado de enfermedades infecciosas ..... Pág. 82-85

## Itziar De Miguel Romero

Análisis de la actividad terapéutica de los compuestos R38 y  
R38-P frente a *Leishmania major* ..... Pág. 86-90

## Miscelánea

## Normas de Publicación ParaJournal #3





# EDITORIAL

## ParaJournal

El tercer número de ParaJournal sale a la luz en el verano de 2023, tras un intenso curso que tuvo como común denominador la vuelta a la normalidad. En este año, la Sociedad Española de Parasitología (SOCEPA) también ha vuelto a este estado, realizando actividades y propuestas acordes a los nuevos tiempos. Así, hemos disfrutado de espléndidos ParaWebinar, todos ellos recogidos en nuestra web. También se han impulsado nuevos grupos de trabajo y se han destinado ayudas a doctorandos para realizar su aprendizaje en laboratorios especializados. Hace unos días se anunció la próxima reunión de la Sociedad, a principios de septiembre, donde de nuevo la normalidad será una realidad, retomando las comidas de antaño o disfrutando de los nuevos galardonados con la medalla "López Neyra". Sobre este tema hablaremos en este editorial.

El Instituto de Medicina Tropical, creado en los 30 del pasado siglo XX, tuvo una vida efímera y la guerra civil (1936-39) contribuyó a su posterior extinción. Las cátedras de Parasitología eran escasas en las Facultades de Medicina y la Parasitología Veterinaria tardó mucho en florecer, lo hizo tan sólo pasada la primera mitad del siglo XX. La Parasitología como materia universitaria persistió en tres de las cuatro Facultades de Farmacia clásicas: Madrid, Barcelona y Granada. La tradición continúa, en muy distinto grado, en las ahora 25 Facultades de Farmacia de las Universidades públicas y privadas españolas.

La tradición procede de una disciplina antigua en la formación de los boticarios: *Historia Natural* (siglo XVIII) que derivó en la *Materia Farmacéutica de los Tres Reinos*, y ésta, en la *Materia Farmacéutica Mineral y Animal*, escasa en fármacos simples pero abundante en causas de enfermedad. Así, se transformó en *Mineralogía y Zoología aplicadas a la Farmacia* y finalmente en 1945 en *Parasitología Animal*. El más importante de los cultivadores en este ámbito fue el profesor Don Carlos Rodríguez López-Neyra. Hijo de un Catedrático de instituto de Córdoba y de una rica heredera de Cadaqués. Excelentemente dotado, se doctoró en la Universidad Central a los 20 años, pasando a ser auxiliar interino en la Cátedra de *Mineralogía y Zoología*, que en Madrid,

junto con la Botánica, desarrollaba el Profesor Marcelo Rivas Mateos. Su otro hermano, Manuel Rodríguez López-Neyra, dos años mayor, explicaba Química Inorgánica. Manuel obtuvo la Cátedra granadina de *Mineralogía y Zoología* y de inmediato se trasladó a Química Inorgánica. Así, vacante *Mineralogía y Zoología*, tras brillante oposición, Don Carlos, con 26 años, obtuvo la cátedra en el año 1911 e inaugura una fructífera vida universitaria con dedicación exclusiva hasta su jubilación en 1955, continuando como emérito hasta 1958. Su trabajo pionero, original y extenso se evidencia en el hecho de que antes de 1945 se crearan las Cátedras de Parasitología y el CSIC elevara en 1942 a Instituto Nacional de Parasitología la Sección de Helminología, que dirigía el profesor.

**“Hace unos días se anunció la próxima reunión de la Sociedad, a principios de septiembre, donde de nuevo la normalidad será una realidad”.**

Don Carlos Rodríguez López-Neyra amplió sus conocimientos en el Instituto Pasteur de Paris, Instituto de Higiene de Berlín o Instituto de Zoología de Viena. Fue, en su tiempo, el científico español más citado, después de Cajal. Tras su muerte, el Instituto pasó a denominarse Instituto López Neyra. La medalla creada por la Sociedad Española de Parasitología (SEP) es un bello resumen de esta vida científica, es un homenaje al pasado y una exigencia del presente para los que la han recibido.

**Muchísimas gracias,**

**Antonio R. Martínez Fernández**

*Presidente de Honor de la Sociedad Española de Parasitología*

**Antonio Muro**

*Presidente Sociedad Española de Parasitología*



# ParaHistoria

Reseña histórica (1963-2020) de la Asociación de Parasitólogos Españoles (APE), denominada posteriormente Sociedad Española de Parasitología (SEP y actualmente SOCEPA).

Dr. A.R. Martínez Fernández

Dr. F.A. Rojo Vázquez

Dr. J. Guisantes del Barco

Dr. S. Más Coma

Dra. M.C. Arias Fernández

Dr. J.M. Alunda Rodríguez

Dra. C. Cuéllar del Hoyo

Dr. A. Muro Álvarez



La Asamblea Fundacional se celebró el 29 de diciembre de 1963, en la sede del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Madrid, Calle de Serrano, 117. Los asistentes a esta asamblea, a la que se convocó a todos los profesores, investigadores y becarios trabajando en Parasitología, tienen la consideración de socios fundadores.

Los primeros Estatutos de la Asociación se estudiaron y redactaron en la I Asamblea General Extraordinaria celebrada el 18 de diciembre de 1965, en el Instituto López-Neyra de Parasitología de Granada, fueron aprobados por la autoridad gubernativa (Ministerio de Gobernación) el 8 de junio de 1966.

El 4 de julio de 1966 se celebró la I Reunión del Consejo Directivo de la APE, de acuerdo con sus estatutos. Lo componían: Valentín Matilla Gómez, Presidente; Diego Guevara Pozo, Vicepresidente; Miguel Cordero del Campillo, Tesorero; Dimas Fernández Galiano, Vocal y José González Castro, Secretario. Excusaron su asistencia los vocales Jaime Gállego Berenguer y José Antonio Romagosa Vila, así como el secretario adjunto José Aparicio Garrido. Se acordó celebrar en Granada, en el otoño de 1967, la I Asamblea General Ordinaria, con carácter de reunión científica.

Desafortunadamente no se convocó tal asamblea y la APE languideció bajo una dirección pasiva hasta 1975.

El 13 de marzo de 1975 se convocó una Asamblea Extraordinaria en la Escuela Nacional de Sanidad, aneja a la Facultad de Medicina de la Universidad Central, Madrid. Se puede considerar esta asamblea como una auténtica refundación de la APE. Se aceptó la renuncia del Profesor Matilla y se nombró para sustituirle al Profesor Diego Guevara Pozo. Un año más tarde, en Asamblea General Extraordinaria de 25 de julio de 1975, se presentaron los nuevos Estatutos - aprobados gubernativamente en 1981 -, en los que se cambiaba el Consejo Directivo por una Junta Directiva con 13 vocales que representan los diferentes grupos que trabajan en Parasitología a lo largo del país. Comenzó así la vida ordinaria de la Asociación. Posteriormente, los Estatutos fueron adaptándose a los tiempos, con modificaciones aprobadas en 1986 y 1992. En el año 2002 se acordó cambiar el nombre de la asociación desde APE a SEP. Los estatutos vigentes de la actual SOCEPA datan de las modificaciones y adaptaciones efectuadas en el año 2014.



## A lo largo de su historia ha contado con los siguientes presidentes: \_\_\_\_\_

- 1º.- **Valentín Matilla Gómez**, catedrático de Microbiología, Parasitología e Higiene, Facultad de Medicina de la Universidad Central, 1965-1975.
- 2º.- **Diego Guevara Pozo**, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia de Granada, 1975-1978.
- 3º.- **Miguel Cordero del Campillo**, catedrático de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Veterinaria de León, 1979-1982.
- 4º.- **Jaime Gállego Berenguer**, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia de Barcelona, 1983-1986.
- 5º.- **Antonio R. Martínez Fernández**, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, 1987-1990.
- 6º.- **Ramón López Román**, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia, La Laguna, Tenerife, 1991-1994.
- 7º.- **Francisco A. Rojo Vázquez**, catedrático de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Veterinaria, León, 1995-1998.
- 8º.- **Santiago Hernández Rodríguez**, catedrático de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Veterinaria, Córdoba, 1999-2002.
- 9º.- **Santiago Mas Coma**, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia, Valencia, 2003-2006.
- 10º.- **Pablo Díez Baños**, por elección sustituyendo al fallecido Ignacio Navarrete, vocal más antiguo de la Junta de Gobierno, catedrático de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria de Lugo, que actuó como presidente durante los próximos años 2007-2010.
- 11º.- **Antonio Osuna Carrillo de Albornoz**, el entonces Vicepresidente electo, catedrático de Parasitología, Facultad de Ciencias Biológicas, Granada; tomó posesión en la Asamblea General celebrada en 2011 (2011-2015).
- 12º.- **Basilio Valladares Hernández** presidente electo en la reunión entre congresos y Asamblea General celebrada en Madrid, 2016, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Tenerife (2016-2019).
- 13º.- **Antonio Muro Álvarez**, presidente electo en la Asamblea General celebrada de manera virtual en 2020, catedrático de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca.

“

*La actividad de la sociedad, además de publicar y sostener 50 volúmenes de la Revista Ibérica de Parasitología, continuada a partir del volumen 51 en 1991 como Research and Reviews in Parasitology (Revista Ibérica de Parasitología), se plasmó en las reuniones científicas que se detallan más abajo. La totalidad de los 50 volúmenes de Ibérica de Parasitología están digitalizados y a disposición en la Biblioteca Virtual de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), Madrid.*

”

## Relación que se cita:

---

1. **Primer Congreso Nacional de Parasitología (1º. CNP)**, Granada, 1976. Es la primera manifestación científica de la sociedad. Fue organizada conjuntamente por la Cátedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia y el Instituto López-Neyra de Parasitología.
  - I. **Reunión Anual entre congresos (I. RAEC)**, Madrid, octubre de 1977 con carácter de microcongreso. Asamblea General de la APE.
  - II. **RAEC**, Madrid, Escuela Nacional de Sanidad, 27-28 de octubre de 1978. Dos mesas redondas: Apicomplejos (Ponente Antonio R. Martínez Fernández) y Entomología Sanitaria (Ponente Juan Gil Collado).
2. **CNP**, León, 1979. Organizado por la Cátedra de Parasitología y Enfermedades Parasitarias de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.
  - III. **RAEC**, 1980, Sede Central del CSIC, Madrid. Además de la Asamblea General se celebró mesa redonda sobre ELISA y nuevas técnicas de diagnóstico, actuando de ponentes los doctores J.M. Sánchez Vizcaíno y J. Ruitenbergh.
  - II **Conferencia Mediterránea de Parasitología**, Granada, 1981. Organizada por el Instituto López-Neyra y la Cátedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia y Ciencias.
  - IV. **RAEC**, 1982, a modo de minicongreso con comunicaciones orales y carteles, en Madrid. Organizada por el Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia. Asamblea General.
3. **CNP**, Barcelona, 1983. Organizado básicamente por el Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Barcelona, con colaboraciones de otros centros.
  - V. **RAEC**, Madrid, 1984, a modo de minicongreso con conferencias sobre didáctica de la Parasitología y comunicaciones. Organizada por el Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia y el grupo de Parasitología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Asamblea General de la APE.
4. **CNP**, Tenerife, 1985. Organizado por la Cátedra de Parasitología, Universidad de La Laguna, con la colaboración de la Universidad de las Palmas y los organismos de Sanidad de la Administración Autónoma e Insular.
  - VI. **RAEC** en Majadahonda, 1986, monográfica sobre Leishmaniosis. Organizada por el grupo de Parasitología de la Facultad de Veterinaria y el Centro de Microbiología, Parasitología y Virología del Instituto de Salud Carlos III.

5. **CNP**, Salamanca, 1987. Fue organizado por el Instituto de Orientación y Asistencia Técnica del Oeste (IOATO), centro propio del CSIC con la colaboración de la cátedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia.

**VII. RAEC**, Alicante, 1988. Simposio sobre "Perspectivas del control Inmunológico de las Helmintiasis" organizado por el Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la UCM. Este evento coincidió con la VII ICT (*Seventh International Conference on Trichinellosis*), siendo Presidente del Comité Organizador el Prof. Dr. D. A.R. Martínez Fernández, a la sazón Vicepresidente de la *International Commission on Trichinellosis* (ICT). Se presentaron trabajos sobre fisiología, bioquímica, biología molecular, relaciones parásito-hospedador, genética, especiación, inmunología experimental y aplicada, patología experimental y clínica, transmisión en animales domésticos y salvajes, salud pública y quimioterapia.
6. **CNP** (I Congreso Ibérico de Parasitología), Cáceres, 1989. Por acción conjunta del presidente de la APE, a la sazón Prof. Dr. A.R. Martínez Fernández y el Prof. Dr. I. Ignacio Navarrete, organizador del Congreso de Cáceres, por parte española y del Dr. Rui da Costa Pinhão y el Prof. Manuel Carvalho Varela de Portugal. Se acordó asociar en un único evento, a celebrar cada 2º año, alternativamente en uno y otro país, los congresos de las respectivas sociedades, APE española y SPP portuguesa. La organización fue realizada por el Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Extremadura.

**VIII. RAEC**, Madrid, 1990. Mesas redondas sobre Biología Molecular y Parasitología. Asamblea en la que se asume la cabecera de la Revista Ibérica de Parasitología, cedida por el CSIC. Asamblea Extraordinaria, sesión necrológica y concesión de la medalla López-Neyra a título póstumo al fallecido don Francisco de Paula Martínez Gómez, primer catedrático de Parasitología de la Facultad de Veterinaria de Córdoba.
7. **CNP** (II Congreso Ibérico de Parasitología), Valencia, 1991. La organización corrió a cargo del Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. Se transformó en el ICASEP I (I Congreso Internacional de las Asociaciones Sudoccidental-Europeas de Parasitología). Reunió a 10 sociedades de Parasitología de Francia, Italia, Portugal y España.

**IX. RAEC**, celebrada en la Facultad de Veterinaria de León, 1992, en homenaje al Prof. Dr. Miguel Cordero del Campillo, por su reciente jubilación. Contó con la conferencia invitada de Lord Soulsby y comunicaciones sobre la enseñanza e investigación de la Parasitología en las diferentes licenciaturas de la universidad española. La organizaron conjuntamente Francisco Rojo, Yolanda Manga y Antonio R. Martínez Fernández, alumnos que fueron del Prof. Dr. Miguel Cordero.
8. **CNP** (III Congreso Ibérico de Parasitología), Lisboa, 1993. Organizado por la Sociedad Portuguesa de Parasitología con el apoyo del Ministerio de Sanidad, el Instituto de Medicina Tropical, el Instituto Nacional de Salud y la Universidad de Lisboa.

**X. RAEC**, celebrada en Arenys de Mar, Barcelona, 1994, en homenaje al Prof. Dr. Jaime Gállego Berenguer en ocasión de su jubilación como catedrático de Parasitología.



9. **CNP** (IV Congreso Ibérico de Parasitología), Santiago de Compostela, 1995. Organizado por el Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.
- XI. RAEC**, Madrid, 1996, Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense. Exposición de las principales líneas de investigación en Parasitología. Ponencias invitadas. Se analizan las principales líneas de investigación que se siguen en el país.
10. **CNP** (V Congreso Ibérico de Parasitología), Évora, Portugal, 1997. Organizado por la SPP en colaboración con la Universidad de Évora.
- XII. RAEC**, Madrid, 1998, Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia. Conferencia invitada, Dr. Pedro Morera Villalobos de Costa Rica, descriptor con el Dr. Rodolfo Céspedes Fonseca del nematodo *Angiostrongylus costaricensis*. Asamblea General de la APE.
11. **CNP** (VI Congreso Ibérico de Parasitología), Córdoba, 1999. Lo organiza el Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.
- XIII. RAEC**, Madrid, 2000. Conferencia invitada, Prof. Cordero del Campillo, sobre 100 años de Parasitología Española. Premios SYVA a las mejores tesis doctorales y Asamblea General.
12. **CNP** (VII Congreso Ibérico de Parasitología), Oporto, Portugal, 2001. Organizado por las Facultades de Ciencias, Farmacia y Estudios de Veterinaria de la Universidad de Oporto, en colaboración con el Instituto Nacional da Saúde (INSA) Dr. Ricardo Jorge, de Porto.
- XIV. RAEC**, Madrid 2002, Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Asamblea General. Se acuerda romper el ritmo de la celebración cada dos años del Congreso, para que coincida en 2004 el correspondiente congreso ibérico con el EMOP IX que se organizará en Valencia.
- XV. RAEC**, Asamblea General en Madrid, 2003, Facultad de Farmacia. Conferencia del Prof. J.M. Alunda sobre "La investigación en Parasitología en España: revisión bibliométrica y otros elementos que determinan su estatus".
13. **CNP**, Valencia, 2004 (VIII Congreso Ibérico de Parasitología), coincidiendo con el IX EMOP (*European Multicolloquium of Parasitology*). Organizado por el Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. Coincidiendo con el Congreso, se celebró la II Reunión Anual del *European Veterinary Parasitology College*, organizado por el Prof. Rojo Vázquez y en el que participaron algunos miembros de la SEP.
- XVI. RAEC**, Madrid, 2005. Departamento de Parasitología. Asamblea General. Homenaje al Prof. Ignacio Navarrete y concesión a título póstumo de la Medalla López-Neyra.
14. **CNP** (IX Congreso Ibérico de Parasitología), Coimbra, 2005, organizado por la SPP en colaboración con la Facultad de Farmacia de Coimbra.
- XVII. RAEC**, Madrid, 2006, Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la UCM. Asamblea General. Conferencia invitada: Prof. Dr. George Hillyer, Universidad de Puerto Rico.



**15. CNP** (X Congreso Ibérico de Parasitología), Madrid, 2007. Organizado por el Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria de la UCM. Primer libro de resúmenes en formato digital. En soporte CD.

**XVIII. RAEC**, Madrid, 2008, Facultad de Farmacia de la UCM. Asamblea General. Conferencia invitada. Prof. Dr. Antonio R. Martínez Fernández, con motivo de su jubilación.

**16. CNP** (XI Congreso Ibérico de Parasitología). Lisboa, 2009. Organizado por la Sociedad Portuguesa de Parasitología.

**XIX. RAEC**, Madrid, 2010. Facultad de Farmacia de la UCM. Conferencia invitada Prof. Dr. D. Santiago Hernández Rodríguez, con motivo de su jubilación.

**17. CNP** (XII Congreso Ibérico de Parasitología). Zaragoza, 2011. Organizado por el Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Resúmenes en formato digital.

**XX. RAEC**, Madrid 2012, Asamblea General. Concesión de la Medalla López-Neyra al Prof. Francisco A. Rojo Vázquez.

Se interrumpe la serie de congresos ibéricos. Los parasitólogos portugueses organizan su congreso de forma independiente. La Sociedad Española de Parasitología intenta ampliar el ámbito de asistencia, invitando a participar a asociaciones de otros países vecinos.

**18. CNPI** (XVIII Congreso de la Sociedad Española de Parasitología y I Encuentro Internacional de Parasitólogos de España, Francia, Italia y Portugal). Las Palmas de Gran Canaria, 2013. Organizado por el Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas.

**XXI. RAEC**, Madrid, 2014. Organizada por el Departamento de Parasitología de la UCM y el Centro de Investigaciones agropecuarias del CSIC de León. Conferencia del Dr. Don Santiago Merino Rodríguez, director del Museo Nacional de Ciencias Naturales.

**19. CNP**, (XIX Congreso de la Sociedad Española de Parasitología y II Encuentro Internacional de Parasitólogos de España, Francia, Italia y Portugal). Vitoria, 2015. Organizado por el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Universidad del País Vasco.

**XXII. RAEC**, Madrid, 2016. Facultad de Farmacia. Asamblea General. Elección de nueva Junta directiva y de nuevo presidente, Prof. Dr. Basilio Valladares Hernández.

**20. CNP**, La Laguna, Tenerife, 2017. Organizado por Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias y la Universidad de La Laguna. XV encuentro del *European Veterinary Parasitology College* (EVPC).

**XXIII. RAEC**, Madrid, 2018. Facultad de Farmacia. Asamblea General.

**21. CNP**, Pontevedra, 2019. Organizado por la Universidad de Vigo.

**XXIV. RAEC**, 2020. Asamblea General realizada de manera virtual con motivo de la pandemia por SARS-CoV-2. Elección de nueva Junta directiva y de nuevo presidente, Prof. Dr. Antonio Muro Álvarez.

El escudo de la SEP (actual SOCEPA) heredado de uno de la APE fue ideado por el Prof. M. Cordero y dibujado por el Dr. Simón Vicente, representa en vista frontal el escólex de la tenia *Hispanolepis* y su estróbilo.



En la Asamblea General, celebrada de manera virtual el 26 de noviembre de 2021, se aprobó el logo que es utilizado en la actualidad por la SOCEPA.



La Sociedad Española de Parasitología otorga su máximo galardón, la Medalla López-Neyra a destacadas personalidades de la Parasitología. Se ha concedido catorce veces a parasitólogos en ejercicio, más dos a título póstumo, a los Profesores Doctores Francisco de Paula Martínez Gómez e Ignacio Navarrete López-Cózar. El listado de los galardonados es:



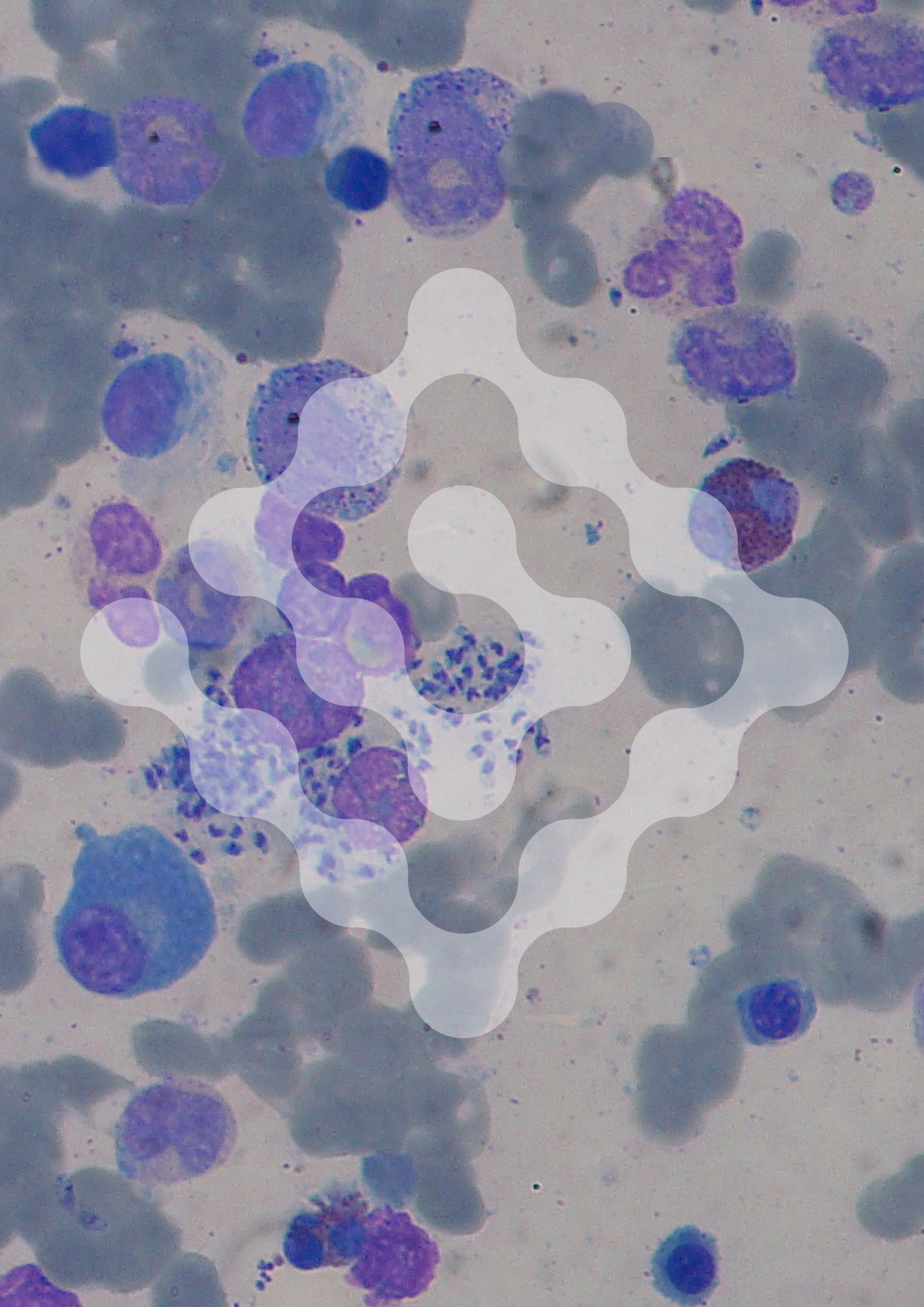
1. Diego Guevara Pozo
2. Juan Gil Collado
3. Miguel Cordero del Campillo
4. Fernando Simón Vicente
5. Francisco de Paula Martínez Gómez\*
6. Ignacio Navarrete López-Cózar\*
7. José María Tarazona Vilas
8. Antonio Ramón Martínez Fernández
9. Santiago Mas Coma
10. Manuel Luís San Martín Durán
11. Santiago Hernández Rodríguez
12. Francisco Antonio Rojo Vázquez
13. Jorge Guisantes del Barco
14. Antonio Osuna Carrillo de Albornoz
15. Basilio Valladares Fernández
16. María Cristina Arias Fernández

## Conclusiones

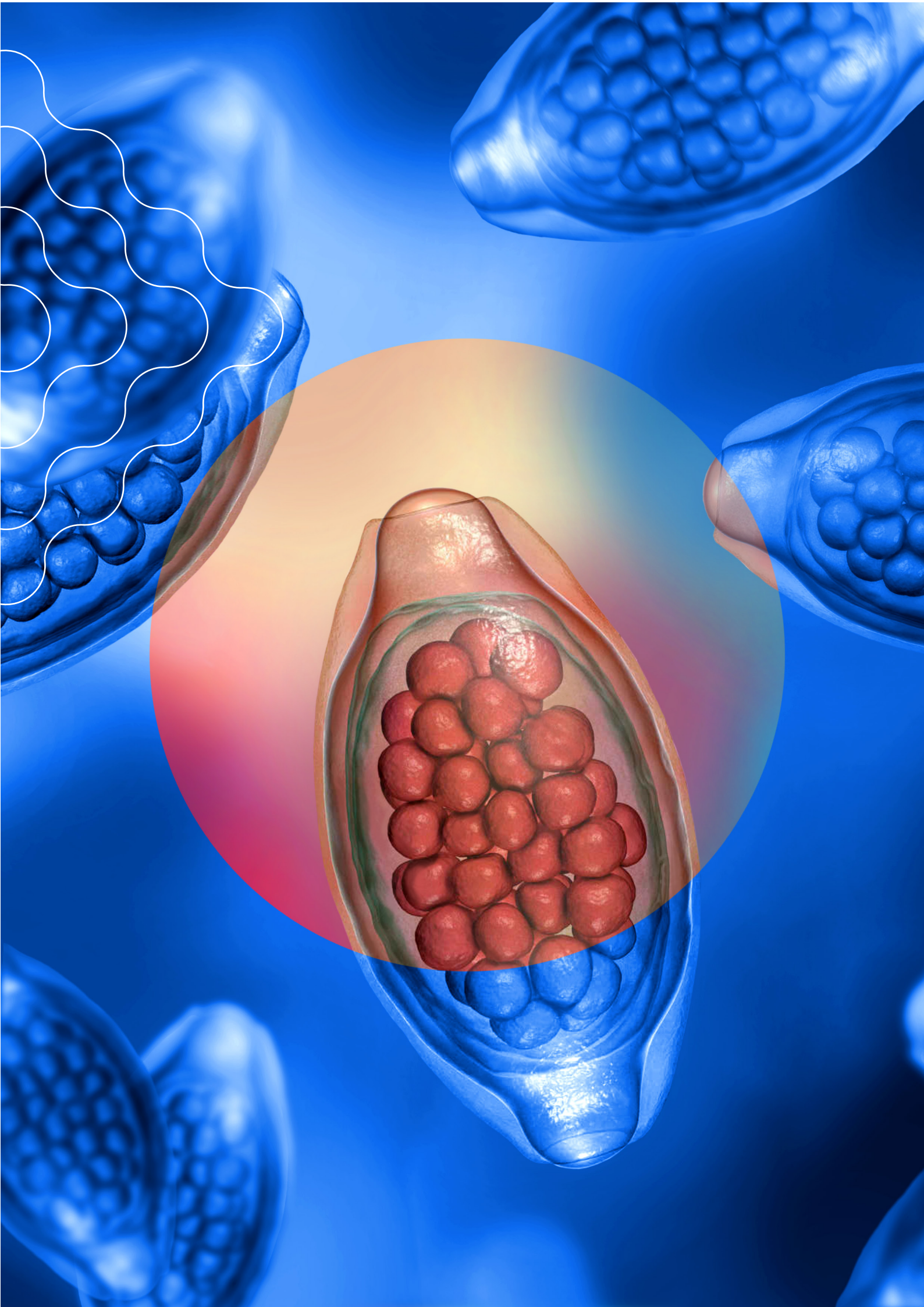
---

El texto original de esta reseña fue redactado por el Profesor Doctor Antonio Ramón Martínez Fernández en Madrid en diciembre de 2016. Se han incluido posteriormente anotaciones realizadas por los Profesores Doctores Francisco Antonio Rojo Vázquez, Jorge Guisantes del Barco, Santiago Más Coma, María Cristina Arias Fernández, José María Alunda Rodríguez, Carmen Cuéllar del Hoyo y Antonio Muro Álvarez.











# REVISIONES

## A M P L I A S

Julia Rivero Fernández

Taxonomía y filogenia de especies de *Trichuris* parásitas  
de hospedadores vertebrados

Alba Cano Fernández

El síndrome  $\alpha$ -Gal



Julia Rivero Fernández

# TAXONOMÍA Y FILOGENIA DE ESPECIES DE *TRICHURIS* PARÁSITAS DE HOSPEADORES VERTEBRADOS

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 1.1. Phylum Nematoda

- 1.1.1 Características generales de los nematodos
- 1.1.2 Taxonomía y filogenia de los nematodos en base a estudios morfológicos, biométricos y moleculares
- 1.1.3 Uso de la técnica MALDI-TOF MS en nematodos

### 1.2. Género *Trichuris*

- 1.2.1 Morfología
- 1.2.2 Ciclo biológico
- 1.2.3 Generalidades de la parasitosis causada por *Trichuris*
  - 1.2.3.1. Epidemiología e importancia sanitaria
  - 1.2.3.2. Clínica
  - 1.2.3.3. Diagnóstico
    - 1.2.3.3.a. Técnicas convencionales o parasitológicas
    - 1.2.3.3.b. Técnicas moleculares
    - 1.2.3.3.c. Otras técnicas
  - 1.2.3.4. Tratamiento y control

### 1.3. Taxonomía y filogenia del género *Trichuris*

- 1.3.1 Ancestro
- 1.3.2 Taxonomía y filogenia clásica y molecular del género *Trichuris*

## 2. BIBLIOGRAFÍA

# 1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

## 1.1. PHYLUM NEMATODA

---

### 1.1.1. *Características generales de los nematodos*

Los nematodos o gusanos redondos son un grupo de helmintos con forma cilíndrica o filariformes, no segmentados con simetría bilateral. Comprende uno de los grupos de invertebrados más abundante en casi cualquier tipo de ambiente y hábitat, así como con la mayor diversidad de especies. Se piensa que existen más de un millón de especies de nematodos (Lambshhead, 2004), sin embargo, hasta la fecha, se conocen aproximadamente 25.000 especies (Navone y col., 2017). Ocupa el tercer lugar entre los *phyla* más ricos en especies dentro del Reino Animalia (junto con Arthropoda y Mollusca). La mayoría de las especies son de vida libre y en menor proporción de vida parásita. Tienen papeles críticos en el flujo de la energía y en el ciclo de nutrientes. Es un *phylum* de gran importancia por la gran diversidad de especies parásitas que habitan en todos los grupos de vertebrados, en plantas y en invertebrados. Desde un punto de vista antropocéntrico, parasitan a las plantas, humanos, animales domésticos y salvajes, algunos causantes de enfermedades del humano, y pueden servir como indicadores de cambio ambiental. Muchas de estas especies son de importancia agrícola, sanitaria y veterinaria (Navone y col., 2017).

El tamaño de los adultos varía mucho, desde unos pocos milímetros hasta más de un metro de largo. La mayoría son incoloros o de color blanquecino. El cuerpo de los adultos está cubierto con una capa exterior conocida como cutícula. La capa intermedia es la hipodermis y la más interna es la capa muscular. Los nematodos son dioicos y presentan dimorfismo sexual. La hembra es generalmente más grande que el macho y presenta su extremo posterior acabado en punta roma o recta, mientras que el macho presenta su extremo posterior curvo o enrollado ventralmente. El aparato reproductor masculino consta de testículo, conducto deferente, vesícula seminal y conductor eyaculador que se abre en la cloaca. También pueden presentar estructuras accesorias copuladoras como espículas, bolsas copulatrices, o ambas. El aparato reproductor femenino está compuesto por el ovario, el oviducto, receptáculo seminal, útero, que puede ser sencillo o doble, vagina y vulva. Las hembras de los nematodos pueden producir huevos (ovíparas), larvas (vivíparas) o poner huevos que contienen larvas que eclosionan inmediatamente (ovovivíparas) (Navone y col., 2017). El modo de infección es por ingestión de huevos embrionados (infectantes) o larvas enquistadas en el músculo. En algunos casos, los huevos también pueden ser inhalados y posteriormente tragados. Además, la infección también puede ocurrir por la penetración a través de la piel de larvas filariformes infectantes o transmitidas por insectos chupadores de sangre (Mahmud y col., 2017).

Los nematodos parásitos causan una gran morbilidad y mortalidad en animales y humanos en todo el mundo, además de grandes pérdidas en la producción de alimentos (Jex y col., 2013; WHO, 2022). Destacan los geohelmintos causantes de las infecciones transmitidas por el suelo (STH = "Soil-transmitted helminths") por encontrarse entre los parasitismos más comunes en todo el mundo, afectando a las comunidades más pobres y desfavorecidas (WHO, 2022).



### 1.1.2. Taxonomía y filogenia de los nematodos en base a estudios morfológicos, biométricos y moleculares

Tradicionalmente, los parásitos se han clasificado según sus semejanzas morfológicas y biométricas, debido a la inmediata fuente de información que proporciona la morfología externa de un parásito y la evidente comparación entre especies.

Taxonómicamente, según Chitwood y Chitwood (1937) y posteriormente según Chabaud (1974), el *phylum* Nematoda se divide en dos grandes clases: Adenophorea (portadores de glándulas) y Secernentea (secretores). Esta división está basada en las características morfológicas y en los rasgos ecológicos. La clasificación morfológica está fundada principalmente en la presencia o ausencia de fasmidios, un par de órganos glándulo-sensoriales que desembocan en cada lado de la región posterior. Incluyen formas de vida libre, parásitas de plantas, de invertebrados y de vertebrados (Navone y col., 2017). La clase Secernentea incluye las especies parásitas (Orden Ascaridida, Spirurida, Strongylida y Oxyurida) y la mayoría de los nematodos terrestres de vida libre (Orden Rhabditida y Tylenchida). La clase Adenophorea incluye las subclases Enoplia (Orden Enoplida, Dorylaimida, Mermithida, Muspiceida y Trichocephalida), que incluyen vidas parásitas y de vida libre, y, Chromadoria (Orden Aerolaimida, Desmodorida, Desmoscolecida y Monhysterida), que incluyen formas de vida libre y marinos (Navone y col., 2017).

Actualmente, esta clasificación se sigue utilizando por una gran cantidad de especialistas parasitólogos, pero, se ha llegado a la convicción de que la identificación específica de los helmintos parásitos, a partir de las características externas, establece un gran problema, debido a sus ciclos de vida, a veces complejos, que dan origen a unas formas larvianas y adultas diferentes que dificultan el establecimiento de relaciones entre distintos estados de desarrollo de las especies.

Las restricciones de observación, junto con el déficit de caracteres fenotípicos útiles para el diagnóstico, son principalmente las razones por las que algunos autores creen que los enfoques tradicionales nunca pueden describir completamente la diversidad biológica, y que los métodos moleculares en base al ADN son probablemente los únicos caminos por seguir (Blaxter, 2003).

El uso de los marcadores moleculares para realizar clasificaciones de los seres vivos se estableció gracias al impulso del "dogma central de la biología molecular" (Hershey y Chase, 1952; Watson y Crick, 1953). El principal fundamento del uso de los caracteres moleculares era la evidencia del proceso evolutivo, más directo que los morfológicos, y que eran compartidos por todos los seres vivos, y se mostraban más fácilmente medibles y comparables entre todos ellos (Zuckerandl, 1964; Suárez-Díaz y Anaya-Muñoz, 2008). Los marcadores moleculares proporcionan un mecanismo comparativo más estandarizado y cuantificable. Además, esto se vio reforzado con la incorporación de los algoritmos computacionales a la reconstrucción filogenética (Fitch y Margoliash, 1967, 1968).

Blaxter y col. (1998) realizaron un estudio del *phylum* Nematoda basándose en las secuencias de la subunidad pequeña ribosómica (SSU), identificando cinco clados diferentes (Dorylaimida, Mermithida, Mononchida, Rhabditida y Trichinellida). Esta clasificación fue actualizada según De Ley y Blaxter (2002, 2004) utilizando datos moleculares de la misma secuencia analizada anteriormente (SSU). Los datos moleculares confirmaron la existencia de dos clados principales: Chromadorea y Enoplea, divididos a su vez en tres linajes o subclases de nematodos: Chromadoria y, Dorylaima y Enoplia. Este estudio fue completado por Meldal y col. (2007), corroborando la monofilia de los nematodos. Esta clasificación ha sido aceptada durante las últimas dos décadas, incluyendo muchos grupos parafiléticos y polifiléticos, con la clasificación de taxones no estrictamente equivalente a la del punto de vista filogenético. Desde entonces se han publicado numerosos análisis filogenéticos respaldando y rechazando varias partes de la clasificación de "De Ley y Blaxter" (Leduc y col., 2018; Ahmed y Holovachov, 2021).

Hodda (2007) proporcionó una clasificación revisada de los nematodos introduciendo un rango de superorden y un estado superior de muchos taxones. Sin embargo, esta clasificación no fue aceptada por los taxónomos. Recientemente, se ha realizado una nueva versión basada en la evidencia molecular y morfológica actual (Hodda, 2022). Esta clasificación refleja las relaciones evolutivas dentro del *phylum*, así como las áreas significativas de incertidumbre. Incluye 3 clases (Enoplea, Dorylaimia y Chromadoria), 8 subclases, 12 superórdenes, 32 órdenes, 53 subórdenes, 101 superfamilias, 276 familias, 511 subfamilias, 3030 géneros y 28537 especies (Hodda, 2022).

Recientes estudios filogenéticos basados en marcadores únicos (Holterman y col., 2006, 2019) y múltiples (Smythe y col., 2019; Ahmed y col., 2022), apoyan la división del phylum en tres clases, con la divergencia basal con Enoplia, siendo hermana con el clado de Dorylaimia y Chromadoria, rechazando la clasificación anterior.

### 1.1.3. Uso de la técnica MALDI-TOF MS en nematodos

Tradicionalmente, la espectrometría de masas (EM) fue utilizada como una técnica analítica de química clínica, pero no fue hasta comienzos del siglo XXI, con la aparición de las técnicas de "ionización suave" cuando se consiguió analizar biomoléculas de gran tamaño usando un láser como fuente de ionización y una matriz orgánica para facilitar el proceso. De ahí el nombre MALDI-TOF MS, que obedece a las siglas "matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry" o "espectrometría de masas por ionización-desorción asistida por matriz con tiempo de vuelo". De este modo, MALDI-TOF MS es una técnica de ionización que permite el análisis de moléculas complejas como las proteínas, generando huellas dactilares de proteínas (espectros) a partir de extractos de organismos (Figura 1) (Bizzini y col., 2010). La obtención de espectros permite la creación de una base de datos espectral de referencia que se puede utilizar para identificar especies de manera sencilla, rápida y reproducible (Yssouf y col., 2014).

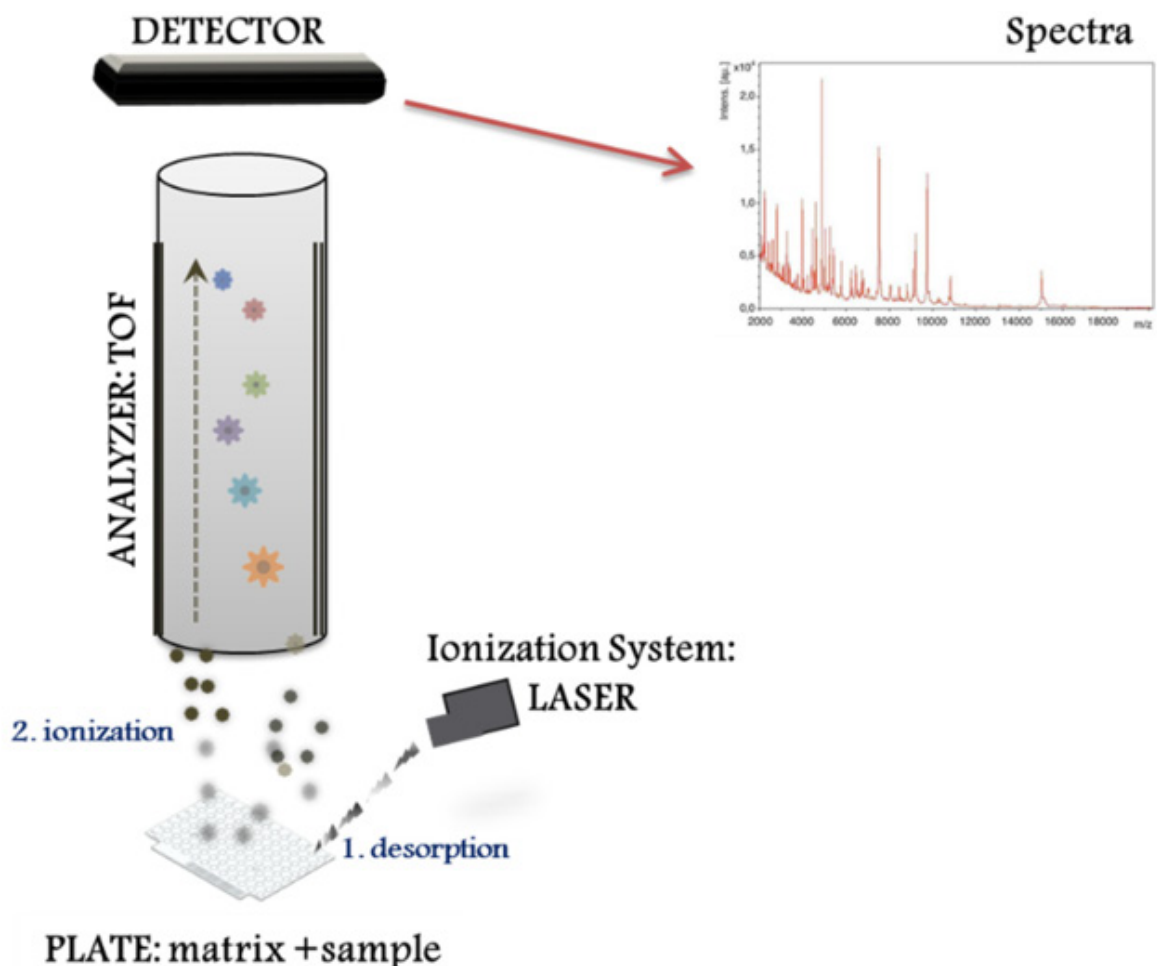


Figura 1: Esquema del modo de trabajo de un sistema MALDI-TOF MS (Torres-Sangiao y col., 2021).

La aceptación del uso del MALDI-TOF MS se atribuye a la relativa sencillez para la preparación de las muestras, la rapidez con la que se obtienen y analizan los resultados y la alta fiabilidad para la identificación específica que posee. Además, comparándola con otras técnicas moleculares, la relación coste efectividad es bastante competitiva.

La utilización de la EM comenzó en el análisis de proteínas de muestras en laboratorios de química médica (Tanaka y col., 1988; Marvin y col., 2003). En 1975, Anhalt y Fenselau (1975) propusieron por primera vez la técnica de MALDI-TOF MS como un método para caracterizar bacterias, y demostraron que diferentes especies bacterianas mostraban espectros de masas de proteínas específicas, pudiéndose utilizar para una identificación rápida. En virtud de ello, desde su descubrimiento, esta técnica ha sido introducida en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica primero, en el análisis rutinario para la identificación de microorganismos, estableciéndose como método de diagnóstico de referencia, y, cada vez más, en laboratorios clínicos. Además de bacterias (Seng y col., 2009; Sandrin y col., 2013) se ha demostrado su uso para micobacterias (Clark y col., 2013; El Khéchine y col., 2011), hongos (Angeletti, 2017), y más recientemente, en virus (Sjöholm y col., 2008), protozoos (Villegas y col., 2006; Cassagne y col., 2014), artrópodos (Yssof y col., 2016; Zurita y col., 2019) y algunos nematodos (Ahmad y col., 2012a; Millares y col., 2012; Marzano y col., 2020).

A diferencia de la bacteriología clínica, se han realizado pocas investigaciones relacionadas con la aplicación de la técnica del MALDI-TOF MS para la identificación de parásitos de importancia humana o veterinaria (Singhal y col., 2016).

Los primeros estudios utilizando esta técnica se realizaron a diferentes parásitos protozoos como *Leishmania* spp. (Cassagne y col., 2014), *Giardia* spp. (Villegas y col., 2006), *Cryptosporidium* spp. (Magnuson y col., 2000), *Trypanosoma* spp. (Avila y col., 2016), *Plasmodium* spp. (Marks y col., 2004) y *Dientamoeba* spp. (Calderaro y col., 2018).

Las infecciones causadas por los nematodos que pertenecen a las geohelminthiasis como *Ascaris lumbricoides* (ascárido), *Trichuris trichiura* (tricocéfalo), y *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* (anquilostomas), representan una carga mundial considerable de morbilidad y se encuentran entre las infecciones más comunes en las poblaciones marginadas en los trópicos y subtrópicos (Hotez y col., 2008), infectando a casi el 24% de la población mundial (WHO, 2022). El diagnóstico es fundamental para un tratamiento eficaz, pero se requiere al menos una infraestructura básica de laboratorio, microscopios ópticos y técnicos de laboratorio capacitados para realizar la tarea, que podría no estar disponible en áreas remotas de los países de zonas tropicales y subtropicales. Por el contrario, en los entornos de altos recursos los conocimientos sobre identificación microscópica de helmintos están disminuyendo en muchos laboratorios. Por esa razón, sorprende que la aplicabilidad potencial de la técnica de MALDI-TOF MS como herramienta de diagnóstico para helmintos de importancia humana y veterinaria aún no se haya evaluado, en concreto porque la técnica ha sido empleada con éxito para la identificación de parásitos nematodos de plantas (Ahmad y col., 2012b, 2014).

Fue en 2015 cuando se publicó el primer artículo sobre el MALDI-TOF MS como herramienta de diagnóstico para la detección directa de nematodos con el objetivo de encontrar un nuevo método de diagnóstico más rápido, eficaz, sencillo, automatizado y económico que las técnicas de análisis del ADN. En primer lugar, para diferenciar especies de *Dirofilaria* (Pshenichnaya y col., 2015), permitiendo a través de este método la diferenciación entre *Dirofilaria repens* y *Dirofilaria immitis*, mediante el estudio de su espectro de proteínas. Poco después, lo siguió un estudio para la identificación y diferenciación de *Trichinella* spp. con el mismo fin, de reducir tiempo y trabajo, creando además una base de datos de espectros de referencia (Mayer-Scholl y col., 2016). Ambos estudios proporcionaron evidencia de que MALDI-TOF MS podía diferenciar de manera fiable entre especies dentro de los géneros de nematodos. Hasta la fecha, se han realizado pocos estudios en parásitos nematodos, únicamente las especies citadas anteriormente, y *Ascaris* spp. (Nagorny y col., 2019), *Coronocyclus* spp. (Bredtmann y col., 2017) y *Anisakis* spp. (Marzano y col., 2020), han sido objeto de estudio para la identificación a través de la técnica de MALDI-TOF MS. De este modo, en estos estudios se ha puesto de manifiesto la utilidad de esta técnica.

## 1.2. GÉNERO *TRICHURIS*

### 1.2.1. Morfología

Las especies del género *Trichuris* son nematodos intestinales que se localizan principalmente en el ciego, y con menor frecuencia, en otras partes del intestino grueso de sus hospedadores. A los adultos pertenecientes a este género se les conoce comúnmente como “gusanos látigos”, debido a su forma característica de látigo con la porción anterior del cuerpo, larga y fina, conteniendo el esófago, y la zona posterior más ancha, gruesa y corta, que contiene el aparato reproductor y el intestino (Figura 2A-B). El nombre genérico *Trichuris* se aceptó bajo la impresión de que la zona delgada del cuerpo era la zona caudal. No obstante, posteriormente, se demostró que la región delgada correspondía con el extremo anterior, y consecuentemente, se le nombró como *Trichocephalus* (*Trichos* = pelo; *kephale* = cabeza). Sin embargo, esta denominación no fue aceptada debido al principio de prioridad del Código Internacional de Nomenclatura Zoológica (ICZN), donde *Trichuris* tiene preferencia y el resto de los nombres se consideran sinónimos de éste (Gállego-Berenguer, 2013).



Figura 2: Hembra (A) y macho (B) pertenecientes al género *Trichuris*.

Los vermes adultos pertenecientes a este género presentan un esófago moniliforme muy largo y delgado, ocupando aproximadamente dos terceras partes de la longitud total del cuerpo (Figura 2A-B). El esófago presenta en la parte anterior una pequeña zona muscular reducida, mientras que el resto consiste en un tubo de pared delgada rodeado por esticocitos o glándulas grandes y unicelulares (Bogitsh y col., 2005). Estos esticocitos forman una estructura conocida como esticosoma (Figura 3A). La boca es una simple apertura sin labios. El sistema excretor está ausente en ambos sexos. La superficie ventral de la región esofágica tiene una banda de poros diminutos que conducen a células glandulares y no glandulares subyacentes conocida como banda bacilar. Esta banda bacilar es típica del orden (Figura 3B). La función de estas células no es conocida, sin embargo, su ultraestructura sugiere que las células glandulares pueden desempeñar un papel en la regulación osmótica o de iones, y que las células no glandulares pueden estar implicadas en la formación de la cutícula y el almacenamiento de alimentos. Son organismos dioicos, y ambos sexos presentan una sola gónada (Skrjabin y col., 1957; Schmidt y Roberts, 2005).

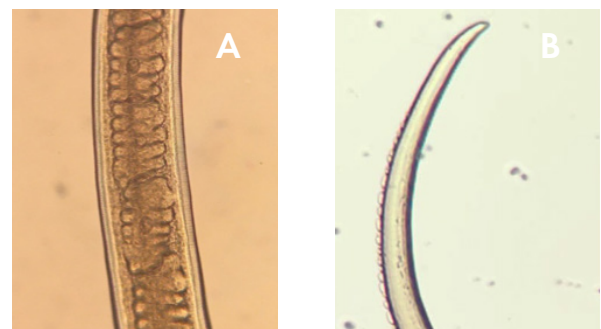
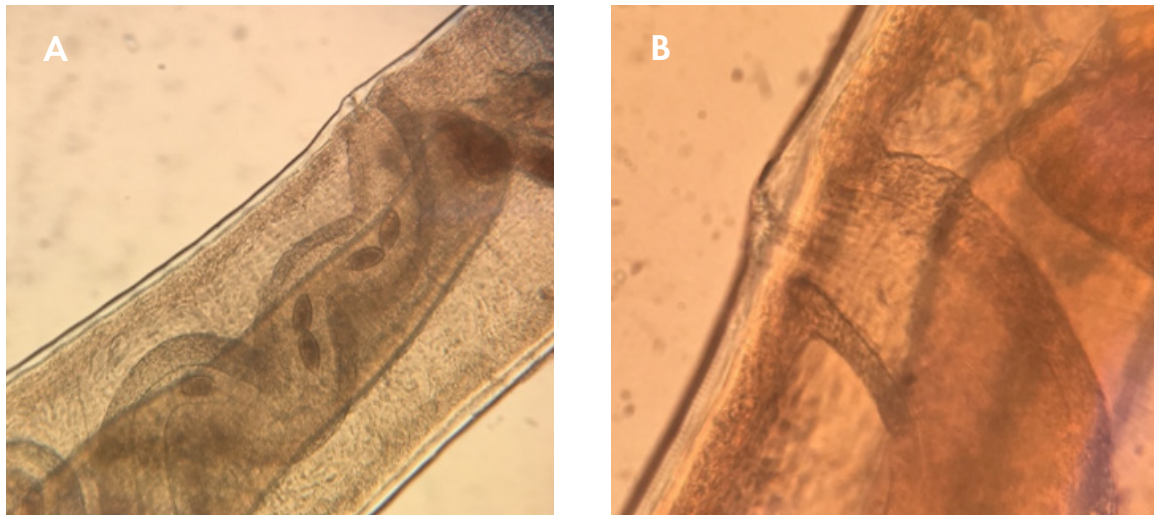


Figura 3: Esticocitos (A) y banda bacilar (B) pertenecientes a la zona anterior del adulto de *Trichuris*.

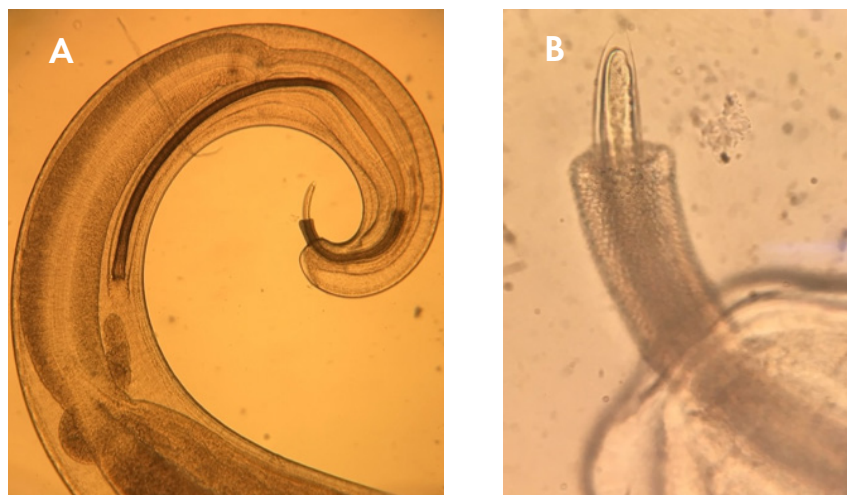


Los adultos del género *Trichuris* presentan un acusado dimorfismo sexual en la zona posterior del cuerpo. El tamaño de las hembras es un poco mayor que el de los machos. En la hembra, el extremo posterior está ligeramente curvado, ocupado por el genital y el intestino, cuyo ano es terminal (Figura 2A). El aparato reproductor presenta desde la región distal el ovario-oviducto-útero y la vagina (Figura 4A). La vagina presenta circunvoluciones marcadas en algunas especies y los huevos dispuestos en fila, finalizando en la vulva, localizada cerca de la unión de la parte anterior y posterior del cuerpo. La vulva es una protuberancia que sobresale por encima de la superficie del cuerpo y rodea la abertura de la vagina (Figura 4B). La superficie puede o no estar rodeada de espinas (según la especie), que se asemejan a las de la vaina espicular de los machos. El útero se encuentra lleno de huevos sin embrionar (Skrjabin y col., 1957; Schmidt y Roberts ´, 2005).



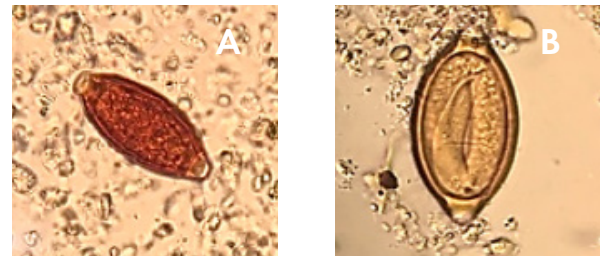
**Figura 4:** Hembra de *T. trichiura*. Vulva y vagina (A). Vulva (B).

El macho presenta el extremo terminal curvado ventralmente (Figura 2B y Figura 5A). El aparato genital es un tubo largo con diferentes secciones con funciones diferentes desembocando en una cloaca terminal. Únicamente presenta una espícula que está rodeada por una vaina retráctil, conocida como vaina espicular, que está armada normalmente con unas características finas espinas cuticulares (Figura 5B). Cuando la espícula se encuentra invaginada, en ciertas especies, se aprecian un par de papilas caudales. En ambos lados de la región pericloacal está presente un grupo de pequeñas papilas (Skrjabin y col., 1957; Schmidt y Roberts ´, 2005). Asimismo, algunas especies presentan la espícula fuera del tubo cloacal distal, conocido como tubo espicular (Eberhardt y col., 2019).



**Figura 5:** Macho de *T. trichiura*. Extremo posterior enrollado mostrando la espícula y la vaina espicular (A). Vaina espicular con espinas y extremo anterior de la espícula (B).

Los huevos tienen forma típica de barril o de balón de rugby, con tapones operculares prominentes en ambos polos, con apariencia de tapones mucosos (Figura 6A). Presentan además de la membrana vitelina, una cubierta triple cuya capa más externa se encuentra impregnada de bilis. Tras la oviposición, los huevos contienen en su interior un cigoto no embrionado (Beaver y col., 2003).



**Figura 6:** Huevo de *T. trichiura* sin embrionar (A). Huevo de *T. trichiura* con la larva desarrollada en el interior (fase infectante) (B).

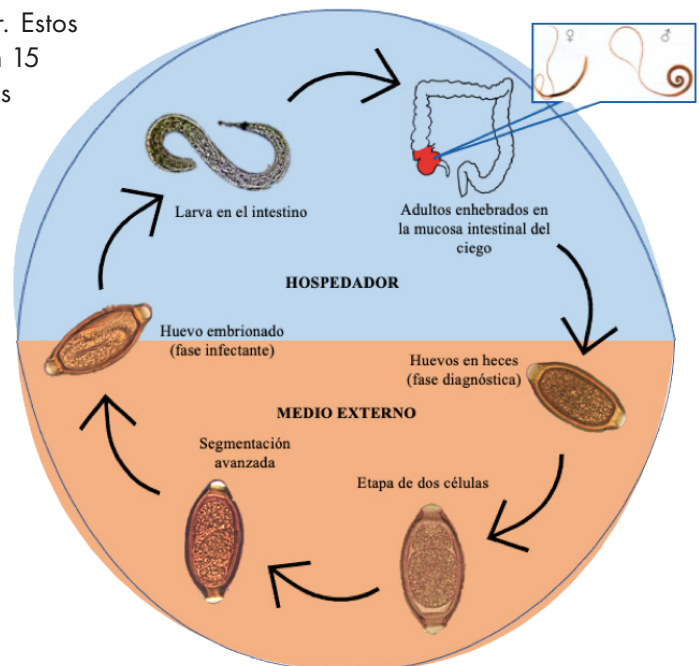
La fase infectante es el huevo larvado (Figura 6B). El cuerpo de la larva es alargado con el extremo cefálico redondeado. La apertura bucal presenta un estilete afilado con protuberancias y el extremo caudal tiene un pequeño tubérculo que sobresale (Skrjabin y col., 1957).

Los nematodos pertenecientes al género *Trichuris* tienen una distribución cosmopolita y parasitan a un amplio espectro de hospedadores mamíferos abarcando primates y primates no humanos (PNH), roedores, rumiantes y marsupiales (Eberhardt y col., 2019).

### 1.2.2. Ciclo biológico

Las especies del género *Trichuris* presentan un ciclo de vida directo. Los adultos se localizan fundamentalmente en el ciego y en el colon de los hospedadores, donde viven enhebrados a la mucosa intestinal por el extremo anterior del cuerpo, y la parte posterior se encuentra en la luz del lumen. Con el extremo anterior se fijan al hospedador resistiendo los movimientos del intestino y permitiendo el paso de un fermento digestivo secretado por el verme, el cual transforma el material de la mucosa en un líquido que puede succionar el parásito (Lapage, 1976).

Las hembras comienzan la oviposición en el ciego entre 60 y 70 días después de la infección. Las hembras ponen entre 3.000 y 20.000 huevos por día. La vida útil de los vermes adultos es de aproximadamente 1 año. Los huevos no embrionados se eliminan con las heces en el suelo y ahí se desarrollan hasta presentar la larva 1 en su interior. Estos huevos con larva 1 son ya infectantes en 15 a 30 días. Después de la ingestión de los huevos embrionados, a través de manos o alimentos contaminados del suelo, eclosionan en el intestino delgado, en el duodeno, y liberan las larvas que maduran en las criptas intestinales (Monroe, 1995). Después de un periodo de tiempo de maduración, las larvas migran al colon proximal y allí maduran a vermes adultos en un periodo de 1-3 meses, y finalmente, se establecen como adultos en el ciego (Figura 7) (Fishman y Perrone, 1984; Monroe, 1995; Chandra y Long, 1998; Santos y col., 2005; CDC, 2013).

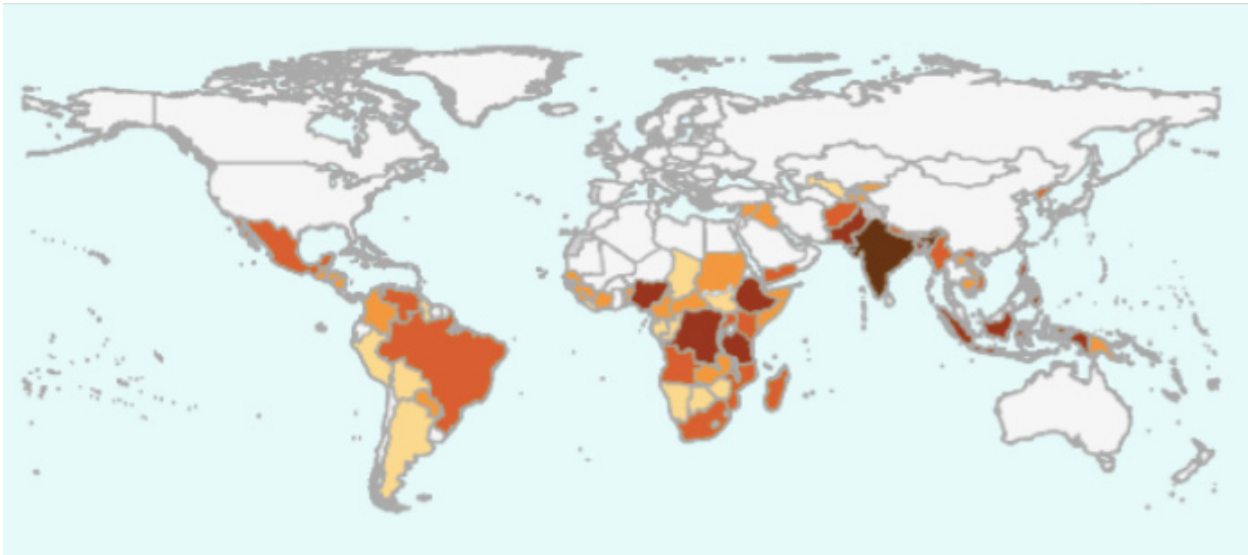


**Figura 7:** Esquema del ciclo biológico de *Trichuris* spp.

### 1.2.3. Generalidades de la parasitosis causada por *Trichuris*

#### 1.2.3.1. Epidemiología e importancia sanitaria

La infección por especies de *Trichuris* se establece, fundamentalmente, en el ciego de los hospedadores. *T. trichiura* es responsable de la "enfermedad del gusano látigo" o más conocida como tricuriasis en los humanos. Es una enfermedad cosmopolita, es decir, afecta a hospedadores de todo el mundo, pero desarrollándose, con mayor frecuencia, en áreas con clima tropical. Constituye una de las geohelmintiasis o STH, unas de las parasitosis más comunes en el mundo, infectando a casi el 24% de la población mundial, afectando a las comunidades más desfavorecidas y pobres (WHO, 2022). *T. trichiura* es la segunda geohelmintiasis más común en los humanos, y se estima que aproximadamente 604-795 millones de personas en el mundo estén parasitadas con este parásito (CDC, 2020). Más de 267 millones de niños en edad preescolar y más de 568 millones de niños en edad escolar viven en áreas endémicas de STH y necesitan tratamiento e intervenciones preventivas o de control de la infección (Figura 8) (WHO, 2019). Su distribución geográfica se superpone a la de la ascariasis, con el que se encuentra asociado frecuentemente (Gállego-Berenguer, 2013). Estos parasitismos pueden afectar al estado nutricional del hospedador al alimentarse del contenido del intestino o de los tejidos de éste (por ejemplo, sangre), alterando la digestión o la absorción de nutrientes, provocando una respuesta inflamatoria.



**Figura 8:** Prevalencia del número de niños en edad pre-escolar y escolar, que requieren quimioterapia preventiva para las STH en 2021 (WHO, 2022).

Las personas que viven en los países en vías de desarrollo, con redes de saneamientos y condiciones de hacinamiento inadecuadas, combinado con la falta de acceso a la higiene personal y los bajos niveles de educación, hacen que sean más susceptibles a esta enfermedad. La tricuriasis está asociada a lugares donde no se dispone de acceso a la higiene personal y prácticas de saneamiento adecuadas, un acceso inadecuado al agua potable, que conduce a un aumento del riesgo de infección, lo que afecta a millones de personas en poblaciones de regiones tropicales y subtropicales y, sobre todo, afecta a los niños de 5 a 15 años, que son más vulnerables por el alto riesgo de exposición que presentan, con una disminución de la intensidad y frecuencia en la edad adulta (Bethony y col., 2006; Jourdan y col., 2018).

### 1.2.3.2. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la infección por STH en individuos, se correlacionan con el número de helmintos, y, por lo tanto, con el número de huevos en heces, y la intensidad de la infección.

La infección por *Trichuris* es normalmente asintomática, excepto en casos fuertes de infección. Debido a que en el ciclo de vida no se produce migración de las larvas, los síntomas clínicos están asociados con manifestaciones gastrointestinales agudas y crónicas resultantes del parasitismo por los vermes adultos en el tracto intestinal (Bethony y col., 2006).

Los adultos se encuentran principalmente en el colon de los hospedadores humanos, pero también pueden estar en el apéndice y el recto. La parte anterior del gusano está enhebrada en la mucosa del colon y, teóricamente, produciendo poco daño al hospedador, ya que la carga parasitaria, generalmente, no es elevada. Por esa razón, las infecciones leves se limitan al ciego y al colon ascendente. En infecciones graves, podemos encontrar afectación del extremo final del intestino delgado, el íleon terminal, o incluso el recto (Bethony y col., 2006).

Una carga parasitaria de menos de 100 adultos apenas causa síntomas, en cambio, los niños pequeños son particularmente más susceptibles a infecciones graves que pueden involucrar a más de 1000 adultos parásitos (Cooper y Bundy, 1987).

La inflamación en el sitio de unión por un gran número de tricocéfalos produce colitis (inflamación de la mucosa del colon). La colitis de larga duración produce un trastorno clínico semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, que entre sus síntomas incluye dolor abdominal crónico y diarrea, así como retraso del crecimiento, anemia de enfermedad crónica y dedos en palillo de tambor (Figura 9A) (Bundy y Cooper, 1989; Kellerman y Rakel, 2021). El origen del extraño engrosamiento de los extremos de los dedos (dedos en palillo de tambor), se debe al nervio vago que une la rama aferente de un arco reflejo, y sugiere que la afectación al íleon y el colon proximal, inervados por el nervio vago, es el responsable de este síntoma (Kitis y col., 1979). Es más, las infecciones de moderadas a graves afectan negativamente a la función cognitiva en los niños (Nokes y col., 1992).



**Figura 9:** Imagen que muestra un paciente con los dedos en forma de palillos de tambor (A) (Deshlerinka, CC BY-SA 4.0, vía Wikimedia Commons) y paciente infantil con prolapso rectal (B) (Argueta, 2015) causado por *T. trichiura*.

La colitis se produce por el efecto traumático sobre el epitelio intestinal y la submucosa producido por los delgados extremos anteriores de los vermes que quedan enhebrados en la mucosa intestinal. Además, las respuestas inmunitarias Th2 a las infecciones por helmintos pueden causar patologías al hospedador y dañar órganos. Por esta razón, en infecciones parasitarias crónicas, la inmunidad mediada por los linfocitos Th2 puede mediar respuestas fibróticas patológicas (Zaccone y col., 2003). Se ha demostrado que la infección da como resultado la producción del factor de necrosis tumoral (FNT)- $\alpha$  por parte de las células de la lámina propia en el colon, lo que puede contribuir a la falta de apetito y la emaciación con una infección significativa (Kellerman y Rakel, 2021). También hay un aumento en la desgranulación de mastocitos. Esto sugiere que la inflamación puede ser considerada una respuesta anafiláctica tisular local (Cooper y col., 1992).

El síndrome de disentería de *Trichuris* (SDT) es una manifestación aún más grave que una fuerte infección por tricocéfalos, que se presenta con una fuerte infección en el colon que cursa con disentería crónica y prolapso rectal. Además, puede cursar con náuseas, vómitos, diarrea mucoide, palpitaciones en los dedos de las manos, anemia por deficiencia de hierro, retraso del crecimiento y desnutrición (Bundy y Cooper, 1989; Mahmud y col., 2017).



El prolapso rectal es otro síntoma común en infecciones severas por *Trichuris* (Figura 9B). Se produce una invaginación recto-rectal, es decir, del intestino en sí mismo. Este mecanismo difiere del prolapso rectal asociado a un debilitamiento de la musculatura pélvica y por ello el prolapso rectal en la tricuriasis tiene un buen pronóstico tras la expulsión de los vermes. Además, también se han notificado con frecuencia apendicitis provocadas por la obstrucción de la luz de ese órgano a causa de los vermes (Faust, 2003).

Finalmente, con frecuencia, la respuesta inmune obtenida por la interacción parásito-hospedador, en este caso por *Trichuris*, induce una cascada de respuestas inmunológicas caracterizadas por hiper-IgE y por eosinófilos o por respuestas humorales mediadas en el intestino grueso (Lillywhite y col., 1991; King y col., 1993; Belhassen-García y col., 2014). Hay dos factores críticos asociados con la expulsión de los vermes: el genotipo inflamatorio del hospedador y la carga de infección. La interacción entre las dos partes de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, son responsables de la erradicación del parásito. Las células inmunitarias son las responsables de conducir la expulsión de los vermes al aumentar el recambio de las células epiteliales intestinales y la secreción de mucina. Específicamente, las citocinas IL-4 e IL-13 promueven la contracción del músculo liso acelerando la expulsión (Marillier y col., 2008; Sharba y col., 2019; Darlan y col., 2021).

### 1.2.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico de infecciones por *Trichuris spp.* puede realizarse a través de técnicas convencionales o parasitológicas, por técnicas moleculares o por otras técnicas de diagnosis.

La elección de los métodos de diagnóstico más apropiados debe tener en cuenta la precisión del método, la endemicidad de las infecciones y la disponibilidad de los recursos, incluido el costo del diagnóstico. Además, las coinfecciones con otras especies parásitas son comunes en áreas endémicas, lo que dificulta el diagnóstico.

#### 1.2.3.3.a. Técnicas convencionales o parasitológicas

La técnica más ampliamente utilizada para la detección de *Trichuris* es el examen de heces para determinar la presencia y, si es posible, la cantidad de huevos (Else y col., 2020). Cabe destacar que estos nematodos no liberan huevos a un ritmo constante, por lo tanto, es necesario una recolección de muestras fecales múltiples (3 veces en días alternos) para aumentar la sensibilidad de los métodos.

Actualmente existen varias técnicas para detectar la presencia de huevos de *Trichuris* en muestras fecales de forma cuantitativa o cualitativa. Los métodos cuantitativos tienen la ventaja de registrar el número de huevos por gramo de heces (EPG = "Eggs per gram of faeces"), una medida indirecta de la intensidad de la infección, que es un indicador directamente asociado con la morbilidad a causa de helmintos. Una de las primeras evaluaciones de diagnóstico cuantitativo de una tricuriasis antes y después de recibir tratamiento, se remonta a 1950 (Burrows, 1950), y actualmente, sigue vigente.

Durante una infección intensa, los huevos se pueden detectar a través del examen fecal directo, en el cual se coloca una gota de heces homogeneizada con solución salina fisiológica 0,9% (p/v) en un portaobjetos y, posteriormente, se observa al microscopio. Sin embargo, esta técnica tiene una baja sensibilidad. Asimismo, existen otras técnicas para detectar el parasitismo, incluyendo la técnica de concentración de formol-éter (FECM = "Formol-eter concentration method") (Allen y Ridley, 1970; Knight y col., 1976), la técnica de concentración por flotación utilizando soluciones saturadas de azúcar, la técnica de Sheather (Gupta y Singla, 2013) o de cloruro sódico, la técnica de Willis (Euzeby, 1981), la técnica de Kato-Katz (KK) (Katz y col., 1972; Ramsan y col., 1999), la técnica de McMaster (Rossanigo y Gruner, 1991; Pereckiené y col., 2007), la técnica de FLOTAC (Cringoli, 2006; Utzinger y col., 2008), la técnica de Mini-FLOTAC (Cringoli y col., 2013), la técnica de Mini Parasep<sup>®</sup> solvent-free (SF) (Zeeshan y col., 2011; Kitvatanachai y Rhongbutsri, 2017), o la técnica de Midi-Parasep<sup>®</sup> (Zeeshan y col., 2011).

En áreas endémicas, principalmente en lugares con recursos limitados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso del KK para contabilizar el EPG, y también recomiendan usar 2 gotas de muestra por portaobjetos por muestra analizada (WHO, 2002), ya que Nikolay y col. (2014) demostraron que preparar y analizar más de dos gotas de muestra de heces utilizando KK, solo aumenta ligeramente la sensibilidad para la detección de *Trichuris* (84,8% dos muestras vs. 90,5% 3 muestras). Esta técnica ha sido ampliamente utilizada debido a que tiene una moderada sensibilidad para áreas alta o moderadamente endémicas, es relativamente simple, y la mayoría de los materiales se puede reutilizar para realizar varios exámenes. Sin embargo, el examen de heces basado en el KK depende en gran medida del observador y, en infecciones de baja intensidad, carece de sensibilidad, específicamente cuando se acerca al final de la fase de eliminación (Barda y col., 2015; Utzinger y col., 2015).

En los últimos años se han realizado más de 200 estudios para comparar las diferentes técnicas de diagnóstico para identificar *Trichuris*. El uso no estandarizado de las diferentes técnicas se debe a la falta de un estándar de oro para el diagnóstico de infecciones causadas por helmintos intestinales (Levecke y col., 2009, 2011; Albonico y col., 2013). Sayasone y col. (2015) llevaron a cabo una comparación entre KK por triplicado y FECM y demostraron que para la detección de infección por *Trichuris*, FECM es menos sensible que KK. Estos datos fueron posteriormente confirmados por Funk y col. (2013), que detectaron un mayor rendimiento de la técnica KK en comparación con el método de concentración de formalina acetato de etilo y Midi Parasep®. También se comparó entre la técnica KK y McMaster y se encontró un mayor rendimiento en KK, aunque no significativo estadísticamente (Levecke y col., 2011).

La técnica FLOTAC ha sido comparada con las técnicas mencionadas anteriormente y resultó ser más sensible (Knopp y col., 2011; Nikolay y col., 2014), aunque presentaba ciertas limitaciones. En primer lugar, el procedimiento es complejo y largo, además de necesitar material adicional, que no siempre está disponible en entornos de bajos recursos. En segundo lugar, debido a las limitaciones de las técnicas de flotación, algunos desechos pueden flotar junto con los huevos, dificultando así el conteo de huevos (Cringoli y col., 2010; Knopp y col., 2011). Sin embargo, presenta la ventaja de poder realizarlo en muestras fijadas, lo que permite el almacenamiento de las heces durante algunas semanas (Cringoli y col., 2010). La técnica Mini-FLOTAC es una evolución de esta última, diseñada para ser un método más simple y de menor costo, demostrando ser una buena alternativa a KK y otros métodos directos de diagnóstico (Barda y col., 2014).

Las técnicas mencionadas anteriormente también se utilizan en países endémicos. Además, las técnicas de McMaster y, más recientemente, las de Mini-FLOTAC, también han sido recomendadas por la OMS para monitorizar la eficacia de los medicamentos (WHO, 2013).

Existe una gran limitación en las técnicas directas debido a que las muestras de heces deben ser frescas. Por lo tanto, es necesario un método de diagnóstico que permita la identificación con muestras conservadas (Fernández-Niño y col., 2015).

Hay otros métodos de diagnóstico que han evolucionado a partir del perfeccionamiento de métodos de parasitología basados en el diagnóstico a distancia. Muchas de estas innovaciones diagnósticas tienen la ventaja de ser portables, de bajo costo, fáciles de usar y que no requieren un suministro eléctrico constante.

FecPak<sup>G2</sup> es una técnica de diagnóstico basada en la flotación de huevos usando una solución salina hipersaturada. Su innovación consiste en el uso de un dispositivo de alta tecnología para el estudio de la muestra. Una vez la solución se mezcla con la muestra, se llena un pocillo con ésta y se lee a través de una cámara conectada a una Tablet con internet, que recibe la imagen y se la envía a parasitólogos expertos. Una vez los expertos analizan los resultados analizando la imagen, le devuelven el resultado a la persona o técnico que procesó la muestra (Ayana y col., 2018; Rashid y col., 2018). Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica en comparación con las técnicas convencionales es todavía considerablemente inferior (Moser y col., 2018).

Otra técnica es la tecnología lab-on-a-disk (LOD). Es una plataforma de microfluidos basada tanto en la centrifugación como en la flotación de huevos para su concentración dentro de una zona de imágenes, seguida de la captura de imágenes. Una evaluación de esta técnica mostró su éxito incluso en entornos de baja intensidad de infección (Sukas y col., 2019).

En la misma línea de introducir dispositivos electrónicos, está el diagnóstico móvil. Para ello, se utiliza un teléfono móvil inteligente como microscopio. Este método presenta una alta sensibilidad para el parásito *Trichuris*, pero las imágenes no eran de alta calidad y, a menudo, se pasaban por alto infecciones leves (Bogoch y col., 2013). Posteriormente, se introdujo un nuevo dispositivo móvil, el microscopio portátil Newton, el cual no mostró diferencias significativas entre infecciones leves y moderadas/intensas (Bogoch y col., 2014).

Actualmente, se están desarrollando métodos de inteligencia artificial basados en el diagnóstico de muestras digitalizadas, realizando una cuantificación objetiva y automática de la infección. Este método incluye un sistema de digitalización basado en una aplicación móvil que digitaliza muestras de un microscopio utilizando un adaptador de microscopio impreso en 3D, una plataforma de telemedicina para el análisis y el etiquetado en remoto, y nuevos algoritmos de aprendizaje para evaluar y cuantificar automáticamente las infecciones parasitarias (Dacal y col., 2021).

Recientemente, también se ha desarrollado el “kubic FLOTAC microscope (KFM)”, que es un microscopio digital compacto, económico, versátil y portátil, que se ha diseñado para analizar muestras fecales preparadas con Mini-FLOTAC o FLOTAC, tanto en el campo como en el laboratorio, aportando grandes ventajas por la combinación de técnicas diagnósticas sensibles, precisas y estandarizadas, como el Mini-FLOTAC, con un sistema automatizado fiable que permite la observación y cuantificación en tiempo real de estructuras parasitarias, gracias también al software de inteligencia artificial, que se encuentra bajo desarrollo (Cringoli y col., 2021).

Por otro lado, en áreas de baja endemicidad, donde las estrategias de control se acercan a la eliminación de la parasitosis y se deba construir un sistema de vigilancia robusto, se requieren herramientas de diagnóstico más sensibles y específicas. Estas técnicas pueden ser técnicas de diagnóstico molecular o serológicas más sofisticadas, aunque, mayoritariamente, más costosas (Bergquist y col., 2009, 2015; Cringoli y col., 2013).

#### **1.2.3.3.b. Técnicas moleculares**

En las últimas décadas, la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR = “Polymerase chain reaction”) ha aumentado exponencialmente en parasitología (Taniuchi y col., 2011; Verweij y col., 2014) incluso para el diagnóstico de *Trichuris* (Liu y col., 2014). Esta técnica presenta muchas ventajas frente a los métodos microscópicos directos utilizados anteriormente: presenta una mayor sensibilidad frente a la detección del adulto parásito, especialmente con intensidades bajas de infecciones; permite diferenciar especies de *Trichuris* estrechamente relacionadas (Cutillas y col., 2009; Liu y col., 2012a; Ravasi y col., 2012; Hawash y col., 2015; Callejón y col., 2017), y a través de huevos de morfología muy similar (Liu y col., 2014); la cantidad de ADN necesaria para realizar la prueba es realmente pequeña, por lo que la recogida de muestras de heces no depende de su peso, lo que puede limitar el diagnóstico cuando se usan métodos directos. Además, los ensayos de PCR a tiempo real (RT-PCR = “Real-time polymerase chain reaction”) han permitido la detección de varios parásitos dentro de la misma prueba, que es una gran ventaja en entornos donde existe el multiparasitismo (Mejía y col., 2013). Asimismo, una gran ventaja, dado que el ADN es una molécula estable, es que las muestras de ADN extraídas pueden almacenarse durante muchos años después de la recolección por si se necesitan análisis posteriores, como la investigación de patógenos o la resistencia a fármacos (Barda y col., 2015).

La principal ventaja de los ensayos por PCR radica en su mayor sensibilidad y la capacidad de detectar múltiples infecciones, aunque la PCR simple es un poco más sensible en comparación con los ensayos múltiples (Pilotte y col., 2016; Meurs y col., 2017). Incluso, el uso de la RT-PCR proporciona estimaciones de prevalencia más precisas en comparación con el microscopio y se puede multiplexar (Papaiakovou y col., 2019; Dunn y col., 2020).

Aunque el método de PCR no es imprescindible generalmente para el diagnóstico de *Trichuris*, ya que los huevos tienen una forma peculiar y se distinguen fácilmente, este método es más sensible y puede ser útil en entornos de baja prevalencia donde el principal objetivo sea la eliminación de la infección (Demeler y col., 2013).

Asimismo, la principal desventaja de la PCR es su elevado costo, ya que no solo requiere costosos instrumentos, sino también, una fuente de alimentación constante, reactivos específicos y un alto costo de mantenimiento (Barda y col., 2015).

Recientemente, se ha comercializado el primer ensayo de PCR múltiple utilizando un instrumento de RT-PCR, el ensayo Allplex™ GI-Helminth(I) (Seegene Inc., Seoul, Corea del Sur), que está acoplado a un dispositivo de extracción de ADN automatizado, MICROLAB® STARlet (Hamilton Company, Reno, NV, EE. UU.), el cual utiliza un pequeño volumen de muestra (200 µl) y permite la detección de 1 especie de protozoo y 8 de helmintos (Autier y col., 2021).

Finalmente, se ha desarrollado la tercera generación de la PCR, ddPCR (“Droplet Digital™ polymerase chain reaction”), utilizada en la cuantificación absoluta de parásitos gastrointestinales (Elmahalawy y col., 2018). Esta técnica es un refinamiento de los métodos convencionales de la PCR que se puede utilizar para directamente cuantificar y amplificar mediante la clonación el ADN, y proporciona una detección más precisa, sensible, y reproducible de patógenos de baja abundancia (Li y col., 2018). Además, ha mostrado mejores resultados frente a la RT-PCR para el género *Trichuris* (Yu y col., 2020).

#### **1.2.3.3.c. Otras técnicas**

Dentro de otras técnicas de diagnóstico, destacamos los ensayos serológicos, entre los que citaremos la detección de anticuerpos en suero y la detección de coproantígenos. Todavía estos métodos no son particularmente útiles para el diagnóstico de las geohelmintiasis. Se han realizado pruebas ELISA a muestras fecales infectadas experimentalmente con huevos de *Trichuris vulpis*, y se obtuvieron buenos resultados comparados con los métodos de flotación de heces debido a que se permitieron una detección más temprana de la infección, sin embargo, los resultados no fueron determinantes (Dopchiz y col., 2013; Elsemore y col., 2014).

Además, hay otros métodos de diagnóstico utilizados en clínicas hospitalarias, como la colonoscopia o la sigmoidoscopia, útil en infecciones graves, ya que los tricocéfalos se pueden encontrar en el recto (Mahmud y col., 2017; Ishizaki y col., 2022).

#### **1.2.3.4. Tratamiento y control**

Actualmente, las infecciones causadas por *Trichuris* son tratadas con benzimidazoles (mebendazol o albendazol) o ivermectina, siendo el mebendazol el más efectivo y, por ello, utilizado en la primera línea de tratamiento. Por otro lado, en Estados Unidos, la FDA (“Food and Drug Administration”) no aprueba ni el albendazol ni la ivermectina para el tratamiento de la tricuriasis, utilizando únicamente el tratamiento con mebendazol (CDC, 2022; Viswanath y col., 2022).

Para el control de las STH, se ha introducido una estrategia central que consiste en la administración de quimioterapia preventiva a grupos de población de alto riesgo mediante una distribución de medicamentos antihelmínticos a gran escala (MDA = “Mass drug administration”), integrada con saneamiento ambiental y educación sanitaria (Gabrielli y col., 2011; Zeng y col., 2019). A nivel mundial, más de 1 billón de niños requieren una desparasitación anual. En el año 2019, 613 millones de niños recibieron quimioterapia preventiva, 27 ciudades alcanzaron el 100% de cobertura en los niños de edad escolar y 23 ciudades consiguieron cubrir el 75% de cobertura en niños de edad escolar, adquiriendo una cobertura global del 58% (WHO, 2022). Sin embargo, en el año 2020, fueron tratados más de 436 millones de niños, lo cual corresponde al 42% de todos los niños en riesgo, inferior al año anterior. La disminución significativa en la cobertura se debe al cierre parcial durante la pandemia de COVID-19 (WHO, 2022).

Los esfuerzos de control contra la trichuriasis arrojan resultados negativos, debido a que los medicamentos disponibles muestran tasas de curación insatisfactorias y, además, las tasas de reducción de huevos son decepcionantemente bajas (Adegnika y col., 2015; Welsche y col., 2022). También, se ha observado que *T. trichiura* tiene una susceptibilidad diferente a los medicamentos según la ubicación geográfica (Hürlimann y col., 2022). Además, la administración de MDA de forma periódica puede contribuir a la aparición de resistencias (Prichard, 2017; Tinkler, 2019).

En las últimas décadas, científicos veterinarios han reportado la resistencia antihelmíntica en nematodos que infectan al ganado después del uso frecuente de benzimidazoles como parte de MDA (Kaplan y Vidyashankar, 2012). Estos fármacos se unen a los dímeros de la tubulina de los nematodos e inhiben la formación y la estabilidad de los microtúbulos. La resistencia a los benzimidazoles se caracteriza por polimorfismos de un solo nucleótido en el gen que codifica la  $\beta$ -tubulina que reduce la afinidad de unión, específicamente, sustituciones de aminoácidos de fenilalanina a tirosina en los codones 167 o 200 (F167Y o F200Y), y sustituciones de glutamato a alanina o leucina en el codón 198 (E198A o E198L) (Kwa y col., 1994; Silvestre y Cabaret, 2002; Ghisi y col., 2007; Prichard, 2017; Martínez-Valladares y col., 2020).

Estos medicamentos reducen la intensidad de las infecciones y tienen el potencial de ejercer la selección de genotipos portadores de mutaciones asociadas con la resistencia a los medicamentos con precisión, lo que puede resultar en el establecimiento de poblaciones de vermes resistentes (Mendes de Oliveira y col., 2022). Este hecho podría resultar en un problema de salud pública mundial si se produjera una resistencia antihelmíntica documentada durante la campaña para eliminar las geohelmintiasis, ya que no habrá opciones terapéuticas eficaces para las personas con mayor morbilidad (Tinkler, 2019).

### 1.3. TAXONOMÍA DEL GÉNERO *TRICHURIS*

---

#### 1.3.1. Ancestro

Los humanos han estado parasitados por nematodos del género *Trichuris* durante milenios. Se han encontrado huevos de parásitos en coprolitos humanos (heces fosilizadas) de zonas arqueológicas que datan del 7100 a.C. (Araujo y col., 2008; Ledger y col., 2019, 2020) incluyendo ubicaciones en Europa y América del Norte, donde las infecciones ahora son inusuales (Gonçalves y col., 2003; Sæe y col., 2018; Flammer y col., 2020; Ledger y col., 2021).

Respecto al lugar que ocupa el género *Trichuris* dentro del *phylum* Nematoda, actualmente la hipótesis filogenética más aceptada es la que establece este género dentro de la clase Enoplea, la subclase Trichocephalia, el superorden Trichinellina, la superfamilia Trichinelloidea y la familia Trichuridae, la subfamilia Trichurinae, la tribu Trichurini y la subtribu Trichurini. Actualmente, dentro del género *Trichuris* hay descritas 107 especies (Smythe y col., 2019; Ahmed y col., 2022; Hodda, 2022).

#### 1.3.2. Taxonomía y filogenia clásica y molecular del género *Trichuris*

La diferenciación morfológica específica de las diferentes especies del género *Trichuris* (Roederer, 1761) ha constituido un gran problema debido a que los caracteres en la mayoría de las especies comparadas están superpuestos (Gagarin, 1974). Se han evidenciado sinonimias y especies crípticas entre muchas especies de este género como consecuencia de haber sido encontradas en un hospedador diferente al hospedador habitual. Igualmente, se ha demostrado que las especies están influenciadas por los hospedadores que los albergan, dando lugar a un individuo con dimensiones morfológicas distintas (Knight, 1972). Asimismo, las variaciones morfológicas pueden manifestar adaptaciones fenotípicas de un parásito al medio ambiente, independientemente de las diferencias genotípicas.

Diversos estudios se han llevado a cabo para clarificar la sistemática de este género, intentando determinar los caracteres morfológicos que tienen valor específico diferencial. La primera revisión de este género fue realizada por Dujardin (1845). Posteriormente, muchos autores, basándose en características exclusivamente morfológicas y biométricas, han intentado diferenciar las distintas especies de *Trichuris*, aceptando así un gran número de especies dentro de este grupo.

En primer lugar, se consideró la longitud de la espícula como el carácter más relevante para la diferenciación entre las especies (Schwart, 1926). Chandler (1930) estimó necesario añadir otros caracteres morfológicos para su confirmación. No obstante, durante estos primeros años, y debido a la falta de estudios con la mayoría de los caracteres analizados, las especies apenas pudieron ser diferenciadas unas de otras. Por ello, el principal criterio de identificación fue su hospedador. Además, varios autores estudiaron la variabilidad de algunas especies de *Trichuris* de varias regiones y hospedadores, afirmando que el hospedador ejercía influencia en las diferencias morfo-biométricas de los parásitos que albergaba (Knight, 1972, 1984; Hinks y Thomas, 1974).

Gagarin (1972) llevó a cabo un estudio morfológico y biométrico en 30 especies de *Trichuris*, y reveló un considerable grado de variabilidad en los caracteres relacionados con el sistema reproductor.

Las hembras del género *Trichuris* son más difíciles de diferenciar que los machos. La estructura de la vulva, de acuerdo con varios autores, puede utilizarse para la diferenciación de las especies. Además, puede establecerse que hay dos tipos de vulva, con o sin espinas (Kikuchi, 1974a, 1974b; Zaman, 1984; Tenora y col., 1993). Este carácter diferencial fue corroborado por Barus y col. (1978) en *Trichuris skrjabini*, *Trichuris lani*, *Trichuris globulosa* y *Trichuris ovis*, en las que analizaron la estructura vulvar, la morfología y la presencia o no de espinas, concluyendo que se trataba de un elemento característico de especie.

Varios estudios se han llevado a cabo sobre la diferenciación de especies con caracteres morfológicos similares, como las especies *T. trichiura* y *Trichuris suis*. Los primeros estudios morfológicos realizados en adultos de estas especies revelaron que pertenecían a la misma especie (Creplin, 1825; Schwartz, 1926). Estudios posteriores confirmaron que esos dos parásitos eran especies diferentes, asumiendo que *T. trichiura* parasitaba naturalmente a los humanos y primates, y *T. suis* a los suidos (Sondak, 1948; Pavlovsky y Sondak, 1951; Ooi y col., 1993). Otros autores consideraron que los huevos y las larvas infectantes de *T. trichiura* eran significativamente más pequeños que los de *T. suis* (Dinnik, 1938). Beer (1976) no encontró diferencias visibles morfológicas entre los huevos y las larvas de estas dos especies. Se daba por sentado que el principal criterio morfológico para diferenciar *T. trichiura* y *T. suis* era la existencia de la típica papila caudal en *T. trichiura* y la ausencia de ella en *T. suis*, que habían sido observadas mediante el microscopio electrónico (Gibbons, 1986; Tenora y col., 1988). No obstante, Cutillas y col. (2009) encontraron, mediante microscopía electrónica, que esta papila caudal estaba presente en ambas especies, y, por lo tanto, no podía considerarse como característica diferencial entre ambas. Para clarificar la clasificación entre estas dos especies, estos autores complementaron el estudio morfo-biométrico con estudios moleculares. Con este fin, utilizaron una región del ADN ribosómico (ADNr), la región ITS1-5,8S-ITS2, debido a que varios estudios previos habían demostrado que los espaciadores transcritos internos (ITS) del ADNr contenían marcadores genéticos fiables para distinguir especies de nematodos estrechamente relacionadas (Chilton y col., 1995; Gasser y Hoste, 1995; Hoste y col., 1995; Oliveros y col., 2000; Cutillas y col., 2002, 2007), mientras que las regiones que codifican el ARN ribosómico (ARNr), parecen ser menos fiables para la identificación a nivel de especies debido a su bajo nivel de divergencia de las secuencias (Zarlenga y col., 1994). Los resultados obtenidos del análisis molecular de las regiones ITS1 e ITS2 mostraron claras diferencias entre ambas especies. Sin embargo, el gen 5,8S era similar. Finalmente, concluyeron que *T. trichiura* y *T. suis* eran especies idénticas morfológicamente pero genéticamente diferentes, aunque muy cercanas (Cutillas y col., 2009).

El hecho anteriormente citado ocurría también en la diferenciación de más especies, como por ejemplo entre las especies *T. ovis* y *T. globulosa* aisladas de ovejas y cabras. Según varios autores, ambas especies eran muy similares en cuanto a la forma y tamaño del cuerpo y de los huevos (Skrjabin y col., 1957; Tenora y col., 1997). Además, presentaban muchas de las medidas, de los caracteres estudiados, superpuestas. Morfológicamente, los vermes eran similares y se encontraban ambas especies en ambos hospedadores. En virtud de ello, propusieron sinonimias entre ambas especies (Cutillas y col., 1995).



Por otro lado, otras especies, como *T. skrjabini*, pudieron ser identificadas únicamente basándose en criterios morfológicos y biométricos, a pesar de encontrarse en más de un hospedador, en este caso en camellos y cabras (Skrjabin y col., 1957; Knight, 1972; Cutillas y col., 1996). Estos hechos fueron además confirmados por estudios isoenzimáticos (Cutillas y col., 1995, 1996; Oliveros y col., 1998; Feliú y col., 2000). También, entre las especies *Trichuris muris* y *Trichuris arvicolae*, en las que además de los estudios morfo-biométricos e isoenzimáticos realizados por Feliú y col. (2000), se llevaron a cabo estudios moleculares basándose en la amplificación y secuenciación de la región ITS1-5,8S-ITS2 del ADNr, corroborando la existencia de dos especies de *Trichuris* diferentes (Cutillas y col., 2002).

La región ITS1-5,8S-ITS2 del ADNr fue utilizada también para el estudio molecular de otras especies de *Trichuris*: *T. ovis*, *T. globulosa*, *Trichuris leporis*, *T. skrjabini*, *T. muris*, *T. arvicolae* y *T. vulpis*. Los resultados mostraron que no había diferencias en las secuencias de los marcadores ITS1 y 5,8S entre *T. ovis* y *T. globulosa*. Sin embargo, se detectaron claras diferencias entre las secuencias de ITS1 entre *T. skrjabini*, *T. ovis*, *T. leporis*, *T. muris*, *T. arvicolae* y *T. vulpis*. Asimismo, el estudio comparativo de la secuencia ITS2 sugirió que el uso combinado de ambos espaciadores podría ser útil en la caracterización molecular de tricocéfalos (Cutillas y col., 1995, 2002, 2004, 2007; Oliveros y col., 2000).

Sin embargo, en los últimos años, se han evidenciado complejos de especies parasitando un mismo hospedador, o una especie parasitando varios hospedadores, dificultando la identificación entre las diferentes especies. Por esa razón, para la clasificación de las especies del género *Trichuris*, varios autores han realizado estudios paralelos basados tanto en los análisis morfológicos y biométricos como en análisis moleculares, con el objeto de esclarecer la taxonomía específica del género y así poder comparar las diferentes especies y caracterizar especies nuevas.

Por consiguiente, Callejón y col. (2010) llevaron a cabo un estudio filogeográfico de *T. muris* parasitando diferentes hospedadores de la familia Muridae y de regiones geográficas distintas mediante la amplificación y secuenciación del fragmento ITS1-5,8S-ITS2 del ADNr. Los resultados obtenidos confirmaron la presencia de polimorfismos de ADN entre las secuencias analizadas de Europa. Además, obtuvieron dos linajes geográficos y genéticos diferentes.

Hasta la fecha analizada, los ITS y el gen 5,8S eran marcadores moleculares útiles en el estudio de especies de *Trichuris* estrechamente relacionadas (Cutillas y col., 1995, 2002, 2004, 2007, 2009; Oliveros y col., 2000; Callejón y col., 2010). Sin embargo, Blouin (2002), sugirió que estas secuencias obtenidas no se deberían utilizar para realizar análisis filogenéticos, debido a que los datos obtenidos de las secuencias de ITS no eran útiles para identificar especies crípticas potenciales a partir de un número pequeño de individuos. Dado que las secuencias del genoma mitocondrial aportaron marcadores útiles para la sistemática y la filogenia de los organismos (Avice, 1994; Hu y Gasser, 2006), Callejón y col. (2009) optaron por analizar el gen parcial de la citocromo c-oxidasa 1 (*cox1*) y la secuencia parcial 16S (*rnl*) del ADN mitocondrial (ADNmt), obteniendo buenos resultados para la especie *T. skrjabini*.

En el año 2012 se realizó un estudio morfológico, biométrico y molecular comparativo de *Trichuris discolor* y *T. ovis* aislado de un mismo hospedador (*Bos taurus*) de dos regiones diferentes (España e Irán) en el caso de *T. discolor*, y de una sola región en el caso de *T. ovis* (España). Morfológicamente, las hembras de *T. discolor* de ambas regiones no presentaban diferencias, además, muchos de los parámetros medidos estaban superpuestos, aunque el tamaño difería según la región. Asimismo, cuando compararon los valores medidos entre ambas especies, las medidas obtenidas en *T. ovis* tendían a ser menores que en *T. discolor*. Este análisis no se pudo realizar con los adultos machos. Molecularmente, llevaron a cabo un estudio de la región ITS1-5,8S-ITS2 del ADNr y del gen parcial 16S del ADNmt, donde concluyeron que los marcadores utilizados eran útiles para discriminar entre diferentes especies y, además, entre diferentes poblaciones con orígenes geográficos distintos (Callejón y col., 2012).

Igualmente, Callejón y col. (2013) realizaron un estudio taxonómico molecular y filogenético del género *Trichuris*, basándose en las secuencias del gen parcial *cox1* del ADNmt y del gen parcial 18S del ARNr, demostrando resolución a diferentes niveles, pero combinando ambos marcadores, resolvían las relaciones entre diferentes poblaciones geográficas y especies del género. El análisis de las secuencias apoyó la relación estrecha entre *Trichuris sp.* procedente de *Colobus guereza kikuyensis* y *T. suis*, formando un clado, que a su vez estaba separado de otro clado, que agrupaba las demás secuencias de *Trichuris* de hospedadores humanos y PNH. Para confirmar dichos resultados, Cutillas y col. (2014) llevaron a cabo un estudio morfológico y biométrico de los tricocéfalos parasitando *C. g. kikuyensis*, y realizaron un estudio comparativo con datos morfo-biométricos de *T. suis* y de *T. trichiura* de PNH. En los resultados encontraron 7 variables en los machos y 3 variables en las hembras para la discriminación entre estas especies. Así, apoyados tanto con los datos moleculares (Cutillas y col., 2009; Callejón y col., 2013) como con los datos morfo-biométricos (Cutillas y col., 2014), propusieron una nueva especie para *Trichuris sp.* procedente de *C. g. kikuyensis*, nombrada, *Trichuris colobae*.

Después, Callejón y col. (2015) utilizaron por primera vez tanto el gen parcial *cox1* como el citocromo *b* (*cob*) del ADNmt para realizar estudios taxonómicos y filogenéticos de *T. globulosa* y más especies de *Trichuris* que parasitan herbívoros. Reafirmaron que utilizando los marcadores nucleares (ITS) no podían diferenciar entre sinonimias (entre *T. ovis* y *T. globulosa*), mientras que los marcadores mitocondriales diferenciaban entre ambas especies y corroboraban la existencia de diferentes linajes de *T. ovis* procedente de ovejas de Sudáfrica que estaban estrechamente relacionadas con poblaciones de *T. globulosa* pertenecientes a camellos de Irán.

Posteriormente, en 2017, se describió una nueva especie de *Trichuris*, *Trichuris ursinus*, procedente de una especie de babuino, *Papio ursinus*, basándose tanto en estudios morfo-biométricos como moleculares. En el estudio biométrico, el análisis comparativo de los valores medios de las variables individuales entre *T. suis*, *T. trichiura* y *T. colobae*, sugirieron que *T. ursinus* constituía una nueva especie. El análisis combinado de tres marcadores moleculares (*cox1* y *cob* del ADNmt e ITS2 del ARNr), reveló una relación hermana entre *T. colobae* y *T. ursinus*. Distintos linajes genéticos correspondientes a las diferentes especies del género fueron apoyados por las hipótesis filogenéticas para ambos genes mitocondriales. De este modo, *T. suis*, *T. colobae* y *T. ursinus* aparecieron como un grupo hermano, y se separó del resto de especies de *Trichuris* procedentes de humanos y otras especies de primates (Callejón y col., 2017).

Asimismo, recientemente, se han descrito numerosas nuevas especies de *Trichuris* encontradas en roedores procedentes de Argentina basándose tanto en estudios morfológicos, biométricos y moleculares, utilizando marcadores del ARNr (ITS) y del ADNmt (*cox1* y *cob*) para el análisis molecular, como por ejemplo, procedente de la familia Sigmodontinae, *Trichuris navonae*, *Trichuris binae* y *Trichuris pardinasi* (Robles y col., 2014; Callejón y col., 2016), *Trichuris massoi* procedente de *Holochilus chacarius* (Robles y col., 2018) o *Trichuris cutillasae* procedente de capibara (Eberhardt y col., 2019).

La sistemática del género *Trichuris* no ha podido resolverse exclusivamente con estudios morfológicos y biométricos. Por esa razón, en los últimos 20 años, se han introducido los estudios moleculares. Sin embargo, muchos estudios se han basado exclusivamente en datos genéticos, dificultando la caracterización de las especies por falta de datos. Así, muchas especies de *Trichuris* encontradas en diferentes hospedadores han sido caracterizadas únicamente de forma molecular.

Cavallero y col. (2015) utilizaron únicamente marcadores moleculares del ARNr (ITS) para caracterizar genéticamente especímenes de *Trichuris* procedentes del macaco japonés (*Macaca fuscata*) y el cercopiteco verde o tota (*Chlorocebus aethiops*), y estudiar la variación genética y la filogenia de estas secuencias y otras aisladas de otros hospedadores humanos y PNH. El análisis filogenético reveló la existencia de clados y subclados distintos, y la existencia de taxones adicionales separados, sugiriendo que los especímenes encontrados en *M. fuscata* pueden ser distintos pero relacionados con *T. trichiura*, mientras que los especímenes encontrados en *C. aethiops* estaban en el subclado de *T. suis*. Seguidamente, analizaron la diversidad genética y la filogenia de las especies de *Trichuris* que infectaban a cinco especies diferentes de PNH mediante la secuenciación de tres genes del ADNmt (*cox1*, *cob* y *rrnL*).



Los análisis filogenéticos sugirieron la presencia de dos linajes evolutivos principales. El primer linaje incluía a especies de *Trichuris* parasitadas por *C. g. kikuyensis*, *P. ursinus* y *Chlorocebus spp.*, agrupándose con *T. suis*; el segundo linaje incluía a especies de *Trichuris* que parasitaban a *M. fuscata*, *Papio hamadryas* y a los humanos (Cavallero y col., 2019). Estos resultados confirman las evidencias previas de la existencia de otras especies de *Trichuris* distintas de *T. trichiura* que infectan a PNH.

En los últimos estudios, se ha utilizado el genoma mitocondrial completo para caracterizar las especies de este género. Varios autores han caracterizado los genomas mitocondriales completos de *T. trichiura* (de origen humano y de PNH) y *T. suis* (del cerdo). Estos autores, en base a los análisis moleculares y filogenéticos, apoyan la propuesta de que ambas especies son especies diferentes (Liu y col., 2012a; Hawash y col., 2015). También han sido caracterizados los genomas mitocondriales completos de las especies *T. ovis* y *T. discolor*, por su proximidad genética, y evidenciaron que ambas especies eran diferentes (Liu y col., 2012b). Además, en base a esta tecnología, se ha apoyado que la especie *T. skrjabini* es una especie distinta (Ahmad y col., 2019).

Igualmente, la secuenciación y el análisis del genoma mitocondrial completo (Figura 10), ha sido útil para la caracterización de nuevas especies y para comenzar a clarificar el complejo de especies encontradas en PNH, reconocidas con anterioridad a todas las especies de *Trichuris* encontradas en primates como *T. trichiura*. Otros autores propusieron una nueva especie de *Trichuris* procedente del langur de Francois (*Trachypithecus francoisi*). Para ello, además del genoma mitocondrial completo, analizaron los marcadores nucleares ITS1 e ITS2 del ADNr (Liu y col., 2013), y la especie *Trichuris rhinopittheroxella* procedente del langur chato dorado (*Rhinopithecus roxellana*) (Wang y col., 2019).

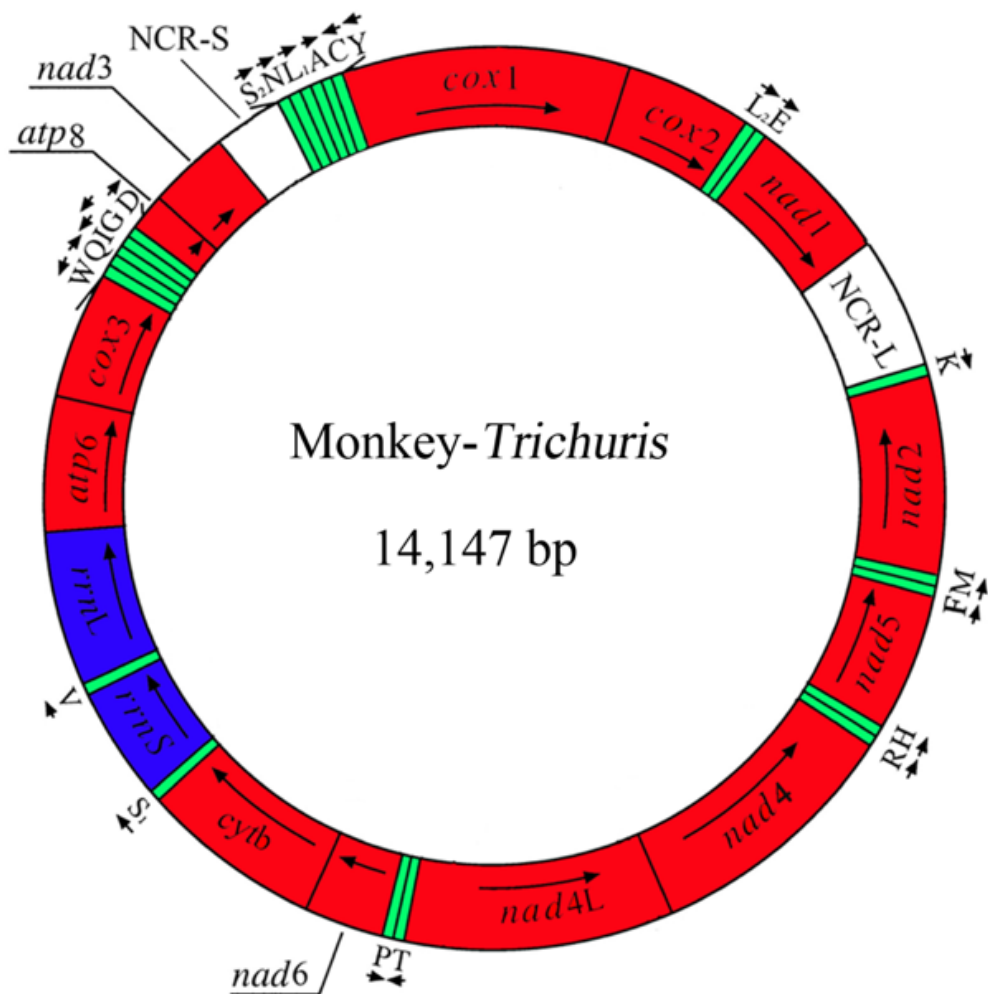


Figura 10: Estructura esquemática del genoma mitocondrial completo de *Trichuris* procedente del langur de Francois (Liu y col., 2013).

Finalmente, Doyle y col. (2022) realizaron un análisis del genoma completo de tricocéfalos aislados de humanos y PNH, junto con muestras antiguas conservadas de depósitos arqueológicos utilizando "Whole-Genome Sequencing". Los resultados revelaron una relación genética cercana entre las muestras de *Trichuris* de humanos de Uganda y babuinos, pero con regiones que diferían dependiendo del hospedador. Además, los tricocéfalos obtenidos de humanos y PNH eran genéticamente muy distintos del grupo de los colobos.

Además, como se ha mencionado anteriormente, es relativamente frecuente que la EM curse con trastornos emocionales, depresivos mayormente, que pueden verse incrementados por la pérdida de movilidad del paciente, así como, por un efecto secundario de los fármacos inmunomoduladores. Por esta razón, se recomienda terapia psicológica del paciente desde el diagnóstico de la enfermedad (Feinstein y col., 2014).

Julia Rivero Fernández  
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla  
jfernandez@us.es

**Título de la Tesis:** Taxonomía y filogenia de especies de *Trichuris* parásitas de hospedadores vertebrados

**Directoras:** Cristina Cutillas Barrios y Rocío Callejón Fernández

**Centro de realización/presentación:** Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

**Fecha de lectura:** 16 de junio de 2023

## 2 BIBLIOGRAFÍA

1. Adegnik AA, Lötsch F, Mba RMO, Ramharter M. Update on Treatment and Resistance of Human Trichuriasis. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2:218–223. doi: 10.1007/s40475-015-0061-z.
2. Ahmad AA, Shabbir MAB, Xin Y, Ikram M, Hafeez MA, Wang C, Zhang T, Zhou C, Yan X, Hassan M, Hu M. Characterization of the Complete Mitochondrial Genome of a Whipworm *Trichuris skrjabini* (Nematoda: Trichuridae). *Genes (Basel)*. 2019; 10(6):438. doi: 10.3390/genes10060438.
3. Ahmad F, Babalola OO, Tak HI. Potential of MALDI-TOF mass spectrometry as a rapid detection technique in plant pathology: identification of plant-associated microorganisms. *Anal Bioanal Chem*. 2012b; 404:1247–55. doi: 10.1007/s00216-012-6091-7.
4. Ahmad F, Babalola OO. Application of mass spectrometry as rapid detection tool in plant nematology. *Appl Spectrosc Rev*. 2014; 49:1–10. doi: 10.1080/05704928.2013.798799.
5. Ahmad F, Gopal J, Wu HF. Rapid and highly sensitive detection of single nematode via direct MALDI mass spectrometry. *Talanta*. 2012a; 93:182–5. doi: 10.1016/j.talanta.2012.02.009.
6. Ahmed M, Holovachov O. Twenty Years after De Ley and Blaxter-How Far Did We Progress in Understanding the Phylogeny of the Phylum Nematoda? *Animals (Basel)*. 2021; 11(12):3479. doi: 10.3390/ani11123479.
7. Ahmed M, Roberts NG, Adediran F, Smythe AB, Kocot KM, Holovachov O. Phylogenomic analysis of the phylum Nematoda: Conflicts and congruences with morphology, 18S rRNA and mitogenomes. *Front Ecol Evol*. 2022; 9:769565. doi: 10.3389/fevo.2021.769565.
8. Albonico M, Rinaldi L, Sciascia S, Morgoglione ME, Piemonte M, Maurelli MP, Musella V, Utzinger J, Ali SM, Ame SM, Cringoli G. Comparison of three copromicroscopic methods to assess albendazole efficacy against soil-transmitted helminth infections in school-aged children on Pemba Island. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013; 107(8):493–501. doi: 10.1093/trstmh/trt051.
9. Allen AV, Ridley DS. Further observations on the formol-ether concentration technique for faecal parasites. *J Clin Pathol*. 1970; 23(6):545–6. doi: 10.1136/jcp.23.6.545.
10. Angeletti S. Matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical microbiology. *J Microbiol Methods*. 2017; 138:20–29. doi: 10.1016/j.mimet.2016.09.003.
11. Anhalt JP, Fenselau C. Identification of bacteria using mass spectrometry techniques. *Anal Chem*. 1975; 47:219–25.
12. Araujo A, Reinhard KJ, Ferreira LF, Gardner SL. Parasites as probes for prehistoric human migrations? *Trends Parasitol*. 2008; 24(3):112–5. doi: 10.1016/j.pt.2007.11.007.
13. Argueta M. Prolapso rectal por *Trichuris trichiura*. *Acta Pediátr Hondur*. 2015; 5.
14. Autier B, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Evaluation of the Allplex™ GI-Helminth(I) Assay, the first marketed multiplex PCR for helminth diagnosis. *Parasite*. 2021; 28:33. doi: 10.1051/parasite/2021034.
15. Avila CC, Almeida FG, Palmisano G. Direct identification of trypanosomatids by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (DIT MALDI-TOF MS). *J Mass Spectrom*. 2016; 51:549–57. doi: 10.1002/jms.3763.
16. Avise JC. *Molecular markers, natural history and evolution* (1st ed.). Chapman and Hall, New York. 1994. P, 1–511.
17. Ayana M, Vlaminck J, Cools P, Ame S, Albonico M, Dana D, Keiser J, Manly H, Matoso LF, Mekonnen Z, Montresor A, Correa-Oliveira R, Rinaldi L, Sayasone S, Sowersby SJ, Tesfaye L, Verduyck J, Mirams G, Levecke B. Modification and optimization of the FECPAKG2 protocol for the detection and quantification of soil-transmitted helminth eggs in human stool. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(10):e0006655. doi: 10.1371/journal.pntd.0006655. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(3):e0007224. doi: 10.1371/journal.pntd.0006655.
18. Barda B, Cajal P, Villagran E, Cimino R, Juarez M, Krolewiecki A, Rinaldi L, Cringoli G, Burioni R, Albonico M. Mini-FLOTAC, Kato-Katz and McMaster: three methods, one goal; highlights from north Argentina. *Parasit Vectors*. 2014; 7:271. doi: 10.1186/1756-3305-7-271.
19. Barda B, Keiser J, Albonico M. Human trichuriasis: diagnostics update. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2:201–208. doi: 10.1007/s40475-015-0063-x.
20. Barus V, Kotrlá B, Tenora F. Scanning electron microscopic study of the vulva of some trichurids (Nematoda). *Folia Parasitol (Praha)*. 1978; 25(1):31–4.
21. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (Eds). *Parasitología Clínica* (3ª ed). Salvat, Barcelona. 2003. P, 241–245.
22. Beer RJ. The relationship between *Trichuris trichiura* (Linnaeus 1758) of man and *Trichuris suis* (Schrank 1788) of the pig. *Res Vet Sci*. 1976; 20(1):47–54.

23. Belhassen-García M, Pardo-Lledías J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Blázquez de Castro A, Vicente B, García García MI, Luis Muñoz Bellido J, Cordero-Sánchez M. Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(6):e43. doi: 10.1097/MD.0000000000000043.
24. Bergquist R, Johansen MV, Utzinger J. Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when? *Trends Parasitol*. 2009; 25(4):151–6. doi: 10.1016/j.pt.2009.01.004.
25. Bergquist R, Yang GJ, Knopp S, Utzinger J, Tanner M. Surveillance and response: Tools and approaches for the elimination stage of neglected tropical diseases. *Acta Trop*. 2015; 141(Pt B):229–34. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.09.017.
26. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, Hotez PJ. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006; 367(9521):1521–32. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68653-4.
27. Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'homme G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1549–54. doi: 10.1128/JCM.01794-09.
28. Blaxter ML, De Ley P, Garey JR, Liu LX, Scheldeman P, Vierstraete A, Vanfleteren JR, Mackey LY, Dorris M, Frisse LM, Vida JT, Thomas WK. A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda. *Nature*. 1998; 392(6671):71–5. doi: 10.1038/32160.
29. Blaxter ML. Nematoda: genes, genomes and the evolution of parasitism. *Adv Parasitol*. 2003; 54:101–95. doi: 10.1016/S0065-308X(03)54003-9.
30. Blouin MS. Molecular prospecting for cryptic species of nematodes: mitochondrial DNA versus internal transcribed spacer. *Int J Parasitol*. 2002; 32(5):527–31. doi: 10.1016/S0020-7519(01)00357-5.
31. Bogitsh BJ, Carter CE, Oeltmann TN. *Human Parasitology* (3rd ed.). Elsevier Academic Press, USA/UK. 2005. P. 324–327.
32. Bogoch II, Andrews JR, Speich B, Utzinger J, Ame SM, Ali SM, Keiser J. Mobile phone microscopy for the diagnosis of soil-transmitted helminth infections: a proof-of-concept study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88(4):626–9. doi: 10.4269/ajtmh.12-0742.
- 33.
34. Bogoch II, Coulibaly JT, Andrews JR, Speich B, Keiser J, Stothard JR, N'goran EK, Utzinger J. Evaluation of portable microscopic devices for the diagnosis of *Schistosoma* and soil-transmitted helminth infection. *Parasitology*. 2014; 141(14):1811–8. doi: 10.1017/S0031182014000432.
35. Bredtmann CM, Krücken J, Murugaiyan J, Kuzmina T, von Samson-Himmelstjerna G. Nematode Species Identification-Current Status, Challenges and Future Perspectives for Cyathostomins. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:283. doi: 10.3389/fcimb.2017.00283.
36. Bundy DAP, Cooper ES. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv Parasitol*. 1989; 28:107.
37. Burrows RB. On the estimation of *Trichuris* worm burdens in patients. *J Parasitol*. 1950; 36(3):227-31.
38. Calderaro A, Buttrini M, Montecchini S, Rossi S, Piccolo G, Arcangeletti MC, Medici MC, Chezzi C, De Conto F. MALDI-TOF MS as a new tool for the identification of *Dientamoeba fragilis*. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1):11. doi: 10.1186/s13071-017-2597-3.
39. Callejón R, de Rojas M, Ariza C, Ubeda JM, Guevara DC, Cutillas C. Cytochrome oxidase subunit 1 and mitochondrial 16S rDNA sequences of *Trichuris skrjabini* (Tricocephalida: Trichuridae). *Parasitol Res*. 2009; 104(3):715–6. doi: 10.1007/s00436-008-1280-1.
40. Callejón R, de Rojas M, Nieberding C, Foronda P, Feliú C, Guevara D, Cutillas C. Molecular evolution of *Trichuris muris* isolated from different Muridae hosts in Europe. *Parasitol Res*. 2010; 107(3):631–41. doi: 10.1007/s00436-010-1908-9.
41. Callejón R, Gutiérrez-Avilés L, Halajian A, Zurita A, de Rojas M, Cutillas C. Taxonomy and phylogeny of *Trichuris globulosa* Von Linstow, 1901 from camels. A review of *Trichuris* species parasitizing herbivorous. *Infect Genet Evol*. 2015; 34:61–74. doi: 10.1016/j.meegid.2015.06.011.
- 42.
43. Callejón R, Halajian A, Cutillas C. Description of a new species, *Trichuris ursinus* n. sp. (Nematoda: Trichuridae) from *Papio ursinus* Keer, 1792 from South Africa. *Infect Genet Evol*. 2017; 51:182–193. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.002.
44. Callejón R, Halajian A, de Rojas M, Marrugal A, Guevara D, Cutillas C. 16S partial gene mitochondrial DNA and internal transcribed spacers ribosomal DNA as differential markers of *Trichuris discolor* populations. *Vet Parasitol*. 2012; 186(3–4):350–63. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.11.033.

45. Callejón R, Nadler S, De Rojas M, Zurita A, Petrášová J, Cutillas C. Molecular characterization and phylogeny of whipworm nematodes inferred from DNA sequences of *cox1* mtDNA and 18S rDNA. *Parasitol Res.* 2013; 112(11):3933–49. doi: 10.1007/s00436-013-3584-z.
46. Callejón R, Robles MdR, Panei CJ, Cutillas C. Molecular diversification of *Trichuris* spp. from Sigmodontinae (Cricetidae) rodents from Argentina based on mitochondrial DNA sequences. *Parasitol Res.* 2016; 115(8):2933–45. doi: 10.1007/s00436-016-5045-y.
47. Cassagne C, Pratlong F, Jeddi F, Benikhlef R, Aoun K, Normand AC, Faraut F, Bastien P, Piarroux R. Identification of *Leishmania* at the species level with matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6):551–7. doi: 10.1111/1469-0691.12387.
48. Cavallero S, De Liberato C, Friedrich KG, Di Cave D, Masella V, D'Amelio S, Berrilli F. Genetic heterogeneity and phylogeny of *Trichuris* spp. from captive non-human primates based on ribosomal DNA sequence data. *Infect Genet Evol.* 2015; 34:450–6. doi: 10.1016/j.meegid.2015.06.009.
49. Cavallero S, Nejsum P, Cutillas C, Callejón R, Doležalová J, Modrý D, D'Amelio S. Insights into the molecular systematics of *Trichuris* infecting captive primates based on mitochondrial DNA analysis. *Vet Parasitol.* 2019; 272:23–30. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.06.019.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites- Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). January 10, 2013 <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/biology.html>.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites- Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). December 23, 2020 <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/index.html>.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites- Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). March 11, 2022. <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/treatment.html>.
53. Chabaud AG. CIH keys to the nematode parasites of vertebrates. In: Anderson RC, Chabaud AG, Willmott S (Eds.), *Class Nematoda*, Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough, Inglaterra. 1974. P, 7–17.
54. Chandler AC. Specific characters in the genus *Trichuris* with a description of the new species *Trichuris tenuis* from a camel. *J Parasitol.* 1930; 16:198–206.
55. Chandra B, Long JD. Diagnosis of *Trichuris trichiura* (whipworm) by colonoscopic extraction. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 27:152.
56. Chilton NB, Gasser RB, Beveridge I. Differences in a ribosomal DNA sequence of morphologically indistinguishable species within the *Hypodontus macropi* complex (Nematoda: Strongyloidea). *Int J Parasitol.* 1995; 25(5):647–51. doi: 10.1016/0020-7519(94)00171-j.
57. Chitwood BG, Chitwood MB. An introduction to nematology, vol. 1. Baltimore: Monumental Printing Co. 1937.
58. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26:547–603. doi: 10.1128/CMR.00072-12.
59. Cooper ES, Bundy DAP. Trichuriasis. In: Pawloski ZS (Ed.), *Intestinal Helminthic Infections*. Baillière's Clin., Baillere Tindall, London and Philadelphia. *Trop Med Com Dis.* 1987; 2:629.
60. Cooper ES, Whyte-Alleng CA, Finzi-Smith JS, MacDonald TT. Intestinal nematode infections in children: the pathophysiological price paid. *Parasitology.* 1992; 104 Suppl:S91–103. doi: 10.1017/s0031182000075272.
61. Creplin FC. Observaciones de Entozoos (Gryphisw). 1825.
62. Cringoli G, Amadesi A, Maurelli MP, Celano B, Piantadosi G, Bosco A, Ciuca L, Cesarelli M, Bifulco P, Montresor A, Rinaldi L. The Kubic FLOTAC microscope (KFM): a new compact digital microscope for helminth egg counts. *Parasitology.* 2021; 148(4):427–434. doi: 10.1017/S003118202000219X.
63. Cringoli G, Rinaldi L, Albonico M, Bergquist R, Utzinger J. Geospatial (s)tools: integration of advanced epidemiological sampling and novel diagnostics. *Geospat Health.* 2013; 7(2):399–404. doi: 10.4081/gh.2013.97.
64. Cringoli G, Rinaldi L, Maurelli MP, Utzinger J. FLOTAC: new multivalent techniques for qualitative and quantitative copromicroscopic diagnosis of parasites in animals and humans. *Nat Protoc.* 2010; 5(3):503–15. doi: 10.1038/nprot.2009.235.
65. Cringoli G. FLOTAC, a novel apparatus for a multivalent faecal egg count technique. *Parassitologia.* 2006; 48(3):381–4.
66. Cutillas C, Callejón R, de Rojas M, Tewes B, Ubeda JM, Ariza C, Guevara DC. *Trichuris suis* and *Trichuris trichiura* are different nematode species. *Acta Trop.* 2009; 111(3):299–307. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.05.011.
67. Cutillas C, de Rojas M, Ariza C, Ubeda JM, Guevara D. Molecular identification of *Trichuris vulpis* and *Trichuris suis* isolated from different hosts. *Parasitol Res.* 2007; 100(2):383–9. doi: 10.1007/s00436-006-0275-z.

68. Cutillas C, de Rojas M, Zurita A, Oliveros R, Callejón R. *Trichuris colobae* n. sp. (Nematoda: Trichuridae), a new species of *Trichuris* from *Colobus guereza kikuyensis*. *Parasitol Res.* 2014; 113(7):2725–32. doi: 10.1007/s00436-014-3933-6.
69. Cutillas C, German P, Arias P, Guevara D. Characterization of *Trichuris skrjabini* by isoenzyme gel electrophoresis: comparative study with *Trichuris ovis*. *Acta Trop.* 1996; 62:63–69.
70. Cutillas C, German P, Arias P, Guevara D. *Trichuris ovis* and *Trichuris globulosa*: Morphological, Biometrical, and Genetic Studies. *Exp Parasitol.* 1995; 81:621–625.
71. Cutillas C, Oliveros R, de Rojas M, Guevara DC. Determination of *Trichuris muris* from murid hosts and *T. arvicolae* (Nematoda) from arvicolid rodents by amplification and sequencing of the ITS1-5.8S-ITS2 segment of the ribosomal DNA. *Parasitol Res.* 2002; 88(6):574–82. doi: 10.1007/s00436-002-0596-5.
72. Cutillas C, Oliveros R, de Rojas M, Guevara DC. Determination of *Trichuris skrjabini* by sequencing of the ITS1-5.8S-ITS2 segment of the ribosomal DNA: comparative molecular study of different species of trichurids. *J Parasitol.* 2004; 90(3):648–52. doi: 10.1645/GE-3295RN.
73. Dacal E, Bermejo-Peláez D, Lin L, Álamo E, Cuadrado D, Martínez Á, Mousa A, Postigo M, Soto A, Sukosd E, Vladimirov A, Mwandawiro C, Gichuki P, Williams NA, Muñoz J, Kepha S, Luengo-Oroz M. Mobile microscopy and telemedicine platform assisted by deep learning for the quantification of *Trichuris trichiura* infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(9):e0009677. doi: 10.1371/journal.pntd.0009677.
74. Darlan DM, Rozi MF, Yulfi H. Overview of Immunological Responses and Immunomodulation Properties of *Trichuris* sp.: Prospects for Better Understanding Human Trichuriasis. *Life (Basel).* 2021; 11(3):188. doi: 10.3390/life11030188.
75. De Ley P, Blaxter ML. A new system for Nematoda: Combining morphological characters with molecular trees, and translating clades into ranks and taxa. In: Cook R, Hunt DJ (Eds.), *Nematology Monographs and Perspectives*, E.J. Brill. 2004; 2:633–653.
76. De Ley P, Blaxter ML. Systematic position and phylogeny. In: Lee D (Ed.), *The Biology of Nematodes*, London: Taylor & Francis. 2002. P. 1–30. doi: 10.1201/b12614-2.
77. Demeler J, Ramünke S, Wolken S, Ianiello D, Rinaldi L, Gahutu JB, Cringoli G, von Samson-Himmelstjerna G, Krücken J. Discrimination of gastrointestinal nematode eggs from crude fecal egg preparations by inhibitor-resistant conventional and real-time PCR. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61285. doi: 10.1371/journal.pone.0061285.
78. Dinnik NN. *Meditinskaya Parazitologiya I Parazitarnye. Bolezni.* 1938; 1:907.
79. Dopchiz MC, Lavallén CM, Bongiovanni R, Gonzalez PV, Elissondo C, Yannarella F, Denegri G. Endoparasitic infections in dogs from rural areas in the Lobos District, Buenos Aires province, Argentina. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2013; 22(1):92–7. doi: 10.1590/s1984-29612013005000008.
80. Doyle SR, Sørø MJ, Nejsum P, Betson M, Cooper PJ, Peng L, Zhu XQ, Sanchez A, Matamoros G, Sandoval GAF, Cutillas C, Tchuenté LT, Mekonnen Z, Ame SM, Namwanje H, Levecke B, Berriman M, Fredensborg BL, Kapel CMO. Population genomics of ancient and modern *Trichuris trichiura*. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3888. doi: 10.1038/s41467-022-31487-x.
81. Dujardin F. *Histoire naturelle des helminthes ou vers intestinaux.* Paris. 1845. P. 654.
82. Dunn JC, Papaikakovou M, Han KT, Choonee D, Bettis AA, Wyine NY, Lwin AMM, Maung NS, Misra R, Littlewood DTJ, Anderson RM. The increased sensitivity of qPCR in comparison to Kato-Katz is required for the accurate assessment of the prevalence of soil-transmitted helminth infection in settings that have received multiple rounds of mass drug administration. *Parasit Vectors.* 2020; 13(1):324. doi: 10.1186/s13071-020-04197-w.
83. Eberhardt AT, Robles Mdr, Monje LD, Beldomenico PM, Callejón R. A new *Trichuris* species (Nematoda: Trichuridae) from capybaras: Morphological-molecular characterization and phylogenetic relationships. *Acta Trop.* 2019; 190:244–252. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.11.029.
84. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One.* 2011; 6:e24720. doi: 10.1371/journal.pone.0024720.
85. Elmahalawy ST, Halvarsson P, Skarin M, Höglund J. Droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR) as a novel method for absolute quantification of major gastrointestinal nematodes in sheep. *Vet Parasitol.* 2018; 261:1–8. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.07.008.
86. Else KJ, Keiser J, Holland CV, Grecis RK, Sattelle DB, Fujiwara RT, Bueno LL, Asaolu SO, Sowemimo OA, Cooper PJ. Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):44. doi: 10.1038/s41572-020-0171-3.
87. Elsemore DA, Geng J, Flynn L, Cruthers L, Lucio-Forster A, Bowman DD. Enzyme-linked immunosorbent assay for coproantigen detection of *Trichuris vulpis* in dogs. *J Vet Diagn Invest.* 2014; 26(3):404–411. doi: 10.1177/1040638714528500.



88. Euzeby J. Book 1 generality. antemortem diagnostic. Edition technical information of veterinarian services. In: Paris, France: ITSV, Experimental Diagnostic of animals helminthosis (domesticated animals, laboratory animals, Primates). Practical of veterinary helminthology. 1981. P, 349.
89. Faust C. Nematodos afasmídeos (Adenophorea). In: Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (Eds.), Parasitología Clínica. 2003. P, 243–245.
90. Feliú C, Spakulová M, Casanova JC, Renaud F, Morand S, Hugot JP, Santalla F, Durand P. Genetic and morphological heterogeneity in small rodent whipworms in southwestern Europe: characterization of *Trichuris muris* and description of *Trichuris arvicolae* n. sp. (Nematoda: Trichuridae). J Parasitol. 2000; 86(3):442–9. doi: 10.1645/0022-3395(2000)086[0442:GAMHIS]2.0.CO;2.
91. Fernández-Niño JA, Ramírez JD, López MC, Moncada LI, Reyes P, Heredia RD. Agreement of the Kato-Katz test established by the WHO with samples fixed with sodium acetate analyzed at 6 months to diagnose intestinal geohelminthes. Acta Trop. 2015; 146:42–4. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.03.004.
92. Fishman JA, Perrone TL. Colonic obstruction and perforation due to *Trichuris trichiura*. Am J Med. 1984; 77:154.
93. Fitch WM, Margoliash E. Construction of phylogenetic trees. Science. 1967; 155:279–284.
94. Fitch WM, Margoliash E. The construction of phylogenetic trees. II. How well do they reflect past history? Brookhaven Symp Biol. 1968; 21:217–242.
95. Flammer PG, Ryan H, Preston SG, Warren S, Přichystalová R, Weiss R, Palmowski V, Boschert S, Fellgiebel K, Jasch-Boley I, Kairies MS, Rümmele E, Rieger D, Schmid B, Reeves B, Nicholson R, Loe L, Guy C, Waldron T, Macháček J, Wahl J, Pollard M, Larson G, Smith AL. Epidemiological insights from a large-scale investigation of intestinal helminths in Medieval Europe. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(8):e0008600. doi: 10.1371/journal.pntd.0008600.
96. Funk AL, Boisson S, Clasen T, Ensink JH. Comparison of Kato-Katz, ethyl-acetate sedimentation, and Midi Parasep® in the diagnosis of hookworm, *Ascaris* and *Trichuris* infections in the context of an evaluation of rural sanitation in India. Acta Trop. 2013; 126(3):265–8. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.02.018.
97. Gabrielli AF, Montresor A, Chitsulo L, Engels D, Savioli L. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011; 105:683–693. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.08.013.
98. Gagarin VG. Analysis of the species structure of trichocephalids of ruminants, registered in the Soviet Union. Trudy Vsesoiuznogo Instituta Gelmintologii imeni K.I. Skrjabina. 1972; 19:39–57.
99. Gagarin VG. Critical evaluation of measured characters in the differentiation of helminth species (on the model of trichocephalids). In: Tokobaev MM (Ed.), Fauna gelmintov životnyh i rastenij Kirgizii. Frunze: IILIM. 1974. P, 3–9. (In Russian).
100. Gállego-Berenguer J. Manual de parasitología. Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Universitat de Barcelona, DL, Barcelona. 2013. P, 342–346.
101. Gasser RB, Hoste H. Genetic markers for closely-related parasitic nematodes. Mol Cell Probes. 1995; 9(5):315–20. doi: 10.1016/s0890-8508(95)91588-5.
102. Ghisi M, Kaminsky R, Mäser P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. Vet Parasitol. 2007; 144(3–4):313–20. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.10.003.
103. Gibbons LM. SEM guide to the morphology of nematode parasites of vertebrates. CAB International, Farnham Royal, Stough, U.K. 1986. P, 199.
104. Gonçalves ML, Araújo A, Ferreira LF. Human intestinal parasites in the past: new findings and a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98 Suppl 1:103–18. doi: 10.1590/s0074-02762003000900016.
105. Gupta SK, Singla LD. Veterinary diagnostics. In: Gupta RP, Garg SR, Nehra V, Lather D (Eds.), Chapter 6: Diagnostic Trends in Parasitic Diseases of Animals. Delhi: Statish Serial Publishing House. 2013. P, 81–112.
106. Hawash MB, Andersen LO, Gasser RB, Stensvold CR, Nejsum P. Mitochondrial Genome Analyses Suggest Multiple *Trichuris* Species in Humans, Baboons, and Pigs from Different Geographical Regions. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(9):e0004059. doi: 10.1371/journal.pntd.0004059.
107. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. J Gen Physiol. 1952; 36:39–56.
108. Hinks MI, Thomas RJ. A new record of the occurrence of *Trichuris skrjabini* Baskakov, 1924 in sheep in Britain. J Helminthol. 1974; 48(1):33–8. doi: 10.1017/s0022149x00022574.
109. Hodda M. Phylum Nematoda: a classification, catalogue and index of valid genera, with a census of valid species. Zootaxa. 2022; 5114(1):1–289. doi: 10.11646/zootaxa.5114.1.1.
110. Hodda M. Phylum Nematoda. Zootaxa. 2007; 1668:265–293. doi: 10.11646/zootaxa.1668.1.14.

111. Holterman M, Schratzberger M, Helder J. Nematodes as evolutionary commuters between marine, freshwater and terrestrial habitats. *Biol J Linn Soc.* 2019; 128:756–767. doi: 10.1093/biolinnean/blz107.
112. Holterman M, van deWurff A, van den Elsen S, van Megen H, Bongers T, Holovachov O, Bakker J, Helder H. Phylum-wide analysis of SSU rDNA reveals deep phylogenetic relationships among nematodes and accelerated evolution towards crown clades. *Mol Biol Evol.* 2006; 23:1792–1800. doi: 10.1093/molbev/msl044.
113. Hoste H, Chilton NB, Gasser RB, Beveridge I. Differences in the second internal transcribed spacer (ribosomal DNA) between five species of *Trichostrongylus* (Nematoda: Trichostrongylidae). *Int J Parasitol.* 1995; 25(1):75–80. doi: 10.1016/0020-7519(94)00085-3.
114. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008; 118(4):1311–21. doi: 10.1172/JCI34261.
115. Hu M, Gasser RB. Mitochondrial genomes of parasitic nematodes--progress and perspectives. *Trends Parasitol.* 2006; 22(2):78–84. doi: 10.1016/j.pt.2005.12.003.
116. Hürlimann E, Keller L, Patel C, Welsche S, Hattendorf J, Ali SM, Ame SM, Sayasone S, Coulibaly JT, Keiser J. Efficacy and safety of co-administered ivermectin and albendazole in school-aged children and adults infected with *Trichuris trichiura* in Côte d'Ivoire, Laos, and Pemba Island, Tanzania: a double-blind, parallel-group, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(1):123–135. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00421-7.
117. Ishizaki Y, Kawashima K, Gunji N, Onizawa M, Hikichi T, Hasegawa M, Ohira H. *Trichuris trichiura* Incidentally Detected by Colonoscopy and Identified by a Genetic Analysis. *Intern Med.* 2022; 61(6):821–5. doi: 10.2169/internalmedicine.8012-21.
118. Jex AR, Liu S, Li B, Young ND, Hall RS, Li Y, Geldhof P, Nejsum P, Sternberg PW, Wang J, Yang H, Gasser RB. Chapter 11 - Decoding the *Ascaris suum* Genome using Massively Parallel Sequencing and Advanced Bioinformatic Methods – Unprecedented Prospects for Fundamental and Applied Research. In: Celia Holland (Ed.), *Ascaris: The Neglected Parasite*, Elsevier. 2013. p. 287 – 314. doi: 10.1016/B978-0-12-396978-1.00011-2.
119. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet.* 2018; 391(10117):252–65. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31930-X.
120. Kaplan RM, Vidyashankar AN. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Vet Parasitol.* 2012; 186(1–2):70–8. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.11.048.
121. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1972; 14(6):397–400.
122. Kellerman RD, Rakel D (Eds.). *Intestinal Parasites* (1st ed.). In: *Conn's Current Therapy*, Elsevier. 2021.
123. Kikuchi S. Scanning electron microscopy of nematodes of mammals and birds. III *Trichuris* (1). *J Vet Med.* 1974a; 625:1023 – 1026.
124. Kikuchi S. Scanning electron microscopy of nematodes of mammals and birds. III *Trichuris* (2). *J Vet Med.* 1974a; 625:1082 – 1084.
125. King CL, Low CC, Nutman TB. IgE production in human helminth infection. Reciprocal interrelationship between IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol.* 1993; 150(5):1873–80.
126. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: Its prevalence and pathogenesis. *Br Med J.* 1979; 2(6194):825–828.
127. Kitvatanachai S, Rhongbutsri P. Using Mini Parasep® SF to determine intestinal parasitic infections comparing to conventional methods in gardener of Chanthaburi Province, Thailand. *Asian Pac J Trop Dis.* 2017; 7(10):596–600. doi: 10.12980/apjtd.7.2017D7-156.
128. Knight RA. Morphological differences in *Trichuris ovis* associated with different host species. *J Parasitol.* 1984; 70:842.
129. Knight RA. New geographic distribution records of *Trichuris skrjabini* Baskakov, 1924, in sheep in the United States and measurements of various morphological characters. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington.* 1972; 39:242–244.
130. Knight W, Hiatt R, Barnett C, Ritchie L. A modification of the formal-eter concentration for increased sensitivity in detecting *Schistosoma mansoni* eggs. *Am J Trop Med Hyg.* 1976; 25:818–23.
131. Knopp S, Speich B, Hattendorf J, Rinaldi L, Mohammed KA, Khamis IS, Mohammed AS, Albonico M, Rollinson D, Marti H, Cringoli G, Utzinger J. Diagnostic accuracy of Kato-Katz and FLOTAC for assessing anthelmintic drug efficacy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(4):e1036. doi: 10.1371/journal.pntd.0001036.
132. Kwa MS, Veenstra JG, Roos MH. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1. *Mol Biochem Parasitol.* 1994; 63(2):299–303. doi: 10.1016/0166-6851(94)90066-3.

133. Lambshhead PJD. Marine nematode biodiversity. In: Chen ZX, Chen SY, Dickson DW (Eds.), *Nematology, Advances and Perspectives ACSE-TUP Book Series*. 2004. P, 436–67.
134. Lapage G. *Parasitología veterinaria*. Compañía Editorial Continental, SA, México. 1976.
135. Ledger ML, Anastasiou E, Shillito LM, Mackay H, Bull ID, Haddow SD, Knüsel CJ, Mitchell PD. Parasite infection at the early farming community of Çatalhöyük. *Antiquity*. 2019; 93:573–587. doi: 10.15184/aqy.2019.61.
136. Ledger ML, Micarelli I, Ward D, Prowse TL, Carroll M, Killgrove K, Rice C, Franconi T, Tafuri MA, Manzi G, Mitchell PD. Gastrointestinal infection in Italy during the Roman Imperial and Longobard periods: A paleoparasitological analysis of sediment from skeletal remains and sewer drains. *Int J Paleopathol*. 2021; 33:61–71. doi: 10.1016/j.ijpp.2021.03.001.
137. Ledger ML, Rowan E, Marques FG, Sigmier JH, Šarkić N, Redžić S, Cahill ND, Mitchell PD. Intestinal parasitic infection in the eastern Roman Empire during the Imperial period and late antiquity. *Am J Archaeol*. 2020; 124, 631–57. doi: 10.3764/aja.124.4.0631.
138. Leduc D, Verdon V, Zhao ZQ. Phylogenetic position of the Paramicrolaimidae, description of a new *Paramicrolaimus* species and erection of a new order to accommodate the Microlaimoidea (Nematoda: Chromadorea). *Zool J Linn Soc*. 2018; 183:52–69. doi: 10.1093/zoolinnean/zlx072.
139. Levecke B, Behnke JM, Ajjampur SS, Albonico M, Ame SM, Charlier J, Geiger SM, Hoa NT, Kamwa Ngassam RI, Kotze AC, McCarthy JS, Montresor A, Periago MV, Roy S, Tchuem Tchuenté LA, Thach DT, Vercruysse J. A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(6):e1201. doi: 10.1371/journal.pntd.0001201.
140. Levecke B, De Wilde N, Vandenhoute E, Vercruysse J. Field validity and feasibility of four techniques for the detection of *Trichuris* in simians: a model for monitoring drug efficacy in public health? *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(1):e366. doi: 10.1371/journal.pntd.0000366.
141. Li H, Bai R, Zhao Z, Tao L, Ma M, Ji Z, Jian M, Ding Z, Dai X, Bao F, Liu A. Application of droplet digital PCR to detect the pathogens of infectious diseases. *Biosci Rep*. 2018; 38(6):BSR20181170. doi: 10.1042/BSR20181170.
142. Lillywhite JE, Bundy DA, Didier JM, Cooper ES, Bianco AE. Humoral immune responses in human infection with the whipworm *Trichuris trichiura*. *Parasite Immunol*. 1991; 13(5):491–507. doi: 10.1111/j.1365-3024.1991.tb00546.x.
143. Liu GH, Gasser RB, Nejsun P, Wang Y, Chen Q, Song HQ, Zhu XQ. Mitochondrial and nuclear ribosomal DNA evidence supports the existence of a new *Trichuris* species in the endangered François' leaf-monkey. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66249. doi: 10.1371/journal.pone.0066249.
144. Liu GH, Gasser RB, Su A, Nejsun P, Peng L, Lin RQ, Li MW, Xu MJ, Zhu XQ. Clear genetic distinctiveness between human- and pig-derived *Trichuris* based on analyses of mitochondrial datasets. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012a; 6(2):e1539. doi: 10.1371/journal.pntd.0001539.
145. Liu GH, Wang Y, Xu MJ, Zhou DH, Ye YG, Li JY, Song HQ, Lin RQ, Zhu XQ. Characterization of the complete mitochondrial genomes of two whipworms *Trichuris ovis* and *Trichuris discolor* (Nematoda: Trichuridae). *Infect Genet Evol*. 2012b; 12(8):1635–41. doi: 10.1016/j.meegid.2012.08.005.
146. Liu GH, Zhou W, Nisbet AJ, Xu MJ, Zhou DH, Zhao GH, Wang SK, Song HQ, Lin RQ, Zhu XQ. Characterization of *Trichuris trichiura* from humans and *T. suis* from pigs in China using internal transcribed spacers of nuclear ribosomal DNA. *J Helminthol*. 2014; 88(1):64–8. doi: 10.1017/S0022149X12000740.
147. Magnuson ML, Owens JH, Kelty CA. Characterization of *Cryptosporidium parvum* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Appl Environ Microbiol*. 2000; 66(11):4720–4. doi: 10.1128/AEM.66.11.4720-4724.2000.
148. Mahmud R, Lim YAL, Amir A. *Nematodes: Roundworms*. In: *Medical Parasitology*. Cham: Springer International Publishing. 2017. P, 79–116. doi: 10.1007/978-3-319-68795-7\_10.
149. Marillier RG, Michels C, Smith EM, Fick LC, Leeto M, Dewals B, Horsnell WG, Brombacher F. IL-4/IL-13 independent goblet cell hyperplasia in experimental helminth infections. *BMC Immunol*. 2008; 9:11. doi: 10.1186/1471-2172-9-11.
150. Marks F, Meyer CG, Sievertsen J, Timmann C, Evans J, Horstmann RD, May J. Genotyping of *Plasmodium falciparum* pyrimethamine resistance by matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(2):466–72. doi: 10.1128/AAC.48.2.466-472.2004.
151. Martínez-Valladares M, Valderas-García E, Gandasegui J, Skuce P, Morrison A, Castilla Gómez de Agüero V, Cambra-Pellejà M, Balaña-Fouce R, Rojo-Vázquez FA. *Teladorsagia circumcincta* beta tubulin: the presence of the E198L polymorphism on its own is associated with benzimidazole resistance. *Parasit Vectors*. 2020; 13(1):453. doi: 10.1186/s13071-020-04320-x.
152. Marvin LF, Roberts MA, Fay LB. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical chemistry. *Clin Chim Acta*. 2003; 337(1–2):11–21. doi: 10.1016/j.cccn.2003.08.008.

153. Marzano V, Pane S, Foglietta G, Levi Mortera S, Vernocchi P, Onetti Muda A, Putignani L. Mass Spectrometry Based-Proteomic Analysis of *Anisakis* spp.: A Preliminary Study towards a New Diagnostic Tool. *Genes (Basel)*. 2020; 11(6):693. doi: 10.3390/genes11060693.
154. Mayer-Scholl A, Murugaiyan J, Neumann J, Bahn P, Reckinger S, Nöckler K. Rapid Identification of the Foodborne Pathogen *Trichinella* spp. by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0152062. doi: 10.1371/journal.pone.0152062.
155. Mejia R, Vicuña Y, Broncano N, Sandoval C, Vaca M, Chico M, Cooper PJ, Nutman TB. A novel, multi-parallel, real-time polymerase chain reaction approach for eight gastrointestinal parasites provides improved diagnostic capabilities to resource-limited at-risk populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88(6):1041–7. doi: 10.4269/ajtmh.12-0726.
156. Meldal BH, Debenham NJ, De Ley P, De Ley IT, Vanfleteren JR, Vierstraete AR, Bert W, Borgonie G, Moens T, Tyler PA, Austen MC, Blaxter ML, Rogers AD, Lamshead PJ. An improved molecular phylogeny of the Nematoda with special emphasis on marine taxa. *Mol Phylogenet Evol*. 2007; 42(3):622–36. doi: 10.1016/j.ympev.2006.08.025.
157. Mendes de Oliveira VNG, Zuccherato LW, Dos Santos TR, Rabelo ÉML, Furtado LFV. Detection of Benzimidazole Resistance-Associated Single-Nucleotide Polymorphisms in the Beta-Tubulin Gene in *Trichuris trichiura* from Brazilian Populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2022; 107(3):640–8. doi: 10.4269/ajtmh.22-0157.
158. Meurs L, Polderman AM, Vinkes Melchers NV, Brienen EA, Verweij JJ, Groosjohan B, Mendes F, Mechendura M, Hepp DH, Langenberg MC, Edelenbosch R, Polman K, van Lieshout L. Diagnosing Polyparasitism in a High-Prevalence Setting in Beira, Mozambique: Detection of Intestinal Parasites in Fecal Samples by Microscopy and Real-Time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(1):e0005310. doi: 10.1371/journal.pntd.0005310.
159. Millares P, Lacourse EJ, Perally S, Ward DA, Prescott MC, Hodgkinson JE, Brophy PM, Rees HH. Proteomic profiling and protein identification by MALDI-TOF mass spectrometry in unsequenced parasitic nematodes. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33590. doi: 10.1371/journal.pone.0033590.
160. Monroe LS. Gastrointestinal parasites. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (Eds.), *Bocus Gastroenterology (5th ed.)*, Phil. Saunders, Philadelphia, USA. 1995. P. 3113.
161. Moser W, Bärenbold O, Mirams GJ, Cools P, Vlaminck J, Ali SM, Ame SM, Hattendorf J, Vounatsou P, Levecke B, Keiser J. Diagnostic comparison between FECPAKG2 and the Kato-Katz method for analyzing soil-transmitted helminth eggs in stool. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(6):e0006562. doi: 10.1371/journal.pntd.0006562.
162. Nagorny SA, Aleshukina AV, Aleshukina IS, Ermakova LA, Pshenichnaya NY. The application of proteomic methods (MALDI-toff MS) for studying protein profiles of some nematodes (dirofilaria and ascaris) for differentiating species. *Int J Infect Dis*. 2019; 82:61–65. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.047.
163. Navone GT, Achinelly MF, Notarnicola J, Zonta ML. Capítulo 9. *Phylum* nematoda. In: *Macroparásitos. Diversidad y biología*. Editorial de la Universidad Nacional de la Plata (EDULP). 2017.
164. Nikolay B, Brooker SJ, Pullan RL. Sensitivity of diagnostic tests for human soil-transmitted helminth infections: a meta-analysis in the absence of a true gold standard. *Int J Parasitol*. 2014; 44(11):765–74. doi: 10.1016/j.ijpara.2014.05.009.
165. Nokes C, Grantham-McGregor SM, Sawyer AW, Cooper ES, Robinson BA, Bundy DAP. Moderate to heavy infections of *Trichuris trichiura* affect cognitive function in Jamaican school children. *Biol Sci*. 1992; 104:539–547.
166. Oliveros R, Cutillas C, Arias P, Guevara D. Morphologic, biometric, and isoenzyme characterization of *Trichuris suis*. *Parasitol Res*. 1998; 84:513–515.
167. Oliveros R, Cutillas C, De Rojas M, Arias P. Characterization of four species of *Trichuris* (Nematoda: Enoptida) by their second internal transcribed spacer ribosomal DNA sequence. *Parasitol Res*. 2000; 86(12):1008–13. doi: 10.1007/pl00008519.
168. Ooi HK, Tenora F, Itoh K, Kamiya M. Comparative study of *Trichuris trichiura* from non-human primates and from man, and their difference with *T. suis*. *J Vet Med Sci*. 1993; 55(3):363–6. doi: 10.1292/jvms.55.363.
169. Papaikovou M, Gasser RB, Littlewood DTJ. Quantitative PCR-Based Diagnosis of Soil-Transmitted Helminth Infections: Faecal or Fickle? *Trends Parasitol*. 2019; 35(7):491–500. doi: 10.1016/j.pt.2019.04.006.
170. Pavlovsky EN, Sondak VA. On the specific differences between the whipworm of man and swine. *Parazitol Sbo Zool Inst*. 1951. P. 35–44.
171. Pereckienė A, Kaziūnaite V, Vysniauskas A, Petkevicius S, Malakauskas A, Sarkūnas M, Taylor MA. A comparison of modifications of the McMaster method for the enumeration of *Ascaris suum* eggs in pig faecal samples. *Vet Parasitol*. 2007; 149(1–2):111–6. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.04.014.
172. Pilotte N, Papaikovou M, Grant JR, Bierwert LA, Llewellyn S, McCarthy JS, Williams SA. Improved PCR-Based Detection of Soil Transmitted Helminth Infections Using a Next-Generation Sequencing Approach to Assay Design. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(3):e0004578. doi: 10.1371/journal.pntd.0004578.

173. Prichard RK. Drug resistance in nematodes. In: Antimicrobial Drug Resistance. 2017; 46:689–704. doi: 10.1007/978-3-319-46718-4\_46.
174. Pshenichnaya N, Nagorny S, Aleshukina A, Ermakova L, Krivorotova E. Paper Poster Session II MALDI-TOF application of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry for the identification of dirofilariasis species. 2015. In: Poster presentation at the 25th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Copenhagen, Denmark on 26 April 2015. [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=22817](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=22817).
175. Ramsan M, Montresor A, Foun A, Ameri H, Di Matteo L, Albonico M, Savioli L. Independent evaluation of the Nigrosin-Eosin modification of the Kato-Katz technique. *Trop Med Int Health*. 1999; 4(1):46–9. doi: 10.1046/j.1365-3156.1999.00356.x.
176. Rashid MH, Stevenson MA, Waenga S, Mirams G, Campbell AJD, Vaughan JL, Jabbar A. Comparison of McMaster and FECPAKG2 methods for counting nematode eggs in the faeces of alpacas. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1):278. doi: 10.1186/s13071-018-2861-1.
177. Ravasi DF, O'Riain MJ, Davids F, Illing N. Phylogenetic evidence that two distinct *Trichuris* genotypes infect both humans and non-human primates. *PLoS One*. 2012; 7(8):e44187. doi: 10.1371/journal.pone.0044187.
178. Robles MdR, Cutillas C, Callejón R. Morphological-molecular characterization and phylogenetic relationships of a new *Trichuris* species (Nematoda: Trichuridae) parasitic on *Holochilus chacarius* (Cricetidae: Sigmodontinae) from the Chaco ecoregion (Argentina). *Infect Genet Evol*. 2018; 58:66–76. doi: 10.1016/j.meegid.2017.11.029.
179. Robles MdR, Cutillas C, Panei CJ, Callejón R. Morphological and molecular characterization of a new *Trichuris* species (Nematoda- Trichuridae), and phylogenetic relationships of *Trichuris* species of Cricetid rodents from Argentina. *PLoS One*. 2014; 9(11):e112069. doi: 10.1371/journal.pone.0112069.
180. Rossanigo CE, Gruner L. Accuracy of two methods for counting eggs of sheep nematode parasites. *Vet Parasitol*. 1991; 39(1–2):115–21. doi: 10.1016/0304-4017(91)90067-6.
181. Sandrin TR, Goldstein JE, Schumaker S. MALDI TOF MS profiling of bacteria at the strain level: a review. *Mass Spectrom Rev*. 2013; 32(3):188–217. doi: 10.1002/mas.21359.
182. Santos FL, Cerqueira EJ, Soares NM. Comparison of the thick smear and Kato-Katz techniques for diagnosis of intestinal helminth infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38:196.
183. Sayasone S, Utzinger J, Akkhavong K, Odermatt P. Repeated stool sampling and use of multiple techniques enhance the sensitivity of helminth diagnosis: a cross-sectional survey in southern Lao People's Democratic Republic. *Acta Trop*. 2015; 141(Pt B):315–21. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.09.004.
184. Schmidt GD, Roberts LS. *Foundations of Parasitology* (7th ed.), McGraw-Hill, New York, USA. 2005. P. 397-400.
185. Schwartz B. A possible new source of infection of man with *Trichuris*, with a consideration of the question of physiological varieties among helminths. *Archives fur Schiffs- u Trophyg*. 1926; 9:544–77.
186. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, Raoult D. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(4):543–51. doi: 10.1086/600885.
187. Sharba S, Navabi N, Padra M, Persson JA, Quintana-Hayashi MP, Gustafsson JK, Szeponik L, Venkatakrishnan V, Sjöling Å, Nilsson S, Quiding-Järbrink M, Johansson MEV, Linden SK. Interleukin 4 induces rapid mucin transport, increases mucus thickness and quality and decreases colitis and *Citrobacter rodentium* in contact with epithelial cells. *Virulence*. 2019; 10(1):97–117. doi: 10.1080/21505594.2019.1573050.
188. Silvestre A, Cabaret J. Mutation in position 167 of isotype 1 beta-tubulin gene of Trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance? *Mol Biochem Parasitol*. 2002; 120(2):297–300. doi: 10.1016/s0166-6851(01)00455-8.
189. Singhal N, Kumar M, Viridi JS. MALDI-TOF MS in clinical parasitology: applications, constraints and prospects. *Parasitology*. 2016; 143(12):1491–500. doi: 10.1017/S0031182016001189.
190. Sjöholm MIL, Dillner J, Carlson J. Multiplex detection of human herpesviruses from archival specimens by using matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:540–5. doi: 10.1128/JCM.01565-07.
191. Skrjabin KI, Shikhobalova NP, Orlov IV. Tricocephalidae and Capillariidae of Animals and the Man and the Diseases Caused by them. *Izd. Akademii Nauk SSRR, Moskva*, 587. 1957.
192. Smythe AB, Holovachov O, Kocot KM. Improved phylogenomic sampling of free-living nematodes enhances resolution of higher-level nematode phylogeny. *BMC Evol Biol*. 2019; 19(1):121. doi: 10.1186/s12862-019-1444-x.
193. Søre MJ, Nejsum P, Seersholm FV, Fredensborg BL, Habraken R, Haase K, Hald MM, Simonsen R, Højlund F, Blanke L, Merkyte I, Willerslev E, Kapel CMO. Ancient DNA from latrines in Northern Europe and the Middle East (500 BC-1700 AD) reveals past parasites and diet. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195481. doi: 10.1371/journal.pone.0195481.



194. Sondak V. On the question of species independence of whipworms of man and swine. *Parazitol Sbo Zool Inst.* 1948; 195–204.
195. Suárez-Díaz E, Anaya-Muñoz VH. History, objectivity, and the construction of molecular phylogenies. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2008; 39(4):451–68. doi: 10.1016/j.shpsc.2008.09.002.
196. Sukas S, Van Dorst B, Kryj A, Lagatie O, De Malsche W, Stuyver LJ. Development of a Lab-on-a-Disk Platform with Digital Imaging for Identification and Counting of Parasite Eggs in Human and Animal Stool. *Micromachines (Basel).* 2019; 10(12):852. doi: 10.3390/mi10120852.
197. Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T, Matsuo T. Protein and polymer analyses up to  $m/z$  100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1988; 2:151–3. doi: 10.1002/rcm.1290020802.
198. Taniuchi M, Verweij JJ, Noor Z, Sobuz SU, Lieshout Lv, Petri WA Jr, Haque R, Houpt ER. High throughput multiplex PCR and probe-based detection with Luminex beads for seven intestinal parasites. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84(2):332–7. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0461.
199. Tenora F, Barus V, Spakulova M, Cutillas C. Scanning electron microscopy on males of two *Trichuris* (Nematoda) species parasitizing the hosts ovis and capra. *Acta Univ Agriculturae (Bmo).* 1997; 2:19–27.
200. Tenora F, Hovorka I, Hejlková D. A supplement to the scanning electron microscopy of some *Trichocephalus* spp. (Nematoda). *Helminthologia.* 1988; 25:227–34.
201. Tenora F, Kamiya M, Spakulová M, Stanek M, Ooi HK. Scanning electron microscopy of *Trichuris suis* and *Trichuris vulpis* from Slovakia and Japan. *Helminthologia.* 1993; 30:93–98.
202. Tinkler SH. Preventive chemotherapy and anthelmintic resistance of soil-transmitted helminths - Can we learn nothing from veterinary medicine? *One Health.* 2019; 9:100106. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100106.
203. Torres-Sangiao E, Leal Rodriguez C, García-Riestra C. Application and Perspectives of MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Microbiology Laboratories. *Microorganisms.* 2021; 9(7):1539. doi: 10.3390/microorganisms9071539.
204. Utzinger J, Brattig NW, Leonardo L, Zhou XN, Bergquist R. Progress in research, control and elimination of helmet infections in Asia. *Acta Trop.* 2015; 141:135–145. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.10.010.
205. Utzinger J, Rinaldi L, Lohourignon LK, Rohner F, Zimmermann MB, Tschannen AB, N'goran EK, Cringoli G. FLOTAC: a new sensitive technique for the diagnosis of hookworm infections in humans. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(1):84–90. doi: 10.1016/j.trstmh.2007.09.009.
206. Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(2):371–418. doi: 10.1128/CMR.00122-13.
207. Villegas EN, Glassmeyer ST, Ware MW, Hayes SL, Schaefer FW 3rd. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-based analysis of *Giardia lamblia* and *Giardia muris*. *J Eukaryot Microbiol.* 2006; 53 Suppl 1:S179–81. doi: 10.1111/j.1550-7408.2006.00223.x.
208. Viswanath A, Yarrarapu SNS, Williams M. *Trichuris trichiura*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022
209. Wang HB, Zhang HJ, Song LL, Zhu L, Chen M, Ren GJ, Liu GH, Zhao GH. Morphological and molecular confirmation of the validity of *Trichuris rhinopithecus* in the endangered golden snub-nosed monkey (*Rhinopithecus roxellana*). *J Helminthol.* 2019; 93(5):601–7. doi: 10.1017/S0022149X18000500.
210. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953; 171:737–8.
211. Welsche S, Mrimi EC, Hattendorf J, Hürlimann E, Ali SM, Keiser J. Efficacy and safety of moxidectin and albendazole compared with ivermectin and albendazole coadministration in adolescents infected with *Trichuris trichiura* in Tanzania: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 28:S1473-3099(22)00589-8. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00589-8.
212. World Health Organization. Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases. Geneva: World Health Organization; 2013. WHO/HTM/NTD/PCT/2013.4.
213. World Health Organization. Bench Aids for the Diagnosis of Intestinal Parasites (2nd ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
214. World Health Organization. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee; 2002.
215. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections; 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>.

216. Yssouf A, Almeras L, Raoult D, Parola P. Emerging tools for identification of arthropod vectors. *Future Microbiol.* 2016; 11:549–66. doi: 10.2217/fmb.16.5.
217. Yssouf A, Socolovschi C, Leulmi H, Kernif T, Bitam I, Audoly G, Almeras L, Raoult D, Parola P. Identification of flea species using MALDI-TOF/MS. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014; 37(3):153–7. doi: 10.1016/j.cimid.2014.05.002.
218. Yu Z, Zhao Z, Chen L, Li J, Ju X. Development of a Droplet Digital PCR for Detection of Trichuriasis in Sheep. *J Parasitol.* 2020; 106(5):603–610. doi: 10.1645/20-16.
219. Zaccone P, Fehérvári Z, Jones FM, Sidobre S, Kronenberg M, Dunne DW, Cooke A. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur J Immunol.* 2003; 33(5):1439–49. doi: 10.1002/eji.200323910.
220. Zaman V. Scanning electron microscopy of *Trichuris trichiura* (Nematoda). *Acta Trop.* 1984; 41(3):287-92.
221. Zarlenga DS, Stringfellow F, Nobary M, Lichtenfels JR. Cloning and characterization of ribosomal RNA genes from three species of *Haemonchus* (Nematoda: Trichostrongyloidea) and identification of PCR primers for rapid differentiation. *Exp Parasitol.* 1994; 78(1):28–36. doi: 10.1006/expr.1994.1003.
222. Zeeshan M, Zafar A, Saeed Z, Irfan S, Sobani ZA, Shakoor S, Beg MA. Use of "Parasep filter fecal concentrator tubes" for the detection of intestinal parasites in stool samples under routine conditions. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(1):121–3. doi: 10.4103/0377-4929.77358.
223. Zeng XJ, Jiang WS, Xie SY, Chen YD, Gu XN, Ge J, Hanga CQ, Lia ZJ, Chena H. Effect of integrated control intervention on soil-transmitted helminth infections in Jiangxi province in southeast China. *Acta Trop.* 2019; 194:148–54. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.04.001.
224. Zuckerkandl E. Perspectives in molecular anthropology. In: Washburn SL (Ed.), *Classification and human evolution*, Methuen & Co., London. 1964. P, 243–72.
225. Zurita A, Djeghar R, Callejón R, Cutillas C, Parola P, Laroche M. Matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry as a useful tool for the rapid identification of wild flea vectors preserved in alcohol. *Med Vet Entomol.* 2019; 33:185–94. doi: 10.1111/mve.12351.

**Alba Cano Fernández**

# EL SÍNDROME $\alpha$ -GAL

## RESUMEN / ABSTRACT

### 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

- 1.1. Historia y descubrimientos
- 1.2. Distribución geográfica
- 1.3. Sintomatología
- 1.4. Productos con  $\alpha$ -Gal
- 1.5. Estructura
- 1.6. Anticuerpos anti- $\alpha$ -Gal

### 2. OBJETIVOS

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 4.1. Factores de riesgo y protección
- 4.2. Diagnóstico de pacientes alérgicos a  $\alpha$ -Gal
- 4.3. Terapias establecidas y emergentes
- 4.4. Sensibilización a  $\alpha$ -Gal
- 4.5. Respuesta alérgica retardada a  $\alpha$ -Gal

### 5. CONCLUSIONES

### 6. BIBLIOGRAFÍA



# El síndrome $\alpha$ -Gal

Cano Fernández, Alba

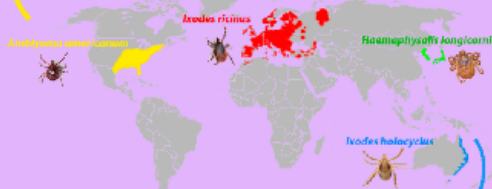
Facultad de Farmacia, UCM

## INTRODUCCIÓN

### Historia y distribución geográfica

2008

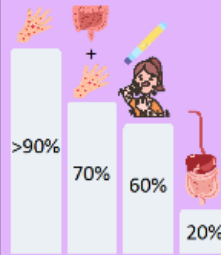
- Reacciones alérgicas por el uso de cetuximab
- Pacientes con urticaria, angioedema o anafilaxia horas después del consumo de carne roja



2007

- Pacientes con picaduras de garrapatas y alergia a la carne roja

### Sintomatología



Aparición de síntomas:

#### Vía oral

↪ Retraso 3-6 horas

#### Vía intravenosa

↪ Inmediata

### Productos con $\alpha$ -Gal

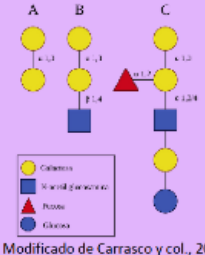
- Carne roja
- Derivados lácteos
- Material de sutura
- Excipientes de fármacos

- Estearato de magnesio
- Ácido esteárico
- Ácido láctico
- Glicerina
- Gelatina

### Anticuerpos anti- $\alpha$ -Gal

Por estimulación antigénica con  $\alpha$ -Gal de bacterias intestinales con actividad  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferasa se generan IgG, IgM e IgA

### Estructura



Modificado de Carrasco y col., 2021

Tienen  $\alpha$ -Gal todos los mamíferos excepto:

- Monos del Viejo Mundo
- Simios
- Seres humanos

## OBJETIVOS

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Describir los métodos diagnósticos y tratamientos utilizados en el ámbito sanitario para el síndrome  $\alpha$ -Gal
- Identificar los mecanismos de sensibilización frente a  $\alpha$ -Gal
- Analizar las explicaciones del retraso en la sintomatología tras el consumo de carne roja



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

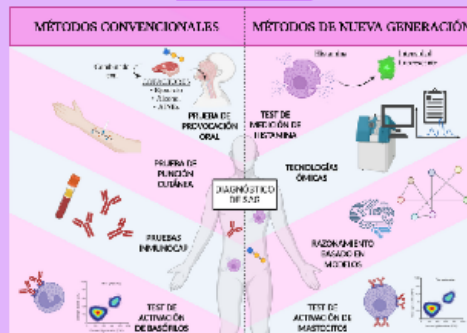
### Factores de riesgo

- Consumo de carne grasa o vísceras
- Cofactores
- Actividades en ambientes rurales
- Dueños de gatos

### Factores de protección

- Grupos sanguíneos B y AB
- IgM anti- $\alpha$ -Gal protege de malaria, enfermedad de Chagas, COVID-19, leishmaniosis y virus zoonóticos

### Diagnóstico



Modificado de Vaz y col., 2022

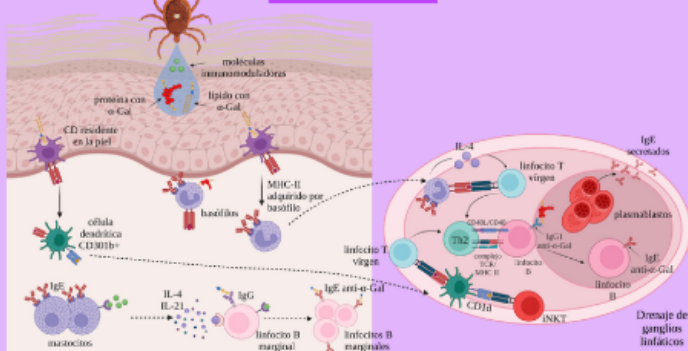
### Tratamiento

↪ **No tiene cura**

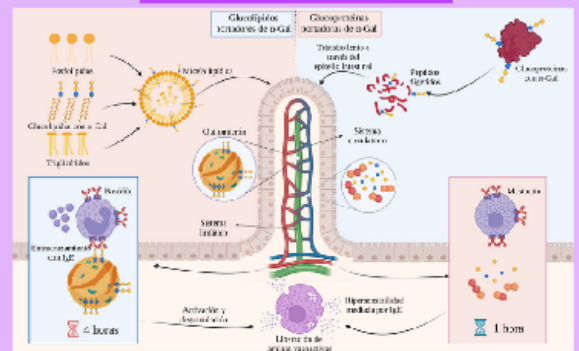
- Se recomienda evitar el consumo de productos con  $\alpha$ -Gal y las picaduras de garrapata
- Si hay reacción anafiláctica
  - ↪ Adrenalina intramuscular
- Si tiene síntomas leves
  - ↪ Antihistamínicos orales y estabilizadores de mastocitos
- Inmunoterapia oral
- Terapias biológicas
  - ↪ omalizumab y dupilumab

### Respuesta alérgica retardada

### Sensibilización



Mecanismo de sensibilización a la molécula  $\alpha$ -Gal. Modificado de Carrasco y col., 2021 y Carson y col., 2022



Proceso de digestión de los glucolípidos y glicoproteínas portadoras de  $\alpha$ -Gal. Modificado de Carrasco y col., 2021 y Carson y col., 2022

## CONCLUSIONES

## BIBLIOGRAFÍA

- Los métodos convencionales utilizados en el diagnóstico de las alergias alimentarias no son totalmente eficaces, por ello se necesitan técnicas de nueva generación. El síndrome  $\alpha$ -Gal no tiene cura y los tratamientos son comunes al resto de alergias pero existen estudios para determinar si la inmunoterapia oral podría ser una terapia válida.
- La sensibilización se produce por picaduras de garrapatas, éstas inoculan epítopos  $\alpha$ -Gal que son presentados por células dendríticas y linfocitos B en contexto de inmunidad mediada por células Th2. En la saliva también presentan prostaglandina E2 que lleva al cambio de clase de los anticuerpos a IgE anti- $\alpha$ -Gal.
- Los triglicéridos llegan a circulación sanguínea entre tres y cuatro después de su consumo. Por ello, la ingesta de alimentos ricos en triglicéridos (tejido muscular) presenta un retraso en la aparición de síntomas. El consumo de alimentos ricos en glucolípidos con  $\alpha$ -Gal (vísceras) muestra síntomas de mayor gravedad con rapidez.

- Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodzic A, de la Fuente J, Swoboda I. The  $\alpha$ -Gal Syndrome and Potential Mechanisms. *Frontiers in Allergy*. 2021 Dec; 16:2.
- Vaz-Rodrigues R, Mazuecos L, Fuente J de la. Current and Future Strategies for the Diagnosis and Treatment of the Alpha-Gal Syndrome (AGS). *Vol. 15, Journal of Asthma and Allergy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 957-70.
- Carson AS, Gardner A, Iwasala O. Where's the Beef? Understanding Allergic Responses to Red Meat in Alpha-Gal Syndrome. *The Journal of Immunology*. 2022 Jan 15;208(2):267-77.



# El síndrome $\alpha$ -Gal

## Resumen

---

**E**l síndrome  $\alpha$ -Gal es una hipersensibilidad de tipo I mediada por anticuerpos IgE frente al carbohidrato galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa ( $\alpha$ -Gal) producida por el consumo de carne roja o por la administración intravenosa de fármacos que contengan el epítipo  $\alpha$ -Gal como cetuximab. Esta alergia tiene unas características particulares que la diferencian del resto. Para empezar, la sensibilización al oligosacárido  $\alpha$ -Gal se produce por la picadura de algunas especies de garrapatas que en su saliva contienen este epítipo, entre ellas *Ixodes ricinus* o *Amblyomma americanum*. Otra singularidad de esta alergia es que está producida por un carbohidrato en lugar de una proteína como es habitual. Una vez que el individuo está sensibilizado frente a  $\alpha$ -Gal puede o no desarrollar una sintomatología por el consumo de carne roja, y en caso positivo, los síntomas tendrán lugar entre las tres y seis horas posteriores a su consumo, a diferencia de los treinta minutos usuales en el resto de alergias alimentarias. Este síndrome se presenta mayoritariamente con síntomas dermatológicos pudiendo llegar a sufrir un cuadro anafiláctico, comprometiendo la vida de estas personas. En ocasiones, se pueden manifestar además síntomas digestivos. Las pruebas diagnósticas utilizadas habitualmente en las alergias alimentarias suelen dar negativas con los extractos comerciales por lo que para el diagnóstico de este síndrome se suele emplear la determinación de anticuerpos IgE anti- $\alpha$ -Gal. En cuanto a su tratamiento, no existe cura y la principal medida a tomar es evitar el consumo de carne roja y cualquier otro producto cosmético o farmacéutico que contenga  $\alpha$ -Gal y evitar las picaduras de garrapata. Existen varias hipótesis que pueden explicar cómo se produce la sensibilización a  $\alpha$ -Gal aunque se requieren más estudios para determinar la causa con claridad. Lo mismo ocurre con la respuesta alérgica retardada, la principal teoría es que la digestión de los glucolípidos es más lenta que la de las proteínas pero falta esclarecer el mecanismo celular que lleva a la sintomatología.



# $\alpha$ -Gal syndrome

## Abstract

---

The  $\alpha$ -Gal syndrome is an IgE-mediated hypersensitivity reaction to the carbohydrate galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -Gal) produced by the consumption of red meat or by the intravenous administration of  $\alpha$ -Gal containing drugs, such as cetuximab. There are some features that make unique this allergy and distinguish it from other food allergies. First, sensitization to  $\alpha$ -Gal occurs through the bite of some tick species that contain this epitope in their salivary glands, including *Ixodes ricinus* or *Amblyomma americanum*. Another singularity is that this syndrome is caused by a carbohydrate instead of a protein as usual. Once the individuals are sensitized to  $\alpha$ -Gal, they may or may not develop symptoms from consuming red meat, and if positive, the symptoms will occur between three and six hours after consumption, unlike the usual thirty minutes in other food allergies. This allergy is predominantly presented with dermatological symptoms and can even lead to anaphylaxis, compromising the lives of these individuals. Occasionally, digestive symptoms may also occur. The commonly used diagnostic tests for food allergies often give negative results with commercial extracts, so the determination of IgE antibodies against  $\alpha$ -Gal is usually used for the diagnosis of this syndrome. Regarding its treatment, there is no cure and the main measure to take is to avoid consuming red meat and any other cosmetic or pharmaceutical product that contains  $\alpha$ -Gal and also to avoid tick bites. There are several hypotheses that can explain how sensitization to  $\alpha$ -Gal occurs, although more studies are needed to determine the cause clearly. The same applies to delayed allergic response, where the main theory is that the digestion of glycolipids is slower than the proteins one, but the cellular mechanism that leads to symptomatology needs to be clarified.

# 1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

## 1.1. HISTORIA Y DESCUBRIMIENTOS

El primer estudio publicado que hace referencia al síndrome  $\alpha$ -Gal (SAG) tuvo lugar en el sureste de los Estados Unidos en 2008 y describía las reacciones alérgicas que se produjeron por el uso de cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al factor de crecimiento epidérmico utilizado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico<sup>1</sup>. En este mismo estudio, se demostró que los pacientes que presentaban reacciones de hipersensibilidad tenían anticuerpos IgE que se unían a la fracción  $\alpha$ -Gal presente en el fármaco<sup>1</sup>. Ese mismo año y en la misma región de los Estados Unidos, se comenzaron a observar pacientes que desarrollaban urticaria, angioedema o anafilaxia varias horas después del consumo de carne roja<sup>2</sup>. En la mayoría de estos casos, los pacientes habían consumido previamente carne de mamífero sin ningún tipo de reacción alérgica<sup>3,4</sup>. Posteriores investigaciones revelaron que los anticuerpos IgE anti- $\alpha$ -Gal eran los causantes de estos síntomas alérgicos<sup>4</sup>. Además, se observó que tanto las reacciones causadas por cetuximab como aquellas ocasionadas por el consumo de carne roja se situaban en la misma zona geográfica donde es prevalente *Amblyomma americanum*<sup>4</sup>. Por otro lado, en el año 2007 en Australia ya se habían observado pacientes con un historial de picaduras de *Ixodes holocyclus* que presentaban alergia a la carne roja, aunque en ese momento no se sabía qué ocasionaba estas reacciones de hipersensibilidad<sup>5</sup>. En el año 2009 publicaron el estudio donde consiguieron demostrar la capacidad de las garrapatas de inducir alergia a la carne roja en los seres humanos<sup>6</sup>. Desde entonces, diversos autores han aportado pruebas de la asociación entre la presencia de  $\alpha$ -Gal en la saliva y el cemento de las garrapatas y la alergia a la carne de mamífero. Los casos han seguido aumentando con el paso de los años y cada vez se expanden a más países, siendo más prevalentes en las zonas rurales donde son comunes las garrapatas<sup>7</sup>.

## 1.2. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Se han descrito casos de SAG en todo el mundo excepto en la Antártida<sup>8</sup>. En el sureste de los Estados Unidos la principal garrapata causante es *A. americanum*, comúnmente conocida como la garrapata estrella solitaria<sup>9</sup> (Figura 1). *Ixodes ricinus* es la especie clínicamente más relevante en Europa puesto que se ha detectado el oligosacárido  $\alpha$ -Gal en su saliva<sup>10</sup>. A pesar de esto, en España también se han investigado algunas especies de *Rhipicephalus* observando el epítipo  $\alpha$ -Gal en la saliva de *Rhipicephalus microplus*<sup>11</sup>. En algunas regiones de Japón y Korea se ha identificado a *Haemaphysalis longicornis* como el principal causante de esta hipersensibilización aunque también se han observado especies de *Amblyomma* en las regiones centrales y del oeste y especies de *Ixodes* en las regiones centrales y del norte de Japón<sup>12</sup>. En Australia la alergia se asocia con la picadura de *I. holocyclus* a pesar de que se desconoce si el oligosacárido se encuentra en su saliva<sup>13</sup>.

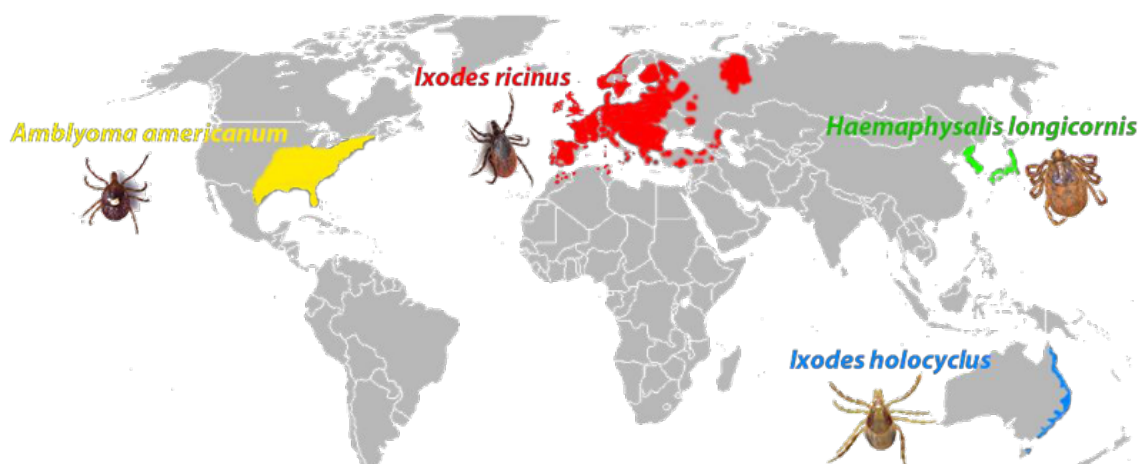


Figura 1: Mapamundi con las zonas de mayor prevalencia de síndrome  $\alpha$ -Gal y las garrapatas que producen la sensibilización al epítipo. Elaboración propia.

### 1.3. SINTOMATOLOGÍA

---

La característica más peculiar de este síndrome es el retraso de tres a seis horas en la aparición de los síntomas alérgicos después del consumo de carne roja<sup>3</sup>. En contraste, si la administración del alérgeno se realiza a través de un medicamento intravenoso que lo contenga, la reacción alérgica será inmediata<sup>1</sup>. Al contrario de lo que ocurre en el resto de alergias alimentarias, este síndrome normalmente se da en adultos que anteriormente consumían carne roja sin ningún tipo de reacción adversa y raramente se observa en niños<sup>14</sup>. Los síntomas más comunes después del consumo de carne de mamífero son las manifestaciones cutáneas ( $\geq 90\%$ ) como picor, eritema, urticaria y angioedema que pueden ir acompañadas de síntomas gastrointestinales ( $\sim 70\%$ ) y en ocasiones se puede producir una reacción anafiláctica (50-65%) que compromete la vida del paciente<sup>15</sup>. Los síntomas cardiovasculares y respiratorios se dan casi exclusivamente en aquellos pacientes que tienen reacciones anafilácticas<sup>16</sup>. Es muy poco frecuente que se produzca picor en la boca o hinchazón al igual que no es común presentar únicamente síntomas gastrointestinales ( $\sim 20\%$ )<sup>10,17,18</sup>. En los pacientes que no toleran los productos derivados de mamíferos es más frecuente la aparición de síntomas gastrointestinales con cualquier consumición mientras que en aquellos que sí toleran estos productos los síntomas suelen ser únicamente mucocutáneos<sup>16</sup>. Además, entre los pacientes con cateterismo coronario, aquellos sensibilizados a  $\alpha$ -Gal tienen una mayor carga de placas ateroscleróticas porque el epítipo  $\alpha$ -Gal se encuentra unido a glucolípidos y éstos podrían activar los mastocitos que contienen IgE anti- $\alpha$ -Gal e inducir la liberación de mediadores que contribuyen en la reacción inflamatoria de la arteriopatía coronaria<sup>19</sup>.

### 1.4. PRODUCTOS CON $\alpha$ -GAL

---

A pesar de que se ha demostrado que existen proteínas portadoras de  $\alpha$ -Gal en la leche de vaca, la mayoría de los pacientes con SAG no tienen reacciones alérgicas con la leche o productos derivados de ésta, como el queso<sup>14,20</sup>. A su vez, el colágeno fue sugerido como una de las proteínas portadoras del oligosacárido y por ello se creía que la gelatina, su forma desnaturalizada, causaría reacciones alérgicas pero esto no ha sido demostrado todavía<sup>21</sup>. De hecho, en pruebas de provocación oral con gelatina no se ha observado ninguna reacción de hipersensibilidad pero cuando se administran coloides de gelatina por vía intravenosa los pacientes con SAG desarrollan urticaria y broncoespasmo<sup>21</sup>.

Recientemente se ha observado en Japón que los pacientes alérgicos a  $\alpha$ -Gal presentan también síntomas alérgicos tras el consumo de huevas de lenguado. Esta alergia tiene lugar en los meses de invierno y al inicio de primavera cuando el lenguado está poniendo huevas, lo que lleva a pensar que la alergia es debida a una reacción cruzada de los anticuerpos IgE anti- $\alpha$ -Gal con las proteínas de las huevas del lenguado. Sin embargo, las huevas de otros pescados como salmón o bacalao no presentan esta reactividad cruzada y no producen alergia<sup>22</sup>.

Los pacientes con SAG deben tener especial cuidado con los fármacos porque muchas de las sustancias utilizadas para su fabricación contienen  $\alpha$ -Gal al provenir de mamíferos. Algunas de estas sustancias son el ácido esteárico, la gelatina, el ácido láctico, la glicerina o el estearato de magnesio, que se utilizan en numerosos fármacos comúnmente utilizados como lisinopril, naproxeno, ibuprofeno, haloperidol, pregabalina o clonidina, entre otros. Además, algunos materiales de sutura son fabricados con el intestino delgado de mamíferos que contienen  $\alpha$ -Gal y pueden producir reacciones alérgicas en estos pacientes<sup>23</sup>.

## 1.5. ESTRUCTURA

La estructura básica del epítipo  $\alpha$ -Gal, suficiente para el reconocimiento por parte de los anticuerpos, es el disacárido terminal no reductor galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (Figura 2A), que habitualmente se encuentra unido a una N-acetilglucosamina (Figura 2B), aumentando la eficacia de la unión<sup>24</sup> y formando el trisacárido que se encuentra en las glicoproteínas y glicolípidos de todos los mamíferos, exceptuando a los monos del Viejo Mundo, los simios y los humanos. Esto es debido a que hace veintiocho millones de años en el proceso evolutivo de los monos del Viejo Mundo se produjo una mutación en el gen que codificaba la enzima  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferasa que llevó a su inactivación<sup>25</sup>. En las células humanas se halló una transcripción truncada de esta enzima, observando una falta de dos exones catalíticos que producen una enzima inactiva<sup>26</sup>.

## 1.6. ANTICUERPOS ANTI- $\alpha$ -GAL

Al no expresar  $\alpha$ -Gal, estas tres especies generan anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA contra este oligosacárido, siendo el isotipo mayoritario IgG pero predominando IgA en las secreciones humanas como saliva o leche<sup>27</sup>. Se produce una transferencia transplacentaria de IgG anti- $\alpha$ -Gal al feto y a partir de ese momento sus niveles comienzan a incrementarse año tras año. Se cree que la producción de estos anticuerpos es la respuesta de una estimulación antigénica continuada con epítomos  $\alpha$ -Gal descubiertos en la membrana externa de varias cepas de bacterias intestinales que muestran actividad  $\alpha$ -1,3- galactosiltransferasa, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y distintas especies de *Lactobacillus*<sup>28</sup>. Esto hace que un 1% de los linfocitos B de memoria sea capaz de producir anticuerpos anti- $\alpha$ -Gal. Experimentos en ratones  $\alpha$ -Gal knot-out demostraron que la colonización intestinal por la cepa de *E. coli* O86:B7 concluía con el desarrollo de anticuerpos IgM anti- $\alpha$ -Gal<sup>29</sup>. Todos estos anticuerpos específicos además pueden llevar al rechazo de órganos xenotrasplantados puesto que el oligosacárido se expresa en las glicoproteínas y glicolípidos de las células del animal produciendo interacciones con los anticuerpos presentes en humanos<sup>30</sup>.

Por otro lado, en pacientes con SAG se ha visto una diferencia en las subclases de anticuerpos IgG circulantes. Se ha comprobado que en pacientes de distintos países las IgG4 anti- $\alpha$ -Gal son indetectables mientras que los subtipos IgG1 e IgG3 tienen niveles superiores en los pacientes alérgicos<sup>31</sup>. Esto es interesante porque ninguno de los subtipos de IgG presentes en los individuos con SAG se han asociado con un bloqueo de la actividad de IgE que pudiera prevenir el desarrollo de las alergias alimentarias. Sin embargo, la IgG4 frente a alérgenos alimentarios se ha asociado con tolerancia a los antígenos ingeridos a través de la alimentación<sup>32</sup>.

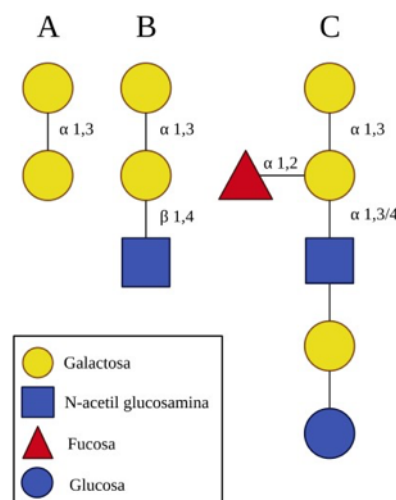


Figura 2: Estructura molecular del carbohidrato galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (A) que normalmente está seguido de una N-acetilglucosamina (B) y tiene una gran semejanza con el grupo sanguíneo B (C). Modificada de Carrasco y col., 2021<sup>25</sup>.

## 2 OBJETIVOS

- Describir los métodos diagnósticos y tratamientos utilizados en el ámbito sanitario para el síndrome  $\alpha$ -Gal.
- Identificar los mecanismos de sensibilización frente a  $\alpha$ -Gal.
- Analizar las explicaciones del retraso en la sintomatología tras el consumo de carne roja.

## 3 MATERIALES Y MÉTODOS

Para elaborar esta memoria se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de revistas y artículos científicos sobre el síndrome  $\alpha$ -Gal y la alergia a la carne roja en los últimos diez años.

Las fuentes utilizadas se han obtenido de bases de datos online como PubMed, Scielo, Elsevier y Google Scholar. Para acotar la búsqueda se han elegido todos los artículos del último año y los más relevantes de los diez años anteriores. Se han seleccionado únicamente aquellos artículos escritos en inglés o español.

Para la realización y modificación de figuras se han utilizado las aplicaciones Photoshop y BioRender.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Factores de riesgo y protección

---

Se ha observado que tanto el tipo de carne que se consume como algunos cofactores podrían determinar la gravedad de los síntomas del SAG. El consumo de carne más grasa o vísceras de mamíferos, como el riñón de cerdo, desencadenan reacciones más rápidas y graves debido a que contienen mayor cantidad de  $\alpha$ -Gal<sup>33</sup>. Además, el consumo de alcohol, realizar ejercicio físico o el uso de algunos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, incrementan la permeabilidad gastrointestinal de los alérgenos alimentarios lo que afecta a la absorción de  $\alpha$ -Gal y a la liberación de histamina provocando una mayor gravedad en la sintomatología<sup>34,35</sup>. Al contrario de lo que ocurre en otros casos alérgicos, no es necesario presentar una atopía preexistente para desarrollar SAG. Es decir, no se han descrito casos de desarrollo espontáneo de IgE anti- $\alpha$ -Gal en pacientes con asma, dermatitis atópica o rinitis alérgica, a pesar de que sí existan anticuerpos IgG anti- $\alpha$ -Gal en todos los humanos<sup>36</sup>. Por otro lado, no existe evidencia de que el SAG esté asociado a ningún sexo, por lo que el sexo no representa ni un factor de riesgo ni de protección<sup>18</sup>.

Este síndrome está íntimamente relacionado con el trabajo y las actividades que tienen lugar en ambientes rurales donde las garrapatas abundan. Por lo tanto, actividades como el senderismo, la caza o trabajos forestales son consideradas factores de riesgo por tener una mayor probabilidad de exponerse a continuas picaduras de garrapatas<sup>12</sup>. Además, se ha observado que las pulgas de gato también pueden producir sensibilización a  $\alpha$ -Gal por lo que los dueños de gatos también pueden representar una población en riesgo, aunque éste sea menor<sup>37</sup>.



En cuando a los factores de protección, cabe destacar la similitud entre la estructura química del epítipo  $\alpha$ -Gal y la del antígeno del grupo sanguíneo B (Figura 2C). Ambos tienen dos galactosas terminales unidas por un enlace  $\alpha$ -1,3 y solo se diferencian en una fucosa unida por un enlace glucosídico  $\alpha$ -1,2 a una de las galactosas terminales en el caso del antígeno del grupo B<sup>25</sup>. Además, se ha demostrado que algunos anticuerpos IgG anti- $\alpha$ -Gal reconocen también al antígeno B<sup>38</sup> y se ha observado que los individuos de los grupos sanguíneos B y AB tienen una menor reactividad de los anticuerpos IgG frente a  $\alpha$ -Gal<sup>39</sup>.

También se ha visto que en las regiones endémicas de malaria los anticuerpos IgM anti- $\alpha$ -Gal podrían prevenir la infección por *Plasmodium falciparum*<sup>29</sup>. Esta podría ser una de las causas por las que, en el proceso evolutivo, se perdió la capacidad de síntesis de la enzima  $\alpha$ -1,3- galactosiltransferasa, para obtener cierta protección frente a los microorganismos patógenos que presenten el oligosacárido  $\alpha$ -Gal en su superficie. Asimismo, se ha observado que estos anticuerpos confieren protección frente a la enfermedad de Chagas<sup>40,41</sup> y la leishmaniosis<sup>42</sup>. Además, los anticuerpos IgA anti- $\alpha$ -Gal secretados en el calostro de los humanos pueden inhibir la adhesión de *Neisseria meningitidis* a las células bucales humanas, evitando de esta manera la infección en los bebés<sup>27</sup>. Por otro lado, algunos virus zoonóticos pueden presentar  $\alpha$ -Gal unido a sus glucoproteínas de la envoltura vírica en caso de haberse replicado en organismos que presentaran actividad  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferasa. Estos virus podrán ser detectados y eliminados gracias a los anticuerpos anti- $\alpha$ -Gal presentes en los humanos<sup>43</sup>. Recientemente, se ha observado que los niveles de anticuerpos anti- $\alpha$ -Gal se correlacionan negativamente tanto con la infección por SARS-CoV-2 como con la gravedad en los síntomas de la COVID-19<sup>44</sup>.

## 4.2. Diagnóstico de pacientes alérgicos a $\alpha$ -Gal

---

El diagnóstico del síndrome  $\alpha$ -Gal representa un desafío puesto que las técnicas habituales utilizadas para detectar las alergias alimentarias no funcionan correctamente en estos casos<sup>25</sup>. La **prueba de punción cutánea** *in vivo* produce reacciones débiles que se considerarían negativas si se utilizan los extractos comerciales de carne de vaca, cerdo o cordero. Esto es así por la baja concentración de  $\alpha$ -Gal que contienen los extractos proteicos comerciales<sup>25</sup>. Para obtener resultados positivos se deberían usar extractos de carne fresca o realizar la prueba por vía intradérmica, pero esto no es posible en la práctica de rutina<sup>3,17</sup>. Al realizar la prueba por esta vía los resultados se vuelven positivos debido a la mayor densidad de mastocitos en la dermis comparado con la epidermis pero esto podría ocasionarle al paciente una reacción anafiláctica por esa mayor activación de los mastocitos.

La **provocación oral con alimentos** es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de alergias alimentarias pero en este síndrome puede suponer un riesgo para la vida del paciente desencadenando reacciones anafilácticas. Por ello, se reserva su uso a algunos centros especializados<sup>20</sup>.

La determinación *in vitro* de los anticuerpos IgE anti- $\alpha$ -Gal utilizando las **pruebas ImmunoCAP** es el método más fiable para el diagnóstico de la sensibilización frente al polisacárido  $\alpha$ -Gal<sup>17</sup>. Aunque la presencia de estos anticuerpos no se relaciona siempre con sintomatología alérgica por el consumo de carne roja, sí se ha logrado relacionar con las picaduras recientes de garrapatas<sup>25</sup>. Es decir, con esta prueba no se puede diferenciar entre pacientes que presentan el SAG y aquellos individuos asintomáticos con una sensibilización frente a  $\alpha$ -Gal. Dado que los alérgicos al carbohidrato son normalmente individuos no atópicos con niveles bajos de IgE total se ha propuesto comparar los niveles de IgE específica anti- $\alpha$ -Gal frente a los niveles de IgE total, de manera que si el resultado es superior al 2% se considera un diagnóstico positivo<sup>17</sup>.

Otra prueba sugerida para diferenciar a los alérgicos de los meramente sensibilizados ha sido la **prueba de activación de basófilos**, una técnica basada en citometría de flujo que cuantifica la expresión de marcadores de membrana de activación, como CD63 y CD203c, para analizar la degranulación de basófilos cuando es desencadenada por un alérgeno específico, pero ésta se ve limitada a ciertos laboratorios debido a su complejidad<sup>45</sup>.

Estas cuatro pruebas son los métodos convencionales utilizados en las alergias alimentarias y puesto que ninguno termina de ser eficaz en el diagnóstico del SAG se deben implementar técnicas de nueva generación (Figura 3). La **prueba de activación de mastocitos** es otro análisis in vitro realizado por citometría de flujo que cuantifica CD63, un marcador que también se ve aumentado con la degranulación de mastocitos. Esta prueba presenta una alta sensibilidad y respuestas dosis dependientes del alérgeno. Además, mejora la principal limitación del test de activación de basófilos puesto que en esta prueba de nueva generación las muestras de suero pueden ser congeladas antes de su uso<sup>44</sup>. Por otro lado, el **test de medición de histamina** es una prueba estandarizada basada en la intensidad fluorescente que mide la cantidad de histamina liberada por los basófilos activados. Esta prueba puede ser usada porque la reactividad de los basófilos es mayor en pacientes atópicos en comparación con los meramente sensibilizados a  $\alpha$ -Gal<sup>46</sup>. Las **tecnologías ómicas** se basan en la cuantificación y caracterización colectiva de biomoléculas. Algunas de estas pruebas son la metabolómica, metagenómica, proteómica y transcriptómica. Estos análisis podrían aumentar el conocimiento de la respuesta inmune en el SAG, permitiendo identificar objetivos biológicos para el diagnóstico molecular de esta alergia<sup>46</sup>. En un estudio reciente se ha identificado por análisis proteómico del sialoma de las garrapatas, *A. americanum* e *I. holocyclus*, una familia de chaperonas que podría constituir un biomarcador para el diagnóstico del SAG<sup>47</sup>. Por último, los algoritmos de **razonamientos basados en modelos** tienen como objetivo crear un modelo de toma de decisiones que utiliza un razonamiento híbrido y basado en datos de la inteligencia artificial para obtener altos rendimientos en el diagnóstico combinando el concepto de medicina integrativa<sup>44</sup>.

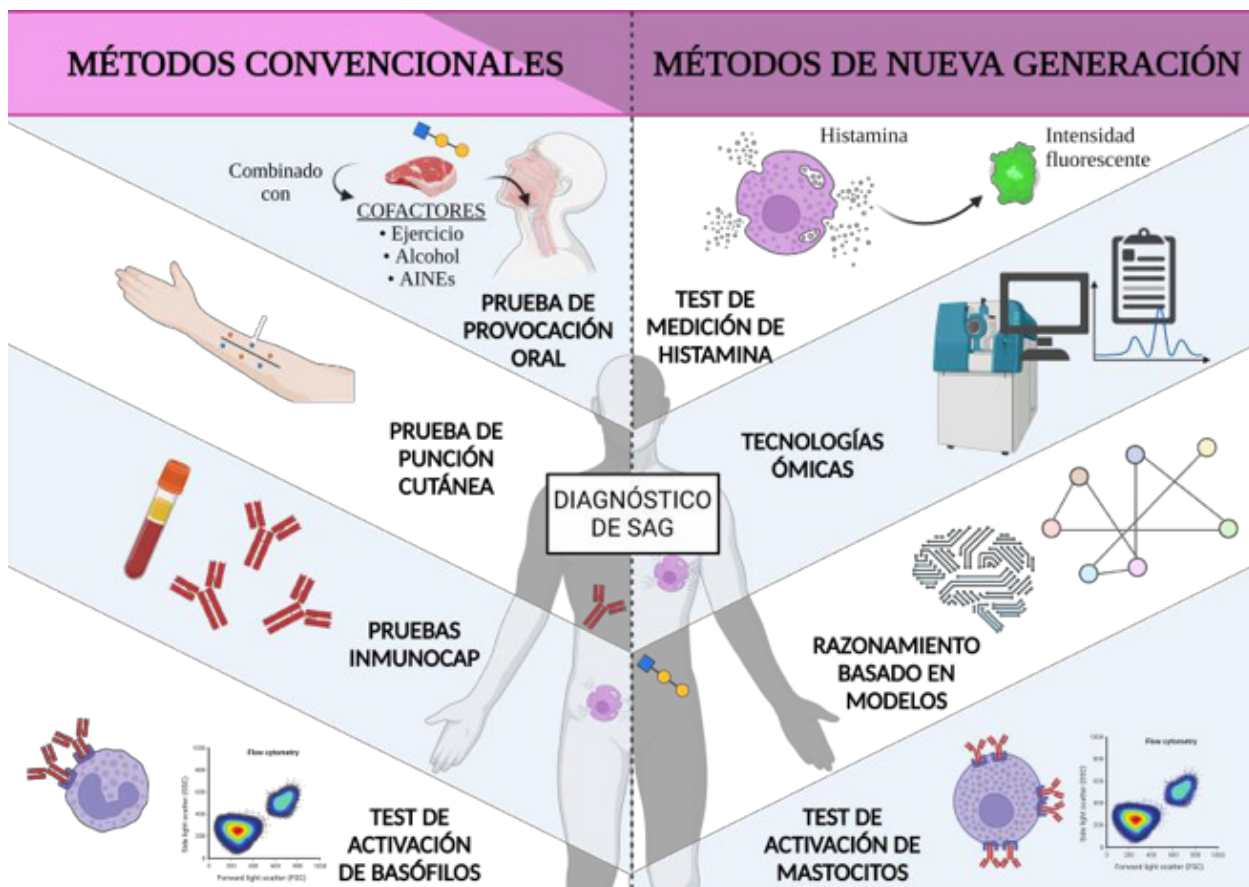


Figura 3: Métodos convencionales y de nueva generación para el diagnóstico de SAG. Modificado de Vaz y col., 2022<sup>44</sup>.

### 4.3. Terapias establecidas y emergentes

---

Actualmente no existe cura para el síndrome  $\alpha$ -Gal, a los pacientes que lo padecen se les recomienda **cesar completamente el consumo de carne roja** y en algunos casos también de otros productos derivados de mamíferos como leche o queso y evitar las picaduras de garrapatas<sup>20</sup>. Se ha observado que los anticuerpos IgE anti- $\alpha$ -Gal van disminuyendo con el tiempo en niños y adultos que evitan las picaduras de garrapatas<sup>48</sup>. Esto implica que el síndrome se puede resolver espontáneamente en algunos pacientes permitiendo la reincorporación de la carne roja en su alimentación. Además, diversas observaciones clínicas sugieren una mayor probabilidad de resolución en aquellos pacientes que toleran cantidades moderadas de productos derivados de mamíferos en su dieta<sup>20,49</sup>.

Puesto que evitar el consumo de carne roja y sus derivados es muy complicado ya que muchas comidas, cosméticos o medicamentos los contienen, en caso de ingesta accidental de  $\alpha$ -Gal y el consiguiente desarrollo de síntomas alérgicos y reacción anafiláctica se puede administrar **adrenalina intramuscular**<sup>49</sup>. Para aquellos pacientes que siguen teniendo síntomas leves, incluso con la restricción de  $\alpha$ -Gal, se utilizan tratamientos con **antihistamínicos orales** y **estabilizadores de mastocitos** como el cromoglicato de sodio<sup>20</sup>.

En el caso de la alergia al cacahuete existe una terapia aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su tratamiento llamada inmunoterapia **oral (ITO)**. La ITO consiste en alimentar a un paciente alérgico con dosis crecientes del alérgeno hasta que se consigue llegar a la dosis de tratamiento y se pasa a administrar diariamente esa dosis<sup>32</sup>. Esto se ha visto que altera las respuestas inmunológicas celulares y humorales al alérgeno. En el caso del SAG, se ha descrito un caso de un niño en el que este tratamiento con carne de vacuno producía la desensibilización a  $\alpha$ -Gal y permitía el consumo diario de ternera<sup>50</sup>. A pesar de esto, actualmente no está aprobado por la FDA el uso de la ITO para tratar el síndrome  $\alpha$ -Gal por lo que se necesitan más estudios para evaluar su eficacia.

Por otro lado, algunas **terapias biológicas** incluyendo los anticuerpos monoclonales omalizumab y dupilumab se están investigando para utilizarse como tratamientos en alergias alimentarias. Omalizumab se une a la porción Fc del IgE, impidiendo su unión al Fc $\epsilon$ R1 en los mastocitos y basófilos sensibilizados con  $\alpha$ -Gal. Se está estudiando si este podría ser un tratamiento para aquellos pacientes que continúan presentando síntomas alérgicos a pesar de las dietas restrictivas y en un pequeño estudio de catorce pacientes se ha probado su éxito<sup>51</sup>.

### 4.4. Sensibilización a $\alpha$ -Gal

---

Actualmente, existen **dos hipótesis** para explicar la sensibilización a  $\alpha$ -Gal y el posterior desarrollo de la alergia a la carne roja. Estas teorías se fundamentan en que la sensibilización se produce por la repetición de picaduras de garrapatas, aunque en los últimos años se ha visto que este síndrome también podría estar provocado por picaduras de ácaros o pulgas<sup>37</sup>. La primera propone que el antígeno  $\alpha$ -Gal está presente en las proteínas salivales de las garrapatas. Después de la picadura, las glucoproteínas portadoras de  $\alpha$ -Gal son presentadas por las células presentadoras de antígenos y los linfocitos B en el contexto de inmunidad mediada por células Th2. La segunda hipótesis implica la presencia de factores inmunomoduladores en la saliva de las garrapatas, como la prostaglandina E2, que llevarían al cambio de clase de los anticuerpos a IgE anti- $\alpha$ -Gal<sup>7</sup>.

Una amplia evidencia científica defiende que las picaduras de garrapatas provocan el incremento de los niveles de IgE anti- $\alpha$ -Gal. Sin embargo, recientes informes clínicos indican que la sensibilización a  $\alpha$ -Gal también podría ser desencadenada por niguas (*Trombiculidae*) o por pulgas de gatos (*Ctenocephalides felis*). Tanto las garrapatas como los ácaros son parásitos obligados que necesitan alimentarse de sangre en cada etapa de su ciclo vital. Los constituyentes de la sangre se absorben durante la hematofagia y se almacenan en la hemolinfa. Durante la siguiente picadura, varios constituyentes del anterior hospedador, incluidas las glucoproteínas con  $\alpha$ -Gal, se secretan junto con la saliva de la garrapata o nigua. Para disminuir las defensas del hospedador se establece un medio donde predomina la respuesta Th2, creando condiciones inmunológicas que estimulan la producción de IgE anti- $\alpha$ -Gal. En el caso de individuos con IgE frente a  $\alpha$ -Gal, después de la picadura se presentan algunos síntomas como erupciones pruriginosas graves y duraderas junto con un aumento de los niveles de IgE anti- $\alpha$ -Gal<sup>52</sup>. Existen ciertas similitudes fisiológicas entre garrapatas o ácaros y pulgas. En la etapa adulta, las pulgas también son hematófagos obligatorios aunque éstas muestran mayor movilidad, más cambios de hospedador y pueden tomar sangre a través de picaduras varias veces en un mismo individuo. A pesar de que los hospedadores principales de *C. felis* son gatos y perros, el ser humano puede ser un hospedador accidental. Debido a esto, al igual que ocurre con las garrapatas, las pulgas pueden transferir trazas de glucoproteínas portadoras de  $\alpha$ -Gal y desencadenar el SAG en los seres humanos<sup>37</sup>.

Teniendo esto presente, se han realizado muchos estudios para saber si las garrapatas sintetizan por sí mismas  $\alpha$ -Gal o si esta molécula proviene de la sangre de la que se alimentan. Se ha observado que el oligosacárido se encuentra en el intestino medio, la hemolinfa y las glándulas salivales de las garrapatas sin importar su alimentación<sup>53</sup>.

Asimismo, se han identificado tres genes involucrados en la síntesis de  $\alpha$ -Gal en el genoma de *Ixodes scapularis*<sup>54</sup> y se ha demostrado que las garrapatas estrella solitaria alimentadas únicamente con sangre humana tienen  $\alpha$ -Gal en su organismo<sup>55</sup>. De esta manera se confirma que las garrapatas producen este azúcar por sí mismas. Sin embargo, todavía no se ha podido identificar el gen que codifica para la enzima  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferasa<sup>56</sup>. Además, se ha observado una mayor expresión de  $\alpha$ -Gal en la saliva de las garrapatas cuando éstas se alimentan de sangre humana o de mamíferos durante mucho tiempo<sup>57</sup>. Algunos investigadores han propuesto que esto pudiese servir a las garrapatas como un mimetismo molecular desarrollado para evitar desencadenar una respuesta inmunológica que facilitara su eliminación masiva por parte del hospedador<sup>57</sup>. También se ha estudiado la relación entre el microbioma de las glándulas salivales de las garrapatas y la producción de antígenos  $\alpha$ -Gal<sup>56</sup>. *Anaplasma phagocytophilum*, una bacteria patógena transmitida por garrapatas, se ha vinculado con un incremento de este oligosacárido<sup>54</sup> y diversas especies de *Francisella*, unas bacterias presentes en todas las etapas del desarrollo de las garrapatas, son capaces de modificar los genes de glucosilación como la glucosiltransferasa y la glucosidasa del hospedador<sup>58</sup>. Recientemente, se ha observado un cambio en las bacterias endosimbiontes de las garrapatas estrella solitaria en las que *Francisella* ha reemplazado a *Coxiella* y esto ha coincidido en el tiempo con la aparición de numerosos casos de SAG<sup>58</sup>. Esto apoya la teoría de que el microbioma de las garrapatas puede afectar a la expresión de  $\alpha$ -Gal en sus glándulas salivales.

Se ha visto que en la saliva de las garrapatas se encuentran proteínas que portan  $\alpha$ -Gal pero también otras moléculas bioactivas como la **prostaglandina E2** que es capaz de producir un incremento en la expresión de las citoquinas antiinflamatorias como TGF- $\beta$  o IL-10, mientras que promueve una disminución de los mediadores proinflamatorios IL-12, IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$ . Esto dirige la respuesta inmune hacia una respuesta de tipo Th2 que conlleva el cambio a los anticuerpos IgE dirigidos frente al oligosacárido  $\alpha$ -Gal (Figura 4)<sup>25</sup>.

Se ha especulado que la saliva de las garrapatas podría contener también glucolípidos portadores de  $\alpha$ -Gal. En este caso, como los linfocitos Th2 reconocen péptidos pero no glucanos, las **células T asesinas naturales invariantes (iNKT)** son las que reconocerían los lípidos presentados por las moléculas CD1d y producirían IL-4, contribuyendo al proceso de sensibilización (Figura 4)<sup>59</sup>.

A nivel celular, las **células dendríticas** (CDs) son importantes en el inicio de la respuesta inmune a los alérgenos alimentarios. Las CDs inmaduras toman más fácilmente proteínas glucosiladas con  $\alpha$ -Gal y las degradan con menor frecuencia. Además, los componentes de la saliva de *I. ricinus* imposibilitan la maduración y migración de las CDs de la piel a los ganglios linfáticos, impidiendo la promoción de las respuestas de tipo Th1 o Th17 y favoreciendo la respuesta de tipo Th2<sup>60</sup>. Sin embargo, un subtipo de CDs, la CD301b<sup>+</sup> subcutánea, es capaz de migrar a los ganglios linfáticos de manera CCR7 y CCR8 dependiente e iniciar una diferenciación celular de CD4<sup>+</sup> hacia una respuesta Th2 después de la exposición cutánea al alérgeno, es decir, después de la picadura de garrapata<sup>61</sup>. A pesar de esto, las CDs no secretan la IL-4 necesaria para dirigir las células T nativas CD4<sup>+</sup> hacia una respuesta Th2 pero los basófilos sí producen IL-4 después de la estimulación de los receptores tipo toll (TLR) y expresan las moléculas coestimuladoras CD40, CD56 y CD86<sup>62</sup>. Los **basófilos** pueden conseguir complejos péptido-MHC-II usados para la presentación antigénica de células dendríticas, o bien expresan MHC-II endógeno y pueden endocitar, procesar y presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T vírgenes<sup>62</sup>. Además, se ha visto que los basófilos pueden producir linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que junto con otras moléculas producidas por la ruptura de barreras epiteliales, crean un ambiente tisular que favorece la respuesta Th2<sup>62</sup>.

Los **mastocitos** también secretan factores activadores de los linfocitos B como IL-4 e IL-21 que favorecen el cambio de clase de anticuerpos hacia IgE en los linfocitos B marginales<sup>63</sup>.

El hecho de que los niveles de IgE anti- $\alpha$ -Gal disminuyan después de un tiempo, si los pacientes evitan el consumo de carne roja o las picaduras de garrapatas, ha llevado a la creencia de que estos anticuerpos IgE son producidos por los **plasmablastos circulantes** y no por las células plasmáticas de larga vida<sup>20</sup>.

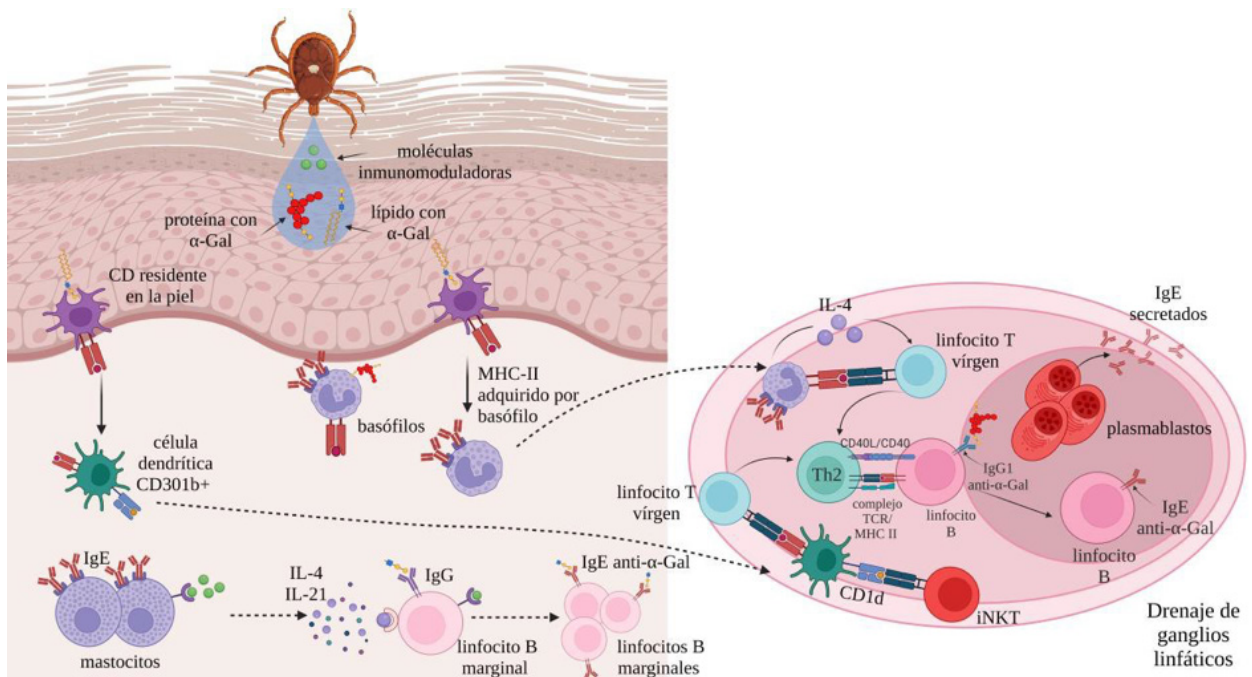


Figura 4: Mecanismo de sensibilización a la molécula  $\alpha$ -Gal. Modificada de Carrasco y col., 2021 y Carson y col., 2022<sup>10,25</sup>



## 4.5. Respuesta alérgica retardada a $\alpha$ -Gal

---

Los pacientes sensibilizados a  $\alpha$ -Gal pueden llegar a desarrollar una respuesta alérgica a este oligosacárido entre uno y cuatro meses después de que se haya producido la sensibilización<sup>16</sup>. Los síntomas relacionados con esta respuesta alérgica tienen lugar tres o cuatro horas después de haber ingerido carne de mamífero o de manera inmediata si el carbohidrato  $\alpha$ -Gal se ha administrado intravenosamente.

El retraso en la aparición de los síntomas después del consumo de carne roja se ha estudiado con pruebas de tolerancia oral a los alimentos viendo que los basófilos se activan inmediatamente en la exposición *in vitro* a  $\alpha$ -Gal<sup>51</sup>. Este descubrimiento sugiere que el retraso se produce por una propiedad intrínseca del oligosacárido<sup>25</sup>.

Los alérgenos normalmente son proteínas y se sabe que su digestión y absorción tarda entre una y dos horas hasta que llegan a la circulación sanguínea<sup>64</sup>. El epítipo  $\alpha$ -Gal se encuentra unido tanto a lípidos como a proteínas. Por esto, a diferencia de lo ocurrido con las proteínas, el pico en sangre de la digestión de triglicéridos tiene lugar entre tres y cuatro horas después del consumo de carne de mamífero<sup>65</sup>. Esto explicaría el retraso en la sintomatología puesto que la velocidad de absorción y digestión de los lípidos es menor que la de las proteínas<sup>4</sup>.

Además, el hecho de que el consumo de pequeñas cantidades de vísceras, que tienen un alto contenido en glucolípidos que expresan  $\alpha$ -Gal, provoquen una reacción alérgica incluso en pacientes que no reaccionan frente al consumo de músculo, sugiere que los glucolípidos son los responsables de esta alergenidad<sup>33</sup>.

El contenido total de glucolípidos en el **tejido muscular** de vaca o cerdo es bastante bajo y suele ir acompañado de grandes cantidades de triglicéridos. Los **triglicéridos** son insolubles en agua y se unen entre ellos formando grandes gotas de grasa en los ambientes acuosos como el tracto digestivo. Durante la digestión del músculo, las gotas primero se rompen en otras más pequeñas por los movimientos peristálticos del estómago y después las sales biliares y los fosfolípidos cubren estas gotas formando las micelas<sup>66</sup> (Figura 5). Dentro de las micelas, los triglicéridos se digieren enzimáticamente por lipasas pancreáticas en el intestino delgado, dando lugar a ácidos grasos libres, mono- y diglicéridos. Estas moléculas son transportadas dentro de las micelas hasta la superficie de los enterocitos donde son absorbidas. Una vez dentro, los ácidos grasos libres y los monoglicéridos se reesterifican en triglicéridos y se empaquetan junto con fosfolípidos, ésteres de colesterol y apolipoproteína B-48 en partículas lipoproteicas llamadas quilomicrones<sup>67</sup>. Éstos salen al sistema linfático por exocitosis, entrando en la circulación sanguínea aproximadamente cuatro horas después de la ingesta<sup>68</sup>. La incorporación de glucolípidos portadores de  $\alpha$ -Gal en los quilomicrones permite la exposición de estos epítipos en su superficie. Esto facilita el entrecruzamiento de los receptores de los basófilos y los mastocitos unidos a anticuerpos IgE y la posterior activación y degranulación de estas células<sup>69</sup>.

En el caso de las **vísceras**, éstas tienen menor cantidad de grasa total y de triglicéridos pero mayores cantidades de **glucolípidos con  $\alpha$ -Gal**. Por ello, las gotas de grasa formadas son de menor tamaño y se absorben más rápido<sup>70</sup>. Esto explica por qué los pacientes presentan reacciones alérgicas más rápidas y graves después del consumo de vísceras<sup>33</sup>. Este razonamiento se encuentra reforzado por un estudio *in vitro* de la captación de un glucoesfingolípidos, el gangliósido GD3, por las células intestinales humanas<sup>71</sup>. Se observó que, a bajas concentraciones, la mayoría del GD3 era metabolizado por los enterocitos mientras que al aumentar su concentración, el GD3 adicional atravesaba las células intestinales<sup>71</sup>. Esto demuestra por qué los pacientes alérgicos toleran mejor las carnes magras que las grasas o las que contienen grandes cantidades de glucolípidos como las vísceras<sup>17</sup>.

Todo esto se ha llamado la "hipótesis de los glucolípidos". Esta hipótesis se apoya también en un experimento que realizó una digestión simulada gástrica y duodenal de proteínas y lípidos unidos a  $\alpha$ -Gal. Se observó que únicamente los glucolípidos digeridos eran capaces de ser transportados a través de las células intestinales Caco-2 pudiendo llegar a sangre<sup>69</sup>. En otro estudio simultáneo se confirmaban estas mismas conclusiones, viendo que la glucosilación de las proteínas con  $\alpha$ -Gal perjudicaba su paso a través del epitelio intestinal<sup>72</sup>.

Otra explicación para el retraso en los síntomas de los pacientes con SAG podría venir dada por un estudio que comparaba los perfiles metabólicos de pacientes con el síndrome y sujetos controles no alérgicos a  $\alpha$ -Gal<sup>73</sup>. Se observó que incluso antes de la provocación oral con cerdo ya se podían apreciar diferencias entre ambos grupos en las rutas metabólicas de lípidos y ácidos grasos. Una vez realizada la provocación oral estas diferencias aumentaban. Los niveles sanguíneos de lípidos en pacientes con SAG no se incrementaban hasta varias horas después del consumo de cerdo, en comparación con las dos horas de los sujetos controles<sup>73</sup>.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, una vez alcanzada la circulación sanguínea, los antígenos se unen a los anticuerpos IgE unidos a Fc $\epsilon$ RI en la superficie de mastocitos y basófilos, produciendo el entrecruzamiento de los receptores, llevando a la activación y degranulación de estas células. En el caso del SAG, el papel de los mastocitos, basófilos y el complejo  $\alpha$ -Gal-IgE-Fc $\epsilon$ RI no está completamente claro todavía<sup>10</sup>. Al estar implicados en la sensibilización y ser más accesibles por circular en sangre, el papel de los **basófilos** en la fase efectora del síndrome  $\alpha$ -Gal ha sido ampliamente estudiado. En pacientes con SAG sometidos a provocación oral con carne roja, los basófilos aumentaron la expresión del marcador de activación CD63, con una máxima expresión cuatro horas después de la ingesta, coincidiendo con la aparición de los síntomas<sup>51</sup>. Además, el uso de omalizumab, un anticuerpo monoclonal contra IgE, perjudicó la activación basófila mediada por  $\alpha$ -Gal, mostrando que esta activación es dependiente de IgE. Sin embargo, el papel de los **mastocitos** es menos conocido actualmente. En las alergias alimentarias, la prueba de punción cutánea sirve como una prueba *in vivo* de la función de los mastocitos en humanos. Cuando los mastocitos sensibilizados con IgE específica entran en contacto con las proteínas del alimento, éstas desencadenan la degranulación de los mastocitos, la liberación de histamina y el consiguiente enrojecimiento e hinchazón en la piel<sup>10</sup>. Como ya hemos comentado, esta prueba no se puede utilizar en estos pacientes con SAG por las reacciones tan débiles que desencadena y para obtener reacciones más intensas se debería utilizar la punción intradérmica. La prueba intradérmica ha proporcionado evidencias de que las glucoproteínas con  $\alpha$ -Gal podrían activar los mastocitos<sup>2</sup>. Además, en aproximadamente un 30% de los pacientes con síntomas alérgicos después del consumo de carne roja el aumento de triptasa sérica sirve como marcador de la degranulación de mastocitos<sup>51</sup>. A pesar de esto, ninguna de estas pruebas demuestra que la activación de mastocitos inducida por  $\alpha$ -Gal es dependiente de IgE por lo que se necesitan más estudios para poder probarlo. Cabe destacar que los mastocitos de la piel son capaces de reaccionar con  $\alpha$ -Gal *in vitro* mientras que los procedentes de los pulmones no. Esta podría ser la razón por la que más del 90% de los informes de los pacientes con SAG describen síntomas cutáneos, triplicando los reportes de síntomas respiratorios<sup>18</sup>.

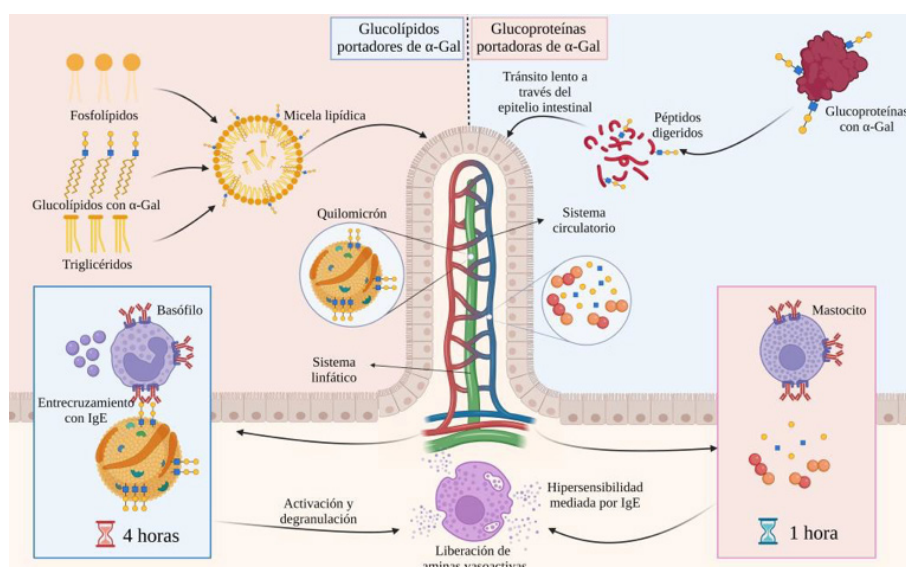


Figura 5: Proceso de digestión de los glucolípidos y glucoproteínas portadoras de  $\alpha$ -Gal. Modificada de Carrasco y col., 2021 y Carson y col., 2022<sup>10,25</sup>.

## 5 Conclusiones

Para el diagnóstico del síndrome  $\alpha$ -Gal la opción más segura y eficaz es la determinación *in vitro* de los niveles de IgE anti- $\alpha$ -Gal por medio de pruebas InmunoCAP comparando los niveles de IgE específica frente a los niveles de IgE total para diferenciar a los pacientes sensibilizados a  $\alpha$ -Gal de aquellos atópicos. El resto de test que se utilizan en las alergias alimentarias habitualmente como la prueba de punción cutánea o la de provocación oral con alimentos no se consideran eficaces ni seguras en estos pacientes. Existen pruebas de nueva generación que en un futuro próximo podrían ser utilizadas para el diagnóstico de SAG pero todavía no están implementadas. Una vez diagnosticado el SAG el tratamiento es algo más complejo aún. La recomendación es cesar el consumo de cualquier producto alimenticio, cosmético o farmacéutico que contenga  $\alpha$ -Gal. Si a pesar de esto el paciente continúa teniendo síntomas leves se pautarán antihistamínicos orales y estabilizadores de mastocitos. En caso de ingesta de  $\alpha$ -Gal y desarrollo de una reacción anafiláctica se debe administrar adrenalina intramuscular. La inmunoterapia oral utilizada en otras alergias presenta una futura opción de tratamiento pero se necesitan más investigaciones para conocer su seguridad. Lo mismo ocurre con el uso de terapias biológicas con anticuerpos monoclonales, como omalizumab o dupilumab, usados con éxito en algún caso pero sin suficiente información para conocer su seguridad y eficacia.

Se sabe que la sensibilización a  $\alpha$ -Gal es producida por las repetidas picaduras de garrapatas, ácaros o pulgas de gato, pero a nivel molecular no se conoce exactamente qué la ocasiona. Existen dos hipótesis que explican la sensibilización. Una defiende que la saliva de las garrapatas contiene el epítipo  $\alpha$ -Gal y, una vez dentro del sistema, éste es mostrado por las células presentadoras de antígenos y los linfocitos B en el contexto de una inmunidad de tipo Th2. La otra hipótesis explica que la saliva de las garrapatas contiene otras moléculas inmunomoduladoras como prostaglandina E2 que llevan al cambio de clase de anticuerpos a IgE. A nivel celular, tienen un papel importante en este proceso las células dendríticas, los basófilos y los mastocitos. Los componentes de la saliva de las garrapatas impiden la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos impidiendo la promoción de respuestas Th1 y Th17. Sin embargo, las células dendríticas CD301b<sup>+</sup> sí son capaces de migrar e interactuar con los linfocitos T CD4<sup>+</sup> llevando a una inmunidad de tipo Th2. Los basófilos por su parte son capaces de migrar a ganglios linfáticos y secretar la IL-4 necesaria para dirigir la respuesta inmune hacia Th2. Los mastocitos también secretan IL-4 para favorecer el cambio de clase de anticuerpos a IgE en los linfocitos B marginales. Todas estas acciones llevarían a la producción de IgE por parte de los linfocitos B y además se ha propuesto una teoría que defiende que estos anticuerpos son producidos por plasmablastos de vida media corta en lugar de por células plasmáticas de vida larga debido a la disminución de estos anticuerpos IgE si se evita el consumo de carne roja o las picaduras de garrapatas.

La parte más intrigante del SAG es la explicación del retraso en la sintomatología aproximadamente cuatro horas después de la ingesta. Se ha descartado la teoría de que se pudiera deber a una respuesta retardada de los basófilos viendo que en pruebas *in vitro* se activan inmediatamente. Descartando esta hipótesis solo queda que esto se deba a una propiedad intrínseca del oligosacárido. Diferentes estudios han probado que los glucolípidos con  $\alpha$ -Gal son capaces de atravesar las células intestinales Caco-2 mientras que las glucoproteínas con  $\alpha$ -Gal no son capaces o lo hacen muy lentamente. Esto explica por qué las vísceras o las carnes grasas producen mayor rapidez y gravedad de los síntomas. Por otro lado, la digestión de los triglicéridos tarda cuatro horas aproximadamente por lo que carnes ricas en triglicéridos, como el tejido muscular, serán las que darán esta sintomatología tan retardada.

Los triglicéridos junto con los glucolípidos con  $\alpha$ -Gal son empaquetados en quilomicrones y una vez llegan a circulación sanguínea se produce el reconocimiento de los epítomos de  $\alpha$ -Gal por las IgE anti- $\alpha$ -Gal de los basófilos produciendo el entrecruzamiento de los receptores y provocando su degranulación y liberación de moléculas como histamina. El papel de los mastocitos en esta hipersensibilidad de tipo I es menos conocido dado su dificultad para estudiarlo. Se sabe que sí interaccionan debido al aumento de triptasa sérica de los pacientes con SAG después del consumo de carne, pero se desconoce si su activación es dependiente de IgE.

Cada vez son más los datos que se conocen sobre el síndrome  $\alpha$ -Gal pero aún faltan muchas incógnitas por resolver y muchos estudios por realizar. Terminar de conocer cómo se desarrolla esta alergia podría ser útil para establecer futuros tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Alba Cano Fernández  
Parasitología, Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense de Madrid  
acano05@ucm.es

**Título del Trabajo de Fin de Grado:** El síndrome  $\alpha$ -Gal

**Tutora:** María del Carmen Cuéllar del Hoyo

**Centro de realización/presentación:** Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

**Fecha de lectura:** 15 de Junio de 2023

## 6 BIBLIOGRAFÍA

1. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(11).
2. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2).
3. Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. Vol. 65, *Allergology International*. 2016.
4. Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. Vol. 135, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015.
5. Van Nunen S, O'Connor K, Fernando S, Clarke L, Boyle RX. The association between Ixodes holocyclus tick bite reactions and red meat allergy. *Intern Med J*. 2007;37(S5).
6. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Medical Journal of Australia*. 2009;190(9).
7. Joral A, Azketa N, Sanchez P, Vélez-Del-burgo A, Aranzabal-Soto MA, Lizarza S, et al. The Quantification of IgG Specific to  $\alpha$ -Gal Could Be Used as a Risk Marker for Suffering Mammalian Meat Allergy. *Foods*. 2022 Feb 1;11(3).
8. Diaz JH. Red Meat Allergies after Lone Star Tick (*Amblyomma americanum*) Bites. Vol. 113, *Southern Medical Journal*. 2020.
9. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(5).
10. Carson AS, Gardner A, Iweala OI. Where's the Beef? Understanding Allergic Responses to Red Meat in Alpha-Gal Syndrome. *The Journal of Immunology*. 2022 Jan 15;208(2):267–77.
11. Villar M, Pacheco I, Merino O, Contreras M, Mateos-Hernández L, Prado E, et al. Tick and host derived compounds detected in the cement complex substance. *Biomolecules*. 2020;10(4).
12. Nakagawa Y, Chinuki Y, Ogino R, Yamasaki K, Aiba S, Ugajin T, et al. Cohort study of subclinical sensitization against galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in Japan: Prevalence and regional variations. *Journal of Dermatology*. 2022 Dec 1;49(12):1268–77.
13. Van Nunen S. Tick-induced allergies: Mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Vol. 5, *Asia Pacific Allergy*. 2015.
14. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J, et al. Investigation into the  $\alpha$ -Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(7).
15. Knight ME, Wyatt K, James HC. Exercise-induced anaphylaxis after consumption of red meat in a patient with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(5).
16. Binder AM, Cherry-Brown D, Biggerstaff BJ, Jones ES, Amelio CL, Beard CB, et al. Clinical and laboratory features of patients diagnosed with alpha-gal syndrome—2010– 2019. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;
17. Platts-Mills TAE, Li R chi, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and Management of Patients with the  $\alpha$ -Gal Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(1).
18. Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, Commins SP, Iweala OI, Platts-Mills TAE, et al. Galactose  $\alpha$ -1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. Vol. 122, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019.
19. Wilson JM, Nguyen AT, Schuyler AJ, Commins SP, Taylor AM, Platts-Mills TAE, et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose is associated with increased atheroma volume and plaques with unstable characteristics - Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7).
20. Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020.
21. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5).



22. Chinuki Y, Takahashi H, Morita E. IgE Antibodies to Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose, an Epitope of Red Meat Allergen, Cross-react With a Novel Flounder Roe Allergen. Vol. 32, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2022.
23. Shah R, Schwartz RA. Meat Allergy: A Ticking Time Bomb. Vol. 23, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2022. p. 515–21.
24. Milland J, Yuriev E, Xing PX, McKenzie IFC, Ramsland PA, Sandrin MS. Carbohydrate residues downstream of the terminal Gal $\alpha$ (1,3)Gal epitope modulate the specificity of xenoreactive antibodies. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(8).
25. Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodžić A, de la Fuente J, Swoboda I. The  $\alpha$ -Gal Syndrome and Potential Mechanisms. *Frontiers in Allergy*. 2021 Dec 16;2.
26. Lantéri M, Giordanengo V, Vidal F, Gaudray P, Lefebvre JC. A complete  $\alpha$ 1,3- galactosyltransferase gene is present in the human genome and partially transcribed. Vol. 12, *Glycobiology*. 2002.
27. Hamadeh RM, Galili U, Zhou P, Griffiss JM. Anti- $\alpha$ -galactosyl immunoglobulin A (IgA), IgG, and IgM in human secretions. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2(2).
28. Galili U, Mandrell RE, Hamadeh RM, Shohet SB, Griffiss JM. Interaction between human natural anti- $\alpha$ -galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect Immun*. 1988;56(7).
29. Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, Gozzelino R, Ramos S, Gomes J, et al. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*. 2014;159(6).
30. Galili U. The  $\alpha$ -gal epitope (Gal $\alpha$ 1-3Gal $\alpha$ 1-4GlcNAc-R) in xenotransplantation. Vol. 83, *Biochimie*. 2001.
31. Kollmann D, Nagl B, Ebner C, Emminger W, Wöhrl S, Kitzmüller C, et al. The quantity and quality of  $\alpha$ -gal-specific antibodies differ in individuals with and without delayed red meat allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;72(2).
32. Barshow SM, Kulis MD, Burks AW, Kim EH. Mechanisms of oral immunotherapy. Vol. 51, *Clinical and Experimental Allergy*. 2021.
33. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3- galactose. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67(5).
34. Versluis A, Van Os-Medendorp H, Kruijzinga AG, Marty Blom W, Houben GF, Knulst AC. Cofactors in allergic reactions to food: Physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis*. 2016;4(4).
35. Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TAE, Biedermann T. Galactose-alpha- 1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(3).
36. Galili U. Anti-Gal: An abundant human natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. Vol. 140, *Immunology*. 2013.
37. Stenger F, Seidel P, Schrickler T, Volc S, Fischer J. Could Cat Flea Bites Contribute to  $\alpha$ -Gal Serum IgE Levels in Humans? Vol. 32, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. ESMON Publicidad S.A.; 2022. p. 494–5.
38. Galili U, Buehler J, Shohet SB, Macher BA. The human natural anti-Gal IgG: III. The subtlety of immune tolerance in man as demonstrated by crossreactivity between natural Anti-Gal 3.-B antibodies. *Journal of Experimental Medicine*. 1987;165(3).
39. McMorro IM, Comrack CA, Nazarey PP, Sachs DH, DerSimonian H. Relationship between ABO blood group and levels of Gal  $\alpha$ ,3Galactose- reactive human immunoglobulin G. *Transplantation*. 1997;64(3).
40. Almeida IC, Milani SR, Gorin PA, Travassos LR. Complement-mediated lysis of *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes by human anti-alpha-galactosyl antibodies. *The Journal of Immunology*. 1991;146(7).
41. Portillo S, Zepeda BG, Iniguez E, Olivas JJ, Karimi NH, Moreira OC, et al. A prophylactic  $\alpha$ -Gal-based glycovaccine effectively protects against murine acute Chagas disease. *NPI Vaccines*. 2019;4(1).
42. Moura AP V., Santos LCB, Brito CRN, Valencia E, Junqueira C, Filho AAP, et al. Virus- like Particle Display of the  $\alpha$ -Gal Carbohydrate for Vaccination against Leishmania Infection. *ACS Cent Sci*. 2017;3(9).
43. Galili U. Host synthesized carbohydrate antigens on viral glycoproteins as “achilles’ heel” of viruses contributing to anti-viral immune protection. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
44. Vaz-Rodrigues R, Mazuecos L, Fuente J de la. Current and Future Strategies for the Diagnosis and Treatment of the Alpha-Gal Syndrome (AGS). Vol. 15, *Journal of Asthma and Allergy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 957–70.
45. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, et al. The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1).

46. Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, Mateos-Hernández L, Duscher GG, Sinha DK, et al. Environmental and molecular drivers of the  $\alpha$ -Gal syndrome. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. 2019.
47. Villar M, Pacheco I, Mateos-Hernández L, Cabezas-Cruz A, Tabor AE, Rodríguez-Valle M, et al. Characterization of tick salivary gland and saliva alphasalivary gland reveals candidate alpha-gal syndrome disease biomarkers. *Expert Rev Proteomics*. 2021;18(12).
48. Kim MS, Straesser MD, Keshavarz B, Workman L, McGowan EC, Platts-Mills TAE, et al. IgE to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose wanes over time in patients who avoid tick bites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(1).
49. Patel C, Iweala OI. "Doc, will I ever eat steak again?": diagnosis and management of alpha-gal syndrome. Vol. 32, *Current opinion in pediatrics*. 2020.
50. Yucel E, Sipahi Cimen S, Varol S, Suleyman A, Ozdemir C, Tamay ZU. Red meat desensitization in a child with delayed anaphylaxis due to alpha-Gal allergy. Vol. 30, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019.
51. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(1).
52. Stoltz LP, Cristiano LM, Dowling APG, Wilson JM, Platts-Mills TAE, Traister RS. Could chiggers be contributing to the prevalence of galactose-alpha-1,3-galactose sensitization and mammalian meat allergy? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(2).
53. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; Possible relationship with red meat allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(4).
54. Cabezas-Cruz A, Espinosa PJ, Alberdi P, Šimo L, Valdés JJ, Mateos-Hernández L, et al. Tick galactosyltransferases are involved in  $\alpha$ -Gal synthesis and play a role during *Anaplasma phagocytophilum* infection and *Ixodes scapularis* tick vector development. *Sci Rep*. 2018;8(1).
55. Crispell G, Commins S, Archer-Hartman S, Choudhary S, Dharmarajan G, Azadi P, et al. Determining the link between alpha-gal-containing antigens in North American ticks and red meat allergy. *Front Immunol*. 2018;
56. Sharma SR, Karim S. Tick Saliva and the Alpha-Gal Syndrome: Finding a Needle in a Haystack. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021.
57. Park Y, Kim D, Boorgula GD, De Schutter K, Smagge G, Šimo L, et al. Alpha-gal and cross-reactive carbohydrate determinants in the n-glycans of salivary glands in the lone star tick, *Amblyomma americanum*. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1).
58. Kumar D, Sharma SR, Adegoke A, Kennedy A, Tuten HC, Li AY, et al. Recently Evolved Francisella-Like Endosymbiont Outcompetes an Ancient and Evolutionarily Associated Coxiella-Like Endosymbiont in the Lone Star Tick (*Amblyomma americanum*) Linked to the Alpha-Gal Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 12;12.
59. Krovi SH, Gapin L. Invariant natural killer T cell subsets-more than just developmental intermediates. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. 2018.
60. Skallová A, Izzi G, Ampenberger F, Kopf M, Kopecký J. Tick Saliva Inhibits Dendritic Cell Migration, Maturation, and Function while Promoting Development of Th2 Responses. *The Journal of Immunology*. 2008;180(9).
61. Sokol CL, Camire RB, Jones MC, Luster AD. The Chemokine Receptor CCR8 Promotes the Migration of Dendritic Cells into the Lymph Node Parenchyma to Initiate the Allergic Immune Response. *Immunity*. 2018;49(3).
62. Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Kawano Y, Yamanishi Y. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *Int Immunol*. 2018;30(9).
63. Zhai GT, Wang H, Li JX, Cao PP, Jiang WX, Song J, et al. IgD-activated mast cells induce IgE synthesis in B cells in nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(5).
64. Chung YC, Kim YS, Shadchehr A, Garrido A, Macgregor IL, Sleisenger MH. Protein digestion and absorption in human small intestine. *Gastroenterology*. 1979;76(6).
65. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. Vol. 1821, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2012.
66. Monte MJ, Marin JGG, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(7).
67. Mu H, Høy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. Vol. 43, *Progress in Lipid Research*. 2004.
68. Saleh H, Embry S, Nauli A, Atiya S, Krishnaswamy G. Anaphylactic Reactions to Oligosaccharides in Red Meat: A Syndrome in Evolution. Vol. 10, *Clinical and Molecular Allergy*. 2012.

69. Román-Carrasco P, Lieder B, Somoza V, Ponce M, Szépfalusi Z, Martin D, et al. Only  $\alpha$ -Gal bound to lipids, but not to proteins, is transported across enterocytes as an IgE- reactive molecule that can induce effector cell activation. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;74(10).
70. Dias CB, Moughan PJ, Wood LG, Singh H, Garg ML. Postprandial lipemia: Factoring in lipemic response for ranking foods for their healthiness. Vol. 16, *Lipids in Health and Disease*. 2017.
71. Schnabl KL, Larcelet M, Thomson ABR, Clandinin MT. Uptake and fate of ganglioside GD3 in human intestinal Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(1).
72. Ristivojević MK, Grundström J, Apostolović D, Radomirović M, Jovanović V, Radoi V, et al. Alpha-gal on the protein surface hampers transcytosis through the Caco-2 monolayer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
73. Steinke JW, Pochan SL, James HR, Platts-Mills TAE, Commins SP. Altered metabolic profile in patients with IgE to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose following in vivo food challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5).





# INVESTIGACIONES

## B R E V E S

Carmen Cuéllar

Asociación entre anticuerpos anti-*Anisakis simplex*  
y niveles de interleucina-7

María Teresa Galán-Puchades

Píldoras peligrosas para adelgazar:  
¿Está *Taenia asiatica* implicada?

Carlos Javier Bethencourt Estrella

Nuevas moléculas con actividad terapéutica frente  
a tripanosomátidos: evaluación y mecanismo de acción a nivel celular.

Juan García-Bernalt Diego

Tecnología LAMP para el diagnóstico molecular  
adaptado de enfermedades infecciosas

Itziar De Miguel Romero

Análisis de la actividad terapéutica de los compuestos R38 y  
R38-P frente a *Leishmania major*



# Asociación entre anticuerpos anti-*Anisakis simplex* y niveles de interleucina-7

## Resumen

---

La IL-7 es un factor crucial para los linfocitos absolutamente necesario para el desarrollo de las células T  $\gamma\delta^+$ . Los ratones deficientes en L-7 tienen déficit de linfocitos B y T  $\alpha\beta^+$ , y ausencia de células TCR  $\gamma\delta^+$  maduras.

La IL-7 es esencial para la supervivencia, desarrollo y maduración de *Schistosoma sp.*, aunque su producción está asociada con protección frente a helmintos intestinales.

La presencia de anticuerpos anti-*Anisakis simplex*, especialmente IgA, se relaciona con disminución de linfocitos CD3+CD56+ $\alpha\beta^+$  y todas las subpoblaciones de células T  $\gamma\delta$ .

En este trabajo se estudió la relación de la IL-7 con la respuesta humoral y celular frente a *A. simplex* en 100 sujetos sanos.

Se midió la presencia de IL-7 sérica mediante ELISA sándwich (Quantikine® HS ELISA), así como los anticuerpos anti-*A. simplex* frente antígeno total larvario por ELISA indirecto. Las subpoblaciones de linfocitos T  $\alpha\beta^+$  y  $\gamma\delta^+$  se determinaron mediante citometría de flujo. De los 100 sujetos estudiados, 38 eran hombres y 62 mujeres, con una edad media de  $52,5 \pm 16,8$  años (hombres,  $56,9 \pm 17,5$  y mujeres,  $49,9 \pm 16,0$ ,  $p=0,042$ ).

Los niveles de IgA anti-*Anisakis* aumentaron progresivamente en función de la edad de los sujetos. Hubo una correlación positiva entre IgA anti-*Anisakis* y la edad (correlación de Spearman, +0,318,  $p=0,001$ ).

Hemos encontrado un aumento significativo de los niveles de IL-7 en los sujetos IgA anti-A. *simplex*-positivos ( $p<0,001$ ). En el caso de los anticuerpos específicos IgM, los niveles de IL-7 también fueron mayores en el grupo positivo ( $p<0,05$ ) (Fig. 1).

Observamos una correlación positiva entre los niveles de IL-7 y los anticuerpos IgA anti-*Anisakis* (Spearman, +0,250,  $p=0,012$ ).

Hubo una ligera correlación inversa de los niveles de IL-7 con las frecuencias de células CD3+ $\gamma\delta^+$  (-0,267,  $p=0,007$ ) y CD3+CD8+ $\gamma\delta^+$  (-0,302,  $p=0,002$ ).

Los niveles de IL-7 fueron significativamente más altos en sujetos con rangos de células CD3+ $\gamma\delta^+$ , CD3+CD4+ $\gamma\delta^+$  y CD3+CD8+ $\gamma\delta^+$  por debajo del valor de la mediana ( $p<0,01$ ).

Se estudiaron las diferencias entre las subpoblaciones T  $\alpha\beta$  (convencionales) y  $\gamma\delta$  (no convencionales) según la positividad o no de los anticuerpos anti-*Anisakis*. Las frecuencias de células CD3+CD4-CD8- $\gamma\delta^+$  (doble negativo),

CD3+CD8+ $\gamma\delta^+$  y CD3+CD56+ $\gamma\delta^+$  fueron significativamente menores en el grupo IgM anti-*Anisakis* positivo ( $p<0,05$ ). En el grupo IgA anti-*Anisakis* positivo, las frecuencias de CD3+ $\alpha\beta^+$  ( $p<0,01$ ), CD3+CD4+ $\alpha\beta^+$ , CD3+CD8+ $\alpha\beta^+$ , CD3+CD56+ $\alpha\beta^+$ , CD3+ $\gamma\delta^+$ , CD3+CD4-CD8- $\gamma\delta^+$  (doble negativo) y CD3+CD56+ $\gamma\delta^+$  fueron significativamente más bajas ( $p<0,05$ ) (Fig. 2). Las frecuencias de células CD3+ $\alpha\beta^+$ , CD3+CD4+ $\alpha\beta^+$ , CD3+CD56+ $\alpha\beta^+$  y CD3+CD56+ $\gamma\delta^+$  fueron significativamente menores en el grupo IgE anti-*Anisakis* positivo ( $p<0,05$ ).

“ Los niveles de IgA anti-*Anisakis* aumentaron progresivamente en función de la edad de los sujetos. Hubo una correlación positiva entre IgA anti-*Anisakis* y la edad (correlación de Spearman, +0,318,  $p=0,001$ ). ”

Se confirma el papel de las células NKT en la respuesta anti-A. *simplex* y se demuestra una asociación entre niveles de IL-7 y anticuerpos específicos, especialmente IgA. El aumento de IL-7 representaría un mecanismo compensatorio en respuesta a la disminución de las poblaciones linfocitarias asociada a la respuesta frente a este parásito.

## IL-7 Serum (n=100)

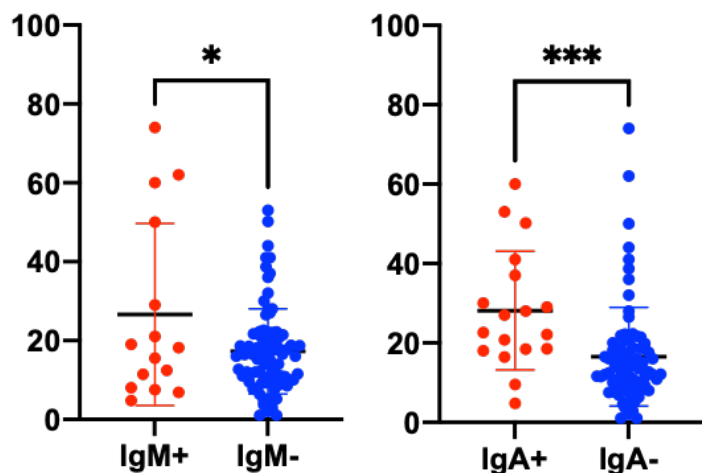
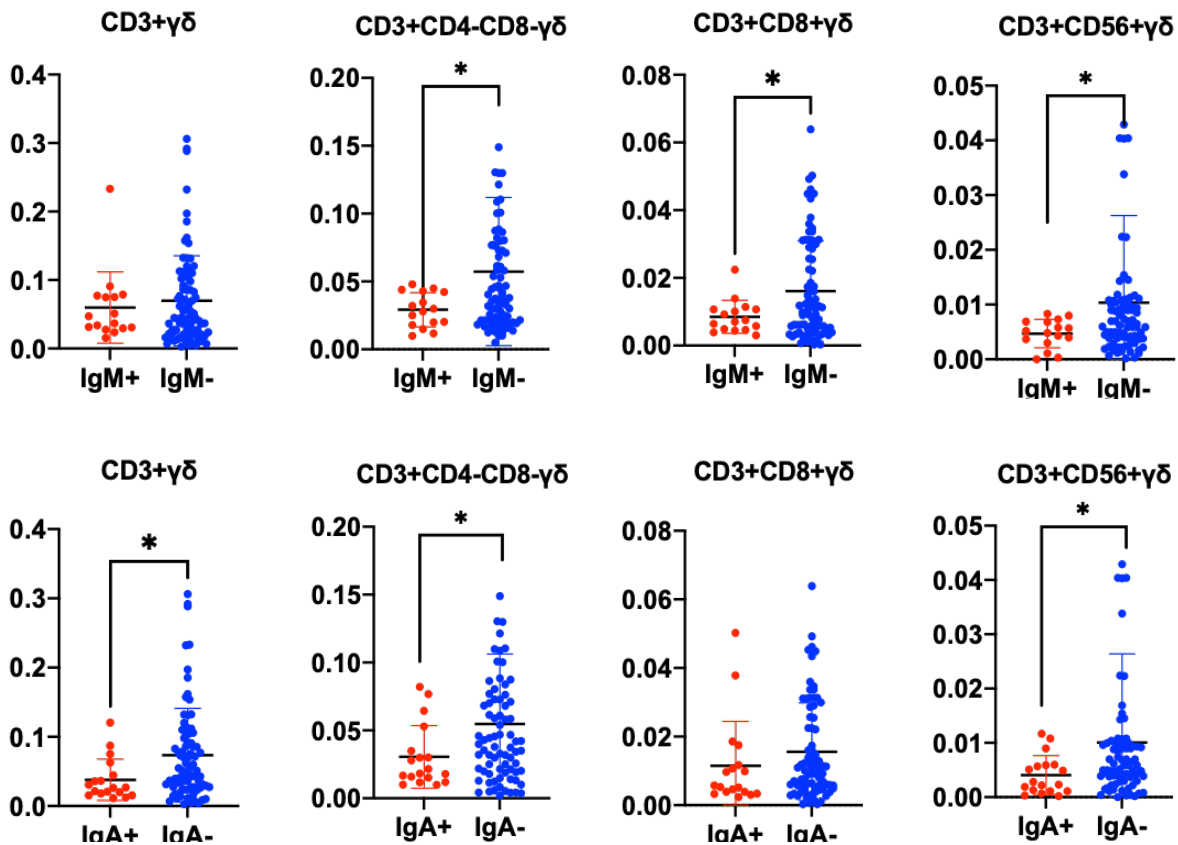


Figura 1. Diferencias de niveles de IL-7 (pg/mL) según anticuerpos anti-*Anisakis* positivos o negativos. Las barras T indican la desviación estándar. Prueba U de Mann-Whitney (\* $p<0,05$ , \*\*\* $p<0,001$ ).



**Figura 2.** Diferencias entre las subpoblaciones de células T  $\gamma\delta$  (no convencionales) según anticuerpos anti-*Anisakis* positivos o negativos. Los valores de las subpoblaciones de células T se expresan como medias ( $\times 10^9/L$ ), y las barras T indican la desviación estándar. Prueba U de Mann-Whitney (\*  $p < 0,05$ ).

Carmen Cuéllar  
cuellarh@ucm.es

**Título del Artículo:** Asociación entre anticuerpos anti-*Anisakis simplex* y niveles de interleucina-7

**Autores:** Carmen Cuéllar, Marta Rodero, Jaime Pérez-Griera, Lorena Galindo-Regal, Francisca López-Chuliá, Carlos García-Ballesteros, Juan Carlos Andreu-Ballester

**Referencia bibliográfica:** Cuéllar, C., Rodero, M., Pérez-Griera, J., Galindo-Regal, L., Lopez-Chulia, F., García-Ballesteros, C., & Carlos Andreu-Ballester, J. (2022). Association between anti-*Anisakis simplex* antibodies and interleukin-7 levels. *International Immunopharmacology*, 111, 109134. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109134>

GALÁN-PUCHADES MT, FUENTES MV.  
HAZARDOUS PILLS FOR WEIGHT LOSS: IS *TAENIA ASIATICA* INVOLVED?  
VIDEO PRESENTATION. 15TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARASITOLOGY,  
COPENHAGEN, DENMARK | AUGUST 21-26, 2022.

Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología  
Facultad de Farmacia, Universitat de València

# Píldoras peligrosas para adelgazar: ¿Está *Taenia asiatica* implicada?

Las personas que quieren perder peso se enfrentan constantemente a una gran variedad de dietas, suplementos y regímenes de adelgazamiento entre los que elegir. Ya sea en revistas, televisión o Internet, el consumidor es bombardeado con innumerables anuncios que afirman ofrecerle la oportunidad de perder peso con sus productos. Se requiere cautela y estar bien informado, ya que ciertas afirmaciones de marketing para adelgazar no sólo son engañosas, sino también potencialmente perjudiciales para la salud.

El uso de píldoras dietéticas con "cisticercos de cestodos" ilustra este riesgo. La teoría es que las tenias alcanzarán la madurez en el intestino y que el gusano adulto absorberá alimento facilitando la pérdida de peso. Según un artículo de revisión publicado en 2022 (1), el siglo XX comenzó, sorprendentemente, con la "dieta de la lombriz solitaria", que se anunciaba como una dieta sin esfuerzo. Para hacer más famosa esta dieta, se decía que la cantante de ópera María Callas, utilizaba las píldoras y que, como consecuencia, había perdido unos 30 Kg en poco tiempo. Posteriormente se comprobó su afición a comer "steak tartar", hecho a base de carne de vacuno cruda, lo que sería la probable causa de la presencia en el intestino de la especie *Taenia saginata*, ya que un cisticerco (forma parásita, no de resistencia) dentro de una cápsula (a saber el tiempo), no resulta viable para producir una infestación.

La cuestión alarmante es que, incomprensiblemente, la dieta del cestodo se sigue anunciando en Internet estos días, por ejemplo, en las páginas <https://pulsemed.org/tape-worm-diet-pill.htm> o <http://tapewormdiet.org/>.

El verdadero problema es que existen píldoras que se pueden comprar en internet que lo que contienen no son cisticercos sino huevos de *Taenia spp.* Los huevos del género *Taenia* sí permanecen viables en el medio externo puesto que no son formas parásitas sino de resistencia. La cuestión –que parecen ignorar los irresponsables que ponen a la venta dichas píldoras– es que la ingesta del huevo, si no se determina previamente la especie de *Taenia* a la que pertenecen, puede provocar en el consumidor una cisticercosis y no una teniasis. Y eso es precisamente lo que le ocurrió a una joven de 20 años en China, que desarrolló una cisticercosis diseminada tras la ingesta de píldoras que contenían huevos de *Taenia* (2). Puesto que *T. saginata* no produce cisticercosis humana, solo bovina, los autores del trabajo suponen que los huevos ingeridos por la joven debían pertenecer a *Taenia solium*, la especie capaz de producir, además de teniasis, cisticercosis en el ser humano.

Dudamos seriamente que los proveedores de las píldoras pongan a la venta conscientemente huevos de *T. solium*, que pueden matar al consumidor de una neurocisticercosis. Obviamente, los proveedores no realizaron ningún análisis molecular de los huevos que hubiera revelado de qué especie se trataba. Por lo tanto, probablemente identificaron la especie de *Taenia*, cuyos huevos iban a utilizar, por la morfología de los anillos grávidos de los que extraer los huevos.

Y es en este punto donde hay que recordar que son 3, y no 2, las especies de *Taenia* que afectan al ser humano, *T. solium*, *T. saginata* y *Taenia asiatica*. Precisamente, *T. asiatica* está presente en la mayoría de los países del continente asiático, incluida China, país de la paciente, y con altas prevalencias. Y precisamente, la morfología de los anillos grávidos de *T. asiatica*

es la misma que los de *T. saginata*, por lo que la especie de la que se extrajeron los huevos podría haber sido de hecho *T. asiatica*, una especie de la que aún se desconoce su capacidad de producir cisticercosis humana.

“ El verdadero problema es que existen píldoras que se pueden comprar en internet que lo que contienen no son cisticercos sino huevos de *Taenia spp.* Los huevos del género *Taenia* sí permanecen viables en el medio externo puesto que no son formas parásitas sino de resistencia. ”

La paciente presentaba cisticercos en cerebro, músculos, tejido subcutáneo, y en hígado y peritoneo (2). El tropismo hepático de los cisticercos de *T. asiatica* es bien conocido, si bien también se han encontrado cisticercos extrahepáticos en cerdos en la India, por lo que no se descarta que *T. asiatica* pueda causar cisticercosis en otras localizaciones, además de la hepática.

Por tanto, se podría descartar la posibilidad de que los huevos de las píldoras ingeridas pertenecieran a *T. solium*, ya que es difícil de creer que huevos que pueden matar al paciente se vendan al público. Y también se puede descartar a *T. saginata* ya que sus huevos no infestan a los humanos.



Es evidente que sólo el estudio molecular –que no se realizó ni a los huevos contenidos en las píldoras ni a los cisticercos de la paciente– podría haber resuelto la etiología de la especie implicada. Por consiguiente, esta cuestión seguirá abierta y, en nuestra opinión, *T. asiatica* debería haber sido incluida como posible origen de la cisticercosis padecida por la joven que no dudó en ingerir tales peligrosas píldoras.

Esta presentación se basó en una carta al editor que publicamos en la revista *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* (3).

María Teresa Galán-Puchades  
mteresa.galan@uv.es

**Título del Artículo:** Píldoras peligrosas para adelgazar: ¿Está *Taenia asiatica* implicada?

**Autora:** María Teresa Galán-Puchades. Grupo de Investigación Parásitos y Salud - UV

**Centro de realización/presentación:** Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultad de Farmacia, Universitat de València

**Referencias:** (1) Zarzo I, Boselli PM, Soriano JM, 2022. History of Slimming Diets up to the Late 1950s. *Obesity* 2: 115-126.  
(2) Zhang HY, Wang GX, Xing YY, Xie MR, 2022. Case report: Disseminated cysticercosis due to intentional ingestion of parasitic worm eggs for weight loss. *Am J Trop Med Hyg* 106: 710–713.  
(3) Galán-Puchades MT, Fuentes MV, 2022. On Hazardous Pills for Weight Loss and Cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 107: 216.

# Nuevas moléculas con actividad terapéutica frente a tripanosomátidos: evaluación y mecanismo de acción a nivel celular.

## Resumen

---

Esta Tesis Doctoral, incluida en el programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida de la Universidad de la Laguna, ha sido realizada en el laboratorio de Quimioterapia Antiparasitaria del Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias, perteneciente al Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología.

La leishmaniosis, causada por especies del género *Leishmania*, y la enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, son dos patologías graves que provocan la muerte de miles de personas cada año. Afectan principalmente a zonas en vías de desarrollo, por lo que son enfermedades que se relacionan con la pobreza y la malnutrición. Además, la falta de higiene o las características de la vivienda pueden propiciar el contagio, pues son patologías transmitidas por vectores, los flebótomos en la leishmaniosis y las chinches en la enfermedad de Chagas. Estas características, además de que se traten de enfermedades que precisan de ambientes húmedos y cálidos, hacen que se engloben dentro de las enfermedades tropicales desatendidas (ETD).

Los tratamientos disponibles frente a estas patologías son poco efectivos y, además, generan enormes efectos secundarios en los pacientes. Estos tratamientos no han mejorado y son los mismos que hace 50 años, por lo que se hace necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que sean más efectivos y, sobre todo, menos tóxicos. El laboratorio de Quimioterapia Antiparasitaria del Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias lleva más de una década desarrollando investigaciones en este campo.

La presente Tesis Doctoral pretende ahondar en la investigación de la búsqueda de nuevas terapias efectivas frente a estas patologías. Para ello se realizó un estudio in vitro de actividad de varios compuestos frente a *Leishmania amazonensis*, *Leishmania donovani* y *Trypanosoma cruzi*, usando un ensayo colorimétrico basado en el alamarBlue™. Asimismo, usando el mismo método, se estudió la citotoxicidad frente a macrófagos murinos. Los compuestos más selectivos se seleccionaron para realizar estudios sobre el mecanismo de acción que inducía la muerte de los parásitos.

Los derivados de acrilonitrilos han demostrado, previamente, poseer actividad biológica frente a otras patologías, proponiéndose como posibles antitumorales, antibacterianos y antiparasitarios. Por esta razón, en este trabajo se evaluó la actividad tripanocida y leishmanicida de 32 nuevos acrilonitrilos desarrollados en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología de Tenerife. Los resultados de este estudio demuestran buena capacidad tripanocida de 5 de estos acrilonitrilos, al igual que 3 de ellos

muestran una gran actividad leishmanicida, induciéndose un mecanismo de muerte celular programada en los parásitos.

“ **El laboratorio de Quimioterapia Antiparasitaria del Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias lleva más de una década desarrollando investigaciones en este campo.** ”

Los productos naturales han sido históricamente una fuente de nuevos compuestos en la búsqueda de nuevas terapias. Las lactonas sesquiterpénicas han evidenciado multitud de actividades biológicas, tales como antiinflamatoria, antiviral o antiparasitaria. En esta investigación se estudió la actividad antichagásica y leishmanicida, así como, el mecanismo de acción, de 13 lactonas sesquiterpénicas de *Palythoa* aff. *clavata* obtenidas en el Instituto Universitario de Bio-Organica Antonio González de la Universidad de la Laguna. Los resultados demuestran la actividad antiparasitaria de 3 de estas lactonas, dilucidándose, además, que producen sus efectos sobre los parásitos induciendo muerte celular programada.



# Conclusiones

---

En conclusión, los acrilonitrilos y las lactonas sesquiterpénicas muestran actividad antiparasitaria, siendo capaces de producir una muerte celular programada, por lo que se presentan como buenos candidatos para la terapia de la enfermedad de Chagas y la leishmaniosis.

Carlos Javier Bethencourt Estrella  
cbethene@ull.edu.es

**Título de la Tesis:** Nuevas moléculas con actividad terapéutica frente a tripanosomátidos: evaluación y mecanismo de acción a nivel celular

**Autor:** Carlos Javier Bethencourt Estrella

**Directores:** José Enrique Piñero Barroso, Jacob Lorenzo Morales

**Centro de realización:** Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias, Universidad de La Laguna.

**Centro de presentación:** Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna.

**Fecha de lectura:** 28 de abril de 2023

# Tecnología LAMP para el diagnóstico molecular adaptado de enfermedades infecciosas

## Resumen

---

**H**istóricamente, el progreso en el diagnóstico de enfermedades infecciosas se ha visto limitado por los requerimientos técnicos y estructurales que presentan muchas de las metodologías utilizadas. Así, tecnologías con elevada sensibilidad y especificidad, como la amplificación de ácidos nucleicos, han quedado restringidas a laboratorios de referencia con importantes infraestructuras. Por ello, infecciones endémicas en países en vías de desarrollo son las que más han sufrido este problema diagnóstico. La carencia de sistemas apropiados para la detección de patógenos ha llevado en muchas ocasiones a un sobre o infra tratamiento, a una falta de este e incluso a un tratamiento innecesario o hasta dañino. Ha resultado también en una distorsión de los datos epidemiológicos de numerosas enfermedades infecciosas.

Las técnicas de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos se desarrollaron con la promesa de llevar al campo el diagnóstico molecular realizado en el laboratorio. La amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, del inglés *Loop-mediated isothermal amplification*) es hoy día la más utilizada entre todas ellas. Sin embargo, tras dos décadas desde su presentación, éste y otros métodos isotérmicos siguen siendo infrecuentes en la práctica clínica diaria.



En este contexto, nos planteamos como **hipótesis** de esta Tesis Doctoral la necesidad de adaptar esta tecnología y combinarla con otras que permitan almacenar y transportar los reactivos de reacción necesarios, sin requerir una cadena de frío. También consideramos preciso disponer de dispositivos pequeños, portátiles y autónomos para llevar a cabo la reacción. Además, la amplificación convendría poder monitorizarla a tiempo real y todos los datos generados ser gestionados cómodamente a través de un dispositivo inteligente.

Esta hipótesis se basó en un análisis bibliográfico detallado que se presenta como **introducción**. En primer lugar, se definen las generalidades de los diferentes diagnósticos basados en ácidos nucleicos, desde la PCR hasta las distintas técnicas de amplificación isotérmica y los diferentes análisis post-amplificación. Una vez establecido este marco teórico, se describen en profundidad las aplicaciones de la tecnología LAMP en las enfermedades tropicales desatendidas (NTDs, del inglés *Neglected Tropical Diseases*), con especial atención a la esquistosomosis y en la infección por SARS-CoV-2. En estas revisiones se destacan las fortalezas de los estudios presentados hasta la fecha y también sus limitaciones. Se establece así una hoja de ruta para las aportaciones que este trabajo de investigación puede hacer al campo de estudio.

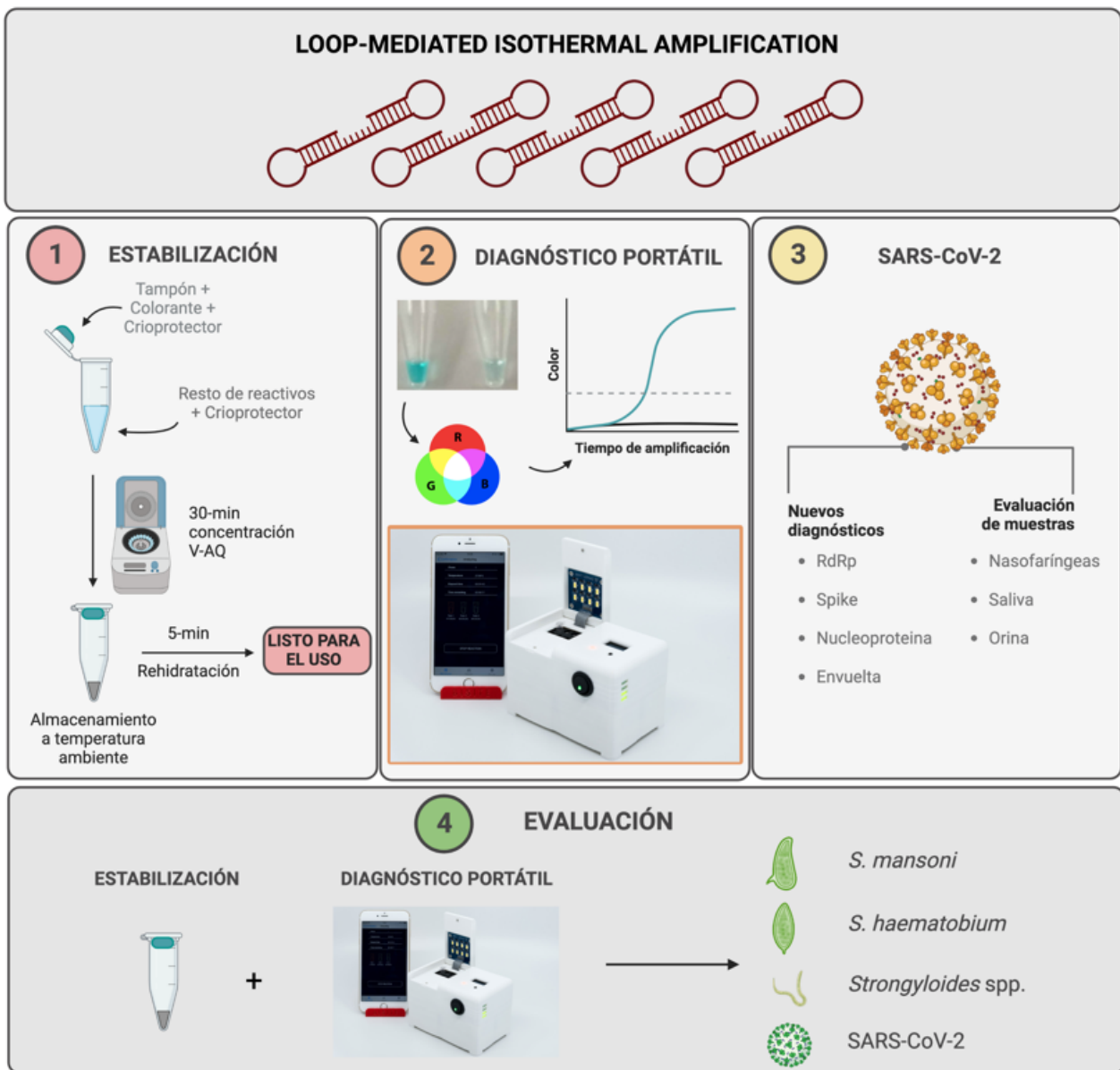


Figura 1: Resumen gráfico

## Objetivos

---

De esta manera, propusimos como **objetivo general** la adaptación de la tecnología LAMP para su validación como método molecular en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Para ello, se definen diversos objetivos específicos que se van alcanzando en los diferentes artículos de investigación presentados en esta Tesis Doctoral.

El **primer objetivo específico** se basaba en desarrollar y aplicar un método de estabilización sencillo que permitiera almacenar reactivos LAMP listos para el uso a temperatura ambiente. Para ello, utilizamos el método SmMIT-LAMP, previamente publicado por nuestro grupo para la detección de ADN de *Schistosoma mansoni*. Con un simple proceso de desecación, obtenemos reactivos listos para el uso y estables a temperatura ambiente durante varias semanas.

Como **segundo objetivo específico** nos planteamos diseñar y desarrollar un dispositivo portátil y una aplicación móvil, con el fin de realizar reacciones a tiempo real de amplificación isotérmica y analizar y almacenar los resultados obtenidos. Este dispositivo se materializa en el SMART-LAMP, que fue registrado como modelo de utilidad concedido en la Oficina Española de Patentes y marcas bajo el título "Dispositivo de diagnóstico de enfermedades tropicales desatendidas".

Durante la realización de esta Tesis Doctoral, estalló la pandemia provocada por SARS-CoV-2. El desarrollo de métodos de diagnóstico rápidos, sensibles y precisos se convirtió en una tarea de imperiosa necesidad en los primeros compases de la misma. Por ello, establecimos como **tercer objetivo específico** el diseño de diferentes ensayos RT-LAMP (*Reverse transcription*-LAMP) para la detección del virus y su evaluación en diversas muestras clínicas. Describimos ocho ensayos RT-LAMP diferentes para la detección de SARS-CoV-2. Además, realizamos un análisis comparativo de estos en términos de cinética,

sensibilidad y especificidad y finalmente seleccionamos los mejores para su posterior aplicación en muestras clínicas. Se observó una alta sensibilidad y especificidad en muestras de exudados nasofaríngeos. Sin embargo, se comprobó que no eran útiles en muestras de orina para la detección de ARN del virus. Por otra parte, se realizaron mejoras sobre el protocolo de estabilización de los reactivos, incrementándose a dos meses su estabilidad a temperatura ambiente.

“*Durante la realización de esta Tesis Doctoral, estalló la pandemia provocada por SARS-CoV-2. El desarrollo de métodos de diagnóstico rápidos, sensibles y precisos se convirtió en una tarea de imperiosa necesidad en los primeros compases de la misma.*”

El **cuarto objetivo específico** tuvo como finalidad evaluar la utilidad diagnóstica del dispositivo portátil SMART-LAMP. Para ello, diseñamos un estudio piloto en el que combinamos el uso del dispositivo con el método de estabilización de reactivos desarrollado, obteniendo un sistema portátil y fácil de utilizar en zonas de escasa infraestructura. Se ensayó para la detección de *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *Strongyloides* spp. y SARS-CoV-2, obteniendo elevados valores predictivos. Los resultados fueron comparables con los obtenidos por RT-qPCR y con un dispositivo comercial de amplificación isotérmica.

# Conclusiones

---

En conclusión, el trabajo que aquí se presenta muestra: (i) el desarrollo de una metodología sencilla y rápida de estabilización de reactivos LAMP, que permite su almacenamiento a temperatura ambiente en un formato listo para el uso; (ii) el diseño y desarrollo de un dispositivo portátil (SMART-LAMP) que permite la realización a tiempo real de reacciones de amplificación isotérmica, controlado a través de una aplicación móvil; (iii) la puesta a punto de un RT-LAMP para la detección de SARS-CoV-2 con altos valores de sensibilidad y especificidad; (iv) la aplicación del SMART-LAMP para diferentes ensayos LAMP, demostrando su excelente rendimiento diagnóstico, con resultados comparables a los obtenidos con técnicas moleculares de referencia (RT-qPCR) y otros dispositivos comerciales de amplificación isotérmica.

Juan García-Bernalt Diego  
Juanbernal95@usal.es

**Título de la Tesis:** Tecnología LAMP para el diagnóstico molecular adaptado de enfermedades infecciosas

**Autor:** Juan García-Bernalt Diego

**Directores:** Pedro Fernández-Soto y Antonio Muro

**Centro de realización / presentación:** Centro de Investigación en enfermedades tropicales, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca

**Fecha de lectura:** 2 de diciembre de 2023

# Análisis de la actividad terapéutica de los compuestos R38 y R38-P frente a *Leishmania major*

## Introducción

---

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida, endémica en más de 90 países, y una prioridad sanitaria a nivel global según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es causada por diferentes protozoos del género *Leishmania* y transmitida por un artrópodo, concretamente, un flebótomo hembra infectado (Figura 1). Esta enfermedad presenta tres manifestaciones clínicas: la leishmaniasis visceral, leishmaniasis cutánea y leishmaniasis mucocutánea. La falta de eficacia, el desarrollo de resistencias, los efectos tóxicos y el elevado coste de los tratamientos actuales son algunos retos que llevan a buscar nuevas alternativas terapéuticas. Entre las novedosas líneas de investigación destacan los péptidos antimicrobianos. Son moléculas de base peptídica de bajo peso molecular que han demostrado su capacidad para modular el sistema inmunitario innato, al igual que su actividad frente a diversos patógenos. En el presente trabajo, se estudiarán los compuestos R38 y R38-P como potenciales candidatos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

## Objetivos

---

Los objetivos de este estudio fueron, en primer lugar, determinar la actividad leishmanicida de los compuestos R38 y R38-P frente a promastigotes de *Leishmania major*. A continuación, determinar la actividad leishmanicida de R38 y R38-P en amastigotes de *L. major*. Y, por último, estudiar los niveles de expresión de los genes *cyca*, *cyc6*,  $\alpha$ -tubulin y *pcna* en parásitos tratados con los compuestos.

## Materiales y Métodos

---

Se realizó un ensayo MTT para estudiar la actividad leishmanicida de los compuestos R38 y R38-P frente a la forma promastigote de *L. major*. Se emplearon concentraciones crecientes de cada compuesto para determinar los valores de IC50.

A continuación, se infectaron macrófagos murinos con *L. major* y fueron tratados con concentraciones crecientes de cada uno de los compuestos para determinar la actividad en la forma amastigote de *L. major*.

Finalmente, se seleccionaron cinco genes de *L. major*, cuya expresión pudiera verse afectada por la presencia del prometedor compuesto R38. Se diseñaron y validaron los cebadores necesarios para llevar a cabo la RT-qPCR, determinando con este ensayo los niveles de expresión de los genes en presencia y ausencia de R38

## Resultados y discusión

---

Los dos compuestos presentaron actividad leishmanicida frente a *L. major*. R38 obtuvo un valor de 23,7  $\mu$ M, mientras que R38-P mostró menor actividad con una IC50 > 65  $\mu$ M (Figura 2). La concentración necesaria para inhibir el crecimiento in vitro de *L. major* de los compuestos fue mayor a la necesaria con el fármaco de referencia empleado (Anfotericina B). Además, el compuesto R38 presentó unos resultados prometedores, al ser comparado con la paromomicina, un antibiótico autorizado para el tratamiento clínico de la leishmaniasis cutánea. R38 obtuvo un valor similar (IC50=23,7  $\mu$ M y R2=0,99) al obtenido en ensayos anteriores de la paromomicina (IC50=20  $\mu$ M).

También se observó la reducción de la tasa de infección tras el tratamiento con el compuesto R38, del 70% al 48%, así como una reducción significativa del número de amastigotes por macrófago infectado del 34%. Las concentraciones ensayadas con R38-P no redujeron significativamente la infección (Figura 2).

Por último, tras la selección de los genes (*gapdh*, *cyca*, *cyc6*,  $\alpha$ -*tubulin* y *pcna*) se diseñaron y validaron los cebadores sentido y antisentido de cada uno de ellos, y se realizó la RT-qPCR para analizar los niveles de expresión de los genes estudiados. El tratamiento con R38 llevó a la reducción de la actividad de las proteínas codificadas por los genes estudiados (a excepción de *pcna*) (Figura 3).



## Conclusiones

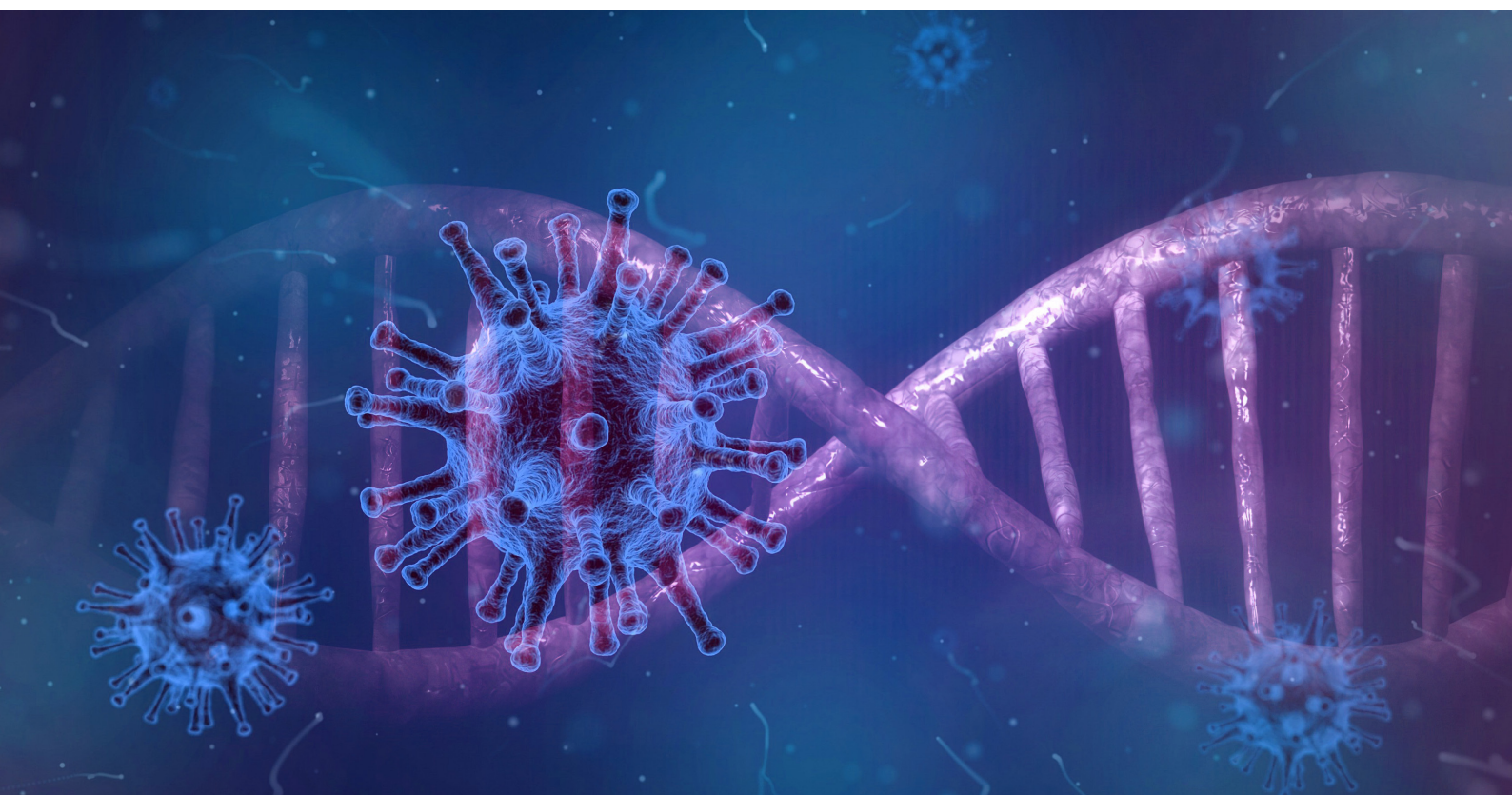
---

La leishmaniasis es una enfermedad que afecta a millones de personas cada año, y la búsqueda de nuevos tratamientos seguros, eficaces y asequibles es necesaria para el control de la enfermedad.

Entre las líneas de investigación actuales destacan los péptidos antimicrobianos, como R38 y R38-P. Tras el estudio de actividad leishmanicida de estos compuestos se determinó que ambos tenían actividad frente a la forma promastigote de los parásitos, pero únicamente R38 presentaba actividad frente a la forma amastigote, reduciendo significativamente el porcentaje de infección de macrófagos. Por ello, fue seleccionado para el posterior estudio de expresión génica. En este ensayo, se analizaron 5 genes para estudiar los posibles mecanismos de acción de R38 mediante RT-qPCR. Se demostró que los niveles de expresión de los genes *cycA*, *cyc6* y  $\alpha$ -*tubulin* aumentaban en presencia de R38, indicando que R38 afectaba el ciclo biológico y la integridad estructural de los parásitos. Por consiguiente, se concluye que R38 es un potencial candidato para el tratamiento de la leishmaniasis.

“*La leishmaniasis es una enfermedad que afecta a millones de personas cada año, y la búsqueda de nuevos tratamientos seguros, eficaces y asequibles es necesaria para el control de la enfermedad.*”

”



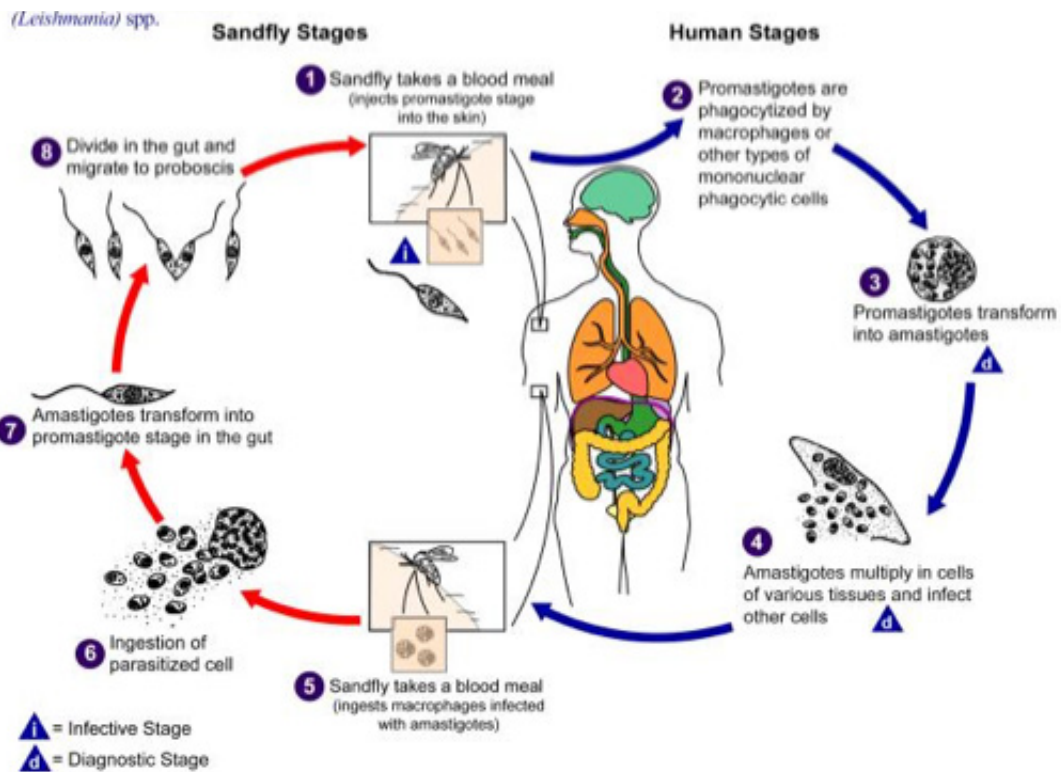


Figura 1: Ciclo vital de *Leishmania sp.* Fase en humanos (azul) y fase en el vector (rojo). Obtenido de: <https://www.cdc.gov>

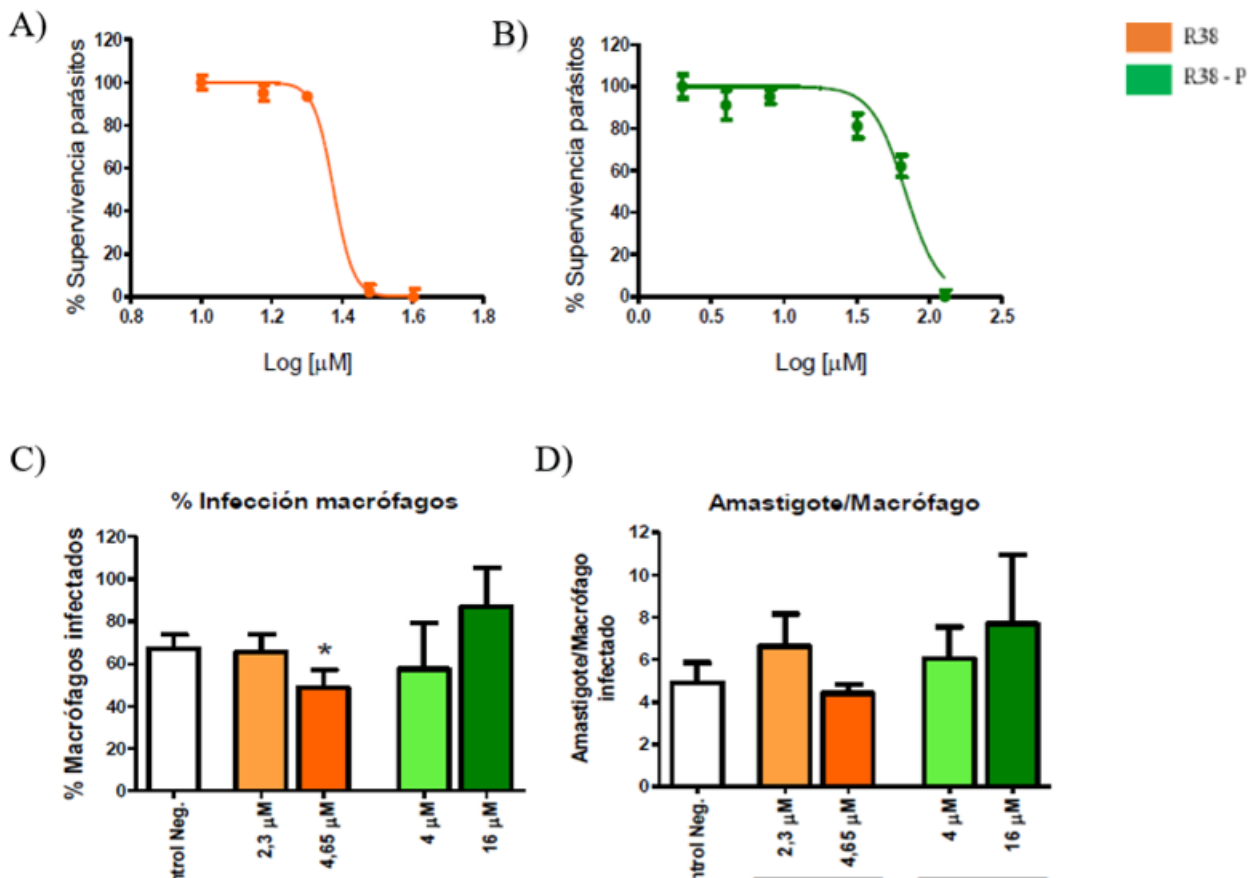


Figura 2: Curva dosis-respuesta de la actividad de R38 (A) y R38-P (B) frente a promastigotes de *L. major*. Representación gráfica de la actividad leishmanicida de los compuestos R38 (naranja) y R38-P (verde) frente a amastigotes de *L. major* (C). Porcentaje de infección de macrófagos y número de amastigotes por macrófago (D).

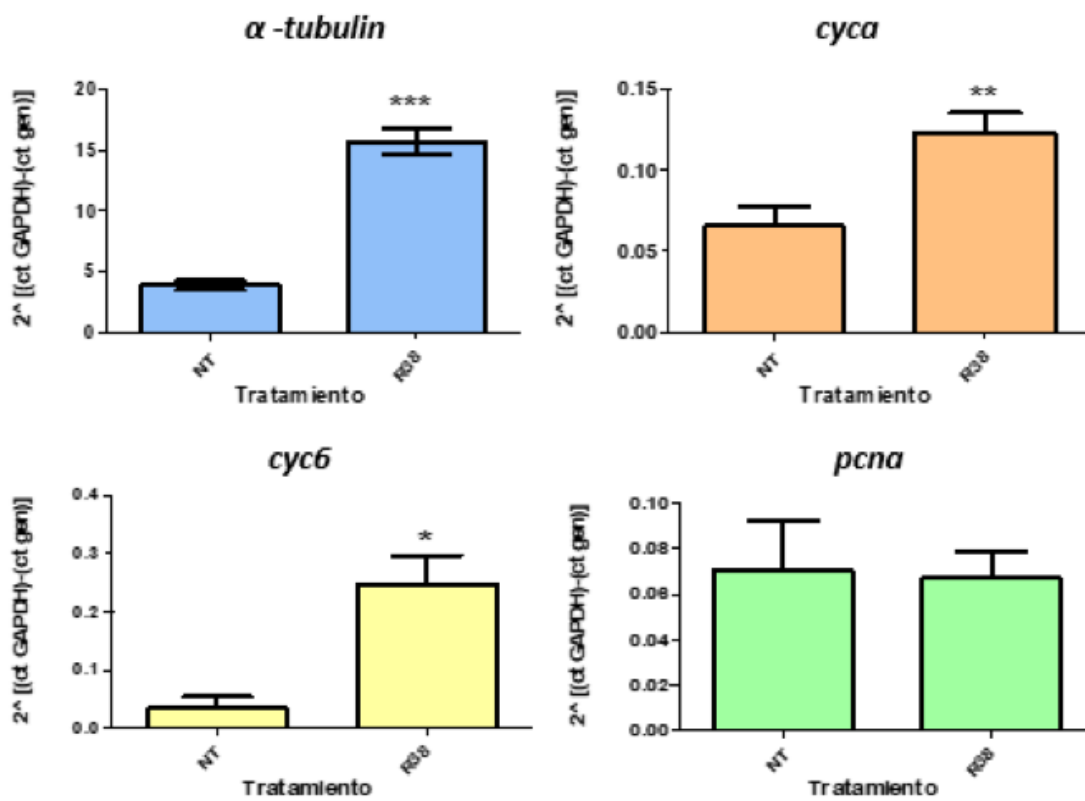


Figura 3: Nivel de expresión de los genes  $\alpha$ -tubulin (azul), cyca (naranja), cyc6 (amarillo) y pcna (verde) sin tratamiento (NT) y en tratamiento con R38 (R38).

Itziar De Miguel Romero  
idemiguel.1@alumni.unav.es

**Título del Trabajo de Fin de Grado:** Análisis de la actividad terapéutica de los compuestos R38 y R38-P frente a *Leishmania major*

**Autor:** Itziar De Miguel Romero

**Tutor:** Prof. Dr. Paul Nguewa

**Centro de realización:** Instituto de Salud Tropical Universidad de Navarra (ISTUN), Departamento de Microbiología y Parasitología.

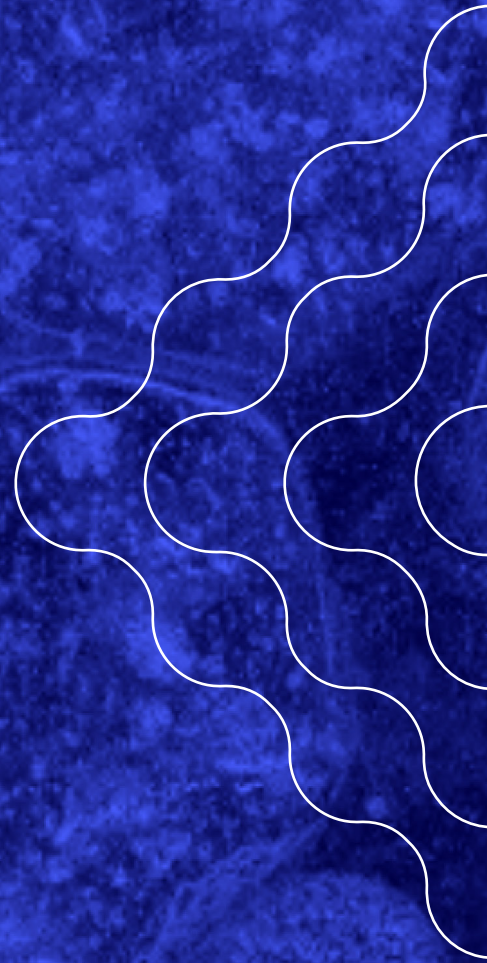
**Centro de presentación:** Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra

**Fecha de lectura:** 31 de mayo de 2023





# MISCELÁNEA





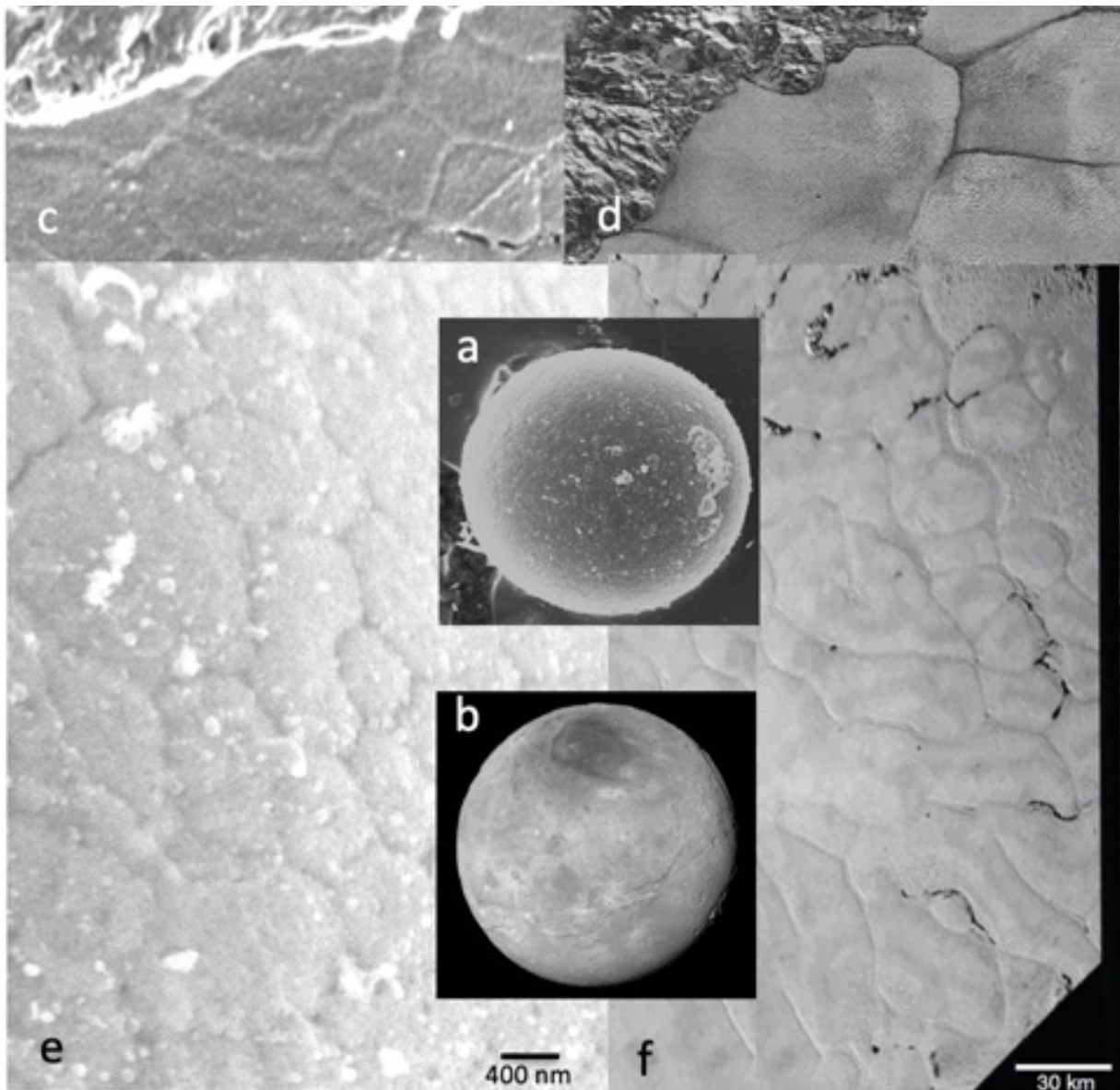
# Extrañas parejas en imágenes: Parasitología y Astronomía & Parasitología e Ictiología

**S**iempre se dice que una imagen vale más que mil palabras. Y de eso se trata, de ver unas imágenes que resultan curiosas por lo extraño de las parejas que en ellas se relacionan. Empecemos por la relación –inimaginable– que pueda tener la Parasitología con la Astronomía. .

Viendo una imagen de la superficie del planeta Plutón, publicada en un artículo de la revista *Science* [1], claramente parecía reflejar la superficie del huevo de *Taenia*, más concretamente de la especie *T. asiatica*, cuyos primeros datos sobre la ultraestructura de sus huevos mediante estudios de microscopía electrónica de transmisión y de barrido (TEM, SEM) acabábamos de publicar [2].

La superficie de Plutón, un planeta situado a millones de Km de la Tierra con un diámetro de 2.732 Km, y las imágenes de barrido que obtuvimos de la estructura de la superficie del embrióforo (capa gruesa constituida por numerosos bloques que rodean al embrión del parásito) de los huevos de *Taenia* –que miden escasamente 30-40 micras–, se muestran en la **Figura 1**.





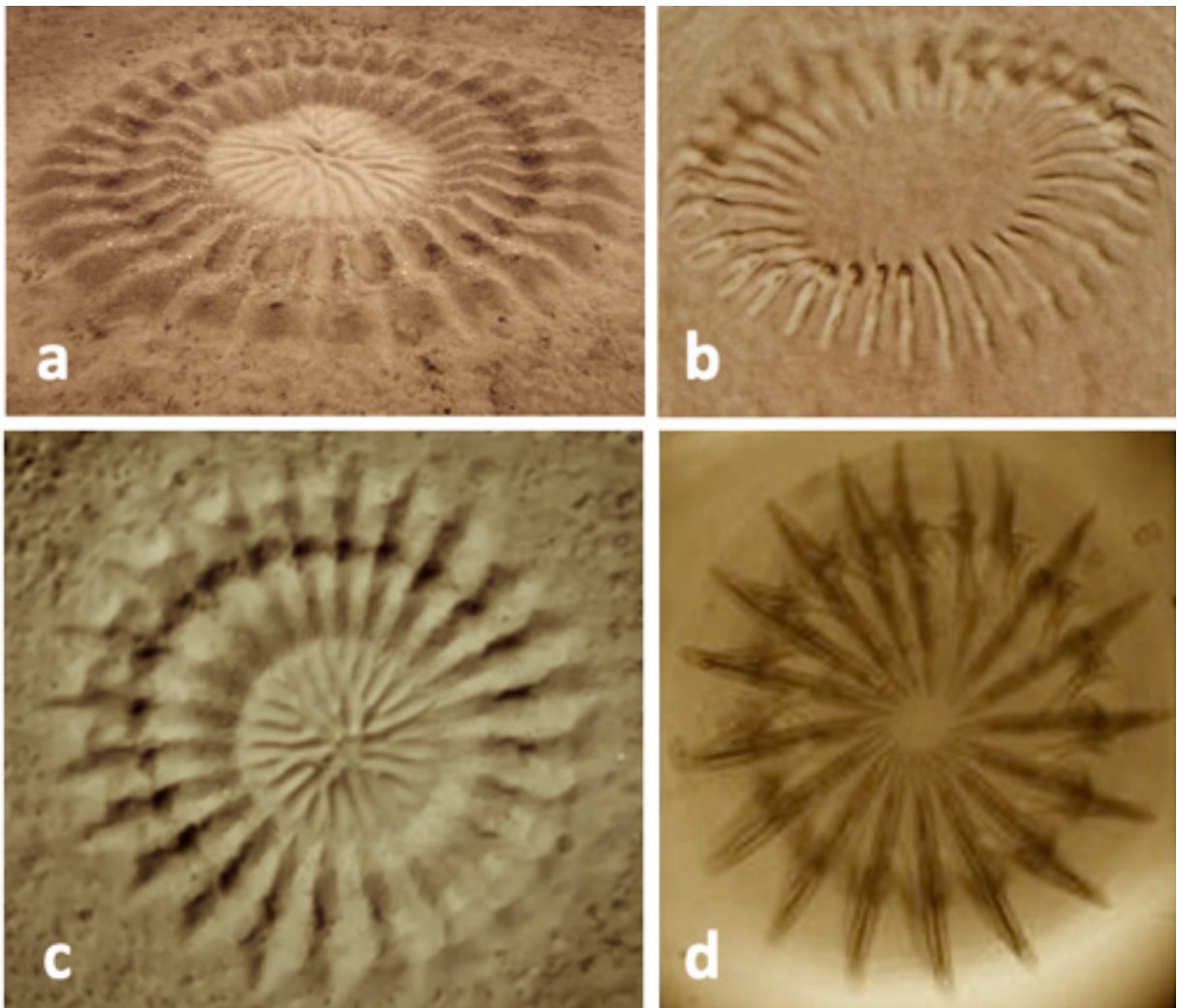
**Figura 1:** El huevo de *T. asiatica* es mostrado en a y una vista general de Plutón en b. En c se observa un detalle del embrióforo del huevo de *T. asiatica* y en d el detalle de la superficie poligonal similar de Plutón. Una visión más amplia de ambas superficies, la del embrióforo y la del planeta, se muestran en e y f, respectivamente.

En vista de las imágenes, el huevo de Taenia podría perfectamente considerarse el pequeño Plutón del universo de los parásitos.

Esta curiosidad apareció como e-letter en Science [3].

La otra extraña pareja, Parasitología e Ictiología, surgió de observar la forma de unos círculos misteriosos que se descubrieron por primera vez en la arena del fondo del mar cerca de Japón en 1995. El origen de estos círculos se desveló en 2013: un pequeño pez globo macho, perteneciente al género *Torquigener*, es su creador [4]. Mediante los movimientos de su cuerpo y aletas es capaz de construir estructuras geométricas circulares –de unos 2 m de anchura– como nichos reproductivos. Estos nidos constan de picos y valles alineados radialmente y un área plana en la zona central.

En este caso, la similitud –que también se nos ocurrió publicarla [5]– se muestra en la **Figura 2**, y nos pareció que lo era con las coronas de ganchos que ciertos cestodos, llamados armados, tienen en el escólex, y que presentan una anchura inferior al milímetro.



**Figura 2:** En a y c se muestran las estructuras que realiza el pez globo, mientras que en b se muestra una corona de ganchos de un cestodo del género *Hymenolepis*, y en d una de un cestodo del género *Taenia*.

Si Plutón tiene una diminuta alma gemela parásita, esta estrategia ictiológica también parece tenerla entre las coronas de ganchos de ciertos cestodos.

María Teresa Galán-Puchades  
 mteresa.galan@uv.es

**Título del Artículo:** Extrañas parejas en imágenes: Parasitología y Astronomía & Parasitología e Ictiología

**Autora:** María Teresa Galán-Puchades. Grupo de Investigación Parásitos y Salud - UV

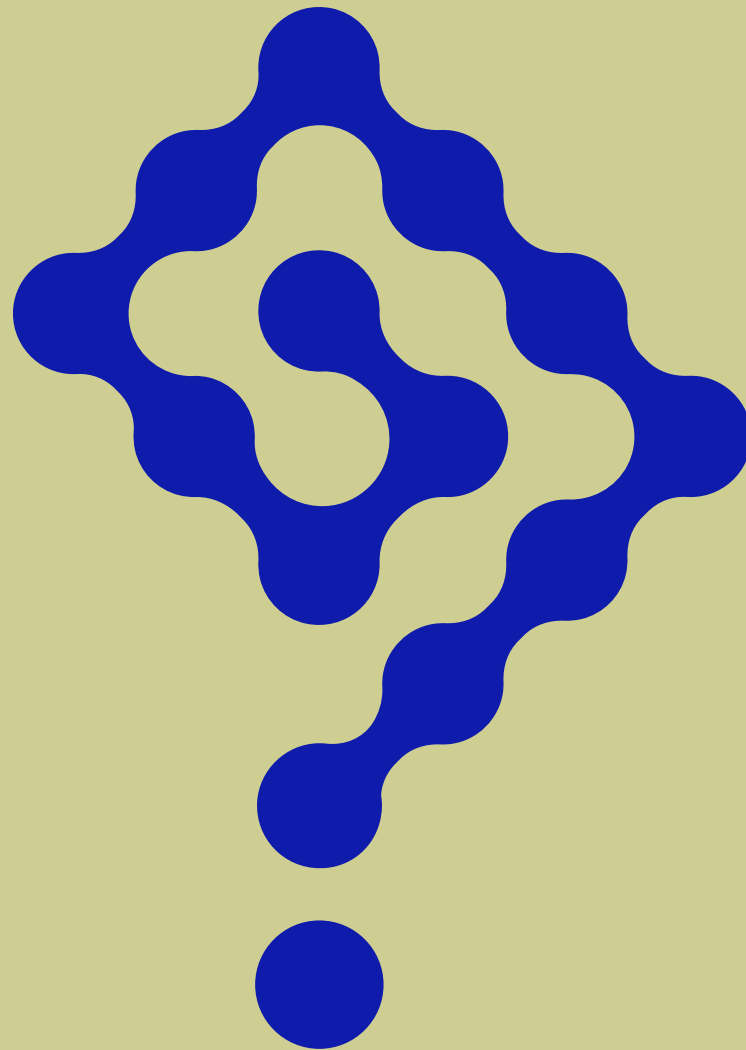
**Centro de realización/presentación:** Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultad de Farmacia, Universitat de València. Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, València

- Referencias:**
- (1) Moore JM, McKinnon WB, Spencer JR,..., New Horizons Science Team. The geology of Pluto and Charon through the eyes of New Horizons. *Science*. **2016**, 351, 1284-1293. DOI: 10.1126/science.aad705
  - (2) Galán-Puchades MT, Yang Y, Marcilla A, Choe, S, Park H, Osuna A, Eom KS. First ultrastructural data on the human tapeworm *Taenia asiatica* eggs by scanning and transmission electron microscopy (SEM, TEM). *Parasitol Res*. **2016**, 115, 3649-3655. DOI: 10.1007/s00436-016-5165-4
  - (3) Galán-Puchades MT, Osuna A, Eom KS. Planet Pluto vs. *Taenia* eggs. *Science* **2016**. <http://science.sciencemag.org/content/351/6279/1284.e-letters>
  - (4) Kawase H, Okata Y, Ito K. Role of Huge Geometric Circular Structures in the Reproduction of a Marine Pufferfish. *Sci Rep*. **2013**, 2106. DOI: 10.1038/srep02106
  - (5) Fuentes MV, Sáez-Durán S, Galán-Puchades MT. Pufferfish nests vs. parasite hooks: A bizarre resemblance. *Int J Parasitol Parasites Wildl* **2017**, 6, 69. DOI: 10.1016/j.ijppaw.2017.03.005

# ParaJournal

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA · **SOCEPA**

2023  
Num. 4



**ESTAMOS PREPARANDO  
EL PRÓXIMO NÚMERO DE PARAJOURNAL.  
CONSULTA NUESTRAS NORMAS  
DE PUBLICACIÓN Y PARTICIPA.**

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La revista "PARAJOURNAL", es una revista que considerará para su publicación aquellos trabajos de investigación, revisión y opinión del ámbito de la Parasitología aprobados por la SOCEPA.

### **ENVÍO DE ORIGINALES**

Los manuscritos deben procesarse en Word y remitirse por vía electrónica a la/el Secretaria/o de la SOCEPA.

### **PROCESO DE REVISIÓN EDITORIAL**

La correspondencia con los autores se realizará por correo electrónico. Se acusará recibo de los trabajos enviados e informará acerca de su aceptación.

A continuación, el Comité Editorial remitirá las sugerencias y las indicaciones oportunas y los plazos para que se ajusten al formato de la revista.

### **REVISIÓN DE PRUEBAS**

El autor recibirá unas pruebas por correo electrónico, que deberá devolver corregidas antes de 72 horas. Estas pruebas tienen por objeto detectar errores tipográficos, ortográficos o de forma. No se aceptarán correcciones que afecten al contenido o que modifiquen el artículo en su sentido original.

### **COMITÉ EDITORIAL**

El Comité Editorial está formado por el/la Presidente, el/la Secretario/a, los miembros de la Junta Directiva y los Presidentes anteriores.

### **CONTENIDOS:**

#### ***Editorial***

Realizado por el actual o los sucesivos Presidentes anteriores. La extensión máxima recomendada del texto será de 300 palabras.

#### ***Sección 1. Historia de la Parasitología***

Será coordinada por los Profesores Francisco Rojo Vázquez y Antonio R. Martínez Fernández. Se publicarán artículos relacionados con la Historia de la Parasitología en formato libre tras su revisión y aceptación por los coordinadores de la sección.



## **Sección 2. Revisiones amplias**

En esta sección se publicarán revisiones bibliográficas (antecedentes, introducción, etc.) de Tesis Doctorales en el ámbito de la Parasitología defendidas en años anteriores.

También se publicarán Trabajos de Fin de Máster y Trabajos de Fin de Grado de contenido bibliográfico. No se exige ningún formato especial de estilo en el texto ni en las referencias bibliográficas. Tampoco hay límite de extensión.

Los trabajos irán encabezados por el título de la Revisión en negrita, seguido del nombre del autor, centro de trabajo y la dirección para la correspondencia incluyendo el correo electrónico. A continuación figurará el título de la Tesis (TFM o TFG), Director(es)/Tutor(es), Centro de realización, Centro de presentación (si es distinto) y fecha de lectura.

## **Sección 3. Investigaciones breves**

En esta sección se publicarán resúmenes de Tesis Doctorales, así como TFM y TFG de contenido experimental. También se incluirán resúmenes de congresos y artículos publicados con indicación de su procedencia.

Los resúmenes de Tesis, TFM y TFG experimentales seguirán el siguiente formato: Título, Autor, email de contacto, Director(es), Centro de realización, Centro de presentación (si es distinto), fecha de lectura y Resumen. La extensión máxima recomendada del texto será de 1000 palabras, con letra Times New Roman, tamaño 12 puntos e interlineado sencillo (Introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones). Se aceptarán un máximo de 2 entre la suma de tablas y figuras sin referencias bibliográficas.

En el caso de comunicaciones a congresos o artículos publicados deben incluir la siguiente información: Título de la reseña, Autor, email de contacto, referencia bibliográfica completa del artículo que se reseña y Resumen (máximo, 800 palabras y 2 figuras/tablas) con letra Times New Roman, tamaño 12 puntos e interlineado sencillo sin referencias bibliográficas.

## **Sección 4. Miscelánea**

Se publicarán artículos en formato libre sobre parásitos y viajes, parásitos y arte, parásitos y literatura, parásitos y cine o cualquier otro campo de interés en Parasitología.

También se incluirán reseñas de libros, artículos relevantes u otros materiales considerados interesantes para docencia y/o investigación (entrevistas, dossiers científicos,...). En esta sección también se incluirán todas las referencias que aparezcan en la sección PARAOPINAR.



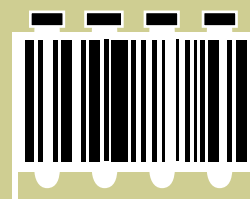
PRÓXIMAMENTE:

ParaJournal

#4\_

SIGUE TODA LA ACTIVIDAD  
DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA EN

**socepa.org**



ISSN: 2951-8741