

# ParaJournal

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PARASITOLOGÍA · SOCEPA

NUM.7 | JUL. 25



PARAJOURNAL

NUM.7 | JUL. 2025

# ParaJournal

#7\_

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

NUM. 7 JUL. 25

## 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

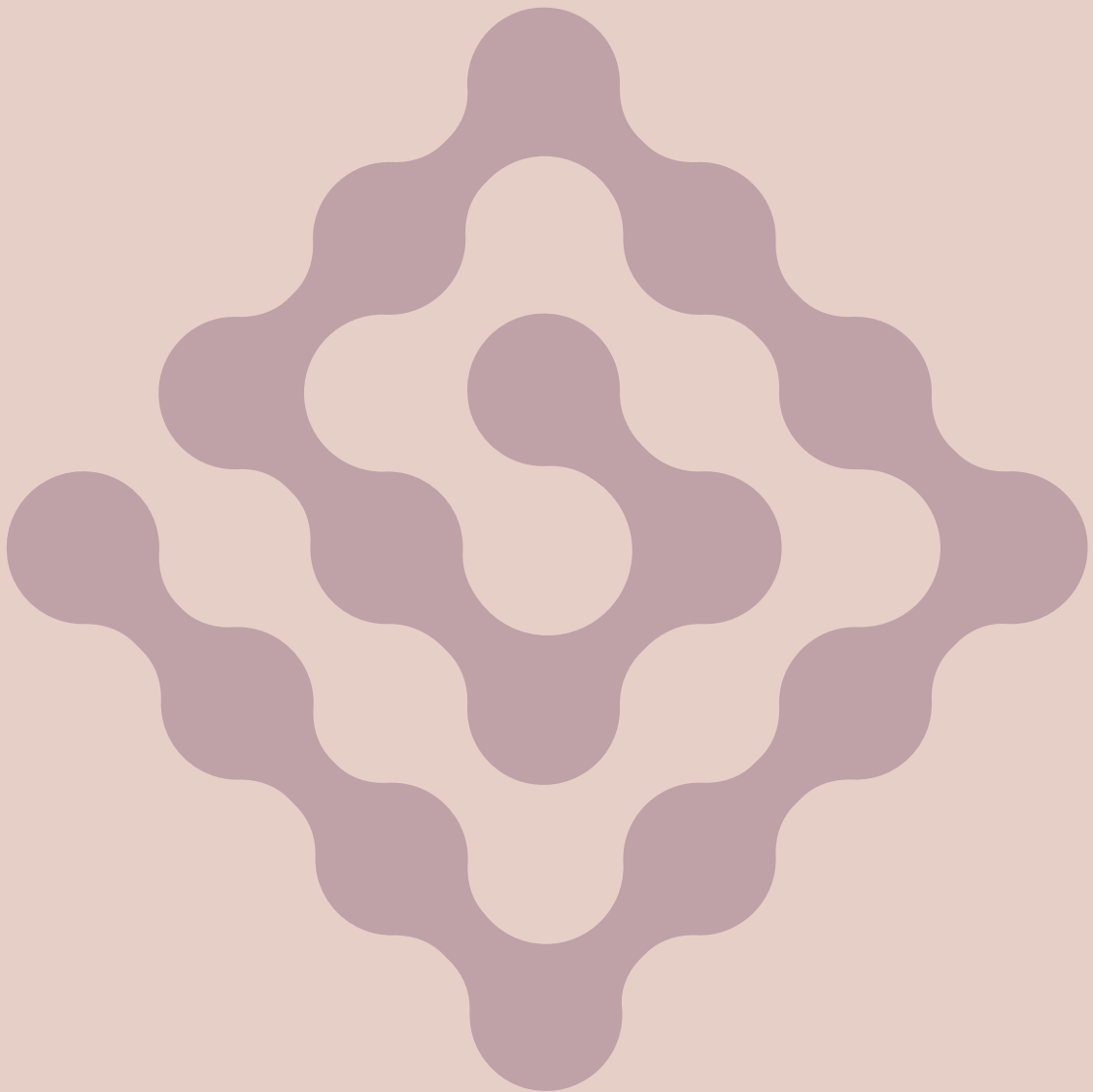
Copyright 2025  
© De los artículos: Sus autores.  
ParaJournal no se hace responsable de las opiniones  
vertidas por los colaboradores en sus artículos e  
investigaciones reflejadas.

© ParaJournal Socepa ESP. 2025  
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. 2025  
Num. 7



**socepa**

SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA

# Editorial

PARAJOURNAL SOCEPA

Pág. 6

## ParaHistoria

Francisco Rojo-Vázquez  
Jaime Rojo-Vázquez,

Algunos hitos en la historia de la Parasitología  
con especial referencia a la biología de  
*Fasciola hepatica* y a la fasciolosis en los animales

Pág. 9-20

### REVISIONES AMPLIAS

Pág. 21-109

#### Tara Pérez Hernández

Nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes jóvenes:  
estrategias de control sostenible para garantizar la seguridad alimentaria ..... Pág. 23-58

#### Jesús Mansilla

Julio Martínez

Katherine Mesa

Marina Orduña

Miasis ..... Pág. 59-71

#### Eva Ramos Calvo

Juan Luis Sebastianes Alcaide

Alaa Eddin Tarhouchi El Morabit

Diego Torrego Arancón

*Sarcoptes scabiei* ..... Pág. 72-87

#### Laura Cervera López

Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico  
de enfermedades parasitarias ..... Pág. 88-109



## Rafael Zafra Leva

Evaluación de respuesta inmune Th1/Th2, citoquinas reguladoras y el factor de transcripción FoxP3 en ovejas inmunizadas con una vacuna parcialmente protectora y no protectora e infectadas con *Fasciola hepatica* ..... Pág. 112-115

## Alexandra Ibáñez Escribano

La Matrioska Microbiana: una mirada profunda a la simbiosis entre protozoos flagelados patógenos y sus virus endosimbiontes de la familia *Totiviridae* ..... Pág. 117-120

## Paul Nguewa

Nanofibras poliméricas hiladas por soplado que incorporan complejos de ciclodextrina de miltefosina: una estrategia para la producción de apósitos pulverizables para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea .... Pág. 122-124

## Julia Rivero/Rocío Callejón

## Ángela M<sup>a</sup> García-Sánchez

Infección por *Trichuris* en primates no humanos cautivos en zoológicos de España ..... Pág. 125-128

## Manuel Collado-Cuadrado/Alfonso Balmori-de la Puente

## Iván Rodríguez-Escolar/Elena Infante González-Mohino

## Claudia Alarcón-Torrecillas/Miguel Pericacho

## Rodrigo Morchón

Estrategias de *Dirofilaria immitis* para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos y facilitar su supervivencia en el hospedador ..... Pág. 130-132

## Alejandro de Udaeta Comella

Las combinaciones DIP16-SL12-SL2 y DIP59-SL12-SL2: nuevos candidatos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea ..... Pág. 134-138

## David Martínez Sarasate

Estudio de la actividad leishmanicida y citotóxica de los compuestos R27, R38, R13 y la combinación R38 y R13 ..... Pág. 139-144

# Normas de Publicación

## ParaJournal #8



**L**egan las vacaciones, no parecen haberse resuelto los conflictos pasados e incluso han surgido algunos nuevos y el futuro es enigmático. En la Colección Cisneros, dirigida por Ciriaco Pérez Bustamante y publicada por Ediciones Atlas, se publicó en 1943 el libro ENIGMAS que incluye la obra de Cristóbal Pérez de Herrera "*Trescientas once enigmas filosóficas, naturales y morales con sus comentarios*". El libro reproduce los enigmas, siguiendo la edición hecha en Madrid por Luis Sánchez en el año de 1618.

Entre ellos aparecen algunos relacionados con la Parasitología que se incluyen en este editorial.

- **LA CHINCHE:** "Es mi vida aborrecida de aquel que teme mi muerte, a quien tengo por comida; márame el contrario fuerte del calor, que me da vida". En el comentario correspondiente explica que por el mal olor que provoca la chinche, se dice que su vida es aborrecida; y, aun así, todos temen su muerte: su vida es odiada porque inquieta y molesta con sus picaduras, y su muerte es temida por el mal olor que desprende. Se dice que la mata el frío, que es el contrario del calor del que vive, pues en épocas frías perece este insecto desagradable y sucio. Su alimento es el ser humano mismo, que aborrece su vida y teme su muerte.
- **LA SARNA:** "Yo como sin tener boca, doy mucho gusto y pesar, viéname a despedazar, hácenme mucha de poca, hombre y bruto es mi manjar". Este comentario, directamente relacionado con el anterior, indica que es evidente lo que la sarna consume, así como el placer que produce cuando una persona se rasca y el malestar que siente después, por el escozor que queda. De algo pequeño hacen algo grande, porque al rascarse con las uñas aumentan las llagas y los granos. Y de esta sarna, que tanto consume sin tener boca, el hombre que la padece es su alimento.
- **EL ARADOR:** "Mi oficio es de labrador, aunque con cuerpo pequeño, mi contrario es el beleño; doy gusto y también dolor y todo a un tiempo a mi dueño". El comentario aclara que como el labrador es quien ara la tierra, el enigma dice que el "arador" en las manos cumple especialmente el oficio de labrador, aunque es muy pequeño en tamaño. Se cura y alivia con la hierba beleño, y da placer a quien lo tiene cuando se rasca, pero causa dolor después de haberse rascado.
- **EL MOSQUITO:** "Es muy amigo de vino y da aviso con trompeta, se guarden de su lanceta; el que tiene bueno el tino le mata en su misma treta". Según Pérez de Herrera, es bien sabido cuántos mosquitos se crían en las bodegas, atraídos por el vino que allí se guarda. Por eso, para señalar que una persona es aficionada a esta bebida, suelen llamarla "mosquito", por el amor que tanto los insectos como esa persona sienten por el vino. El ruido que hace el mosquito, que es mayor de lo que cabría esperar de un ser tan pequeño, parece advertir que hay que tener cuidado con él. Y si la persona está atenta y lo espera en el momento en que pica, puede matarlo con mucha facilidad.

“*Atendió con gran acierto a enfermos pobres durante varias epidemias que ocurrieron en esa época y murió a una edad muy avanzada. Escribió varios tratados de medicina, pero dedicó sus mejores esfuerzos, con un celo casi apostólico, a proteger y ayudar a enfermos necesitados y pobres, a corregir a mendigos y vagabundos, y a cuidar de la infancia abandonada, los huérfanos, los delincuentes y las mujeres marginadas*”

Cristóbal Pérez de Herrera nació en Salamanca en 1558, de una familia de abolengo montañés. Se dedicó al estudio de la Medicina y se le nombró protomédico de las galeras de España, en las que se distinguió por su valor y, finalmente, médico de la Casa y Corte de Felipe II. Atendió con gran acierto a enfermos pobres durante varias epidemias que ocurrieron en esa época y murió a una edad muy avanzada. Escribió varios tratados de medicina, pero dedicó sus mejores esfuerzos, con un celo casi apostólico, a proteger y ayudar a enfermos necesitados y pobres, a corregir a mendigos y vagabundos, y a cuidar de la infancia abandonada, los huérfanos, los delincuentes y las mujeres marginadas. Fundó un albergue en el mismo solar que ocupó posteriormente el Hospital General de Madrid y actual sede del Museo Reina Sofía, y para su construcción acudió a la limosna, recorriendo la ciudad de puerta en puerta hasta que reunió los cincuenta mil ducados que precisaba.

*Muchísimas gracias,*

**Carmen Cuéllar del Hoyo**

*Presidenta Sociedad Española de Parasitología*

# PARA HISTO RIA



Francisco Rojo-Vázquez · Jaime Rojo-Vázquez



Francisco Rojo-Vázquez, DVM, PhD, DipEVPC, EBVS® Veterinary Specialist in Parasitology<sup>1</sup>  
Jaime Rojo-Vázquez, DVM, PhD<sup>2</sup>

# Algunos hitos en la historia de la Parasitología con especial referencia a la biología de *Fasciola hepatica* y a la fasciolosis en los animales

## 1 INTRODUCCIÓN

---

El tercer volumen de las Geórgicas (29 a.C.) de Publio Virgilio Marón, está dedicado, entre otras especies de animales domésticos, a las vacas, caballos, ovejas y cabras, a sus enfermedades y contiene descripciones gráficas de las causas y síntomas de esos trastornos.

En cuanto a los agentes patógenos de los animales y los humanos, en el libro titulado *Black Book of Chirk*, publicado hacia 1200 d.C. existe una descripción de *Fasciola hepatica* – el primer trematodo parásito conocido según los datos disponibles aunque hay referencias en el Código Gwentian de Gales (siglo X) y algunos años antes, en costas del Mar del Norte, en Ribe (península de Jutlandia) también se describen huevos de *Fasciola* – probablemente de origen ovino – y otros helmintos (Nansen & Joergensen, 1977). Del mismo asentamiento arqueológico, proceden también las primeras referencias a huevos de *Fasciola hepatica* de origen diverso, principalmente bovino y humano.

Por otra parte, en algunos asentamientos de la Edad de Hierro de las zonas costeras y pantanosas del norte de Alemania, se han encontrado huevos de *Fasciola* y conchas de *Lymnea truncatula* en hábitats con condiciones adecuadas para el ciclo vital del parásito.

A lo largo de la historia, muchos de los científicos que han ido construyendo el “edificio” de la medicina comparada, han sido “naturalistas” que no tenían relación alguna con la medicina humana ni con la medicina veterinaria, pero las aportaciones de sus estudios facilitaron el esclarecimiento de muchos aspectos biológicos básicos y contribuyeron a conocer mejor algunas enfermedades, su diagnóstico, tratamiento y control.

Una de las enfermedades que mejor representa ese modelo es la fasciolosis. En efecto, las investigaciones que contribuyeron a aclarar el ciclo biológico de *Fasciola hepatica*, fueron realizadas por “naturalistas”, por biólogos que desconocían la conexión entre su trabajo y una enfermedad – la fasciolosis – conocida y descrita en numerosos tratados con nombres diversos: distomatosis, caquexia acuosa, comalía, zapilla, papillo, papo, papuza, hepatitis parasitaria, entequez, entre otros.

Por su parte, el parásito (*Fasciola hepatica*), que recibió nombres vulgares como galápagos, duelas, coscojos, palomillas, mariposas, palometas, sapillos, se creía no era la causa de la enfermedad sino su consecuencia.

## 2 HITOS EN EL CONOCIMIENTO DE LA BIOLOGÍA DE FASCIOLA HEPATICA

A pesar de todo, no es fácil saber quiénes “vieron” *Fasciola hepatica* por primera vez, pero es muy posible que muchas personas de diversos lugares observaran fasciolas en distintas ocasiones. Hasta donde sabemos, la primera referencia a “fasciola” la hizo en el siglo XIV el ganadero francés Jean de Brye, que fue comisionado por el rey Carlos V de Francia para escribir un tratado sobre ovejas titulado *Tratado del Manejo de las Ovejas y de la Producción de Lana* que se publicó en 1379. En la primera edición y en otras posteriores (1542 y 1549), se habla de la “podredumbre del hígado” y de la “duela del hígado” y el autor dice textualmente que “el hígado se pudre tras el consumo de una ranunculácea y cría gusanos grandes y planos”.

La confusión que existía en la época hizo que Jean de Brye creyera que la ingestión de hojas de una planta que llama “dauve” – probablemente del género *Ranunculus* – producía la destrucción y putrefacción del hígado del animal y “generaba una especie de gusano”; y añadía que la “dauve” se adhiere y vive en el hígado de las ovejas y otros animales y que esta mala hierba no vuelve a la glotis como otras hierbas, sino que... corrompe, pudre... el hígado.



Fotografía 1. Portada del libro *Tratado del Manejo de las Ovejas y de la Producción de Lana* de Jean de Brye (1379)

En cuanto a las “medidas de control” de la enfermedad, recomendaba prácticas con un cierto sentido, diciendo textualmente que “el buen pastor debe tener mucho cuidado durante el mes de marzo y evitar que los animales pasten en zonas pantanosas que son bajas y húmedas, pues en ellas crece una planta muy peligrosa con una hoja pequeña, redondeada y verde que se llama la dauve, que les gusta mucho a las ovejas, pero que es muy dañina y nociva para ellas”

No obstante, ni describe el parásito – cuya naturaleza desconoce – ni sabe si era la causa o la consecuencia de la enfermedad.

Desde el punto de vista epizootiológico (en su caso, epidemiológico), a pesar de que periódicamente se producían brotes graves de fasciolosis, en el siglo XV hubo muy pocas referencias y contribuciones al parásito y a la enfermedad, cuya presentación se adscribía a causas diversas muy alejadas de la realidad. Por ejemplo, en una epizootia que afectó a los Países Bajos en 1562 – “una indescriptible pestilencia que afectó a los rebaños” – la enfermedad se consideraba una “manifestación de la justicia divina” parecida a los terremotos, las inundaciones o las pestes.

Entre las publicaciones del siglo XVI, es obligado mencionar el primer tratado sobre “vermes” parásitos, escrito por Hieronymus Gabucinus titulado *De Lumbricis Aluum Occupantibus* que se publicó en Venecia en 1547 en el que habla de vermes muy parecidos a “pepitas de calabaza”, que observaba frecuentemente en el hígado de las ovejas y las cabras. También Conrad Gesner en su obra *Historia Animalium* (año 1551) menciona la “duva” ó duela del hígado.

“ La confusión que existía en la época hizo que Jean de Brye creyera que la ingestión de hojas de una planta que llama “dauve” [...] “generaba una especie de gusano” ”

Después de las observaciones geniales de Anton van Leeuwenhoek con su microscopio simple (1632-1723), comenzaron a publicarse diversos estudios en los que se describen “estructuras” (fases) del ciclo de *Fasciola*, pero no se sabía que eran fases del ciclo vital de la duela del hígado.

Finalizando el siglo XVII, el médico y profesor de Anatomía en La Haya Govard Bidloo, publicó en 1698 una memoria que dedicó a Leeuwenhoek en la que hizo especial referencia a *Fasciola hepatica*, que “era frecuente en la vesícula biliar de las ovejas, ciervos y vacas y que vermes similares aparecen en el hígado de los humanos”.

Bidloo observó huevos en el interior de las fasciolas y creyó que las ovejas se infectaban al ingerir fasciolas (o sus huevos) “junto con el líquido en el que viven”. También pensaba que las fasciolas no iban directamente desde el intestino a la vesícula biliar, sino que migraban a través de la sangre.

<sup>3</sup> Tanto la epidemiología como la epizootiología estudian la propagación y el control de las enfermedades. La primera se centra en las poblaciones humanas; y la epizootiología en poblaciones animales (domésticos, de vida libre) aunque las dos utilizan métodos similares.

<sup>4</sup> GABUCCINI, Hieronymus. ALTOMARI, Donato Antonio. *De Lumbricis. De Alteratione*.

Una de las hipótesis de Leeuwenhoek era que esas "criaturas" viven en el agua y las ovejas se infectan cuando beben agua "contaminada". Para comprobarlo, tomó muestras de agua de praderas cercanas a la ciudad de Delf buscando los "animalitos" con la ayuda de su "microscopio" pensando que descubriría un mundo microscópico desconocido ni siquiera soñado por nadie, pero... ¡no los encontró! No obstante, envió sus observaciones a la Royal Society en dos cartas publicadas en Philosophical Transactions, en 1700 y 1704.



Fotografía 2. Placa en el lugar en donde vivió Leeuwenhoek, en Delf (Países Bajos)

Mantuvo su creencia de que los animales se infectaban al beber agua y, en contra de la opinión de Bidloo, creía que cuando "llegan al comienzo de los intestinos donde se vacía la vesícula biliar, los 'animales' (las fasciolas) atraídos por el sabor de la vesícula, nadan contra corriente hasta alcanzar los conductos biliares".



Fotografía 3. Fasciola hepatica ejemplar adulto dibujado por Francisco Redi (1688)<sup>5</sup>

Unos años antes, Francisco Redi (1626-1697), médico de los Medici y persona de reconocido prestigio en el mundo de las ciencias y las letras, había prestado atención al estudio de los animales parásitos (*sensu lato*) y preocupado por la popular (entonces) teoría de la generación espontánea, obtuvo las primeras pruebas contrarias a ella demostrando que las larvas de moscas californinas presentes en la carne procedían de huevos puestos por los adultos. Precisamente, Redi hizo en 1668 el primer dibujo de una fasciola a partir de un ejemplar recuperado del hígado de un cordero castrado (*sic*).

Diversos autores han descrito la presencia de fasciolas adultas en muchas especies animales, incluidos los humanos y los cerdos. En el siglo XVII, se publicaron numerosos trabajos entre los que destacan los de Pierre Borel (1620-1671) que denominaba "insectos" a las fasciolas, y los de Marcus Malpighi que decía que los vermes "cucurbitinos" eran muy frecuentes en el hígado de los humanos y de los animales, con estas palabras: "En el hígado frecuentemente ocurren vermus cucurbitini en el hombre y en los brutos"

Hasta el siglo XVIII no se hicieron observaciones detalladas de la presencia del parásito y su morfología. En los humanos, Pallas en 1760 fue el primero en describir con precisión la presencia de "vermes en los conductos hepáticos de una mujer durante la realización de una autopsia en Berlín"

Un siglo después, Bucholz<sup>6</sup> en Weimar, encontró numerosos “distomas” en la vesícula biliar de un convicto que había muerto de tifus, aunque el estudio detenido de los ejemplares le hizo pensar que se trataba de *Distoma lanceolata* (= *Dicrocoelium dendriticum*), cuya presencia es muy poco frecuente en los humanos y la mayoría de las veces que se han observado ejemplares en las personas, se trata de “transeúntes intestinales”, los *darm passanten* de los alemanes.

Por su parte, Philippe Chabert tras la administración de su “aceite empireumático” a una niña de 12 años, afirmó haber conseguido que expulsara un gran número de distomas. En el último tercio del siglo XVIII (en 1782), llamó la atención sobre la acción patógena de los parásitos en el organismo animal y sobre la forma de controlarlos.

Como es sabido, la nomenclatura binomial de Carlos Linneo contribuyó a la reorganización de animales y vegetales. A pesar de que consideraba que los helmintos eran “repugnantes y asquerosos”, estableció el género *Fasciola* dentro de la Clase Vermes y denominó “babosa” sic al parásito, señalando que se “adquiría” por ingestión directa de su hábitat natural: bajo las piedras en colecciones de agua dulce. Esa confusión continuó casi medio siglo hasta que, en 1786, Retzius incluyó a *Fasciola* en el género *Distoma*, término que alude a las dos “bocas” que tienen los adultos.

En el año 1808, Karl A. Rudolphi, el “padre de la Helminología”, separó en 1808 las sanguíjuelas y las fasciolas. Estableció un grupo para los vermes planos “perforados” que denominó Trematodos, es decir, vermes con “cuerpo agujereado”, provistos de agujeros o poros, y a mediados del siglo XIX, Diesing (1849-1851) denominó al parásito *Distomum hepaticum* y distomatosis a la enfermedad que causa.



Fotografía 4. Imagen de K.A. Rudolphi, el “padre de la Helminología”



Fotografía 5. Peter Christian Abildgaard (Facultad de Veterinaria de Copenhague, fotografía original)

Por supuesto, el ciclo biológico del parásito seguía siendo un misterio; hasta 1790, nadie sospechaba que la mayoría de los helmintos parásitos necesitaban “cambiar de residencia” y que un hospedador albergaba a los adultos y otro muy diferente, a las formas juveniles. Uno de los que más contribuyó a conocer la “alternancia de generaciones” fue el veterinario danés Peter Christian Abildgaard (1740-1801), fundador de la Escuela de Veterinaria de Copenhague, que se interesó por la identidad de un helminto parásito de un pequeño pez, que se parecía a los cestodos que había visto en algunas aves piscívoras.

<sup>5</sup> REDI, F. 1688. Esperienze intorno alla Generazione degl’Insetti. (Quinta impressione) Firenze, 177 pp.

<sup>6</sup> Wilhelm Heinrich Sebastian Bucholz (1734-1798) fue médico y botánico, que se dedicó a la química orgánica y se ocupó de los pobres y de la higiene de algunas instituciones (prisiones y hospitales)

Creó que era una fase juvenil de los parásitos de las aves y trató de confirmar experimentalmente su teoría dando de comer esos pececillos a patos domésticos y comprobando la presencia de los vermes en las aves concluyendo que la "criatura" tiene que pasar del cuerpo de un pez al de un ave antes de "madurar".

Bastantes años después de los experimentos de Abildgaard (Fotografía nº 6), en 1842 Johannes Japetus Smith Steenstrup (1813-1897), zoólogo (Fotografía nº 7) emitió la teoría de la alternancia de generaciones, colocando en su sitio cada una de las piezas del "rompecabezas" de este complicado ciclo biológico de un parásito de gran importancia veterinaria y médica.



Fotografía 6. J.S. Steenstrup

### 3 DE LA SISTEMÁTICA A LA EXPERIMENTACIÓN

Durante todo el siglo XIX, hubo muchos avances en el ciclo biológico. Nada más comenzar el siglo, en 1803, Zeder describió miracidios eclosionando de los huevos de fasciola; en 1807, el zoólogo alemán Christian Ludwig Nitzsch (1782 – 1837) observó una cercaria enquistándose y se refirió a ella como "una forma extraña de morir". En 1817, el Prof. Nitzsch de La Haya, indicó que las cercarias eran mitad distomas mitad nematodos que hasta finales del XVIII se creía que eran infusorios.

A pesar de conocerse las diferentes fases del ciclo biológico de *Fasciola hepatica*, en los siglos XVIII y XIX, existió una clara separación de grupos: por una parte, los adultos, los huevos y los miracidios; y, por otra, las cercarias (embriones de trematodos) y las metacercarias.

Los investigadores dedicados al estudio de la biología de *Fasciola hepatica* trataban de conocer la interconexión de las fases conocidas, la(s) forma(s) de infección de los animales, y otros aspectos.

En este sentido, el médico y naturalista alemán Ludwig Heinrich Bojanus (1776-1827) que fue profesor en la Escuela de Veterinaria de Vilnius, comprobó en 1818 el desarrollo de las cercarias y describió las redias, así denominadas en honor a Redi. Existía una gran confusión por las diferencias morfológicas entre las fases ya conocidas, pero se dieron algunos pasos como la confirmación que hizo en 1831 Karl Eduard Mehlis – médico en ejercicio – que fue el primero que dijo que los miracidios son embriones que se forman en el huevo, aunque mostraba su asombro por las diferencias con los adultos.

En cuanto a la forma de infección, Friedrich Creplin – hacia el año 1830 – pensaba que las fasciolas que estaban en los conductos biliares se habían desarrollado a partir de los huevos. Problemas parecidos fueron los que tuvo el Prof. Simonds del Royal Veterinary College de Londres, que en 1880 intentó producir la infección en ovejas introduciendo huevos de fasciola en el aparato digestivo sin llegar a recuperar ni una sola fasciola adulta ni observar lesiones hepáticas.

Otro paso fallido en el conocimiento de las vías de infección fue el de Adolph von La Valette-St. George (1831-1910), que en 1855 administró cercarias a animales sin éxito alguno, aunque cuando les administró metacercarias observó que se desarrollaban jóvenes fasciolas con órganos sexuales. Experiencias similares llevó a cabo Karl von Siebold (1804-1885) en Munich, que sospechó la conexión entre miracidios y redias.



Fotografía 7. Dibujos "dístomas", originales de Leuckart

De forma muy desconectada, se fueron produciendo avances en el conocimiento del ciclo de *Fasciola hepatica*. En 1875 el helmintólogo alemán D. F. Weinland, diseccionando moluscos encontró en el hepatopáncreas de caracoles estructuras como "sacos" con cercarias que, después de abandonar al hospedador intermedio tenían propensión a dejar el medio acuático y "trepar" por objetos diversos, enquistándose en las hierbas para poder llegar a los animales en los que se transformarían en fasciolas jóvenes.

Ya en el siglo XX, se confirmó la emigración intrahepática de *F. hepatica* (1914 Sinitsin). Seguramente, de todos esos hechos, lo más sobresaliente desde el punto de vista epizootiológico y del control de la enfermedad fueron los trabajos realizados por A.P. Thomas en Inglaterra y R. Leuckart, en Alemania, de forma independiente.



Fotografía 8. Rudolf Leuckart (1822-1898)

## 4 LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO

Muchos textos de enfermedades de los animales han hecho referencia a la fasciolosis en ovejas, corderos y otros animales, si bien hay que recordar que la fasciolosis se confundía con otros procesos parecidos clínicamente.

En el siglo XIX, abundan las descripciones de patologías hepáticas compatibles con la infección por *Fasciola hepatica* principalmente en tratados españoles, franceses, ingleses y alemanes. Se dice que es un proceso crónico, tan grave como la hepatitis necrótica, sin síntomas muy llamativos inicialmente pero fácilmente reconocible en fases más avanzadas de la enfermedad, con signos de anemia, debilidad, adelgazamiento, caída de la lana, dolor en la región hepática y disminución del apetito.

Sin embargo, muchas descripciones clínicas son poco precisas. Se habla de atrofia de la grasa, palidez, flacidez, alteraciones en el hígado, que es muy friable y en cuya superficie aparecen puntitos acuosos como vesículas, excesiva cantidad de bilis en la vesícula y numerosos vermes en ella y en los conductos biliares.

Hay capítulos dedicados a la descripción de las formas de contagio de la enfermedad, aludiendo al rocío ("viciado"), hierbas y agua que, como se sabe, están relacionadas con la parasitosis, pero también a efluvios "venenosos que emiten en determinadas circunstancias los suelos pantanosos"

Pero sigue el desconocimiento sobre si los vermes son la causa o la consecuencia de la podredumbre del hígado hasta el punto de que en algunos textos puede leerse que los "distomas son la consecuencia de la enfermedad hepática... y que contribuyen a agravarla". Igualmente, continúan las incógnitas en cuanto al contagio, aunque se dice que la enfermedad aparece más frecuentemente en años húmedos y cuando hay escasez de alimentos.

“ Sin embargo, muchas descripciones clínicas son poco precisas ”

Efectivamente, los brotes se producen principalmente después de lluvias prolongadas y veranos húmedos ocasionando pérdidas importantes que afectan al 75-100% de los rebaños. En la bibliografía se pueden encontrar datos de brotes de extrema gravedad, destacando algunas epizootias en el siglo XIX, como en Gran Bretaña en 1830 y 1879-1880 que causaron la muerte a entre 1,5 y 3 millones de ovejas; en Irlanda en 1862, que afectó al 62% de la población ovina. En el siglo XX, fueron especialmente significativas en diferentes países en los años 1924, 1946, 1954 y 1958, hasta 1970. Datos en Alsacia (1873), Polonia (1891), Yugoslavia (1923-1927), Alemania (1927-1928) confirman la importancia de brotes de fasciolosis, tanto por la mortalidad como la morbilidad.

Es de suponer que, en otros países europeos, la situación puede ser parecida, aunque la mayoría de los datos se refieren a países donde los datos meteorológicos eran abundantes, como Gran Bretaña que acumula información climática desde 1727.

Uno de los más graves brotes que padeció Gran Bretaña, en 1878-1880, hizo que la Royal Agricultural Society encargara a Sir Algernon Phillips Withiel Thomas (1857-1937) una investigación para aclarar aspectos biológicos del ciclo de *Fasciola hepatica*.



Fotografía 9. Sir Algernon P. W. Thomas

<sup>7</sup> lo que es una clara confusión con cisticercos

<sup>8</sup> (Edward Harrison, 1804), miasmas del suelo: partículas que se adhieren a la hierba después de las lluvias; gases o miasmas que se adhieren a la vegetación bajo la influencia combinada de humedad y aire (Youatt 1837: Sheep; their Breeds, Management and Diseases); y otras.

Antes del siglo XIX, la escasez de conocimientos sobre la fasciolosis impedía evaluar la presencia de parásitos en el hígado de los animales y su eliminación tras el tratamiento, pero a pesar de ello había un dicho que decía que "cuando se sospecha que una oveja está preocupada por trematodos, dé una onza y media de sal común en tres cuartos de medio litro de agua a una oveja que no haya podido comer durante la noche anterior cada dosis, durante tres o cuatro mañanas" y para alimentar a los animales lo mejor posible (heno, maíz, salvado, torta de aceite, etcétera) porque lo mejor es engordar lo más rápido posible las ovejas que se mantienen en tierras infectadas.

El tratamiento de las infecciones parasitarias se ha hecho desde que se conocen estas enfermedades. Hace siglos, como bien dijo Turner, "los remedios se estimaban según fueran raros, complejos o desagradables". Durante la mayor parte de la historia registrada, la medicina era principalmente herbal (productos vegetales).

A lo largo del siglo XIX, se abrió el camino para incorporar los cambios científicos a partir de las aportaciones de Pasteur y desarrollar técnicas de laboratorio para diagnosticar las enfermedades infecciosas y su tratamiento.

Varias sustancias vegetales, principalmente del helecho macho, el ajeno, el quenopodio y la santonina, establecidos como anti-helmínticos en el siglo XIX, permanecieron en uso hasta los tiempos recientes. Otros productos (naftalina, aceite empi-reumático, bencina, esencia de trementina) también se han utilizado en el tratamiento de la fasciolosis, pero su toxicidad y baja eficacia contra los trematodos adultos llevan a no utilizar esas sustancias en el tratamiento.

“ El tratamiento de las infecciones parasitarias se ha hecho desde que se conocen estas enfermedades ”

Incluso la mayoría de los libros de texto de la época dicen que el extracto del rizoma de helecho macho (*Dryopteris filix-mas*) puede ser eficaz e informan de los resultados de estudios extranjeros a pesar de que Perroncito mencionó el uso de varios "antihelmínticos" (helecho macho, timol, fenol) y se refiere a un artículo anterior suyo sobre la utilización en humanos de helecho macho contra los ancilostomas en la construcción del túnel de San Gotardo en 1879-1880 que tuvo un buen resultado y señaló que el producto era activo en la fasciolosis. Como resultado, el helecho macho fue un clásico de la terapia de infección por helmintos y se ha utilizado como oleoresina de *Aspidium*, un extracto etéreo del rizoma. Su principio activo (ácido filicílico) se aisló a finales del siglo XIX. Railliet, Moussu y Henry llevaron a cabo un estudio para probar la eficacia del extracto de helecho macho contra los trematodos, obteniendo buenos resultados y concluyendo que el fármaco "puede matar un gran número de trematodos en los conductos biliares".

No obstante, llama la atención la escasez de estudios "científicos" sobre el tratamiento de la fasciolosis. Algunas publicaciones dicen que el tratamiento es el mismo que el de la hepatitis necrótica, pero que la curación es complicada porque es difícil eliminar a los vermes del organismo, aunque en las fases iniciales ocurre la curación!

Se citan diversos remedios, válidos también para la hepatitis necrótica, de eficacia variable. En los casos en que el proceso esté avanzado, la mejor solución es enviar el animal al carnicero antes de que se devalúe más la canal y se aconseja que los animales no se utilicen para la reproducción por el riesgo de que aborten, en determinadas circunstancias.

Los primeros estudios en favor del uso del extracto de helecho macho para el tratamiento de la fasciolosis ovina fueron de Christidis, que obtuvo buenos resultados justo al inicio del tratamiento y mejoría clínica diez días después del mismo. En la necropsia, se recuperaron algunos parásitos casi todos muertos, incluso tres días después del tratamiento.

Los resultados de Christidis y otros autores animaron a algunos veterinarios españoles a realizar ensayos de campo. Entre ellos, José Madre, veterinario de Binaced (Huesca) que trató de confirmar los de Christidis en un rebaño de ovejas de una zona endémica clínicamente afectada por fasciolosis. Después de la administración de extracto de helecho macho (3 g) y aceite (9 g), los animales comenzaron a recuperar su condición corporal y en la necropsia se observaron varios trematodos en el hígado y los conductos biliares "amontonados..... o localizados en distintas zonas, pero no encontró ninguno en la vesícula biliar".

Maximiliano González Ruiz, veterinario de Matanza de los Oteros (León), hizo varios estudios "con el fin de obtener resultados que pudieran estimular a otros colegas de su zona de trabajo..." tratando con extracto de helecho macho más de 500 ovejas con fasciolosis".

En el primero, administró helecho macho a la dosis de 5 g/día/4 días. Inicialmente, desapareció el edema submandibular y sólo en una oveja encontró "14 pequeños trematodos casi inactivos". En otro ensayo, con filicina al 15%, murieron varios animales y los que sobrevivieron mejoraron clínicamente. Al comienzo del tercer estudio, alrededor del 15% de los animales murieron. Detuvo el estudio al no observar mejoría, a pesar de que encontró trematodos en la necropsia de algunos animales. Su conclusión fue que la "caquexia acuosa" producida por trematodos se puede curar en cualquier fase de la enfermedad, con 3-4 dosis de un extracto de helecho macho que contiene un 15% de filicina y que las muertes estaban relacionadas con la fase de la enfermedad".

Además, Montgomerie informó de los resultados de algunas investigaciones sobre la toxicidad y eficacia de una marca comercial de extracto líquido de helecho macho.

En España, una de los más destacados profesionales fue Dalmacio García Izcara (1859-1927), destacado veterinario y catedrático de la Escuela de Madrid, que estudió desde distintos puntos de vista algunas enfermedades de los animales y, en su condición de consejero técnico de la Real Asociación de Ganaderos de España, estuvo familiarizado con diversas enfermedades infectocontagiosas.



Fotografía 10. Escultura de Dalmacio García Izcara (Facultad de Veterinaria de la UCM). Original

En el tratamiento de la "distomatosis" ovina abrió el camino para desarrollar la investigación clínica por los veterinarios que, basándose en sus resultados y en los de otros autores de diferentes países, realizaron ensayos de campo en sus lugares de trabajo, obteniendo resultados que se publicaron en revistas clínicas veterinarias españolas.

Hay que recordar la confusión de la fasciolosis y la "enfermedad roja" o "aguas rojas" que en opinión de Fröhner y Moussu, y de García Izcara ambas enfermedades son iguales, aunque no todos los autores estuvieron de acuerdo.

El helecho macho utilizado en el tratamiento de la fasciolosis, fue reemplazado por el tetracloruro de carbono administrado por vía oral en cápsulas de gelatina o inyectado obteniendo los mejores resultados. Dalmacio García Izcara hizo estudios de campo sobre la fasciolosis ovina con extracto de helecho macho para confirmar los obtenidos previamente por otros veterinarios europeos con resultados prometedores que aseguran el uso de helecho macho por parte de los ganaderos. Todos esos estudios animaron a los veterinarios en España con resultados positivos; es importante recordar que esos estudios se llevaron a cabo algunos años antes del periodo denominado de la "Parasitología Aplicada"; y que teniendo en cuenta que García Izcara se dedicó a las dos vertientes principales de la actividad universitaria: la docencia y la investigación clínica, debe ser reconocido como un pionero de la "Medicina animal de Laboratorio" entre los veterinarios españoles. Se familiarizó con "... la revolución científica de Louis Pasteur en las dos medicinas: humana y animal" y sin abandonar la docencia se dedicó a la investigación clínica de las enfermedades infecciosas *sensu lato*, desde principios del siglo XX, siempre en estrecho contacto con los problemas reales que afectaban a los animales, tratando de abordar "la fatídica ruptura entre la enseñanza y la práctica veterinaria".

“

*Todos esos estudios animaron a los veterinarios en España con resultados positivos; es importante recordar que esos estudios se llevaron a cabo algunos años antes del periodo denominado de la "Parasitología Aplicada"*

”

1. Canfield, HJ (1848?). *The Breeds, Management, Structure and Diseases of the Sheep*. Salem, Ohio. Printed by Aaron Hinchman
2. Casas, N (1842). *Tratado de las enfermedades de los ganados, perro, aves y abejas*. Librería de Vda e hijos de Calleja, Madrid
3. Daubenton, C (1798). *Instrucción para pastores y ganaderos*. Madrid, Imp. Real, año 1798
4. Dittmar, K & Teegen, WR (2003). The presence of *Fasciola hepatica* (Liver-fluke) in humans and cattle from a 4,500-Year-old archaeological site in the Saale-Unstrut Valley, Germany. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* vol. 98 suppl. 1 2003
5. Fitzherbert, M (1882). *The Book of Husbandry*. London: Pub. for the English Dialect Soc. by Trubner & Co., Ludgate Hill. 1882
6. Hall, MC *Medicación Antihelmíntica Específica*. USDA, Washington, D. C.
7. Halsted, BD (1883). The Liver-Fluke of Sheep. *The Popular Sci. Monthly* Vol 23 pp 741-748
8. Leuckart R (1882) Zur Entwicklungsgeschichte des Leberegels (*Distomum hepaticum*). *Archiv für Naturgeschichte* 1: 80-119
9. Leuckart R (1882) Zur Entwicklungsgeschichte des Leberegels. *Zweite Mittheilung. Zoologischer* 5: 524-528
10. Montgomerie, R.F. (1925). Male fern – its toxicology and its use in Liver Rot. *J Comp Pathol & Therapeutics*, 38: 1-27.
11. Montgomerie, R.F. (1926a). the treatment of Liver Rot with preparations of male fern – a historical survey. *J Comp Pathol & Therapeutics*, 39: 38-42.
12. Montgomerie, R.F. (1926b). Carbon Tetrachloride in Liver Rot of sheep. *J Comp Pathol & Therapeutics*, 39: 113-131.
13. Montgomerie, R.F. (1929). Male fern in Liver Rot of Sheep. A comparison of the toxicity and efficiency of various brands. *J Comp Pathol & Therapeutics*, vol. 39, pp: 293-301.
14. Nicholls, F (1755) Letter XXXIX. An Account of Worms in Animal Bodies. In a Letter to Tho Birch, D. D. Secr. R. S. from Frank Nicholls M D Med. Reg. & R R S Read Nov 6 pp 246-248
15. Reinhard, EG (1957) Landmarks of Parasitology I. The Discovery of the Life Cycle of the Liver Fluke. *Exp Parasitol*, 6, 208-232
16. Robin, B (1994). Les parasites des animaux en Europe et leurs traitements décrits dans la seconde moitié du XVIIIe siècle. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, ( 2), 559-580
17. Rojo-Vázquez, J & Rojo-Vázquez, FA (2024) Treatment of the Liver Fluke Disease of Sheep from Renaissance to Mid-20th century – The Contribution of Dalmacio García-Izcarra and other Spanish Veterinarians. *Proc. XLVI Int Cong of the WAHVM & XXIX National Cong of History of Vet Med, León (Spain)* pp 215-221
18. Seddon, HR (1927) The Treatment of Liver Fluke in Sheep. *The Australian Vet J*, June 1927
19. Sianto, L, Chame, M, Silva, C.S.P., Gonçalves, M.L.C., Reinhard, K., Fugassa, M & Araújo, A. (2009). Animal Helminths in Human Archaeological Remains: A Review of Zoonoses in the Past. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 51(3):119-130
20. Szidat, I & Rossitten, KN (1944). Über die Erhaltungsfähigkeit von Helmintheneiern in vor und Frühgeschichtlichen Moorleichen. (Eingegangen am 28. Juni 1944)
21. Taylor, EL (1937). An Example of the Value of Morphology in Medico-biological Investigation. *Proc R Soc Med* ,30 (3): 238–244
22. Thomas, A.P. (1883). The Life History of the Liver-Fluke (*Fasciola hepatica*). *J Cell Sci* (1883) s2-23 (89): 99–133
23. Turner, E.S. (1958). *Call the Doctor: A Social History of Medical Men*. Mihael Joseph, London (In: Campbell, W.C. & Rew, R.S. (1986). *Chemotherapy of Parasitic Diseases*. Premium Press, New York & London. ISBN 0-306-42029-5. 655 pp





# REVISIONES

## A M P L I A S

**Tara Pérez Hernández**

Nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes jóvenes:  
estrategias de control sostenible para garantizar  
la seguridad alimentaria

**Jesús Mansilla**

**Julio Martínez**

**Katherine Mesa**

**Marina Orduña**

*Miasis*

**Eva Ramos Calvo**

**Juan Luis Sebastianes Alcaide**

**Alaa Eddin Tarhouchi El Morabit**

**Diego Torrego Arancón**

*Sarcoptes scabiei*

**Laura Cervera López**

Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico  
de enfermedades parasitarias

Tara Pérez Hernández

# NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN PEQUEÑOS RUMIANTES JÓVENES: ESTRATEGIAS DE CONTROL SOSTENIBLE PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD ALIMENTARIA

## 1. REVISIÓN

### 1.1. NUEVOS RETOS ALIMENTARIOS

- 1.1.1 El mundo en el siglo XXII: Dinámica poblacional y seguridad alimentaria
- 1.1.2 El cambio climático y el sector agropecuario: una relación circular
- 1.1.3 Producción ganadera sostenible

### 1.2. NEMATODOS GASTROINTESTINALES Y LA RELACIÓN PARÁSITO-HOSPEDADOR

- 1.2.1 Etiología y ciclo biológico
- 1.2.2 Patogénesis y sintomatología
- 1.2.3 Epidemiología y su relación con el cambio climático
- 1.2.4 Respuesta inmune

### 1.3. CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES

- 1.3.1 Control químico
- 1.3.2 Control integrado
  - 1.3.2.1. Tratamiento selectivo
  - 1.3.2.2. Manejo nutricional
  - 1.3.2.3. Manejo de pastos
  - 1.3.2.4. Control biológico
  - 1.3.2.5. Selección genética
  - 1.3.2.6. Vacunas

## 2. BIBLIOGRAFÍA

# 1 REVISIÓN

## 1.1. NUEVOS RETOS ALIMENTARIOS

### 1.1.1. El mundo en el siglo XXII: Dinámica poblacional y seguridad alimentaria

La Organización de las Naciones Unidas espera que prácticamente sobrepasemos los **once mil millones de personas** hacia finales del siglo XXI (United Nations, 2022b). Es decir, la humanidad deberá satisfacer la demanda de alimento para casi un 42% más de habitantes en el transcurso de menos de cien años (United Nations, 2022b). Esto supondrá un reto para el sector agropecuario, que necesitará revertir la reciente tendencia a la baja de la tasa de rendimiento productivo del cultivo de **cereal**, aumentando su producción en un 70%, además de incrementar la obtención de **carne** un 43% hacia mitad de siglo (FAO, 2009a). Asimismo, no se debe despreciar los novedosos requerimientos industriales de **fibra vegetal** y el **uso bio-energético** de los cultivos que también contribuirán a exacerbar la creciente demanda del producto agrícola (FAO, 2009a). Esta futura demanda agravará la **brecha en la seguridad alimentaria global** derivada por la pandemia del SARS-CoV-2 sumada a la incertidumbre de la guerra en Ucrania y la escalada de precios del combustible, lo que ya supone riesgos para mantener la producción agrícola y ganadera en la actualidad (FAO, 2022a, 2022b).

“*La demanda mundial de cereales y carne deberá aumentar significativamente para poder alimentar a una población creciente*”

“*Las economías en expansión crecerán más que los países desarrollados*”

La futura expansión poblacional global estará condicionada por el grado de industrialización de las regiones: mientras que los territorios más avanzados alcanzarán previsiblemente su población máxima antes del año 2040, las **economías emergentes probablemente sigan creciendo ininterrumpidamente hasta principios del siglo XXII** (FAO, 2014). De hecho, cuarenta y siete de los países menos desarrollados están entre los que más rápido crecen, estimándose que el aumento de habitantes hasta 2050 se concentrará en apenas ocho de ellos, la mitad pertenecientes al continente

africano (United Nations, 2022b). Estas asimetrías interregionales son ya manifiestas en otros aspectos como la disponibilidad de comida. En tanto el poder adquisitivo de los países desarrollados impulsa dietas cada vez más ricas en productos de origen animal y aumenta los índices de obesidad entre su población, **casi mil trescientos millones de personas a nivel global tienen hoy en día dificultades para acceder de forma constante a alimentos** que aseguren una nutrición adecuada, poniendo en riesgo su salud y bienestar (FAO, 2009a; Herrero & Thornton, 2013; Masson-Delmotte *et al.*, 2019).

Por otra parte, durante las últimas décadas se ha instaurado un patrón demográfico de **disminución de la fertilidad**. En 2021, la mitad de la población global vivía en un país o área donde el número de nacimientos por mujer es inferior a 2,1; aunque por el otro extremo, algunos países del África subsahariana alcanzaron 4,6 o en buena parte del continente Asiático se sitúa en torno al 2,4 y se prevé que estos valores disminuyan en todas las regiones en los próximos treinta años (United Nations, 2022b). Hacia 2050, se prevé que **la esperanza de vida suba en 5 años y se espera un incremento de la proporción de ancianos**, habitando en la tierra más del doble de personas por encima de 65 años que de niños menores de 5 (United Nations, 2022b). El menor número de nacimientos junto a la inclinación al envejecimiento poblacional supondrá **una disminución de la proporción entre personas en edad de trabajar** con respecto a los mayores de 65 años, lo que tendrá importantes repercusiones sobre el mercado laboral, el desempeño económico y los planes de protección social (United Nations, 2022b). En el contexto del desarrollo rural, estos aspectos podrán comprometer el relevo generacional e implicará que los agricultores y ganaderos contarán con escasa mano de obra para garantizar la disponibilidad de alimentos e intentar cumplir con el reto de *hambre cero* (United Nations, 2022a), forzando en su conjunto, una mayor profesionalización.

“Las zonas más empobrecidas del globo serán las que cuenten con más población en edad de trabajar”

“La falta de disponibilidad de suelo cultivable amenazará con destruir zonas “vírgenes” del planeta”

Previsiblemente, las naciones darán respuesta al déficit en proteínas de origen animal al que nos enfrentaremos en el futuro mediante la **intensificación de cultivos** y, en menor medida, a partir de la expansión del área de tierra arable en los países en vías de desarrollo (FAO, 2009a). Pese a ello, **el sector ganadero en estos países sí aumentará sensiblemente sus censos**, especialmente el número de rumiantes (Thornton, 2010). Sin embargo, no se debe olvidar que **la población mundial es cada vez más urbana**: se estima que en 2050 el 70% vivirá en ciudades (FAO, 2009a). Esto conllevará inevitablemente transformaciones sociales y de hábitos de consumo (FAO, 2009a) que **agravarán la disputa por el suelo**,

reduciendo aún más las posibilidades de expansión del terreno agrícola. Si bien esta opción “expansiva” todavía es viable, principalmente en algunas regiones de alto valor ecológico situadas en África subsahariana y Latinoamérica, establecer su explotación por parte del sector primario podría suponer un alto coste desde el punto de vista medioambiental dada la importancia de no perpetuar la degradación de unos recursos naturales ahora exigüos, a juzgar, entre otras cosas, por la aparente merma de nutrientes del suelo, la desertificación o la pérdida de biodiversidad (FAO, 2009a).

### 1.1.2. El cambio climático y el sector agropecuario: una relación circular

Desde hace doscientos años el clima de la Tierra ha venido experimentando **incrementos en la frecuencia de eventos meteorológicos adversos** como la aridez, los trastornos en la disponibilidad de agua o inundaciones (FAO, 2009b, 2013; Masson-Delmotte *et al.*, 2019; WMO, 2020). Ocasionalmente, estas observaciones de variación en las características o comportamiento climático pueden tener un **origen natural** (IPCC, 2022) y se deben a acontecimientos de alternancia entre épocas cálidas y de glaciación (los llamados *ciclos de Milankovitch*) que se suceden periódicamente cada decenas de miles a cientos de miles de años (Buis, 2020). En la actualidad,

las variaciones observables no son solamente atribuibles a fenómenos naturales sino que responden a **cambios drásticos en la composición atmosférica** resultado de la actividad humana, a raíz de la revolución industrial originada en Europa a mediados del S. XVIII (Buis, 2020; United Nations, 1992). El aumento exponencial en la quema de combustibles fósiles que se lleva produciendo desde hace dos siglos ha intensificado la liberación de los denominados **gases de efecto invernadero** (vapor de agua, dióxido de carbono, óxido nitroso, metano y clorofluorocarbonos) (Shaftel, 2018) que se han acumulado en nuestra atmósfera, dificultado la dinámica de liberación del calor reflejado por la superficie planetaria, dando lugar a **la elevación en más de 1 °C de la temperatura media** de la superficie terrestre (IPCC, 2022; WMO, 2020). Este exceso de energía térmica está relacionado con la mayor frecuencia de eventos climáticos inusuales tales como temperaturas altas, fuertes lluvias e inundaciones o períodos largos de sequía (WMO, 2020).

“  
*La actividad industrial ha traído consigo un incremento en la temperatura de la Tierra*  
”

“  
*El cambio climático afecta a la producción agropecuaria y compromete la sanidad animal y la seguridad alimentaria*  
”

Dichas circunstancias han **dificultado la extracción de materias primas** por parte de los productores, tal y como muestran la disminución del rendimiento de cultivos debido al estrés hídrico en cultivos en áreas de baja latitud o la expansión de enfermedades del ganado a zonas donde previamente no existían (FAO, 2009b, 2013; Masson-Delmotte *et al.*, 2019; WMO, 2020). En términos socioeconómicos, tan sólo **la ganadería representa el principal modo de vida para más de mil millones de personas en el mundo** (FAO, 2009b; Herrero & Thornton, 2013) y, si bien las consecuencias sobre el rendimiento agrícola

se manifiestan a nivel global, son las naciones próximas al cinturón ecuatorial las que se ven más perjudicadas (FAO, 2013; Parry *et al.*, 2007). Fundamentalmente, porque ahí se aglutinan los estados menos industrializados con economías en expansión donde gran parte de la población depende de actividades rurales para sustentarse (FAO, 2009a, 2014). Por otra parte, su limitada capacidad de respuesta sanitaria veterinaria ante la aparición de enfermedades emergentes acentúa su vulnerabilidad (FAO, 2009a), lo cual resulta preocupante considerando que, por ejemplo, África y Asia ostentan más

del 80% del censo caprino y ovino mundial (FAO, 2019). En suma, los datos apuntan que **las zonas que más se extenderán demográficamente son aquellas que menos recursos poseen para enfrentarse a esta situación** (FAO, 2014) lo que potencialmente agravaría el círculo de pobreza en estas regiones al añadir más trabas a su capacidad para garantizar la seguridad alimentaria (Parry *et al.*, 2007), generar recursos económicos y satisfacer las necesidades sociales de su población.

**P**or otro lado, **el mundo agrícola es asimismo un gran impulsor del cambio climático.** Entre 2007 y 2016, se atribuyó a la silvicultura y la agricultura la emisión del 13% del dióxido de carbono, 44% del metano y 81% del óxido nitroso a raíz de las actividades humanas (Masson-Delmotte *et al.*, 2019). Estos porcentajes también engloban una parte de las emisiones correspondientes a la producción de alimento para la ganadería, actividad que contribuye directamente al calentamiento global mediante la emisión de metano a través de la fermentación ruminal y entérica, e indirectamente debido uso de agroquímicos liberadores de óxido nitroso, así como la explotación del suelo y a otras etapas de la producción que conllevan el empleo de combustibles fósiles (FAO, 2009b, 2018; Shaftel, 2018). Adicionalmente, el sector ganadero ha sido responsable de la pérdida de biodiversidad debido al desplazamiento de especies silvestres consecuencia de la deforestación de zonas “salvajes” para generar campos destinados a la producción de plantas forrajeras o terrenos para pastoreo (Steinfeld *et al.*, 2006).

“

*La producción agropecuaria contribuye al calentamiento global por emisiones de gases de efecto invernadero, cerrando un círculo de retroalimentación*

”

---

Debido a que los gases de efecto invernadero perduran siglos en la atmósfera, algunos modelos señalan que incluso si las emisiones parasen bruscamente, la temperatura promedio de la superficie terrestre aumentaría otros 0,6°C durante décadas antes de empezar a percibir una desaceleración del calentamiento global y mucho más hasta notar un descenso en la incidencia de fenómenos meteorológicos extremos (Hansen *et al.*, 2007; NASA, 2007, 2020a). Por este motivo, en la actualidad se considera que **la manera de no agravar este problema a largo plazo pasa por reducir las emisiones de gases de efecto invernadero** de origen antrópico a la vez que se favorece la recaptación de carbono en sistemas terrestres como océanos o bosques, lo que permitirá ganar tiempo para atenuar las secuelas de los eventos climáticos más severos (NASA, 2020b) y adaptar nuestro modo de vida a las nuevas circunstancias. Por ello, considerando la relación circular que existe entre el cambio climático y el mundo agropecuario, **el gran desafío** de todos los integrantes del sector será promover el desarrollo rural para generar el sustento de las personas cuyo modo de vida está ligado al mismo, mientras se asegure la disponibilidad de alimento a un precio que todos puedan pagar sin comprometer aún más los recursos naturales (FAO, 2009b; Waller, 1997b), el equilibrio ecológico y el clima del planeta.

### 1.1.3. Producción ganadera sostenible

Afortunadamente, aún **existen oportunidades para que esta actividad limite su huella sobre el medio ambiente**, además de ayudar a mitigar los efectos del cambio climático, a la par que cumple con las exigencias del mercado y los objetivos de desarrollo sostenible (FAO, 2013). En 2010, la FAO definió la “**agricultura climáticamente inteligente**” (CSA: *Climate-Smart Agriculture*) como una estrategia que persigue guiar a los países para desarrollar soluciones técnicas, políticas y de inversión con respecto al uso de los recursos naturales, al igual que impulsarles a adoptar métodos y tecnologías apropiados para una producción sostenible a través de la combinación de factores sociales, económicos y medioambientales (FAO, 2013). Este enfoque requiere de asesoramiento y evaluaciones específicas in situ que identifiquen qué tecnologías y prácticas de producción agrícola resultan adecuadas en base a condiciones locales específicas (FAO, 2013). En el caso de la **agricultura**, la reducción de las emisiones por kilo

de alimento producido junto con el secuestro de carbono en el suelo de cultivo son claves para alcanzar estos objetivos, que estarán basados en el uso de plantas adaptadas al medio; la implantación de tecnologías que optimicen el empleo de agua o el suelo, a la par que reduzcan la mano de obra y las pérdidas por desperdicio (FAO, 2009a, 2013). Paralelamente, los programas de **selección ganadera y la conservación genética animal** podrían garantizar la cría de animales mejor adaptados a un entorno particular, y por lo tanto más resilientes a condiciones cambiantes (FAO, 2018). Conjuntamente, la ganadería estará enfocada a ajustar la intensidad del pastoreo e incrementar los rendimientos por animal, extendiendo su vida productiva a través de progresos en el manejo o la alimentación (FAO, 2018). A tal efecto, el control del desempeño productivo y el bienestar animal del ganado en las explotaciones a través de herramientas tecnológicas que permitan la monitorización continua y a tiempo real (siguiendo el concepto de *Precision Livestock Farming*) podría ayudar a detectar precozmente problemas de manejo o salud y mitigar a largo plazo el impacto sobre las emisiones generado por cada unidad de producto animal final (Berckmans, 2014; Tullo et al., 2019).

Las **parasitaciones nematodos gastrointestinales** en el ganado rumiante son un claro ejemplo de la repercusión que las enfermedades pueden tener sobre la huella ecológica ya que son una de las principales causas de enfermedad y pérdidas productivas entre los rumiantes domésticos, siendo los géneros incluidos dentro de la Superfamilia Trichostrongyloidea (orden Strongylida) los que tienen una mayor importancia clínica (Meana & Rojo-Vázquez, 1999) al ocasionar pérdida de peso, anemia, reducción del crecimiento y afectar a la aptitud reproductiva, la lactancia y producir la muerte en infecciones severas (Piedrafita et al., 2010). Estos parásitos incrementan hasta un 33% la emisión de metano en corderos al modificar la ingesta, el aprovechamiento de nutrientes y el tiempo de retención ruminal, aunque se ha sugerido que su impacto sobre la emisión de gases de efecto invernadero podría reducirse si se garantiza un control adecuado de las parasitaciones que optimice el uso de tratamientos farmacológicos, evite la aparición de signos clínicos y el retraso del alcance del peso comercial (Fox et al., 2018; Houdijk et al., 2017; Kenyon et al., 2013).

“ La producción agropecuaria sostenible y climáticamente inteligente según la FAO es un objetivo viable que implica combinar factores sociales, económicos y medioambientales ”

Aunque resulta difícil cuantificar las pérdidas que generan, una revisión y meta-análisis de 218 artículos que evaluaban el efecto de los nematodos gastrointestinales sobre uno o varias de las tres facetas de la producción ovina (carne, leche y lana), concluyó que, aproximadamente en el 60% de los ensayos, **el efecto negativo de estos parásitos sobre la producción es estadísticamente significativo** y éstas diferencias en términos de ganancia de peso, producción de lana y leche en relación con la producción de los animales no parasitados, son del 77, 90 y 78%, respectivamente (Mavrot, 2016). Con esta información, se estimó que la parasitación por nematodos gastrointestinales le cuesta anualmente **345 millones de euros** al sector ovino de carne (aproximadamente, 7 euros por cordero al sacrificio) lo que representa casi el 9% de su producción total al año (Mavrot, 2016).

De forma similar, los productores del sector en Reino Unido y Australia ven menoscabadas sus ganancias en 93 y 267 millones de euros al año, respectivamente, por dicha causa (Lane et al., 2015; Nieuwhof & Bishop, 2005). En ambos casos, tres cuartas partes del importe están ligadas a disminución del rendimiento en la cría de corderos (Lane et al., 2015; Nieuwhof & Bishop, 2005). Todos estos estudios atribuyen pérdidas millonarias al sector ovino derivadas del parasitismo por nematodos gastrointestinales. A ellas, habría que sumar aspectos como el anteriormente citado impacto medioambiental, el compromiso del bienestar animal -cada vez más cuestionado socialmente- y la mayor susceptibilidad a otras enfermedades. Lo que es irrefutable es que se trata de un **factor limitante de la producción ganadera que se debe intentar minimizar.**

“ Los nematodos gastrointestinales aumentan la producción de gases de efecto invernadero al interferir en los procesos digestivos ”

“ En Europa se estima que las pérdidas por nematodos gastrointestinales en corderos de carne son casi del 9% de su producción total ”

## 1.2. NEMATODOS GASTROINTESTINALES Y LA RELACIÓN PARÁSITO-HOSPEDADOR

### 1.2.1. Etiología y ciclo biológico

De entre las especies de nematodos gastrointestinales (NGI) incluidas en el Orden Strongylida, ***Haemonchus contortus***, ***Teladorsagia circumcincta*** y ***Trichostrongylus spp.*** son las más prevalentes y las que más afectan la rentabilidad en la cría de pequeño rumiante en todo el mundo (O'Connor *et al.*, 2006). Las dos primeras especies se encuentran en el estómago glandular, mientras que la mayoría de las incluidas en el género *Trichostrongylus* se alojan a lo largo del primer tercio del intestino delgado (Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Los vermes adultos de estos parásitos de cuerpo filiforme miden entre menos de 1 centímetro en las especies de *T. circumcincta* y *Trichostrongylus spp.*, hasta 3 centímetros en *H. contortus* (Borchert, 1975). Se caracterizan por tener un extremo anterior con una cápsula bucal poco desarrollada, en algunos casos dotada de un diente o lanceta en las especies hematófagas (Bowman *et al.*, 2004; Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Generalmente, el extremo posterior de los vermes macho presenta una bolsa copuladora muy aparente y en las hembras ocasionalmente destaca una "solapa" que protege la estructura vulvar (Meana & Rojo-Vázquez, 1999).

“ La L3 envainada es la forma de resistencia e infectante del parásito ”

Desarrollan un **ciclo biológico directo** en el que las hembras adultas liberan huevos “de estróngilo” (Bowman *et al.*, 2004) de forma ovoide, no embrionados, incoloros y cáscara fina que son excretados al medio junto con las heces (Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Si las condiciones externas son favorables, la larva de primer estadio (L1) sale del huevo y sufre dos mudas a L2 y L3 (Bowman *et al.*, 2004). Las dos primeras formas de vida libre se alimentan de bacterias presentes en el medio (Urquhart *et al.*, 1996); la larva infectante L3 mantiene la cutícula del estadio anterior, confiriéndole resistencia en el medio ambiente e impidiendo

su alimentación, por lo que subsiste gracias a las reservas lipídicas que alberga en su intestino (Meana & Rojo-Vázquez, 1999; Urquhart *et al.*, 1996). Una vez en el exterior, la L3 migra de la masa fecal hacia el agua presente en el pasto circundante, donde es ingerida por el hospedador definitivo (Bowman *et al.*, 2004). Diversos estímulos, como el gas CO<sub>2</sub> libre presente en el tracto digestivo, (Meana & Rojo-Vázquez, 1999) desencadenan la liberación de un fluido rico en una aminopeptidasa (Urquhart *et al.*, 1996) entre la cutícula y la vaina (Lee, 2002), produciendo la ruptura de ésta última. La L3 desenvainada migra hacia su nicho para desarrollar la etapa L4, donde penetrará en la mucosa fúndica (*H. contortus*), las glándulas gástricas de la zona antropilórica (*T. circumcincta*) o entre el epitelio y la membrana basal de la mucosa intestinal (*Trichostrongylus spp.*) (Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Pocos días después ocurre otra muda a L5 y finalmente, a adulto que cerrarán el ciclo tras el apareamiento.

**D**urante la etapa de L4 puede tener lugar un proceso llamado hipobiosis por el cual las larvas pueden quedar retenidas en la mucosa en un estado latente, disminuyendo su metabolismo y permitiéndoles permanecer en el interior del hospedador cuando las condiciones exteriores se vuelven desfavorables para el desarrollo de las fases de vida libre en el medio (al inicio de los meses fríos o de la estación cálida y seca) (Eysker, 1997; Meana & Rojo-Vázquez, 1999; Urquhart *et al.*, 1996). También es posible que este fenómeno esté relacionado con manifestaciones de resistencia por parte de los hospedadores (Stear *et al.*, 2004) o que sea una estrategia para la regulación de la población de vermes adultos (Balic *et al.*, 2000). En este aspecto, las larvas inhibidas pueden salir del letargo de forma sincrónica cuando la situación del entorno vuelve a ser propicia para continuar con su desarrollo, por lo que coinciden la madurez de vermes adultos liberando gran cantidad huevos al ambiente y la presencia de corderos jóvenes en los pastos (Meana & Rojo-Vázquez, 1999; Urquhart *et al.*, 1996).

### 1.2.2. Patogénesis y sintomatología

La salida de las larvas de *T. circumcincta* desde las glándulas gástricas provoca su distensión y daño al tejido circundante, lo que macroscópicamente se observa como un pequeño nódulo con un orificio central en una mucosa engrosada (Meana & Rojo-Vázquez, 1999). A nivel microscópico, el daño a las células secretoras de HCl también está relacionado con la caída del pH abomasal desencadenando un aumento de la secreción de gastrina (Fox, 1997) e impidiendo la conversión del pepsinógeno (Craig, 2018), así como un aumento de la permeabilidad de la mucosa que favorece la difusión del pepsinógeno hacia la sangre y la pérdida de proteínas desde los capilares en dirección a la luz (Craig, 2018; Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Esto da lugar a la pérdida del efecto bacteriostático del pH, el aumento del peristaltismo y malabsorción de péptidos (Craig, 2018; Meana & Rojo-Vázquez, 1999). Clínicamente, los animales muestran edema, diarrea y pérdida de apetito, que junto a las interferencias en el metabolismo proteico del propio parasitismo, explican la característica pérdida de peso (Urquhart *et al.*, 1996). De forma similar, los animales parasitados por algunas especies del género *Trichostrongylus* spp. muestran diarrea y tasa de crecimiento baja debido a la atrofia de vellosidades y consecuente disminución de la superficie de absorción originada por la actividad de las fases larvianas en el espesor de la mucosa intestinal (Meana & Rojo-Vázquez, 1999; Urquhart *et al.*, 1996). Algo diferentes son las infecciones por *H. contortus*, donde la patogenia se debe principalmente a la acción hematófaga de los gusanos adultos, que producen localmente pequeñas úlceras en la mucosa (Meana & Rojo-Vázquez, 1999) y, a nivel sistémico, anemia hemorrágica aguda con pérdida de proteínas junto a descensos bruscos del hematocrito, que en los animales se observan como palidez en las membranas mucosas, edema submandibular o ascitis (Craig, 2018; Urquhart *et al.*, 1996).

### 1.2.3. Epidemiología y su relación con el cambio climático

La gravedad de los síntomas está muy relacionada con la carga de vermes presentes en el hospedador, así como con la abundancia de L3 infectantes en el medio ambiente que, además, depende de **factores bióticos y abióticos**. Algunos de ellos pueden incluso condicionar la presencia de determinadas especies parásitas en zonas concretas del globo. Por ejemplo, la temperatura es uno de los factores abióticos más importantes para el desarrollo de los estadios de vida libre de los NGI, por lo que históricamente los casos autóctonos de gastritis parasitaria por *H. contortus* se describen a lo largo de regiones tropicales y subtropicales con presencia de lluvias; mientras que, las fases de vida libre de *T. circumcincta* y *Trichostrongylus* spp. cuentan con una mayor tolerancia al frío que les permite distribuirse a lo largo de la banda de clima templado (O'Connor *et al.*, 2006).

A nivel local, en la isla de Gran Canaria, algunos autores han comprobado que la orografía y la orientación del territorio dan lugar a regiones de características climáticas muy diferentes que influyen en la distribución de los géneros o especies de NGI (Hernández, 2015; Molina *et al.*, 1997). Para ello delimitaron cuatro zonas climáticas de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar a la que se encuentran, temperatura y precipitación media anual y la vegetación que presentan (“desierto-seco”, “estepa-seco”, “templado-moderado” y “templado-frío”) (Molina *et al.*, 1997; Rodríguez-Ponce *et al.*, 1995). Entre 2008 y 2010, Hernández (2015) realizó un estudio epidemiológico en dos granjas de ovino situadas en dos zonas, una al este a 380 m sobre el nivel del mar con temperatura media anual de 19 °C y precipitación media (clima “templado-moderado”) y otra localizada al sur a 147 m con media de temperatura de 22,5 °C y baja precipitación (clima “desierto-seco”), pudiendo constatar que *Trichostrongylus* spp. predominó en ambas granjas, mientras que *T. circumcincta* estaba más presente en la zona más templada y lluviosa, al igual que *H. contortus*. Molina *et al.*, 1997 describieron hallazgos similares en un estudio de prevalencia realizado en caprino donde *T. circumcincta* y *Trichostrongylus* spp. se distribuyeron a lo largo de todas las zonas microclimáticas y *H. contortus* prefería las áreas húmedas de media altitud y temperatura cálida. Esto ejemplifica que ligeras variaciones de las características climáticas de una región pueden modular la interacción parásito-hospedador-ambiente y llegar a moldear la epidemiología de la enfermedad en la zona.

“ Gran Canaria, que es descrita como un “*continente en miniatura*”, muestra una distribución de especies de nematodos gastrointestinales que sugiere que esta descripción es correcta, mostrando la isla como un “*laboratorio natural*” ”

“ El cambio climático está suponiendo una redistribución de estos parásitos y, por ende, de los parasitismos ”

No obstante, los fenómenos ambientales derivados del cambio climático- principalmente, el aumento global de la temperatura han repercutido sobre la prevalencia de las enfermedades parasitarias (FAO, 2009b; Mas-Coma *et al.*, 2008) al facilitar su supervivencia fuera del hospedador en las zonas templadas (Hudson *et al.*, 2006) y acortar los procesos de hipobiosis (Mas-Coma *et al.*, 2008). Se ha descrito un aumento de la incidencia de *T. circumcincta* y *Trichostrongylus* spp., al igual que una mayor uniformidad en la distribución de casos a lo largo del año (McMahon *et al.*, 2012) debido a que el menor

número de días fríos resulta en una interrupción temprana del proceso hipobiótico y la reanudación simultánea del ciclo biológico cuando las condiciones ambientales vuelven a ser favorables (Kenyon *et al.*, 2009b; Sargison *et al.*, 2007). Por otra parte, los otoños cálidos y húmedos también han permitido que *H. contortus* se introduzca en el seno del rebaño durante esta época para, seguidamente, eludir las condiciones desfavorables del invierno europeo como L4 hipobiótica (Sargison *et al.*, 2007; Waller *et al.*, 2004), lo que justifica el aumento de las notificaciones de brotes de haemonchosis entre la población ovina del norte de Europa (Kenyon *et al.*, 2009b; Sargison *et al.*, 2007; Waller & Chandrawathani, 2005), tendencia que seguirá en alza en los próximos años (Rose *et al.*, 2016).

En cuanto al hospedador, la indulgencia climática les permite acortar su estacionalidad reproductiva, pastar hasta bien entrado el otoño y reemprender la cría antes en primavera (Hudson *et al.*, 2006; Kenyon *et al.*, 2009b). Para cuando las ovejas adultas y sus corderos recién destetados regresan a los pastos con el fin de aprovisionarse de nutrientes, éstos ya se encuentran altamente contaminados por las L3, lo que origina brotes de la enfermedad en el ganado con gran impacto sobre la productividad de las hembras (Hudson *et al.*, 2006) y el crecimiento de los corderos (Mavrot *et al.*, 2015).

#### 1.2.4. Respuesta inmune

El primer mecanismo inmune que interviene tras la ingestión de las primeras larvas y su llegada al órgano diana es la **inmunidad innata**, conformada por mecanismos inespecíficos encargados de detectar la colonización por parte de los NGI. Un ejemplo es la capa de mucus que recubre el abomaso, producida por las células del cuello, que está fundamentalmente compuesto de mucina y actúa como una barrera física a la vez que sirve de medio para sustancias bioactivas como las defensinas, lectinas y galectinas. Algunas de estas sustancias presentan actividad antimicrobiana o estimulan la inflamación (Donskow-tysoniewska *et al.*, 2021). Por ejemplo, la galectina 11 es producida por las células epiteliales del tracto gastrointestinal y tiene la capacidad de fijarse a la superficie de las L4 y adultos produciendo inhibición del crecimiento y el desarrollo (Preston *et al.*, 2015). De forma similar, la galectina 14 es liberada al mucus por los eosinófilos y está relacionada con la expulsión de vermes (Robinson *et al.*, 2011). La contracción del músculo liso en respuesta a la parasitación también es un mecanismo de eliminación de vermes (Balic *et al.*, 2000). Por otra parte, los macrófagos y células dendríticas detectan la presencia de larvas infectantes mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que identifican patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o bien detectan daño o estrés celular (DAMPs), lo que suele resultar en la liberación de citoquinas proinflamatorias y el reclutamiento de células como mastocitos y eosinófilos (Hansen *et al.*, 2011).

“ El mucus actúa como una barrera física frente a los parásitos, a la vez que es el medio en el que se encuentran algunas sustancias bioactivas como las defensinas, lectinas y galectinas ”

Por otro lado, estas mismas células, macrófagos y las células dendríticas, están encargados de captar antígenos del parásito, procesarlos y migrar al nódulo linfático regional para presentarlos a linfocitos inactivados, iniciando y dirigiendo la **inmunidad adquirida** (o específica). Los antígenos del parásito son internalizados en la célula presentadora mediante endocitosis y son procesados en lisosomas generando fragmentos peptídicos que se unirán a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II). Los complejos péptido-molécula MHC-II son expresados posteriormente en la superficie celular para su reconocimiento por parte de linfocitos T que expresan un receptor CD4 en su superficie desencadenando su activación (Abbas *et al.*, 1999). Los linfocitos T CD4 o colaboradores (Th) se consideran clave para la regulación de la respuesta frente a helmintos (Grencis, 2015). Otros subtipos de linfocitos T son los citotóxicos (Tc), que expresan un correceptor CD8 (linfocitos T CD8) en su superficie y están relacionados con la destrucción de células infectadas con virus o patógenos intracelulares tras su activación a través presentación de antígenos extraños en moléculas MHC-I (Spellberg & Edwards, 2001). A su vez, los linfocitos Th pueden diferenciarse en subtipos Th1, Th2, Th17 o T reguladores (T reg) con funciones distintivas (Corripio-Miyar *et al.*, 2021):

Los linfocitos Th1 coordinan las respuestas frente a patógenos intracelulares como bacterias, virus y parásitos; los linfocitos Th2 dirigen respuestas alérgicas y frente a patógenos extracelulares como helmintos; los linfocitos Th17 están relacionados con respuestas a bacterias extracelulares e intracelulares y hongos y los linfocitos T<sub>reg</sub> suprimen la actividad de otros linfocitos y son necesarios para mantener la tolerancia inmunológica y evitar la autoinmunidad. Las respuestas Th2, involucradas en el control de los nematodos gastrointestinales, están caracterizadas por el aumento de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), produciendo el reclutamiento de eosinófilos, mastocitos, leucocitos globulares hacia la mucosa abomasal y desencadenando la producción de inmunoglobulinas (Ig) A, G1 y E específicas por parte de los linfocitos B activados (CD45R+) (Alba-Hurtado & Muñoz-Guzmán, 2013; McRae *et al.*, 2015).

Los eosinófilos son células de núcleo bilobulado y citoplasma acidófilo dotado de gránulos que contienen sustancias citotóxicas (peroxidasa, arilsulfatasa, proteína básica mayor, proteína catiónica, entre otras) y pueden sintetizar especies reactivas del oxígeno, prostaglandinas y leucotrienos (Balic *et al.*, 2000). Estas células son reclutadas desde la médula ósea a la sangre y se desplazan hacia el tracto gastrointestinal en respuesta a la presencia de parásitos. Una vez allí, migran hacia las L3 adhiriéndose a su cutícula para posteriormente degranular sobre ella, produciendo daños que reducen la viabilidad de las larvas y su establecimiento en el abomaso, en presencia del complemento y de inmunoglobulinas específicas (Balic *et al.*, 2006; Rainbird *et al.*, 1998; Terefe *et al.*, 2007). Los eosinófilos juegan un papel clave en la resistencia frente a

parásitos que presenta el ovino Barbados Black Belly, con mayor reclutamiento tisular de estas células, y en el ovino Canario de Pelo, donde es clave para el control, al menos, de la longitud y fecundidad de los parásitos (Hernández *et al.*, 2020).

Por su parte, los mastocitos son células mononucleares con un núcleo central y forma irregular, dotadas de gránulos citoplasmáticos que contienen potentes mediadores biológicamente activos (histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos, proteasas, entre otras) (Fong & Crane, 2022). A diferencia de los eosinófilos, los mastocitos son residentes en el tejido conectivo y las mucosas, localizándose en la lámina propia o en el epitelio. Los mastocitos intraepiteliales pueden madurar a células de mayor tamaño denominadas leucocitos globulares. Esta célula, considerada efectora, está localizada estratégicamente para degranular en las proximidades del parásito, lo cual es posible a través de la unión de IgE a los receptores de alta afinidad de la región Fc de esta inmunoglobulina (FcεR1) que presentan en su membrana (McRae *et al.*, 2015). La liberación de estos mediadores produce contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, aumento de la secreción de mucus y degradación de los vasos sanguíneos y de las membranas basales de las células epiteliales (Balic *et al.*, 2000), efectos que están relacionados con mecanismos de expulsión de los parásitos (Stear *et al.*, 1995), la reducción de la fecundidad (Gruner *et al.*, 2004) y la reparación de los tejidos (Fong & Crane, 2022).

“ Los eosinófilos, los mastocitos y leucocitos globulares son células efectoras que ayudan a controlar estos parasitismos ”

La IgA de mucosas es sintetizada por las células plasmáticas y secretada a la luz abomasal (McRae *et al.*, 2015). El reconocimiento de los estadios larvarios, en particular la L4 (Strain & Stear, 1999) y del verme adulto (Hernández *et al.*, 2016) por parte de la IgA es uno de los principales mecanismos implicados en el control de la longitud y la fecundidad de los nematodos (Stear *et al.*, 1995).

“

*La IgA secretada en la mucosa es clave para controlar la longitud y fecundidad de los vermes*

”

La **expresión** de todos estos **mecanismos que intervienen en las respuestas protectoras** frente a NGI es un **proceso muy variable** cuyo desarrollo depende de factores como la especie de nematodo parasitario y la intensidad de la exposición al mismo, el estado nutricional, el estado reproductivo (como la preñez), el desarrollo metabólico o la edad (Greer & Hamie, 2016; McRae *et al.*, 2015). En este sentido, los corderos empiezan a demostrar inmunocompetencia entre los 2 y los 3 meses a la par que se exponen regularmente a las larvas infectantes a través de la ingesta de pasto (McRae *et al.*, 2015). Generalmente, su capacidad para controlar parasitaciones por NGI se ve ampliamente sobrepasada durante este primer contacto y necesitan exposiciones antigénicas repetidas para desarrollar respuestas completas que regulen la fecundidad de los vermes, expulsen y limiten el establecimiento, lo que ocurre hacia el primer año de vida (Greer & Hamie, 2016; Smith *et al.*, 1985; Stear *et al.*, 1999, 2000). No obstante, durante este proceso de maduración inmunitaria, los NGI producen graves daños en el hospedador que resultan en el retraso del desarrollo corporal y en un aumento de la tasa de mortalidad (Charlier *et al.*, 2020). Con el fin de evitar los síntomas clínicos, reducir las consecuentes pérdidas económicas y productivas derivadas de esta interacción, se emplean tratamientos antihelmínticos para limitar la carga de vermes, pauta que se repetirá periódicamente los siguientes meses de vida de los corderos y a lo largo de toda su etapa adulta.

## 1.3. CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES

### 1.3.1. Control químico

El control de los vermes basado en la **quimioprofilaxis** es el enfoque que tradicionalmente se ha seguido tras al desarrollo de los primeros antihelmínticos a principios del siglo XX. Entre la década de los 60 y los 80, el descubrimiento y la comercialización de las primeras clases de **antihelmínticos** de amplio espectro -benzimidazol, imidazotiazol y avermectina- fue seguida de la rápida aparición de **resistencias** por parte de los vermes (McKellar & Jackson, 2004), esto es, una adaptación y menor susceptibilidad de los parásitos al modo de acción de las moléculas a las que son expuestos (Kotze & Prichard, 2016). A nivel de granja, la resistencia se observa como una reducción de la eficacia del fármaco en comparación con el momento en que salió al mercado y se mide a través del test de reducción de excreción de huevos en heces (del inglés, *Fecal Egg Count Reduction Test* o *FECRT*), basado en comparar el número de huevos antes y después de la administración de un fármaco, considerándose sospecha de resistencia en la población de prueba si el porcentaje de reducción después del tratamiento farmacológico es inferior al 95% o el nivel de confianza del 95% es menor al 90% (Coles et al., 1992; COMBAR, 2021).

“ La quimioprofilaxis ha sido el enfoque tradicional de control, comprometida por el desarrollo de resistencias a los fármacos ”

Dado al escaso margen de beneficios que supone para las compañías farmacéuticas la búsqueda de nuevas moléculas efectivas para controlar los vermes gastrointestinales en el ganado, no fue hasta 2009 y 2010 que dos nuevos fármacos con mecanismos de acción novedosos se lanzaron al mercado: el monepantel (un derivado del amino-acetonitrilo) y el derquantel (de la clase de los espiroindoles), este último comercializado en combinación con abamectina (Epe & Kaminsky, 2013; Waller, 1997a). No obstante, en poco tiempo tras su lanzamiento ya empezaron a describirse los primeros casos de resistencia a estas nuevas herramientas (Sales & Love, 2016; Scott et al., 2013), es por ello que era necesario implementar medidas para ralentizar el proceso.

Debido a que los mecanismos de resistencia a las distintas clases de antihelmínticos son diferentes, una de las alternativas propuestas fue la **combinación de fármacos** (Leathwick, 2012). Esto permitiría reducir el número de individuos con genotipo resistente que sobreviven al tratamiento bajo la premisa de que los portadores de múltiples alelos de resistencia son menos frecuentes que los de un único alelo (Bartram et al., 2012). Algunos modelos de simulación de las condiciones de cría de ovejas en Nueva Zelanda y Australia estimaron un control adecuado de los parásitos y una mayor efectividad de la combinación para alargar la vida útil de los compuestos que el tratamiento con un único fármaco (Dobson et al., 2011; Leathwick, 2012). Si bien, ambos modelos junto a estudios de campo posteriores señalaron que el éxito de esta estrategia depende del nivel preexistente de resistencias a los fármacos clásicos y, en especial, del cumplimiento de ciertas pautas de manejo en granja como evitar tratamientos innecesarios en animales que no presentan síntomas clínicos (Dobson et al., 2011; Leathwick, 2012; Leathwick et al., 2015). Esto se ha señalado como un concepto fundamental para evitar seleccionar resistencias a múltiples clases de antihelmínticos mediante las combinaciones al permitir que una subpoblación de vermes dentro del rebaño queden sin exponer al tratamiento antihelmíntico y pueda transmitir a su descendencia los alelos susceptibles (población “en refugio”), diluyendo la proporción de parásitos con genotipos resistentes (Bartram et al., 2012; Kenyon et al., 2009a; Van Wyk, 2001).

A pesar de que las resistencias a las principales clases de estos productos disponibles en el mercado y sus combinaciones son un fenómeno ampliamente descrito en todos los continentes (Tabla 1), las desparasitaciones con antihelmínticos siguen siendo el principal recurso para el control y para frenar la

expansión de los NGI a consecuencia del cambio climático, entre otros motivos. Esta dependencia de los fármacos desafía la sostenibilidad económica y medio ambiental de la ganadería en el futuro, por lo que será fundamental establecer un plan dotado de procedimientos que se complementen entre sí antes que confiar en una sola medida de control. Esto ha impulsado la búsqueda de **métodos alternativos o complementarios**, basados en un uso restringido del tratamiento químico y otras medidas como: manejo de pastos, suplementación nutricional, selección de razas/individuos resistentes a los vermes y desarrollo de vacunas (Bath & van Wyk, 2009; Maqbool et al., 2017; Stear et al., 2007; Waller, 1999).

**Tabla 1. Descripciones de resistencia a antihelmínticos en distintos países del mundo.**

| PAÍS                     | GÉNERO O ESPECIE IMPLICADA*  | CLASE DE ANTIHELMÍNTICO  | REFERENCIA                         |
|--------------------------|--|--|------------------------------------|
| Australia                | <i>H. contortus</i>  | Derivados de amino-acetonitrilo<br>Espiroindoles<br>Lactonas macrocíclicas | (Sales & Love, 2016)               |
| Brasil                   | <i>Cooperia</i> spp.<br><i>Haemonchus</i> spp.<br><i>Oesophagostomum</i> spp.<br><i>Ostertagia</i> spp.<br><i>Trichostrongylus</i> spp.  | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas<br>Salicilanilidas | (Ramos et al., 2016)               |
| Canadá                   | <i>Haemonchus</i> spp.<br><i>Teladorsagia</i> spp.<br><i>Trichostrongylus</i> spp.   | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas                    | (Falzon et al., 2013)              |
| Colombia                 | <i>H. contortus</i><br><i>T. colubriformis</i>   | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas                    | (Chaparro et al., 2017)            |
| España                   | <i>Bunostomum</i> spp.<br><i>H. contortus</i><br><i>T. circumcincta</i><br><i>Trichostrongylus</i> spp.<br><i>Nematodirus</i> spp.   | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas                    | (Martínez-Valladares et al., 2013) |
|                          | <i>Haemonchus</i> spp.<br><i>Teladorsagia</i> spp.<br><i>Trichostrongylus</i> spp.   | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas                    | Martínez-Valladares et al., 2015)  |
|                          | <i>O. ostertagi</i>  | Lactonas macrocíclicas   |                                    |
| Francia                  | <i>H. contortus</i>  | Benzimidazol<br>Lactonas macrocíclicas                                     | (Bordes et al., 2020)              |
| Francia, Grecia e Italia | <i>Haemonchus</i> spp.<br><i>Teladorsagia</i> spp.<br><i>Trichostrongylus</i> spp.   | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas                    | Geurden et al., 2014)              |
| India                    | <i>H. contortus</i>  | Benzimidazol   | (Chandra et al., 2015)             |
| Nueva Zelanda            | <i>T. circumcincta</i><br><i>T. colubriformis</i>  | Derivados de amino-acetonitrilo  | (Scott et al., 2013)               |
|                          | <i>T. axei</i><br><i>T. colubriformis</i><br><i>T. vitrinus</i>  | Benzimidazol<br>Imidazotiazol  | (Waghorn et al., 2014)             |
|                          | <i>H. contortus</i><br><i>T. circumcincta</i><br><i>T. axei</i>  | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclic                      | Wrigley et al., 2006)              |
| Reino Unido              | <i>C. ovina</i><br><i>Cooperia</i> spp.<br><i>H. contortus</i><br><i>O. venulosum</i><br><i>T. circumcincta</i><br><i>T. axei</i><br><i>T. colubriformis</i><br><i>T. vitrinus</i> | Benzimidazol   | (Bartley et al., 2003)             |
| Sudáfrica                | <i>H. contortus</i>  | Benzimidazol<br>Imidazotiazol<br>Lactonas macrocíclicas<br>Salicilanilidas | (Van Wyk et al., 1999)             |

\*Leyenda de abreviaturas:

- *Bunostomum* spp.: especies del género *Bunostomum*  
- *C. ovina*: *Chabertia ovina*  
- *Cooperia* spp.: especies del género *Cooperia*  
- *Haemonchus* spp.: especies del género *Haemonchus*  
- *H. contortus*: *Haemonchus contortus*  
- *Nematodirus* spp.: especies del género *Nematodirus*

- *Oesophagostomum* spp.: especies del género *Oesophagostomum*  
- *O. venulosum*: *Oesophagostomum venulosum*  
- *Ostertagia* spp.: especies del género *Ostertagia*  
- *O. Ostertagi*: *Ostertagia ostertagi*  
- *Teladorsagia* spp.: especies del género *Teladorsagia*

- *T. circumcincta*: *Teladorsagia circumcincta*  
- *Trichostrongylus* spp.: especies del género *Trichostrongylus*  
- *T. axei*: *Trichostrongylus axei*  
- *T. colubriformis*: *Trichostrongylus colubriformis*  
- *T. vitrinus*: *Trichostrongylus vitrinus*

### 1.3.2. Control integrado

#### 1.3.2.1. Tratamiento selectivo

A diferencia del sistema tradicional de tratamiento “en manta”, el tratamiento selectivo consiste en **desparasitar exclusivamente a aquellos individuos dentro del rebaño que tienen más probabilidades de estar fuertemente parasitados** y permite minimizar la presión de selección sobre los vermes (Van Wyk & Bath, 2002). Para su funcionamiento es necesario definir criterios específicos que identifiquen aquellos miembros del rebaño que necesitan ser desparasitados (Kenyon *et al.*, 2009a). La metodología más utilizada es el contaje de huevos en heces (FEC) mediante el envío de muestras frescas a un laboratorio para su procesado, lo que en muchas ocasiones resulta inconveniente para los ganaderos (Vercruysse *et al.*, 2018). Además, la variabilidad de fecundidad entre géneros de nematodos o las fluctuaciones en eliminación de huevos durante la infección son desventajas de esta técnica que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados (Preston *et al.*, 2014). En los últimos años se han desarrollado algunas herramientas de fácil uso para realizar un diagnóstico en granja y que ofrecen una alta sensibilidad e incluso pueden evaluarse de forma remota (Mini-FLOTAC, FECPAK<sup>G2</sup>) (Charlier *et al.*, 2018; Cringoli *et al.*, 2013; FECPAKG2, 2020).

“ El tratamiento selectivo consiste en tratar aquellos individuos del rebaño que tienen más probabilidades de estar más fuertemente parasitados, preservando la vida útil de los fármacos ”

Además del FEC, la medición del hematocrito puede indicar con precisión las pérdidas de sangre por nematodos hematófagos, si bien, la toma de muestras es invasiva y debe realizarse por personal entrenado (Preston *et al.*, 2014). Otra opción sobre el terreno útil en zonas con alta prevalencia de *H. contortus* es el FAMACHA<sup>®</sup>: una tarjeta-guía dotada de una escala colorimétrica basada en cinco categorías de color correlacionadas con niveles descendentes de hematocrito que se compara con el color de la conjuntiva ocular (Van Wyk & Bath, 2002). Esta herramienta está incluida en el Five Point Check<sup>®</sup>, un test seguro, sencillo y rápido empleado en pequeños rumiantes, basado en el examen de otras cuatro áreas del cuerpo para detectar síntomas frecuentes en animales parasitados que podrían beneficiarse del tratamiento, tales como secreción mucopurulenta, edema submandibular, acúmulo de suciedad en el área perineal y pérdida de condición corporal (Bath & van Wyk, 2009). No obstante, el diagnóstico es sólo orientativo ya que los marcadores no son específicos de parasitaciones por un género. Por otra parte, las escalas son subjetivas y en algunos parámetros el entrenamiento del operador puede condicionar la repetibilidad de las mediciones (Bath & van Wyk, 2009).

Otros criterios para el tratamiento selectivo basados en indicadores de producción objetivos, como el peso o ganancia media diaria frecuentemente resultan más interesantes para el ganadero (Charlier *et al.*, 2014). El mayor inconveniente para implementarlos es la posible penalización en la producción en los animales sin tratar. Por ello se ha tratado de comprobar el efecto del tratamiento selectivo basado en el desempeño productivo y en los parámetros parasitológicos. Un experimento dividió animales en un grupo de “pesados” y otro de “ligeros” y trató puntualmente sólo una parte dentro de cada grupo. Los corderos que fueron privados del tratamiento antihelmíntico tuvieron FEC más altos y peores rendimientos con independencia de su peso inicial, sugiriendo que los animales del grupo “pesados” eran igual de susceptibles que los del grupo “ligeros” (Keegan *et al.*, 2018). Otras experiencias han variado el enfoque al establecer un peso objetivo para cada individuo basado en un modelo que estima la eficiencia de utilización de la energía bruta (*HappyFactor*<sup>TM</sup>) (Greer *et al.*, 2009). Aquellos animales que no alcanzaban el peso objetivo estimado recibían un tratamiento antihelmíntico, y se dejaba sin tratar a aquellos que sí habían alcanzado sus metas de crecimiento (Busin *et al.*, 2013). Al compararlo con animales que se trataban rutinariamente cada seis semanas, se consiguió reducir a la mitad los tratamientos con antihelmínticos sin afectar al rendimiento productivo. Esto sugiere que el peso como criterio para el tratamiento selectivo permitiría mantener la población refugio y presumiblemente reducir el paso del desarrollo de resistencia antihelmíntica sin poner en riesgo la producción.

### 1.3.2.2. Manejo nutricional

“El aporte de proteínas en la dieta mejora tanto el desempeño productivo como la capacidad de controlar a los parásitos durante la infección”

“El “*HappyFactor*<sup>TM</sup>” define un peso objetivo y se opta por desparasitar aquellos corderos que no lo alcanzan, primando criterios productivos en el modo de ralentizar las resistencias”

Como se ha descrito en apartados anteriores, los nematodos gastrointestinales reducen la ingesta de alimento, producen alteraciones en la absorción de minerales y aumentan los requerimientos de proteína debido a las pérdidas por diarrea y a la demanda de componentes proteicos por parte de la respuesta inmune (Houdijk *et al.*, 2012; Ingale *et al.*, 2010; Kearney *et al.*, 2016). No obstante, el metabolismo del hospedador prioriza reparar los daños originados en el tracto digestivo, desviando parte de los nutrientes necesarios para el crecimiento de huesos y músculos o la producción de leche (Ingale *et al.*, 2010). Por ello aumentar la cantidad de **proteína** disponible en la dieta mejora el desempeño productivo durante la infección (Bisset *et al.*, 2001; Kidane *et al.*, 2009) así

como la capacidad del hospedador para regular la excreción de huevos, carga y fecundidad del parásito (Bisset *et al.*, 2001; Kearney *et al.*, 2016; Strain & Stear, 2001; Valderrábano *et al.*, 2006).

Estos efectos beneficiosos se deben principalmente a un aumento de la disponibilidad de nitrógeno en forma de amoníaco para la síntesis de proteína microbiana (Knox & Steel, 1999). No es necesario que la fuente del nitrógeno sea proteína de alta calidad, dado que las bacterias ruminales pueden producirlo a partir de fuentes no proteicas, permitiendo abaratar costes mediante la suplementación con bloques multinutricionales de **urea** y melaza (Knox & Steel, 1999; Stear et al., 2007).

Por otra parte, las **partículas de óxido** de cobre se han usado tradicionalmente para paliar las deficiencias en el pasto de este mineral y, en la actualidad, para control de los NGI (Burke & Miller, 2020). Los suplementos de óxido de cobre se administran por vía oral en forma de cápsulas de liberación lenta que generan un ambiente poco propicio para estos parásitos, provocan daños en la cutícula de los gusanos adultos y causan su expulsión (Burke & Miller, 2020; Kearney et al., 2016). Aunque tienen gran aplicabilidad para controlar las poblaciones de *H. contortus*, sus efectos sobre otros géneros son más limitados (Kearney et al., 2016). Además, deben usarse bajo estricta vigilancia veterinaria para prevenir posibles efectos tóxicos a nivel hepático y renal (Burke & Miller, 2020).

Otra estrategia es el uso de **plantas medicinales** por su contenido en metabolitos secundarios con actividad antihelmíntica: alcaloides, compuestos fenólicos, glicósidos, lactonas, saponinas y taninos condensados son algunos ejemplos (Athanasidou et al., 2007; Burke & Miller, 2020). Aunque el uso de estas plantas es muy ventajoso, su inclusión en la dieta debe ser controlada ya que un consumo excesivo puede alterar la digestibilidad de nutrientes y la funcionabilidad ruminal y llegar a producir hemólisis o problemas neurológicos (Athanasidou et al., 2007).

Entre todos los metabolitos secundarios los taninos condensados son los más estudiados y actúan optimizando la disponibilidad de proteína ruminal además de causar daño directo sobre los vermes (Burke & Miller, 2020). Una fuente de estas sustancias es *Sericea lespedeza*, una leguminosa perenne proveniente del este de Asia y bien adaptada a las condiciones del sudeste de los Estados Unidos (Athanasidou et al., 2007; Terrill & Whitley, 2018). Puede ofrecerse al pequeño rumiante en forma de pasto, heno o pellets (Terrill & Whitley, 2018). La variedad más empleada es *AUGrazer*<sup>®</sup>, fruto de un programa de mejora genética enfocado a optimizar su tolerancia al pastoreo y su valor nutricional (Terrill & Whitley, 2018).

### 1.3.2.3. Manejo de pastos

Otras estrategias encaminadas al control de los NGI han considerado el manejo del pasto debido su papel en la transmisión de estos parásitos (Burke & Miller, 2020) y están ideadas para un mayor aprovechamiento de la superficie de pastoreo mientras se reduce la presencia de L3 en la misma (Stear, 2007).

“

*El pastoreo “en celdas” propone reducir áreas de pastoreo y tiempo de uso, reduciéndose los FEC*

”

Una opción es **mover al ganado** a pastos que no han sido ocupados por animales durante un tiempo suficiente que permita disminuir la carga potencial de L3, lo que dependerá del ambiente y la estación (Kearney *et al.*, 2016). Además, se puede **reducir el número de animales por unidad de terreno** ya que disminuye el número potencial de huevos excretados y condiciona la altura de la hierba, lo que afecta a la disponibilidad de L3 y a la posibilidad de sean ingeridas por un hospedador, respectivamente (Kearney *et al.*, 2016; Stear *et al.*, 2007). No obstante, estas dos medidas podrían resultar de poca rentabilidad para el ganadero o incluso inviables si no se dispone de suficiente espacio (Stear *et al.*, 2007).

Para aprovechar mejor las superficies disponibles se ha propuesto realizar **pastoreo rotacional**, esto es, dividir el terreno en secciones e ir rotando a los animales cada cierto tiempo para que cuando regresen al principio un alto porcentaje de larvas infectantes ya hayan muerto al no encontrar hospedador (Stear *et al.*, 2007). Las versiones aún más intensivas de este método proponen tiempos de pastoreo más cortos, a densidades de ganado alto en áreas más pequeñas (**pastoreo "en celdas"**), estrategias que han resultado efectivas para reducir el FEC, la presencia de *H. contortus* en el rebaño, (Colvin *et al.*, 2008; Ruiz-Huidobro *et al.*, 2019) y mejorar el hematocrito (Colvin *et al.*, 2008).

También es efectivo **combinar o alternar en el mismo terreno dos especies de ganado** aprovechando la especificidad de algunos géneros o especies de NGI por su hospedador (Burke & Miller, 2020). Por ejemplo, el pastoreo simultáneo de vacas y ovejas en zonas tropicales de Brasil redujo los recuentos de huevos de *Haemonchus* spp. en estas últimas (Brito *et al.*, 2013). Asimismo, algunas encuestas realizadas en explotaciones equinas del norte y este de Francia apuntaron que los recuentos de huevos de estróngilos en potros se reducían a la mitad en aquellas granjas donde compartían el terreno con vacas (Forteau *et al.*, 2020). Otros autores han descrito que el pastoreo mixto de vacas y ovejas puede promover incrementos en las curvas de lactación y en el crecimiento de los corderos junto a valores más altos de hematocrito (Mahieu & Aumont, 2009).

A la luz del cambio climático, resulta evidente que para un uso efectivo y sostenible de esta estrategia es necesario conocer los factores climatológicos (temperatura, humedad, lluvia) y los patrones estacionales que condicionan la disponibilidad de larvas infectantes en los pastos (Kearney *et al.*, 2016). Actualmente se están realizando estudios detallados de zonas concretas del globo para obtener datos acerca de la variabilidad de estos factores de cara a elaborar **modelos predictivos del riesgo de transmisión** de los parásitos (Rose Vineer *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

#### 1.3.2.4. Control biológico

Los nematodos tienen una gran variedad de organismos predadores en el medio, algunos de los cuales se han postulado como estrategias interesantes para el sector ecológico (Stear *et al.*, 2007; Szewc *et al.*, 2021). Los enemigos naturales actúan reduciendo directamente la disponibilidad de estadios de vida libre en el pasto (mediante la ingestión de huevos o larvas) o indirectamente (modificando las condiciones del suelo o por liberación de metabolitos tóxicos) (Szewc *et al.*, 2021). Entre las estrategias más prometedoras figuran los **hongos y ácaros nematófagos, los escarabajos peloteros, las lombrices de tierra y los nematodos predadores** (Szewc *et al.*, 2021). La mayoría de estos métodos no han llegado a sacarse al mercado debido a que algunos de estos organismos son susceptibles de ser predados por otros presentes en el medio o porque a su vez perjudican a nematodos no parásitos de vida libre y se temen las consecuencias ecológicas a largo plazo (Szewc *et al.*, 2021). No obstante, uno de ellos sí que se ha materializado en un producto comercial: el hongo nematófago *Duddingtonia flagrans*.

**D**uddingtonia flagrans se vende comercialmente bajo el nombre de BioWorma® en forma de clamidiosporas que se suministran al ganado con el alimento (Bioworma, 2022). Las esporas sobreviven al paso por el tracto gastrointestinal y germinan en las heces depositadas en el medio, donde generan redes tridimensionales en el micelio para atrapar a los estadios larvarios (Ingale et al., 2010). Este proceso no daña al hospedador ni a otros organismos saprofitos presentes en el suelo (Knox et al., 2002; Stear et al., 2007; Szewc et al., 2021). Su potencial como agente de control biológico ha sido demostrado en ganado vacuno, ovejas, cerdos y caballos (Gómez-Rincón et al., 2006; Healey et al., 2018; Ingale et al., 2010; Szewc et al., 2021). Además, no pierde efectividad cuando se combina con tratamientos antihelmínticos o con partículas de óxido de cobre para producir efectos aditivos sobre el control de parásitos (Healey et al., 2018; Kearney et al., 2016). El mayor inconveniente es que las esporas deben darse junto con el alimento todos los días, lo que podría soslayarse si administraran mediante dispositivos de liberación lenta o en bloques alimenticios (Ingale et al., 2010; Stear et al., 2007).

“ Duddingtonia flagrans es un hongo comercializado como BioWorma® que sobrevive al tránsito digestivo ”

#### 1.3.2.5. Selección genética

En la naturaleza, las cargas de parásitos se distribuyen de forma desigual entre los hospedadores y en muchos casos solo una pequeña parte de estos alberga el mayor número de vermes o libera mayor cantidad de huevos (Stear et al., 2011; van Wyk et al., 2006) debido a que algunos animales del rebaño muestran la capacidad de resistir las parasitaciones mediante la regulación del ciclo de vida de los parásitos, reduciendo carga, longitud y/o fecundidad (**resistencia**) e incluso pueden mantener niveles aceptables de salud y productividad sin mostrar signos de infección (**resiliencia**) (Bisset et al., 2001), fundamentalmente debido a diferencias en la eficiencia de la respuesta inmune frente a estos parásitos (Stear et al., 2011). Esta ventaja puede ser transmitida a la descendencia, formando parte de la selección natural en las poblaciones silvestres (Burke & Miller, 2020; Guo et al., 2016). A la luz de la resistencia antihelmíntica, la selección en granja de animales resistentes se ha empleado para dar lugar a rebaños que contaminarían menos el pasto y necesitarían menos tratamientos químicos (Burke & Miller, 2020; Kearney et al., 2016).

La resistencia y resiliencia se presentan entre y dentro de razas e incluso entre linajes (Bisset et al., 2001; Woolaston & Baker, 1996). Algunos ejemplos de **razas de ovejas resistentes** a los NGI son: Barbados Black Belly (Gruner et al., 2003), Churra (Martínez-Valladares et al., 2005), Dorper (Mugambi et al., 1997), Garole (Lalramhluna et al., 2020), Gulf Coast Native (Bahirathan et al., 1996), Red Massai (Mugambi et al., 1997), Santa Inés (Amarante et al., 2004), St. Croix (Stear & Murray, 1994) y Canaria de Pelo (González et al., 2008), entre otras (Piedrafita et al., 2010). A diferencia de lo que ocurre con razas comerciales que requieren un alto mantenimiento, las resistentes suelen ser razas indígenas poco caracterizadas, muy adaptadas a las condiciones locales donde sobreviven en presencia de altas cargas de parásitos y recibiendo escasos tratamientos antihelmínticos (Bahirathan et al., 1996; Piedrafita et al., 2010). Estos animales se han seleccionado de forma natural de acuerdo con su capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia natural diferentes a los que

desarrollan ovejas de otras razas comerciales y no necesariamente en base a caracteres productivos (González *et al.*, 2011; Hernández *et al.*, 2017, 2020; Piedrafita *et al.*, 2010). Esto las ha posicionado como una herramienta para estudiar la relación parásito-hospedador a través de modelos de estudio *in vitro*, el testaje de vacunas o la búsqueda de genes marcadores de resistencia (González *et al.*, 2019; Machín *et al.*, 2021; Piedrafita *et al.*, 2010). Aunque estas razas son muy explotadas en su contexto e incluso llegan a ser más productivas en estas zonas que las foráneas debido a su gran adaptación al medio (Woolaston & Baker, 1996), la sustitución o el cruce no siempre son bien acogidos entre los ganaderos ya que podría tener efectos negativos sobre los objetivos de selección y la rentabilidad de algunas razas (Bisset *et al.*, 2001; Woolaston & Baker, 1996).

“ Las razas locales resistentes a los parásitos son un infrutilizado recurso biotecnológico para entender la respuesta inmune protectora y para mejorar prototipos vacunales, entre otros posibles usos ”

“ Actualmente hay programas de selección que incluyen la resistencia a parásitos como criterio en varios países, que recurren a los FEC como método de selección ”

De esta manera, los programas de selección actuales de ovejas, carneros y corderos desarrollados en algunos países como Australia, Estados Unidos, Francia, Nueva Zelanda o Reino Unido están basados en la **selección dentro de raza** (Aguerre *et al.*, 2018; Bisset *et al.*, 2001; Burke & Miller, 2020; Morris *et al.*, 1995; Vanimisetti *et al.*, 2004). Para ello es necesario definir qué carácter se quiere mejorar, cómo se va a medir y cuánto de la expresión fenotípica de dicho carácter se debe a la variación genética y no a factores ambientales (es decir, su “heredabilidad” o “ $h^2$ ”). La mayoría de los programas han incorporado el FEC como objetivo de selección ya que se trata de un carácter moderadamente heredable ( $h^2 = 0,1-0,35$ ) que puede evaluarse mediante métodos relativamente sencillos (Aguerre *et al.*, 2018; Bishop *et al.*, 1996; Woolaston & Baker, 1996). Aun así, este parámetro presenta

considerables limitaciones, dado que los animales candidatos deben ser expuestos a parásitos para que la resistencia pueda manifestarse y contrastarse dentro del rebaño, lo que suscita la preocupación de que se produzcan efectos negativos en el rendimiento de los animales candidatos, especialmente en los corderos jóvenes (Dominik, 2005; Woolaston & Baker, 1996). Además, la imposibilidad de determinar el género de los nematodos, la baja representación de la carga de los nematodos menos prolíficos y la distribución desigual de los huevos en la masa fecal son también aspectos preocupantes (Hunt & Lello, 2012; Preston *et al.*, 2014). Asimismo, el pepsinógeno y el hematocrito también se han explorado para reflejar de forma indirecta la presencia de nematodos gástricos y hematófagos, respectivamente, pero son de menor utilidad en parasitaciones mixtas con vermes intestinales o histotróficos (Stear *et al.*, 2007).

Por otra parte, se han propuesto algunos **marcadores inmunitarios** basados en componentes clave en la respuesta frente a NGI. Mayores recuentos de eosinófilos en sangre periférica se han asociado con un menor FEC en corderos, pero solo a partir de 3 meses de edad y si han estado expuestos de forma continua a NGI (Stear *et al.*, 2002). Asimismo, la producción de IgA específica frente al estadio L4 está relacionada con interferencias en el crecimiento del parásito, afectando a la longitud de los vermes adultos y su fecundidad (Strain *et al.*, 2002) y, por tanto, a la excreción de huevo en heces (Fairlie-Clarke *et al.*, 2019). Recientemente se identificó que la producción de IgA específica frente a un antígeno glucídico que se encuentra en la superficie de las L3 de tricostrongídeos (*carbohydrate surface larval antigen, CarLA*) se correlaciona negativamente con el FEC y se asocia positivamente con el peso vivo (Shaw *et al.*, 2012, 2013). La IgA anti-CarLA es además un rasgo moderadamente heredable ( $h^2 = 0,15-0,27$ ) y repetible a partir de los 5 meses de edad que puede aislarse en hisopos de saliva, muestra biológica que está siempre disponible y puede ser recogida por parte de personal no especializado (de la Chevrotière *et al.*, 2012; Shaw *et al.*, 2012). El marcador se ha probado en rebaños de vacas, ciervos y ovejas aunque sólo ha sido comercializado en Nueva Zelanda como un kit para la selección de corderos después del destete (Mackintosh *et al.*, 2014; Merlin *et al.*, 2017; Shaw *et al.*, 2013). Si bien hay varios marcadores basados en la inmunidad, la interpretación de los mismos puede resultar complejo porque forman parte de la dinámica en la relación-parásito hospedador y a menudo varían durante el desarrollo cronológico de la respuesta inmunitaria (Bishop, 2012).

En este sentido, identificar **marcadores genéticos** responsables de la variación fenotípica permitiría seleccionar animales independientemente del estado de infección o la edad (Sweeney *et al.*, 2016). Dado que la complejidad del sistema biológico apunta a que los mecanismos que dan lugar a resistencia responden a un efecto poligénico en lugar de al de un solo gen (Dominik, 2005; Sweeney *et al.*, 2016), se han estudiado regiones del genoma asociadas a un rasgo fenotípico cuantificable (*Quantitative trait locus- QTL*) y variaciones de una sola base en la secuencia genómica (*Single-nucleotide polymorphism- SNP*) que pudieran contribuir a la variación fenotípica en la respuesta a las infecciones por NGI. De esta forma se identificaron una gran variedad de QTL con variaciones entre razas, especie de nematodo, diseño experimental, el tipo de análisis, etc. (Dominik, 2005). Esto resalta la complejidad intrínseca de estos caracteres fenotípicos y la dificultad de analizarlos (Dominik, 2005). Si bien, el estudio pormenorizado de genes ha destacado algunas regiones muy interesantes por su relación con el control de NGI, situadas en la vecindad de los genes del MHC-II y del interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Atlija *et al.*, 2015, 2016; Stear *et al.*, 2009). El MHC-II es una molécula relacionada con la presentación de antígeno y la activación de los linfocitos T CD4+, los cuales están implicados en la respuesta protectora frente a nematodos (Abbas *et al.*, 1999; Gill *et al.*, 1993). Por su parte, el IFN- $\gamma$  es una citoquina clave para dirigir la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1 -relacionado con respuestas a patógenos intracelulares- o Th2- más vinculados a la inmunidad frente a helmintos (Spellberg & Edwards, 2001; Stear *et al.*, 2009).

“ Identificar marcadores genéticos de resistencia permitiría seleccionar animales independientemente de su estado de infección o su edad ”

En los últimos años, la investigación en esta área se ha dirigido hacia la caracterización de las vías metabólicas implicadas en la respuesta al parasitismo. Esta aproximación ha venido de la mano de los avances en el ámbito de las “ómicas” (Vailati-Riboni *et al.*, 2017), concretamente, de la transcriptómica. El transcriptoma es el conjunto completo y la cantidad de transcripciones en una célula (ARN) en una etapa de desarrollo o condición fisiológica específica (Wang *et al.*, 2009). Los *microarrays* y la secuenciación de ARN han permitido estudiar el transcriptoma e identificar y cuantificar los genes expresados con el fin de reconocer interacciones únicas y rasgos cuantitativos complejos como es la resistencia a parásitos (Aboshady *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2012). Así se han realizado estudios comparativos para determinar los procesos biológicos diferencialmente expresados entre grupos de individuos resistentes y susceptibles, que generalmente suelen estar relacionados con mecanismos de la respuesta inmune o bien, con su desarrollo temporal. Por ejemplo, corderos Scottish Blackface con bajo FEC desarrollan una respuesta inmune orientada hacia helmintos más rápidamente que aquellos animales con recuentos más altos (McRae *et al.*, 2016). Esta información permitiría establecer perfiles asociados con la resistencia a NGI que se puedan aplicar en programas de selección dentro de raza (Aboshady *et al.*, 2019; Ahmed *et al.*, 2015).

### 1.3.2.6. Vacunas

La **inmunización** consiste en exponer moléculas específicas de un patógeno con capacidad infectiva reducida o nula (vacuna) al sistema inmune para generar una respuesta de memoria frente a esas moléculas cuando el organismo se vuelva a exponer al patógeno (Meeusen & Piedrafita, 2003). La vacunación persigue reducir los efectos de la infección, limitar la difusión del agente, generar protección duradera y sin dejar residuos en el organismo, lo que la ha convertido en una de las opciones atractivas para el control sostenible de enfermedades, entre ellas para el control de NGI (Matthews *et al.*, 2016; Nisbet *et al.*, 2016b). No obstante, el diseño de un prototipo vacunal efectivo frente a NGI requiere un conocimiento detallado del agente y de las respuestas que origina y, precisamente, uno de los mayores obstáculos en el desarrollo de vacunas frente a estos agentes en comparación con otros microorganismos ha sido la **complejidad estructural de los helmintos y de la relación parásito-hospedador** (Meeusen & Piedrafita, 2003). Para que las vacunas frente a helmintos sean competitivas con respecto al uso de antihelmínticos éstas tendrían que poder **distribuirse por todo el mundo** y ofrecer una **protección duradera, ser eficaces en animales jóvenes y frente a más de una especie de parásitos** (Matthews *et al.*, 2016). Aunque no es probable que la efectividad de las vacunas alcance la que tienen los fármacos al salir al mercado, se estima que una **eficacia alrededor del 65%** ya ofrecería ventajas substanciales para el control de los NGI (Matthews *et al.*, 2016; Nisbet *et al.*, 2016b).

“ El diseño de vacunas frente a helmintos en comparación con otros agentes se ha visto dificultado por la complejidad de éstos y de la relación con su hospedador ”

El primer ejemplo de vacuna comercial frente a helmintos parásitos fue *Dictol*<sup>®</sup> (ahora comercializada como *Bovilis Huskvac*<sup>®</sup>, MSD Animal Health), que induce altos niveles de protección en terneros frente al verme pulmonar *Dictyocaulus viviparus* mediante inoculaciones con L3 de infectividad reducida mediante irradiación (**vacunas de larvas irradiadas**). Los intentos de aplicar esta metodología para inmunizar a animales frente a NGI produjeron algunos resultados protectores en ovejas adultas, pero no así en corderos en condiciones de campo (Smith & Jackson, 1982; Urquhart *et al.*, 1966; Nisbet *et al.*, 2016a). Esta falta de eficacia sumada a la necesidad de mantener animales infectados para producir larvas, la limitada vida útil y dificultad de almacenamiento de las vacunas de larvas irradiadas probablemente condicionaran que la vacunas de larvas irradiadas para el control de NGI no alcanzaran el mercado (Gilleard *et al.*, 2021).

Posteriormente, la estrategia se centró en la búsqueda de proteínas del parásito que fueran reconocidos por los mecanismos inmunes del hospedador durante la infección (**antígenos “naturales”**) debido a que son parte estructural del cuerpo del parásito (**antígenos somáticos**) o productos liberados por los distintos estadios (**antígenos o productos de excreción/secreción (E/S)**). También existen otros antígenos que, aunque normalmente no se expongan al sistema inmune (**antígenos “ocultos”**), pueden utilizarse como dianas estratégicas para la inmunización.

Dos ejemplos de **antígenos “ocultos”** son las glicoproteínas **H-Gal-GP** y **H-11**, localizadas en el borde en cepillo de las células intestinales de los estadios L4 y adulto, que inducen de altos niveles de protección frente a *H. contortus* (Knox *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2001b). Los múltiples resultados prometedores con estas moléculas derivaron en la comercialización de la vacuna **Barbervax<sup>®</sup>** en el año 2014 en Australia, actualmente ya disponible en Reino Unido bajo preinscripción veterinaria y en Sudáfrica con el nombre de **Wirevax<sup>®</sup>** (<https://barbervax.com/>). Numerosos ensayos vacunales en animales adultos, ovejas al periparto e incluso corderos al destete han demostrado que los animales vacunados presentan una reducción de hasta un 80% en el FEC y tienen niveles de hematocrito significativamente más altos que los animales control, lo que contribuye a reducir la contaminación de los pastos y los síntomas clínicos de la hemoncosis (Benavides *et al.*, 2015; Kebeta *et al.*, 2020, 2021; LeJambre *et al.*, 2008; 2014; Teixeira *et al.*, 2019). La protección está basada en la generación de altos niveles de IgG circulante en el plasma del hospedador que son ingeridos por el parásito al tomar sangre, y al llegar a las células intestinales bloquean la acción proteasa de las proteínas diana, afectando a la digestión de nutrientes (Newton & Meeusen, 2003). No obstante, para mantener niveles altos de anticuerpos circulantes durante la época de mayor incidencia de parásitos es necesario dar 3 dosis iniciales cada 3-4 semanas y 5 revacunaciones, debido a que no se produce una estimulación del mismo mediante el contacto con el parásito en el pasto al tratarse de antígenos no expuestos al sistema inmune de forma natural (Kebeta *et al.*, 2020; Nisbet *et al.*, 2016b). También se han identificado antígenos homólogos a éstos en *T. circumcincta* pero no existe protección cruzada con esta vacuna, probablemente porque este parásito histotrófico no ingiere suficientes cantidades de sangre (Smith *et al.*, 2001a). Las limitaciones de esta vacuna son similares a las detalladas anteriormente para las vacunas de larvas irradiadas dado que se necesita obtener estos antígenos de vermes adultos, dificultando las garantías de uniformidad, esterilidad, preservación y la distribución mundial de la vacuna (Claerebout & Geldhof, 2020).

“*Barbervax<sup>®</sup> es la primera vacuna comercializada frente a *Haemonchus contortus* en ovejas, protegiendo a animales jóvenes y adultos*”

Por otro lado, la proteína de superficie de L3 de *H. contortus* (HcsL3) es un ejemplo de **antígeno somático y natural**. La inmunización con HcsL3 en combinación con hidróxido de aluminio como adyuvante redujo un 64% el FEC en comparación con los controles e indujo niveles altos de IgG1, IgG2 e IgA aunque sin correlación con la protección, probablemente debido a que ésta se relacionaba con mecanismos inmunidad celular (Jacobs *et al.*, 1999). Estudios posteriores usando el adyuvante DEAE-Dextrano consiguieron duplicar los niveles de protección en comparación con el hidróxido de aluminio, produciendo aumentos de la IgG2 y la IgE sérica (Piedrafita *et al.*, 2013). Tras realizar pruebas de hipersensibilidad retardada mediante inoculaciones intradérmicas de L3 desenvainadas se demostró una atracción masiva de eosinófilos al tejido, lo que es característico de una respuesta inmunitaria tipo 2 y evidencian el papel clave de la inmunidad celular en la respuesta a esta vacuna.

Estudios recientes trataron de generar protección en corderos al destete de raza Merino mediante la combinación de *Barbervax*<sup>®</sup> y el antígeno HcsL3 bajo la premisa de que la inmunidad natural generada por la exposición a L3 potenciaría la respuesta a HcsL3, reduciendo el número de revacunaciones con *Barbervax*<sup>®</sup> (Kebeta *et al.*, 2022). Sin embargo, la vacuna HcsL3 no redujo el FEC y la administración conjunta con *Barbervax*<sup>®</sup> tampoco mejoró la eficacia ni la duración de la protección. Estos resultados resaltan en su conjunto la importancia de seleccionar el adyuvante adecuado para dirigir y potenciar las respuestas adaptativas frente a NGI y la dificultad de obtener protección en animales jóvenes, quizás por su escasa inmunocompetencia.

En este sentido, la inmunización con **productos de excreción/secreción (E/S)** de *H. contortus* con proteínas de entre 15 y 24 kDa en corderos de 9, 6 y 3 meses redujo la carga de parásitos entre un 77-83% en animales de mayor edad pero no en los de 3 meses (Kooyman *et al.*, 2000; Vervelde *et al.*, 2001). Los tres grupos etarios demostraron aumento de inmunoglobulinas (IgA, IgG1 e IgE), y de los recuentos de eosinófilos en sangre y de mastocitos en tejido abomasal. Si bien, este incremento fue mayor en corderos de 9 y 6 meses, sugiriendo que la falta de protección en los corderos más jóvenes se debía a una menor intensidad de la respuesta frente al parásito tras la vacunación.

“ La falta de respuesta al antígeno HcsL3 y a proteínas de E/S ejemplifican la dificultad para inducir protección vacunal en corderos jóvenes ”

Uno de los puntos claves para la producción a gran escala de las vacunas ha sido la **tecnología recombinante**, que permite el aislamiento y modificación de genes individuales para reintroducirlos en sistemas relativamente sencillos como virus, bacterias, levaduras o helmintos que expresen estos genes a nivel de ARN o de proteínas (Gilleard *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2016). Este fue el caso del antígeno somático de vermes adultos de *H. contortus* Hc23, que en su forma nativa logró reducir un 70% y un 60% el FEC y la carga de vermes, respectivamente (Fawzi *et al.*, 2014) y recientemente se ha conseguido expresar como antígeno recombinante en *Escherichia coli* (rHc23) (González-Sánchez *et al.*, 2018). La inmunización con rHc23 redujo el 80% del FEC y el 70% de la carga de vermes, posicionando a este antígeno como un candidato interesante para el control de *H. contortus*.

En 2013, un grupo escocés publicó datos prometedores obtenidos en ensayos con ovejas adultas al periparto y corderos mediante la vacunación con un prototipo basado en un "cóctel" de proteínas recombinantes frente a *T. circumcincta* (Liu *et al.*, 2022; Nisbet *et al.*, 2013, 2019; Nisbet *et al.*, 2016a). La vacuna se desarrolló a partir de la identificación de antígenos liberados por los estadios larvarios que fueron reconocidos por la IgA de ovejas inmunes, así como también un antígeno de superficie y proteínas con potencial papel inmunosupresor (Ellis *et al.*, 2014; Nisbet *et al.*, 2013) (Tabla 2).

**Tabla 2. Descripción de los 8 antígenos que componen el prototipo de vacuna recombinante frente a *T. circumcincta* (datos obtenidos de Nisbet et al., 2013 y Nisbet et al., 2019).**

|                  | NOMBRE  | FUNCIÓN  | TIPO DE ANTÍGENO     | ESTADIO            | CRITERIO DE INCLUSIÓN EN LA VACUNA      | SISTEMA DE EXPRESIÓN    | INCLUIDA EN EL CÓCTEL SIMPLIFICADO |
|------------------|---|--|----------------------|--------------------|---|-------------------------|------------------------------------|
| <b>Tci-APY-1</b> | <i>Calcium-dependent apyrase-1</i>  | Apirasa dependiente de la activación por calcio                            | Excreción/ Secreción | Estadios larvarios | Molécula potencialmente inmunosupresora | <i>Escherichia coli</i> | Sí                                 |
| <b>Tci-ASP-1</b> | <i>Activation-associated secretory protein-1</i>                              | Proteína secretada asociada a la activación                                | Excreción/ Secreción | L4                 | Antígeno reconocido por la IgA          | <i>Escherichia coli</i> | No                                 |
| <b>Tci-CF-1</b>  | <i>Cathepsin F-1</i>  | Proteasa catepsina F-1   | Excreción/ Secreción | L4                 | Antígeno reconocido por la IgA          | <i>Pichia pastoris</i>  | No                                 |
| <b>Tci-ES20</b>  | <i>20 kDa protein</i>   | Proteína de 20 kDa de función desconocida                                  | Excreción/ Secreción | Estadios larvarios | Antígeno reconocido por la IgA          | <i>Pichia pastoris</i>  | No                                 |
| <b>Tci-MEP-1</b> | <i>Astacin-like metalloproteinase-1</i>                                       | Metaloproteínasa similar a la astacina                                     | Excreción/ Secreción | Estadios larvarios | Antígeno reconocido por la IgA          | <i>Escherichia coli</i> | Sí                                 |
| <b>Tci-MIF-1</b> | <i>Macrophage migration inhibitory factor-1</i>                               | Factor inhibitorio de la migración de macrófagos                           | Excreción/ Secreción | L3                 | Molécula potencialmente inmunosupresora | <i>Escherichia coli</i> | No                                 |
| <b>Tci-SAA-1</b> | <i>Immunogenic homologue of a protective antigen from Ancylostoma caninum</i> | Homólogo antigénico de un antígeno protector de <i>Ancylostoma caninum</i> | Somático             | L3                 | Homólogo de un antígeno protector       | <i>Escherichia coli</i> | No                                 |
| <b>Tci-TGH-2</b> | <i>Transforming growth protein 2-like protein</i>                             | Homólogo del Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-β)              | Excreción/ Secreción | Estadios larvarios | Molécula potencialmente inmunosupresora | <i>Escherichia coli</i> | No                                 |

Los primeros ensayos se realizaron en corderos que recibieron 3 dosis separadas por 3 semanas: los animales vacunados recibieron el cóctel vacunal en combinación con el adyuvante Quil A mientras que a los controles se les administraron inyecciones de PBS y Quil A. Coincidiendo con la última vacunación se iniciaron las inoculaciones con 2000 L3 de *T. circumcincta* 3 días a la semana durante 4 semanas. Hacia la mitad de las inoculaciones experimentales se empezaron a recoger muestras de heces para el recuento de huevos. Se realizaron dos ensayos en corderos, el primero con animales de 204-206 días (6-7 meses) y el segundo con corderos 172-178 días (5-6 meses) en los que la vacuna redujo el FEC un 70% y un 58% y la carga de vermes en el abomaso un 75% y un 56% en el primer y segundo ensayo, respectivamente. Estos resultados fueron muy parecidos a los obtenidos en ovejitas al periparto, donde se logró reducir un 45% el FEC a lo largo de la infección experimental (Nisbet et al., 2016a). A partir de este punto se trabajó en la simplificación del cóctel vacunal para reducir los costes de producción del prototipo y mejorar sus probabilidades de comercialización. Para ello testaron un nuevo prototipo usando solamente las dos proteínas mejor reconocidas por parte del hospedador -Tci-APY-1 y Tci-MEP-1, logrando obtener porcentajes de eficacia vacunal muy similares a los que ofrecía el prototipo original (Nisbet et al., 2019). Aunque los resultados de todos estos ensayos obtenidos mediante este ambicioso enfoque no tienen precedente en la bibliografía, los datos sugerían una alta variabilidad individual en la respuesta frente a la vacuna que era especialmente manifiesta en los animales más jóvenes.

“ El cóctel vacunal frente a *T. circumcincta* redujo la excreción de huevos y la carga de vermes, pero la respuesta de los corderos tuvo una alta variabilidad individual ”

## 2 BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. h., & Pober, J. S. (1999). *Inmunología celular y molecular* (Tercera). McGraw-Hill Interamericana. ISBN: 8448602218
2. Aboshady, H. M., Félicité, Y., Hira, J., Barbier, C., & Bambou, J.-C. (2022). Early Transcriptome Differences Between Pre-Infected and Naïve Kid Goats Infected With *Haemonchus contortus*. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 867. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.873467>
3. Aboshady, H. M., Mandonnet, N., Stear, M. J., Arquet, R., Bederina, M., Sarry, J., Tosser-Klopp, G., Klopp, C., Johansson, A. M., Jonas, E., & Bambou, J. C. (2019). Transcriptome variation in response to gastrointestinal nematode infection in goats. *PLoS ONE*, 14(6), e0218719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218719>
4. Aguerre, S., Jacquiet, P., Brodier, H., Bournazel, J. P., Grisez, C., Prévot, F., Michot, L., Fidelle, F., Astruc, J. M., & Moreno, C. R. (2018). Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. *Veterinary Parasitology*, 256, 16–23. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2018.04.004>
5. Ahmed, A. M., Good, B., Hanrahan, J. P., McGettigan, P., Browne, J., Keane, O. M., Bahar, B., Mehta, J., Markey, B., Lohan, A., & Sweeney, T. (2015). Variation in the Ovine Abomasal Lymph Node Transcriptome between Breeds Known to Differ in Resistance to the Gastrointestinal Nematode. *PLOS ONE*, 10(5), e0124823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124823>
6. Alba-Hurtado, F., & Muñoz-Guzmán, M. A. (2013). Immune Responses Associated with Resistance to Haemonchosis in Sheep. *BioMed Research International*, 2013, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/162158>
7. Amarante, A. F. T., Bricarello, P. A., Rocha, R. A., & Gennari, S. M. (2004). Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Veterinary Parasitology*, 120(1–2), 91–106. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.12.004>
8. Athanasiadou, S., Githiori, J., & Kyriazakis, I. (2007). Medicinal plants for helminth parasite control: facts and fiction. *Animal*, 1(9), 1392–1400. <https://doi.org/10.1017/S1751731107000730>
9. Atlija, M., Arranz, J. J., Martínez-Valladares, M., & Gutiérrez-Gil, B. (2016). Detection and replication of QTL underlying resistance to gastrointestinal nematodes in adult sheep using the ovine 50K SNP array. *Genetics, Selection, Evolution : GSE*, 48(1). <https://doi.org/10.1186/S12711-016-0182-4>
10. Atlija, M., Gutiérrez-Gil, B., Arranz, J. J., Semmer, J., Stear, M. J., & Buitkamp, J. (2015). Major Histocompatibility Complex class IIB polymorphism in an ancient Spanish breed. *Immunogenetics*, 67(9), 531–537. <https://doi.org/10.1007/S00251-015-0856-Z>
11. Bahirathan, M., Miller, J. E., Barras, S. R., & Kearney, M. T. (1996). Susceptibility of Suffolk and Gulf Coast Native suckling lambs to naturally acquired strongylate nematode infection. *Veterinary Parasitology*, 65(3–4), 259–268. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(96\)00969-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)00969-7)
12. Balic, A., Bowles, V. M., & Meeusen, E. N. T. (2000). The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Advances in Parasitology*, 45(February), 181–241. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(00\)45005-0](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(00)45005-0)
13. Balic, A., Cunningham, C. P., & Meeusen, E. N. T. (2006). Eosinophil interactions with *Haemonchus contortus* larvae in the ovine gastrointestinal tract. *Parasite Immunology*, 28(3), 107–115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00816.x>
14. Bartley, D. J., Jackson, E., Johnston, K., Coop, R. L., Mitchell, G. B. B., Sales, J., & Jackson, F. (2003). A survey of anthelmintic resistant nematode parasites in Scottish sheep flocks. *Veterinary Parasitology*, 117(1–2), 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.07.023>
15. Bartram, D. J., Leathwick, D. M., Taylor, M. A., Geurden, T., & Maeder, S. J. (2012). The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*, 186(3–4), 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.030>
16. Bath, G. F., & van Wyk, J. A. (2009). The Five Point Check© for targeted selective treatment of internal parasites in small ruminants. *Small Ruminant Research*, 86(1–3), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.09.009>
17. Benavides, M. V., Sonstegard, T. S., Kemp, S., Mugambi, J. M., Gibson, J. P., Baker, R. L., Hanotte, O., Marshall, K., & Van Tassell, C. (2015). Identification of Novel Loci Associated with Gastrointestinal Parasite Resistance in a Red Maasai x Dorper Backcross Population. *PLOS ONE*, 10(4), e0122797. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0122797>
18. Berckmans, D. (2014). Precision livestock farming technologies for welfare management in intensive livestock systems. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 33(1), 189–196. <https://doi.org/10.20506/rst.33.1.2273>
19. Bioworma. (2022). <https://www.bioworma.com/> [Consulta: 24/01/2022]
20. Bishop, S. C. (2012). Possibilities to breed for resistance to nematode parasite infections in small ruminants in tropical production systems. *Animal*, 6(5), 741–747. <https://doi.org/10.1017/S1751731111000681>
21. Bishop, S. C., Bairden, K., McKellar, Q. A., Park, M., & Stear, M. J. (1996). Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Animal Science*, 63(3), 423–428. <https://doi.org/10.1017/S1357729800015319>
22. Bisset, S., Morris, C., McEwan, J., & Vlassof, A. (2001). Breeding sheep in New Zealand that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity. *New Zealand Veterinary Journal*, 49(6), 236–246. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36238>
23. Borchert, A. (1975). *Parasitología veterinaria*. Acribia. ISBN: 9788420000817

24. Bordes, L., Dumont, N., Lespine, A., Souil, E., Sutra, J.-F., Prévot, F., Grisez, C., Romanos, L., Dailedouze, A., & Jacquet, P. (2020). First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in *Haemonchus contortus* on a dairy goat farm in France. *Parasitology International*, 76, 102063. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102063>
25. Bowman, D., Lynn, R. C., & Eberhard, M. L. (2004). *Parasitología para Veterinarios*. In D. D. Bowman, R. C. Lynn, & M. L. Eberhard (Eds.), *Georgi's Parasitología para Veterinarios* (Eighth). Elsevier. ISBN: 84-8174-719-X
26. Brito, D. L., Dallago, B. S. L., Louvandini, H., dos Santos, V. R. V., de Araújo Torres, S. E. F., Gomes, E. F., do Amarante, A. F. T., de Melo, C. B., & Mcmanus, C. M. (2013). Effect of alternate and simultaneous grazing on endoparasite infection in sheep and cattle. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology : Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, 22(4), 485–494. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612013000400007>
27. Buis, A. (2020). Why Milankovitch (Orbital) Cycles Can't Explain Earth's Current Warming – Climate Change: Vital Signs of the Planet. NASA - Global Climate Change. <https://climate.nasa.gov/blog/2949/why-milankovitch-orbital-cycles-cant-explain-earths-current-warming/> [Consulta: 12/05/2020]
28. Burke, J. M., & Miller, J. E. (2020). Sustainable Approaches to Parasite Control in Ruminant Livestock. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 36(1), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.11.007>
29. Busin, V., Kenyon, F., Laing, N., Denwood, M. J., McBean, D., Sargison, N. D., & Ellis, K. (2013). Addressing sustainable sheep farming: Application of a targeted selective treatment approach for anthelmintic use on a commercial farm. *Small Ruminant Research*, 110(2–3), 100–103. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.11.013>
30. Chandra, S., Prasad, A., Yadav, N., Latchumikanthan, A., Rakesh, R. L., Praveen, K., Khobra, V., Subramani, K. V., Misri, J., & Sankar, M. (2015). Status of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* of goats from different geographic regions of Uttar Pradesh, India. *Veterinary Parasitology*, 208(3–4), 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.01.005>
31. Chaparro, J. J., Villar, D., Zapata, J. D., López, S., Howell, S. B., López, A., & Storey, B. E. (2017). Multi-drug resistant *Haemonchus contortus* in a sheep flock in Antioquia, Colombia. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 10, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2017.07.005>
32. Charlier, J., Morgan, E. R., Rinaldi, L., Van Dijk, J., Demeler, J., Höglund, J., Hertzberg, H., Van Ranst, B., Hendrickx, G., Vercruyse, J., & Kenyon, F. (2014). Practices to optimise gastrointestinal nematode control on sheep, goat and cattle farms in Europe using targeted (selective) treatments. *Veterinary Record*, 175(10), 250–255. <https://doi.org/10.1136/vr.102512>
33. Charlier, J., Rinaldi, L., Musella, V., Ploeger, H. W., Chartier, C., Vineer, H. R., Hinney, B., von Samson-Himmelstjerna, G., Băcescu, B., Mickiewicz, M., Mateus, T. L., Martínez-Valladares, M., Quealy, S., Azaizeh, H., Sekovska, B., Akkari, H., Petkevicius, S., Hektoen, L., Höglund, J., ... Claerebout, E. (2020). Initial assessment of the economic burden of major parasitic helminth infections to the ruminant livestock industry in Europe. *Preventive Veterinary Medicine*, 182, 105103. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105103>
34. Charlier, J., Thamsborg, S. M., Bartley, D. J., Skuce, P. J., Kenyon, F., Geurden, T., Hoste, H., Williams, A. R., Sofiraki, S., Höglund, J., Chartier, C., Geldhof, P., van Dijk, J., Rinaldi, L., Morgan, E. R., von Samson-Himmelstjerna, G., Vercruyse, J., & Claerebout, E. (2018). Mind the gaps in research on the control of gastrointestinal nematodes of farmed ruminants and pigs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65, 217–234. <https://doi.org/10.1111/tbed.12707>
35. Claerebout, E., & Geldhof, P. (2020). Helminth Vaccines in Ruminants: From Development to Application. In *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* (Vol. 36, Issue 1, pp. 159–171). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.10.001>
36. Coles, G. C., Bauer, C., Borgsteede, F. H. M., Geerts, S., Klei, T. R., Taylor, M. A., & Waller, P. J. (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 44(1–2), 35–44. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(92\)90141-U](https://doi.org/10.1016/0304-4017(92)90141-U)
37. Colvin, A. F., Walkden-Brown, S. W., Knox, M. R., & Scott, J. M. (2008). Intensive rotational grazing assists control of gastrointestinal nematodosis of sheep in a cool temperate environment with summer-dominant rainfall. *Veterinary Parasitology*, 153(1–2), 108–120. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2008.01.014>
38. COMBAR. (2021). Faecal egg count reduction test (FECRT) protocol. *Gastrointestinal nematodes - SHEEP and GOATS*. [https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT\\_PROTOCOL\\_sheep\\_goats\\_March\\_2021.pdf](https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT_PROTOCOL_sheep_goats_March_2021.pdf) [Consulta: 30/11/2022]
39. Corripio-Miyar, Y., Hayward, A., Lemon, H., Sweeny, A. R., & Bal, X. (2021). Functionally distinct T-helper cell phenotypes predict resistance to different types of parasites in a wild mammal. *BioRxiv Ecology*, 0123456789, 0–2. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07149-9>
40. Craig, T. M. (2018). *Gastrointestinal Nematodes, Diagnosis and Control*. In *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* (Vol. 34, Issue 1, pp. 185–199). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.10.008>
41. Cringoli, G., Rinaldi, L., Albonico, M., Bergquist, R., & Utzinger, J. (2013). Geospatial (s)tools: Integration of advanced epidemiological sampling and novel diagnostics. *Geospatial Health*, 7(2), 399–404. <https://doi.org/10.4081/gh.2013.97>
42. de la Chevrolière, C., Bambou, J. C., Arquet, R., Jacquet, P., & Mandonnet, N. (2012). Genetic analysis of the potential role of IgA and IgE responses against *Haemonchus contortus* in parasite resistance of Creole goats. *Veterinary Parasitology*, 186(3–4), 337–343. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2011.11.071>
43. Dobson, R. J., Hosking, B. C., Besier, R. B., Love, S., Larsen, J. W. A., Rolfe, P. F., & Bailey, J. N. (2011). Minimising the development of anthelmintic resistance, and optimising the use of the novel anthelmintic monepantel, for the sustainable control of nematode parasites in Australian sheep grazing systems. *Australian Veterinary Journal*, 89(5), 160–166. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00703.x>
44. Dominik, S. (2005). Quantitative trait loci for internal nematode resistance in sheep: a review. *Genetics, Selection, Evolution : GSE*, 37 Suppl 1(Suppl 1), S83. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-37-S1-S83>

45. Donskow-Tysoniewska, K., Maruszewska-Cheruiyot, M., & Stear, M. (2021). The interaction of host and nematode galectins influences the outcome of gastrointestinal nematode infections. *Parasitology*, 148(6), 648–654. <https://doi.org/10.1017/S003118202100007X>
46. Ellis, S., Matthews, J. B., Shaw, D. J., Paterson, S., McWilliam, H. E. G., Inglis, N. F., & Nisbet, A. J. (2014). Ovine IgA-reactive proteins from *Teladorsagia circumcincta* infective larvae. *International Journal for Parasitology*, 44(10), 743–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.05.007>
47. Epe, C., & Kaminsky, R. (2013). New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends in Parasitology*, 29(3), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.01.001>
48. Eysker, M. (1997). Some aspects of inhibited development of trichostrongylids in ruminants. *Veterinary Parasitology*, 72(3–4), 265–283. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00101-5)
49. Fairlie-Clarke, K., Kaseja, K., Sotomaior, C., Brady, N., Moore, K., & Stear, M. (2019). Salivary IgA: A biomarker for resistance to *Teladorsagia circumcincta* and a new estimated breeding value. *Veterinary Parasitology*, 269, 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.04.005>
50. Falzon, L. C., Menzies, P. I., Shakya, K. P., Jones-Bitton, A., Vanleeuwen, J., Avula, J., Stewart, H., Jansen, J. T., Taylor, M. A., Learmount, J., & Peregrine, A. S. (2013). Anthelmintic resistance in sheep flocks in Ontario, Canada. *Veterinary Parasitology*, 193(1–3), 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.11.014>
51. FAO. (2009a). How to Feed the World in 2050. Insights from an Expert Meeting at FAO. <https://doi.org/10.1111/j.1728-4457.2009.00312.x>
52. FAO. (2009b). The State Of Food And Agriculture: Livestock in the balance. In *Animal Genetic Resources* (Vol. 47). ISBN: 978-92-5-106215-9
53. FAO. (2013). Climate-Smart Agriculture Sourcebook. In *Sourcebook on Climate-Smart Agriculture, Forestry and Fisheries*. ISBN: 978-92-5-107720-7
54. FAO. (2014). The future of food and agriculture: trends and challenges. In *The future of food and agriculture: trends and challenges* (Vol. 4, Issue 4). <https://doi.org/10.2307/4356839>
55. FAO. (2018). Soluciones ganaderas para el cambio climático. <https://doi.org/18098ES/1/02.18>
56. FAO. (2019). Water use of livestock production systems and supply chains – Guidelines for assessment (Version 1). *Livestock Environmental Assessment and Performance (LEAP) Partnership*. ISBN: 9789251317136
57. FAO. (2022a). The State of Food Security and Nutrition in the World 2022. In *The State of Food Security and Nutrition in the World 2022*. FAO. <https://doi.org/10.4060/cc0639en>
58. FAO. (2022b). Ukraine: Note on the impact of the war on food security in Ukraine. FAO. <https://doi.org/10.4060/cc1025en>
59. Fawzi, E. M., González-Sánchez, M. E., Corral, M. J., Cuquerella, M., & Alunda, J. M. (2014). Vaccination of lambs against *Haemonchus contortus* infection with a somatic protein (Hc23) from adult helminths. *International Journal for Parasitology*, 44(7), 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.02.009>
60. FECPAKG2 (2020). <https://www.techion.com/FECPAKG2> [Consulta: 07-10-2020]
61. Fong, M., & Crane, J. S. (2022). Histology, Mast Cells. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499904/>
62. Forteau, L., Dumont, B., Sallé, G., Bigot, G., & Fleurance, G. (2020). Horses grazing with cattle have reduced strongyle egg count due to the dilution effect and increased reliance on macrocyclic lactones in mixed farms. *Animal : An International Journal of Animal Bioscience*, 14(5), 1076–1082. <https://doi.org/10.1017/S1751731119002738>
63. Fox, M. T. (1997). Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: Recent developments. *Veterinary Parasitology*, 72(3–4), 285–308. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00102-7)
64. Fox, N. J., Smith, L. A., Houdijk, J. G. M., Athanasiadou, S., & Hutchings, M. R. (2018). Ubiquitous parasites drive a 33% increase in methane yield from livestock. *International Journal for Parasitology*, 48(13), 1017–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.06.001>
65. Geurden, T., Hoste, H., Jacquiet, P., Traversa, D., Sotiraki, S., Frangipane di Regalbono, A., Tzanidakis, N., Kostopoulou, D., Gaillac, C., Privat, S., Giangaspero, A., Zanardello, C., Noé, L., Vanimisetti, B., & Bartram, D. (2014). Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary Parasitology*, 201(1–2), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.01.016>
66. Gill, H. S., Watson, D. L., & Brandon, M. R. (1993). Monoclonal antibody to CD4+ T cells abrogates genetic resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *Immunology*, 78(1), 43–49.
67. Gilleard, J. S., Kotze, A. C., Leathwick, D., Nisbet, A. J., McNeilly, T. N., & Besier, B. (2021). A journey through 50 years of research relevant to the control of gastrointestinal nematodes in ruminant livestock and thoughts on future directions. *International Journal for Parasitology*, 51(13–14), 1133–1151. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.10.007>
68. Gómez-Rincón, C., Uriarte, J., & Valderrábano, J. (2006). Efficiency of *Duddingtonia flagrans* against *Trichostrongyle* infections of sheep on mountain pastures. *Veterinary Parasitology*, 141(1–2), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.05.007>
69. González-Sánchez, M. E., Cuquerella, M., & Alunda, J. M. (2018). Vaccination of lambs against *Haemonchus contortus* with the recombinant rHc23. Effect of adjuvant and antigen dose. *PLoS ONE*, 13(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193118>
70. González, J. F., Hernández, Á., Meeusen, E. N. T., Rodríguez, F., Molina, J. M., Jaber, J. R., Raadsma, H. W., & Piedrafita, D. (2011). Fecundity in adult *Haemonchus contortus* parasites is correlated with abomasal tissue eosinophils and  $\gamma\delta$  T cells in resistant Canaria Hair Breed sheep. *Veterinary Parasitology*, 178(3–4), 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.01.005>

71. González, J. F., Hernández, Á., Molina, J. M., Fernández, A., Raadsma, H. W., Meeusen, E. N. T., & Piedrafita, D. (2008). Comparative experimental *Haemonchus contortus* infection of two sheep breeds native to the Canary Islands. *Veterinary Parasitology*, 153(3–4), 374–378. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.02.019>
72. González, J. F., Hernández, J. N., Machín, C., Pérez-Hernández, T., Wright, H. W., Corripio-Miyar, Y., Price, D. R. G., Matthews, J. B., McNeilly, T. N., & Nisbet, A. J. (2019). Impacts of breed type and vaccination on *Teladorsagia circumcincta* infection in native sheep in Gran Canaria. *Veterinary Research*, 50(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0646-y>
73. Greer, A. W., & Hamie, J. C. (2016). Relative maturity and the development of immunity to gastrointestinal nematodes in sheep: an overlooked paradigm? *Parasite Immunology*, 38(5), 263–272. <https://doi.org/10.1111/pim.12313>
74. Greer, A. W., Kenyon, F., Bartley, D. J., Jackson, E. B., Gordon, Y., Donnan, A. A., McBean, D. W., & Jackson, F. (2009). Development and field evaluation of a decision support model for anthelmintic treatments as part of a targeted selective treatment (TST) regime in lambs. *Veterinary Parasitology*, 164(1), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.017>
75. Grecis, R. K. (2015). Immunity to helminths: resistance, regulation, and susceptibility to gastrointestinal nematodes. *Annual Review of Immunology*, 33, 201–225. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032713-120218>
76. Gruner, L., Aumont, G., Getachew, T., Brunel, J. C., Pery, C., Cognié, Y., & Guérin, Y. (2003). Experimental infection of Black Belly and INRA 401 straight and crossbred sheep with trichostrongyle nematode parasites. *Veterinary Parasitology*, 116(3), 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.07.005>
77. Gruner, L., Cortet, J., Sauvé, C., & Hoste, H. (2004). Regulation of *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* worm populations by grazing sheep with differing resistance status. *Veterinary Research*, 35(1), 91–101. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003043>
78. Guo, Z., González, J. F., Hernandez, J. N., McNeilly, T. N., Corripio-Miyar, Y., Frew, D., Morrison, T., Yu, P., & Li, R. W. (2016). Possible mechanisms of host resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep breeds native to the Canary Islands. *Scientific Reports*, 6(1), 26200. <https://doi.org/10.1038/srep26200>
79. Hansen, J. D., Vojtech, L. N., & Laing, K. J. (2011). Sensing disease and danger: a survey of vertebrate PRRs and their origins. *Developmental and Comparative Immunology*, 35(9), 886–897. <https://doi.org/10.1016/J.DCI.2011.01.008>
80. Hansen, J., Sato, M., Ruedy, R., Kharecha, P., Laxis, A., Miller, R., Nazarenko, L., Lo, K., Schmidt, G. A., Russell, G., Aleinov, I., Bauer, S., Baum, E., Cairns, B., Canuto, V., Chandler, M., Cheng, Y., Cohen, A., Del Genio, A., ... Zhang, S. (2007). Dangerous human-made interference with climate: A GISS modelE study. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 7(9), 2287–2312. <https://doi.org/10.5194/acp-7-2287-2007>
81. Healey, K., Lawlor, C., Knox, M. R., Chambers, M., & Lamb, J. (2018). Field evaluation of *Duddingtonia flagrans* IAH 1297 for the reduction of worm burden in grazing animals: Tracer studies in sheep. *Veterinary Parasitology*, 253, 48–54. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2018.02.010>
82. Hernández, J. N. (2015). Interacción parásito-hospedador entre nematodos gastrointestinales y razas ovinas canarias. Papel de los linfocitos T gammadelta y los eosinófilos. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Arucas, España.
83. Hernández, J. N., Hernández, A., Stear, M. J., Conde-Felipe, M., Rodríguez, E., Piedrafita, D., & González, J. F. (2016). Potential role for mucosal IgA in modulating *Haemonchus contortus* adult worm infection in sheep. *Veterinary Parasitology*, 223, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.04.022>
84. Hernández, J. N., Meeusen, E., Rodríguez, F., Piedrafita, D., & González, J. F. (2020). Increased susceptibility to *Haemonchus contortus* infection by interleukin-5 modulation of eosinophil responses in sheep. *Parasite Immunology*, 42(1). <https://doi.org/10.1111/pim.12680>
85. Hernández, J. N., Meeusen, E., Stear, M., Rodríguez, F., Piedrafita, D., & González, J. F. (2017). Modulation of *Haemonchus contortus* infection by depletion of  $\gamma\delta$ + T cells in parasite resistant Canaria Hair Breed sheep. *Veterinary Parasitology*, 237, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.02.021>
86. Herrero, M., & Thornton, P. K. (2013). Livestock and global change: Emerging issues for sustainable food systems. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 110, Issue 52, pp. 20878–20881). <https://doi.org/10.1073/pnas.1321844111>
87. Houdijk, J. G. M., Kyriazakis, I., Kidane, A., & Athanasiadou, S. (2012). Manipulating small ruminant parasite epidemiology through the combination of nutritional strategies. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.044>
88. Houdijk, J. G. M., Tolkamp, B. J., Rooke, J. A., & Hutchings, M. R. (2017). Animal health and greenhouse gas intensity: the paradox of periparturient parasitism. *International Journal for Parasitology*, 47(10–11), 633–641. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.03.006>
89. Hudson, P. J., Cattadori, I. M., Boag, B., & Dobson, A. P. (2006). Climate disruption and parasite–host dynamics: patterns and processes associated with warming and the frequency of extreme climatic events. *Journal of Helminthology*, 80(2), 175–182. <https://doi.org/10.1079/joh2006357>
90. Hunt, P. W., & Lello, J. (2012). How to make DNA count: DNA-based diagnostic tools in veterinary parasitology. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 101–108. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2011.11.055>
91. Ingale, S. L., Mulik, S. V., Suryawanshi, A., & Zadbuke, S. (2010). NUTRITION-PARASITE INTERACTION- A REVIEW. 31(1), 48–55.
92. IPCC. (2022). Annex I: Glossary. In *Global Warming of 1.5°C* (pp. 541–562). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781009157940.008>
93. Jacobs, H. J., Wiltshire, C., Ashman, K., & Meeusen, E. N. T. (1999). Vaccination against the gastrointestinal nematode, *Haemonchus contortus*, using a purified larval surface antigen. *Vaccine*, 17(4), 362–368. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00206-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00206-0)

94. Kearney, P. E., Murray, P. J., Hoy, J. M., Hohenhaus, M., & Kotze, A. (2016). The 'Toolbox' of strategies for managing *Haemonchus contortus* in goats: What's in and what's out. *Veterinary Parasitology*, 220, 93–107. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2016.02.028>
95. Kebeta, M. M., Hine, B. C., Walkden-Brown, S. W., Kahn, L. P., & Doyle, E. K. (2020). Evaluation of Barbervax® vaccination for lambing Merino ewes. *Veterinary Parasitology*, 283, 109187. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109187>
96. Kebeta, M. M., Hine, B. C., Walkden-Brown, S. W., Kahn, L. P., & Doyle, E. K. (2021). Protective efficacy of Barbervax® in Merino weaner sheep trickle infected with five doses of *Haemonchus contortus* infective larvae. *Veterinary Parasitology*, 292, 109386. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109386>
97. Kebeta, M. M., Hine, B. C., Walkden-Brown, S. W., Kahn, L. P., Piedrafita, D. P., Bailey, S., & Doyle, E. K. (2022). Investigation of the combined efficacy of two *Haemonchus contortus* vaccines in weaner Merino sheep. *Veterinary Parasitology*, 301, 109637. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109637>
98. Keegan, J. D., Good, B., Hanrahan, J. P., Lynch, C., de Waal, T., & Keane, O. M. (2018). Live weight as a basis for targeted selective treatment of lambs post-weaning. *Veterinary Parasitology*, 258, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.06.001>
99. Kenyon, F., Dick, J. M., Smith, R. I., Coulter, D. G., McBean, D., & Skuce, P. J. (2013). Reduction in greenhouse gas emissions associated with worm control in lambs. *Agriculture (Switzerland)*, 3(2), 271–284. <https://doi.org/10.3390/agriculture3020271>
100. Kenyon, F., Greer, A. W., Coles, G. C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., Van Wyk, J. A., Thomas, E., Vercruyse, J., & Jackson, F. (2009a). The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 164(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.015>
101. Kenyon, F., Sargison, N. D., Skuce, P. J., & Jackson, F. (2009b). Sheep helminth parasitic disease in south eastern Scotland arising as a possible consequence of climate change. *Veterinary Parasitology*, 163(4), 293–297. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.027>
102. Khan, S., Ullah, M. W., Siddique, R., Nabi, G., Manan, S., Yousaf, M., & Hou, H. (2016). Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. *International Journal of Genomics*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2405954>
103. Kidane, A., Houdijk, J. G. M., Talkamp, B. J., Athanasiadou, S., & Kyriazakis, I. (2009). Consequences of infection pressure and protein nutrition on periparturient resistance to *Teladorsagia circumcincta* and performance in ewes. *Veterinary Parasitology*, 165(1–2), 78–87. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2009.06.039>
104. Knox, D. P., Smith, S. K., Redmond, D. L., & Smith, W. D. (2005). Protection induced by vaccinating sheep with a thiol-binding extract of *Haemonchus contortus* membranes is associated with its protease components. *Parasite Immunology*, 27(4), 121–126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2005.00750.x>
105. Knox, M. R., Josh, P. F., & Anderson, L. J. (2002). Deployment of *Duddingtonia flagrans* in an improved pasture system: dispersal, persistence, and effects on free-living soil nematodes and microarthropods. *Biological Control*, 24(2), 176–182. [https://doi.org/10.1016/S1049-9644\(02\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S1049-9644(02)00012-9)
106. Knox, M. R., & Steel, J. W. (1999). The effects of urea supplementation on production and parasitological responses of sheep infected with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, 83(2), 123–135. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00071-0)
107. Kooyman, F. N., Schallig, H. D., Van Leeuwen M.A., MacKellar, A., Huntley, J. F., Cornelissen, A. W., & Vervelde, L. (2000). Protection in lambs vaccinated with *Haemonchus contortus* antigens is age related, and correlates with IgE rather than IgG1 antibody. *Parasite Immunology*, 22(1), 13–20. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2000.00265.x>
108. Kotze, A. C., & Prichard, R. K. (2016). Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*. In *Advances in Parasitology* (pp. 397–428). <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.012>
109. Lalramhluna, M., Bordoloi, G., Pandit, S., Baidya, S., Joardar, S. N., Patra, A. K., & Jas, R. (2020). Parasitological and immunological response to *Haemonchus contortus* infection: Comparison between resistant Garole and susceptible Sahabadi sheep. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 22, 100477. <https://doi.org/10.1016/J.VPRSR.2020.100477>
110. Lane, J., Jubb, T., Shephard, R., Webb-Ware, J., & Fordyce, G. (2015). Priority list of endemic disease for red meat industries in Australia. [http://era.daf.qld.gov.au/id/eprint/5030/1/B.AHE.0010\\_Final\\_Report\\_Priority list of endemic diseases for the red meat industries.pdf](http://era.daf.qld.gov.au/id/eprint/5030/1/B.AHE.0010_Final_Report_Priority%20list%20of%20endemic%20diseases%20for%20the%20red%20meat%20industries.pdf)
111. Leathwick, D. M. (2012). Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.050>
112. Leathwick, D. M., Ganesh, S., & Waghorn, T. S. (2015). Evidence for reversion towards anthelmintic susceptibility in *Teladorsagia circumcincta* in response to resistance management programmes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 5(1), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2015.01.001>
113. Lee, D. L. (2002). Cuticle, Moulting and Exsheathment. In D. L. Lee (Ed.), *The biology of nematodes* (First Edit, p. 648). Taylor & Francis Group. ISBN: 978-0-203-16643-7
114. LeJambre, L. F., Windon, R. G., & Smith, W. D. (2008). Vaccination against *Haemonchus contortus*: Performance of native parasite gut membrane glycoproteins in Merino lambs grazing contaminated pasture. *Veterinary Parasitology*, 153(3–4), 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.01.032>
115. Li, R. W., Choudhary, R. K., Capuco, A. V., & Urban, J. F. (2012). Exploring the host transcriptome for mechanisms underlying protective immunity and resistance to nematode infections in ruminants. *Veterinary Parasitology*, 190(1–2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2012.06.021>
116. Liu, W., McNeilly, T. N., Mitchell, M., Burgess, S. T. G., Nisbet, A. J., Matthews, J. B., & Babayan, S. A. (2022). Vaccine-induced time- and age-dependent mucosal immunity to gastrointestinal parasite infection. *NPJ Vaccines*, 7(1), 78. <https://doi.org/10.1038/S41541-022-00501-0>

117. Machín, C., Corripio-Miyar, Y., Hernández, J. N., Pérez-Hernández, T., Hayward, A. D., Wright, H. W., Price, D. R. G., Matthews, J. B., McNeilly, T. N., Nisbet, A. J., & González, J. F. (2021). Cellular and humoral immune responses associated with protection in sheep vaccinated against *Teladorsagia circumcincta*. *Veterinary Research*, 52(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00960-8>
118. Mackintosh, C. G., Johnstone, P., & Shaw, R. J. (2014). Observations on the phenotypic relationships between anti-CarLA salivary IgA antibody response, nematode infection levels and growth rates in farmed red (*Cervus elaphus*) and wapiti hybrid deer (*Cervus elaphus canadensis*). *Veterinary Parasitology*, 203(1–2), 160–166. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2014.01.030>
119. Mahieu, M., & Aumont, G. (2009). Effects of sheep and cattle alternate grazing on sheep parasitism and production. *Tropical Animal Health and Production*, 41(2), 229–239. <https://doi.org/10.1007/S11250-008-9180-Z>
120. Maqbool, I., Wani, Z. A., Shahardar, R. A., Allaie, I. M., & Shah, M. M. (2017). Integrated parasite management with special reference to gastro-intestinal nematodes. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12639-016-0765-6>
121. Martínez-Valladares, M., Geurden, T., Bartram, D. J., Martínez-Pérez, J. M., Robles-Pérez, D., Bohórquez, A., Florez, E., Meana, A., & Rojo-Vázquez, F. A. (2015). Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain. *Veterinary Parasitology*, 211(3–4), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.05.024>
122. Martínez-Valladares, M., Martínez-Pérez, J. M., Robles-Pérez, D., Cordero-Pérez, C., Famularo, M. R., Fernández-Pato, N., Castañón-Ordóñez, L., & Rojo-Vázquez, F. A. (2013). The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by in vivo and in vitro techniques. *Veterinary Parasitology*, 191(1–2), 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.08.009>
123. Martínez-Valladares, M., Vara-Del Río, M. P., Cruz-Rojo, M. A., & Rojo-Vázquez, F. A. (2005). Genetic resistance to *Teladorsagia circumcincta*: IgA and parameters at slaughter in Churra sheep. *Parasite Immunology*, 27(6), 213–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2005.00769.x>
124. Mas-Coma, S., Valero, M. A., & Bargues, M. D. (2008). Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiases. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 27(2), 443–457. <https://doi.org/10.20506/rst.27.2.1822>
125. Masson-Delmotte, V., Zhai, P., Pörtner, H.-O., Roberts, D., Skea, J., Calvo, E., Priyadarshi, B., Shukla, R., Ferrat, M., Haughey, E., Luz, S., Neogi, S., Pathak, M., Petzold, J., Pereira, J. P., Vyas, P., Huntley, E., Kissick, K., Belkacemi, M., & Malley, J. (2019). Climate Change and Land An IPCC Special Report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems Head of TSU (Operations) IT/Web Manager Senior Administrat. [www.ipcc.ch](http://www.ipcc.ch)
126. Matthews, J. B., Geldhof, P., Tzelos, T., & Claerebout, E. (2016). Progress in the development of subunit vaccines for gastrointestinal nematodes of ruminants. *Parasite Immunology*, 38(12), 744–753. <https://doi.org/10.1111/pim.12391>
127. Mavrot, F. (2016). Livestock Nematode Infection in a Changing World: Investigating the European Situation. University of Zurich, Vetsuisse Faculty. <https://doi.org/10.5167/uzh-125799>
128. Mavrot, F., Hertzberg, H., & Torgerson, P. (2015). Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*, 8(1), 557. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1164-z>
129. McKellar, Q. A., & Jackson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: Old and new. *Trends in Parasitology*, 20(10), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.08.002>
130. McMahon, C., Gordon, A. W., Edgar, H. W. J., Hanna, R. E. B., Brennan, G. P., & Fairweather, I. (2012). The effects of climate change on ovine parasitic gastroenteritis determined using veterinary surveillance and meteorological data for Northern Ireland over the period 1999–2009. *Veterinary Parasitology*, 190(1–2), 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.06.016>
131. McRae, K. M., Good, B., Hanrahan, J. P., McCabe, M. S., Cormican, P., Sweeney, T., O'Connell, M. J., & Keane, O. M. (2016). Transcriptional profiling of the ovine abomasal lymph node reveals a role for timing of the immune response in gastrointestinal nematode resistance. *Veterinary Parasitology*, 224, 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.05.014>
132. McRae, K. M., Stear, M. J., Good, B., & Keane, O. M. (2015). The host immune response to gastrointestinal nematode infection in sheep. *Parasite Immunology*, 37(12), 605–613. <https://doi.org/10.1111/pim.12290>
133. Meana, A., & Rojo-Vázquez, F. A. (1999). Parasitosis de los rumiantes. Tricostrogilidosis y otras nematodosis. In *Parasitología Veterinaria, 1999* (Cordero del Campillo M. et al) (First, p. 985). McGraw-Hill Interamericana. ISBN: 84-486-0236-6
134. Meeusen, E. N. T., & Piedrafita, D. (2003). Exploiting natural immunity to helminth parasites for the development of veterinary vaccines. *International Journal for Parasitology*, 33(11), 1285–1290. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(03)00162-0)
135. Merlin, A., Shaw, R., Chauvin, A., Bareille, N., & Chartier, C. (2017). Significance of anti-CarLA salivary IgA antibody in first grazing season cattle naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, 243, 36–41. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2017.06.006>
136. Molina, J. M., Gutiérrez, A. C., Rodríguez-Ponce, E., Viera, J. A., & Hernández, S. (1997). Abomasal nematodes in goats from the subtropical island of Grand Canary (Spain). *Veterinary Research*, 28(3), 259–270. [https://doi.org/10.1016/S0928-4249\(97\)82009-3](https://doi.org/10.1016/S0928-4249(97)82009-3)
137. Morris, C. A., Watson, T. G., Bisset, S. A., Vlassoff, A., & Douch, P. G. C. (1995). Breeding sheep in New Zealand for resistance or resilience to nematode parasites. *Breeding for Resistance to Infectious Diseases in Small Ruminants*, 34(January 1995), 77–98.
138. Mugambi, J. M., Bain, R. K., Wanyangu, S. W., Ihiga, M. A., Duncan, J. L., Murray, M., & Stear, M. J. (1997). Resistance of four sheep breeds to natural and subsequent artificial *Haemonchus contortus* infection. *Veterinary Parasitology*, 69(3–4), 265–273. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(96\)01128-4](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)01128-4)

139. NASA. (2007). Climate Q&A - If we immediately stopped emitting greenhouses gases, would global warming stop? <https://earthobservatory.nasa.gov/blogs/climateqa/would-gw-stop-with-greenhouse-gases/> [Consulta: 12-05-2020]
140. NASA. (2020a). Is it too late to prevent climate change? – Climate Change: Vital Signs of the Planet. NASA - Global Climate Change. <https://climate.nasa.gov/faq/16/is-it-too-late-to-prevent-climate-change/> [Consulta: 12-05-2020]
141. NASA. (2020b). Mitigation and Adaptation | Solutions – Climate Change: Vital Signs of the Planet. NASA. <https://climate.nasa.gov/solutions/adaptation-mitigation/> [Consulta: 12-05-2020]
142. Newton, S. E., & Meeusen, E. N. T. (2003). Progress and new technologies for developing vaccines against gastrointestinal nematode parasites of sheep. *Parasite Immunology*, 25(5), 283–296. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2003.00631.x>
143. Nieuwhof, G. J., & Bishop, S. C. (2005). Costs of the major endemic diseases of sheep in Great Britain and the potential benefits of reduction in disease impact. *Animal Science*, 81(1), 23–29. <https://doi.org/10.1079/ASC41010023>
144. Nisbet, A. J., McNeilly, T. N., Greer, A. W., Bartley, Y., Oliver, E. M., Smith, S., Palarea-Albaladejo, J., & Matthews, J. B. (2016a). Protection of ewes against *Teladorsagia circumcincta* infection in the periparturient period by vaccination with recombinant antigens. *Veterinary Parasitology*, 228, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.09.002>
145. Nisbet, A. J., McNeilly, T. N., Price, D. R. G., Oliver, E. M., Bartley, Y., Mitchell, M., Palarea-Albaladejo, J., & Matthews, J. B. (2019). The rational simplification of a recombinant cocktail vaccine to control the parasitic nematode *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal for Parasitology*, 49(3–4), 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.10.006>
146. Nisbet, A. J., McNeilly, T. N., Wildblood, L. A., Morrison, A. A., Bartley, D. J., Bartley, Y., Longhi, C., McKendrick, I. J., Palarea-Albaladejo, J., & Matthews, J. B. (2013). Successful immunization against a parasitic nematode by vaccination with recombinant proteins. *Vaccine*, 31(37), 4017–4023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.026>
147. Nisbet, A. J., Meeusen, E. N., González, J. F., & Piedrafitá, D. M. (2016b). Immunity to *Haemonchus contortus* and Vaccine Development. In *Advances in Parasitology* (Vol. 93, pp. 353–396). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.011>
148. O'Connor, L. J., Walkden-Brown, S. W., & Kahn, L. P. (2006). Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Veterinary Parasitology*, 142(1–2), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.08.035>
149. Parry, M. L., Canziani, O. F., Palutikof, J. P., Linden, P. J. van der, & Hanson, C. E. (2007). IPCC, 2007: Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. In Cambridge University Press, Cambridge, UK.
150. Piedrafitá, D., Preston, S. J.M., Kemp, J., de Veer, M., Sherrard, J., Kraska, T., Elhay, M., & Meeusen, E. (2013). The Effect of Different Adjuvants on Immune Parameters and Protection following Vaccination of Sheep with a Larval-Specific Antigen of the Gastrointestinal Nematode, *Haemonchus contortus*. *PLoS ONE*, 8(10), e78357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078357>
151. Piedrafitá, D., Raadsma, H. W., Gonzalez, J., & Meeusen, E. (2010). Increased production through parasite control: Can ancient breeds of sheep teach us new lessons? *Trends in Parasitology*, 26(12), 568–573. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.08.002>
152. Preston, S. J.M., Dunphy, J., Beddoe, T., Meeusen, E., & Young, A. (2015). Evaluation of the role of galectins in parasite immunity. In R. D. C. Sear R. Stowell (Ed.), *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1207, Issue 1207, pp. 371–395). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1396-1\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1396-1_25)
153. Preston, S. J. M., Sandeman, M., Gonzalez, J., & Piedrafitá, D. (2014). Current Status for Gastrointestinal Nematode Diagnosis in Small Ruminants: Where Are We and Where Are We Going? *Journal of Immunology Research*, 2014(1), 1–12. <https://doi.org/10.1155/2014/210350>
154. Rainbird, M. A., Macmillan, D., & Meeusen, E. N. T. (1998). Eosinophil-mediated killing of *Haemonchus contortus* larvae: effect of eosinophil activation and role of antibody, complement and interleukin-5. *Parasite Immunology*, 20(2), 93–103. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1998.00132.x>
155. Ramos, F., Portella, L. P., Rodrigues, F. de S., Reginato, C. Z., Pötter, L., Cezar, A. S., Sangioni, L. A., & Vogel, F. S. F. (2016). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 6(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.02.002>
156. Robinson, N., Pleasance, J., Piedrafitá, D., & Meeusen, E. N. (2011). The kinetics of local cytokine and galectin expression after challenge infection with the gastrointestinal nematode, *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*, 41(5), 487–493. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.11.006>
157. Rodríguez-Ponce, E., Molina, J. M., & Hernández, S. (1995). Seroprevalence of goat toxoplasmosis on Grand Canary Island (Spain). *Preventive Veterinary Medicine*, 24(4), 229–234. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(95\)00491-E](https://doi.org/10.1016/0167-5877(95)00491-E)
158. Rose, H., Caminade, C., Bolajoko, M. B., Phelan, P., van Dijk, J., Baylis, M., Williams, D., & Morgan, E. R. (2016). Climate-driven changes to the spatio-temporal distribution of the parasitic nematode, *Haemonchus contortus*, in sheep in Europe. *Global Change Biology*, 22(3), 1271–1285. <https://doi.org/10.1111/gcb.13132>
159. Rose Vineer, H., Verschave, S. H., Claerebout, E., Vercruyse, J., Shaw, D. J., Charlier, J., & Morgan, E. R. (2020). GLOWORM-PARA: a flexible framework to simulate the population dynamics of the parasitic phase of gastrointestinal nematodes infecting grazing livestock. *International Journal for Parasitology*, 50(2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.11.005>
160. Ruiz-Huidobro, C., Sagot, L., Lugagne, S., Huang, Y., Milhes, M., Bordes, L., Prévot, F., Grisez, C., Gautier, D., Valadier, C., Sautier, M., & Jacquiet, P. (2019). Cell grazing and *Haemonchus contortus* control in sheep: lessons from a two-year study in temperate Western Europe. *Scientific Reports*, 9(1), 12699. <https://doi.org/10.1038/S41598-019-49034-Y>
161. Sales, N., & Love, S. (2016). Resistance of *Haemonchus* sp. to monepantel and reduced efficacy of a derquantel / abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. *Veterinary Parasitology*, 228, 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.016>

162. Sargison, N. D., Wilson, D. J., Bartley, D. J., Penny, C. D., & Jackson, F. (2007). Haemonchosis and teladorsagiosis in a Scottish sheep flock putatively associated with the overwintering of hypobiotic fourth stage larvae. *Veterinary Parasitology*, 147(3–4), 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.04.011>
163. Scott, I., Pomroy, W. E., Kenyon, P. R., Smith, G., Adlington, B., & Moss, A. (2013). Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, 198(1–2), 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.07.037>
164. Shaffel, H. (2018). Causes | Facts – Climate Change: Vital Signs of the Planet. NASA's Jet Lab Propulsion Laboratory California Institute of Technology. <https://climate.nasa.gov/causes/>. [Acceso: 13-05-2020]
165. Shaw, R. J., Morris, C. A., & Wheeler, M. (2013). Genetic and phenotypic relationships between carbohydrate larval antigen (CarLA) IgA, parasite resistance and productivity in serial samples taken from lambs after weaning. *International Journal for Parasitology*, 43(8), 661–667. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.03.003>
166. Shaw, R. J., Morris, C. A., Wheeler, M., Tate, M., & Sutherland, I. A. (2012). Salivary IgA: A suitable measure of immunity to gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.051>
167. Smith, W. D. (2014). Development of a commercial vaccine for *Haemonchus contortus*, the Barber's Pole Worm. Final Report. In Meat and Livestock, Australia. <https://www.mla.com.au/research-and-development/reports/2015/development-of-a-commercial-vaccine-for-haemonchus-contortus-the-barbers-pole-worm/>
168. Smith, W. D., Jackson, E., & Jackson, F. (1982). Attempts to immunise sheep against *Ostertagia circumcincta* with irradiated larvae. *Research in Veterinary Science*, 32(1), 101–105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7089372>
169. Smith, W. D., Jackson, F., Jackson, E., & Williams, J. (1985). Age immunity to *Ostertagia circumcincta*: Comparison of the local immune responses of - and 10-month-old lambs. *Journal of Comparative Pathology*, 95(2), 235–245. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(85\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0021-9975(85)90010-6)
170. Smith, W. D., Pettit, D., & Smith, S. K. (2001a). Cross-protection studies with gut membrane glycoprotein antigens from *Haemonchus contortus* and *Teladorsagia circumcincta*. *Parasite Immunology*, 23(4), 203–211. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2001.00375.x>
171. Smith, W. D., Van Wyk, J. A., & Van Strijp, M. F. (2001b). Preliminary observations on the potential of gut membrane proteins of *Haemonchus contortus* as candidate vaccine antigens in sheep on naturally infected pasture. *Veterinary Parasitology*, 98(4), 285–297. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00400-9](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00400-9)
172. Spellberg, B., & Edwards, J. E. (2001). Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 32(1), 76–102. <https://doi.org/10.1086/317537>
173. Stear, M. J., Bairden, K., Innocent, G. T., Mitchell, S., Strain, S., & Bishop, S. C. (2004). The relationship between IgA activity against 4th-stage larvae and density-dependent effects on the number of 4th-stage larvae of *Teladorsagia circumcincta* in naturally infected sheep. *Parasitology*, 129(3), 363–369. <https://doi.org/10.1017/S0031182004005736>
174. Stear, M. J., Bishop, S. C., Doligalska, M., Duncan, J. L., Holmes, P. H., Irvine, J., McCririe, L., McKellar, Q. A., Sinski, E., & Mu, M. (1995). Regulation of egg production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite Immunology*, 17(12), 643–652. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.1995.tb01010.x>
175. Stear, M. J., Boag, B., Cattadori, I., & Murphy, L. (2009). Genetic variation in resistance to mixed, predominantly *Teladorsagia circumcincta* nematode infections of sheep: From heritabilities to gene identification. In *Parasite Immunology* (Vol. 31, Issue 5, pp. 274–282). *Parasite Immunol.* <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01105.x>
176. Stear, M. J., Doligalska, M., & Donskow-Schmelter, K. (2007). Alternatives to anthelmintics for the control of nematodes in livestock. *Parasitology*, 134(2), 139–151. <https://doi.org/10.1017/S0031182006001557>
177. Stear, M. J., Henderson, N. G., Kerr, A., McKellar, Q. A., Mitchell, S., Seeley, C., & Bishop, S. C. (2002). Eosinophilia as a marker of resistance to *Teladorsagia circumcincta* in Scottish Blackface lambs. *Parasitology*, 124(Pt 5), 553–560. <https://doi.org/10.1017/S0031182002001580>
178. Stear, M. J., Mitchell, S., Strain, S., Bishop, S. C., & McKellar, Q. A. (2000). The influence of age on the variation among sheep in susceptibility to natural nematode infection. *Veterinary Parasitology*, 89(1–2), 31–36. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(00\)00196-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00196-5)
179. Stear, M. J., & Murray, M. (1994). Genetic resistance to parasitic disease: particularly of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, 54(1–3), 161–176. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)90089-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)90089-2)
180. Stear, M. J., Singleton, D., & Matthews, L. (2011). An evolutionary perspective on gastrointestinal nematodes of sheep. *Journal of Helminthology*, 85(2), 113–120. <https://doi.org/10.1017/S0022149X11000058>
181. Stear, M. J., Strain, S., & Bishop, S. C. (1999). How lambs control infection with *Ostertagia circumcincta*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 72, 213–218.
182. Steinfeld, H., Gerber, P., Wassenaar, T., Castel, V., Rosales, M., & de Haan, C. (2006). *Livestock's long shadow: Environmental issues and options*. ISBN: 978-92-5-105571-7
183. Strain, S. A. J., Bishop, S. C., Henderson, N. G., Kerr, A., McKellar, Q. A., Mitchell, S., & Stear, M. J. (2002). The genetic control of IgA activity against *Teladorsagia circumcincta* and its association with parasite resistance in naturally infected sheep. *Parasitology*, 124(5), 545–552. <https://doi.org/10.1017/S0031182002001531>
184. Strain, S. A., & Stear, M. J. (1999). The recognition of molecules from fourth-stage larvae of *Ostertagia circumcincta* by IgA from infected sheep. *Parasite Immunology*, 21(3), 163–168. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1999.00225.x>

185. Strain, S. A. J., & Stear, M. J. (2001). The influence of protein supplementation on the immune response to *Haemonchus contortus*. *Parasite Immunology*, 23(10), 527–531. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2001.00410.x>
186. Sweeney, T., Hanrahan, J. P., Ryan, M. T., & Good, B. (2016). Immunogenomics of gastrointestinal nematode infection in ruminants - breeding for resistance to produce food sustainably and safely. *Parasite Immunology*, 38(9), 569–586. <https://doi.org/10.1111/pim.12347>
187. Szewc, M., De Waal, T., & Zintl, A. (2021). Biological methods for the control of gastrointestinal nematodes. *The Veterinary Journal*, 268, 105602. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105602>
188. Teixeira, M., Matos, A. F. I. M., Albuquerque, F. H. M. A., Bassetto, C. C., Smith, W. D., & Monteiro, J. P. (2019). Strategic vaccination of hair sheep against *Haemonchus contortus*. *Parasitology Research*, 118(8), 2383–2388. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06367-x>
189. Terefe, G., Grisez, C., Prevot, F., Bergeaud, J. P., Dorchie, P., Brunel, J. C., François, D., Fourquaux, I., & Jacquet, P. (2007). *In vitro* pre-exposure of *Haemonchus contortus* L3 to blood eosinophils reduces their establishment potential in sheep. *Veterinary Research*, 38(4), 647–654. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007019>
190. Terrill, T., & Whitley, N. (2018). *Sericea Lespedeza*. [www.wormx.info](http://www.wormx.info).
191. Thornton, P. K. (2010). Livestock production: Recent trends, future prospects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1554), 2853–2867. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0134>
192. Tullo, E., Finzi, A., & Guarino, M. (2019). Review: Environmental impact of livestock farming and Precision Livestock Farming as a mitigation strategy. *Science of the Total Environment*, 650(Pt 2), 2751–2760. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.018>
193. United Nations. (1992). United Nations Framework Convention On Climate Change.
194. United Nations. (2022a). The Sustainable Development Goals Report. <https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2017/TheSustainableDevelopmentGoalsReport2017.pdf>. ISBN: 978-92-1-101448-8
195. United Nations. (2022b). World Population Prospects 2022: Summary of Results. In *World Population Prospects*. [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf). ISBN: 9789211483734
196. Urquhart, G. M., Armour, J., Duncan, J. L., Dunn, A. M., & Jennings, F. W. (1996). *Veterinary Parasitology* (Second). Blackwell Publishing Ltd. PMID: 6008311
197. Vailati-Riboni, M., Palombo, V., & Loor, J. J. (2017). What are omics sciences? Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach, 1–7. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1\\_1/COVER](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1/COVER)
198. Valderrábano, J., Gomez-Rincón, C., & Uriarte, J. (2006). Effect of nutritional status and fat reserves on the periparturient immune response to *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Veterinary Parasitology*, 141(1–2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2006.04.029>
199. Van Wyk, J. A. (2001). Refugia - Overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 68(1), 55–67.
200. Van Wyk, J. A., & Bath, G. F. (2002). The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary Research*, 33(5), 509–529. <https://doi.org/10.1051/vetres:2002036>
201. van Wyk, J. A., Hoste, H., Kaplan, R. M., & Besier, R. B. (2006). Targeted selective treatment for worm management—How do we sell rational programs to farmers? *Veterinary Parasitology*, 139(4), 336–346. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2006.04.023>
202. Van Wyk, J. A., Stenson, M. O., Van Der Merwe, J. S., Vorster, R. J., & Viljoen, P. G. (1999). Anthelmintic resistance in South Africa: Surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 66(4), 273–284.
203. Vanimisetti, H. B., Andrew, S. L., Zajac, A. M., & Notter, D. R. (2004). Inheritance of fecal egg count and packed cell volume and their relationship with production traits in sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Journal of Animal Science*, 82(6), 1602–1611. <https://doi.org/10.2527/2004.8261602X>
204. Vercruysse, J., Charlier, J., Van Dijk, J., Morgan, E. R., Geary, T., Von Samson-Himmelsjerna, G., & Claerebout, E. (2018). Control of helminth ruminant infections by 2030. In *Parasitology* (Vol. 145, Issue 13, pp. 1655–1664). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S003118201700227X>
205. Vervelde, L., Kooyman, F. N. J., Van Leeuwen, M. A. W., Schallig, H. D. F. H., Mackellar, A., Huntley, J. F., & Cornelissen, A. W. C. A. (2001). Age-related protective immunity after vaccination with *Haemonchus contortus* excretory/secretory proteins. *Parasite Immunology*, 23(8), 419–426. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2001.00391.x>
206. Waghorn, T. S., Knight, J. S., & Leathwick, D. M. (2014). The distribution and anthelmintic resistance status of *Trichostrongylus colubriformis*, *T. vitrinus* and *T. axei* in lambs in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 62(3), 152–159. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.871193>
207. Waller, P. J. (1997a). Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 72(3–4), 391–412. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00107-6)
208. Waller, P. J. (1997b). Sustainable helminth control of ruminants in developing countries. *Veterinary Parasitology*, 71(2–3), 195–207. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00032-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00032-0)
209. Waller, P. J. (1999). International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. *International Journal for Parasitology*, 29, 155–164.

210. Waller, P. J., & Chandrawathani, P. (2005). *Haemonchus contortus*: parasite problem No. 1 from tropics - Polar Circle. *Problems and prospects for control based on epidemiology*. *Tropical Biomedicine*, 22(2), 131–137.
  211. Waller, P. J., Rudby-Martin, L., Ljungström, B. L., & Rydzik, A. (2004). The epidemiology of abomasal nematodes of sheep in Sweden, with particular reference to over-winter survival strategies. *Veterinary Parasitology*, 122(3), 207–220. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.04.007>
  212. Wang, T., Redman, E. M., Morosetti, A., Chen, R., Kulle, S., Morden, N., McFarland, C., Vineer, H. R., Colwell, D. D., Morgan, E. R., & Gilleard, J. S. (2021). Seasonal epidemiology of gastrointestinal nematodes of cattle in the northern continental climate zone of western Canada as revealed by internal transcribed spacer-2 ribosomal DNA nemabiome barcoding. *Parasites & Vectors*, 14(1), 604. <https://doi.org/10.1186/S13071-021-05101-W>
  213. Wang, Z., Gerstein, M., & Snyder, M. (2009). RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*, 10(1), 57. <https://doi.org/10.1038/NRG2484>
  214. WMO. (2020). *WMO Statement on the State of the Global Climate in 2019 (Issue WMO-No. 1248)*. World Meteorological Organization. ISBN: 978-92-62-11248-5
  215. Woolaston, R. R., & Baker, R. L. (1996). Prospects of breeding small ruminants for resistance to internal parasites. *International Journal for Parasitology*, 26(8–9), 845–855. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(96\)80054-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(96)80054-3)
  216. Wrigley, J., McArthur, M., McKenna, P. B., & Mariadass, B. (2006). Resistance to a triple combination of broad-spectrum anthelmintics in naturally-acquired *Ostertagia circumcincta* infections in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(1), 47–49. <https://doi.org/10.1080/00480169.2006.36604>
- 

Tara Pérez Hernández  
tarap92@gmail.com

**Título de la revisión:** Nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes jóvenes: estrategias de control sostenible para garantizar la seguridad alimentaria

**Título de la Tesis:** Inmunización con una vacuna recombinante frente a *Teladorsagia circumcincta* en corderos de razas ovinas canarias

**Directores:** Jorge F. González Pérez y Julia N. Hernández Vega

**Centro de realización:** Instituto Universitario de Sanidad Animal y Seguridad Alimentaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

**Fecha de lectura:** 10/03/2023



JESÚS MANSILLA

JULIO MARTÍNEZ

# MIASIS

KATHERINE MESA

MARINA ORDUÑA

# MIASIS

## 1. ENFERMEDAD

### 1.1. COMPORTAMIENTO REPRODUCTOR:

- Miasis obligada
- Miasis facultativa o accidental

### 1.2. CUADROS CLÍNICOS

- Miasis cutánea
- Miasis cavitarias
- Miasis intestinales

### 1.3. TIPO BIOLÓGICO Y PROCESO INVASIVO:

- Invasor primario
- Invasor secundario

## 2. AGENTE ETIOLÓGICO

## 3. TAXONOMÍA

- Nematocera
- Brachycera

## 4. MORFOLOGÍA

## 5. CICLO BIOLÓGICO

## 6. EPIDEMIOLOGÍA

## 7. PATOLOGÍA

## 8. DIAGNÓSTICO

## 9. TRATAMIENTO

## 10. PROFILAXIS

## 11. BIBLIOGRAFÍA

# 1 ENFERMEDAD

La miasis es una enfermedad parasitaria ocasionada por larvas de moscas en tejidos de mamíferos. Zumpt (1964) define esta enfermedad como: la "infestación de animales vertebrados y humanos con larvas de dípteros las cuales, por lo menos durante un cierto periodo de tiempo, se alimentan de tejidos vivos y muertos del hospedador, líquidos corporales o alimentos ingeridos" (Shuman, 1967) o desde un punto de vista ecológico puede definirse como el consumo de tejidos vivos por parte de larvas de ciertas especies de dípteros para completar su ciclo biológico (Cruz, 2000). Su distribución se reduce exclusivamente a zonas tropicales cálidas y el agente etiológico que causa la enfermedad varía de unas zonas a otras (Rodríguez-Ruiz *et al.*, 2019). Sin embargo, esta infección también puede aparecer en regiones más templadas cuando se reúnen condiciones favorables como heridas abiertas, poca higiene o contaminación alimentaria. Las miasis pueden clasificarse según tres principios (Cruz, 2000):

## 1.1. COMPORTAMIENTO REPRODUCTOR:

- **Miasis obligada:** producida por dípteros cuyas larvas siempre se deben alimentar de tejidos vivos de un hospedador para su desarrollo.
- **Miasis facultativa o accidental:** en general se da en dípteros cuyo alimento procede de materia orgánica en descomposición y cadáveres. Pero facultativamente pueden parasitar tejidos vivos.

## 1.2. CUADROS CLÍNICOS:

- **Miasis cutánea:** las larvas se desarrollan entre epidermis y dermis.
- **Miasis cavitarias:** tras la parasitación del tejido, las larvas penetran hacia el interior del organismo. Algunos ejemplos son las miasis oculares, nasofaríngeas, urogenitales...
- **Miasis intestinales:** tras la ingestión accidental de larvas, sobreviven al ambiente ácido estomacal y logran desarrollarse en el intestino. Este tipo de infección es poco común.

## 1.3. TIPO BIOLÓGICO Y PROCESO INVASIVO:

- **Invasor primario:** las larvas penetran a través de la piel sana al interior del organismo o emplean los orificios del propio hospedador.
- **Invasor secundario:** aprovechan laceraciones en la piel para poder penetrar en el interior del organismo.

## 2 AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de esta enfermedad son las larvas de diferentes especies de moscas del orden **Diptera**. Tras la eclosión del huevo, son las larvas las que se desarrollan en el tejido sano y se alimentan de éste, provocando la necrosis del tejido.

## 3 TAXONOMÍA

Esta enfermedad es provocada por individuos del orden **Diptera**, un gran grupo de insectos donde se agrupan las “moscas verdaderas”. La presencia de un par de alas para el vuelo y un par de alas traseras reducidas que usan para estabilizarse son la característica principal que les diferencia de otros insectos. Las moscas se encuentran por todo el planeta y son muy abundantes, con aproximadamente 150.000 especies distribuidas en 10.000 géneros y 150 familias. Es uno de los grupos de insectos que más enfermedades transmite al ser humano (Francesconi & Lupi, 2012).

El orden **Diptera** se divide en dos subórdenes (Francesconi & Lupi, 2012):

- **Nematocera**: incluyen gran parte de las familias de moscas hematófagas, que actúan como vectores de diversas enfermedades virales, protozoarias y helmínticas, especialmente la familia Culicidae. Las especies dentro de esta clasificación raramente provocan un cuadro de miasis accidental.
- **Brachycera**: dentro de los infraórdenes en los que se ramifica, el **Muscomorpha** contiene todas las especies que causan miasis específica y la mayoría de las especies responsables de miasis facultativas, especialmente aquellas dentro del grupo **Calypttratae**. Estas especies se concentran en las superfamilias **Oestroidea** y **Muscoidea**, en la que destacamos las familias **Calliphoridae** y **Sarcophagidae** (Fig. 1).

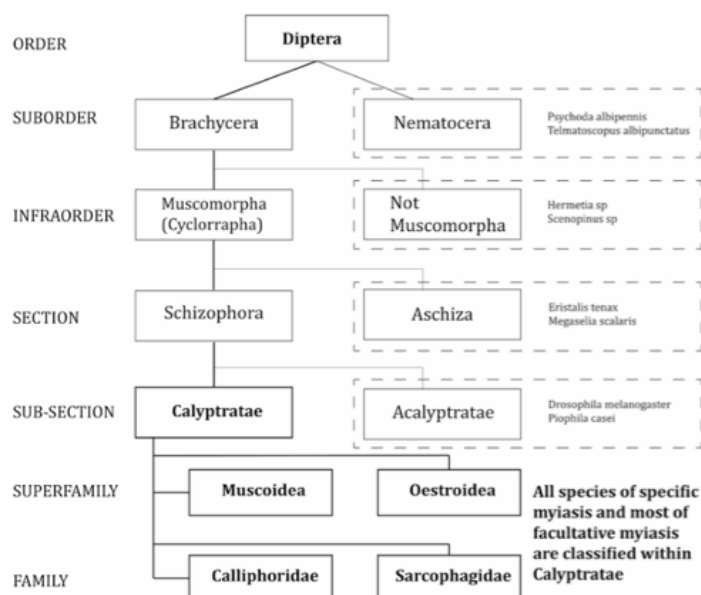
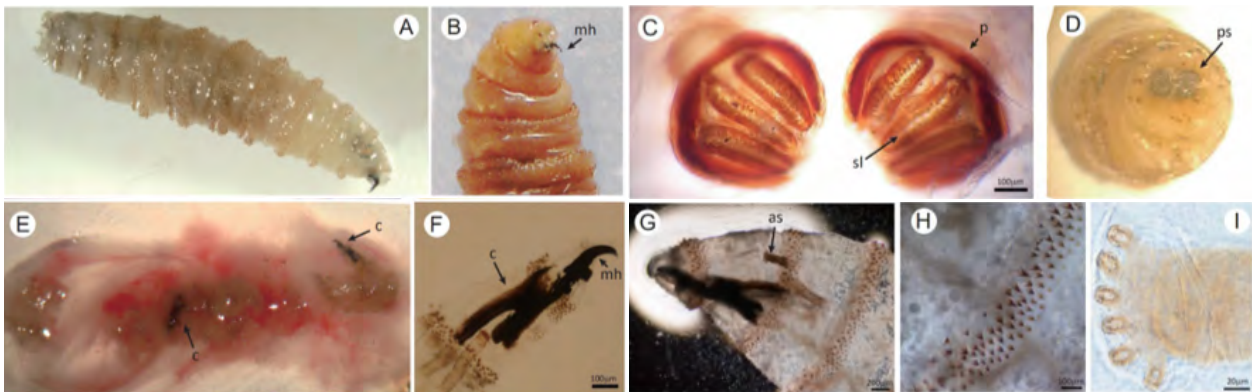


Figura 1: Taxonomía del orden Diptera. Las especies en los recuadros son especies que causan miasis fuera de lo habitual (Francesconi & Lupi, 2012).

## 4 MORFOLOGÍA

Se observa que las larvas presentan una morfología vermiforme segmentada, con un tamaño que puede ir desde 0,5 a 2 cm, de color blanquecino o amarillento. Están cubiertas por espinas quitinosas que facilitan la adhesión a los tejidos y presentan ganchos bucales endurecidos para poder alimentarse. Además, en su parte posterior presentan espiráculos en los que se encuentra su sistema respiratorio; (Zhou *et al.*, 2019). Estos tres aspectos son clave para el diagnóstico y la identificación taxonómica de especies (Fig. 2).

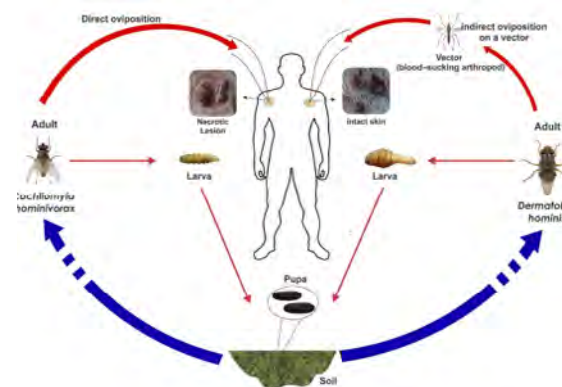


**Figura 2:** Morfología de la larva de tercer estadio de *Chrysomya bezziana*. (A, B) La larva de tercer estadio mide aproximadamente 14 mm de longitud. (C) Los espiráculos posteriores. (D) Micrografía de disección de los espiráculos posteriores. (E-I) Dos larvas del exudado de la lesión cutánea del paciente. (F y G) Se muestra el gancho bucal (mh), fuerte y robusto. (H) Las espinas intersegmentarias presentan puntas oscuras, afiladas y curvadas hacia el cuerpo (Zhou *et al.*, 2019).

## 5 CICLO BIOLÓGICO

Los dípteros causantes de miasis presentan varias formas en su ciclo biológico, cuatro estadios: adulto alado, huevo, larva y pupa. En su forma adulta alada producen los huevos que pueden depositar de manera directa en el hospedador o indirecta en un vector artrópodo hematófago, en otros casos en arena, tierra o ropa húmeda.

En el caso de la oviposición directa, dependiendo del comportamiento reproductor de la especie, los huevos pueden ser depositados en tejidos sanos e intactos, o aprovechando orificios del hospedador, necróticos u heridas. Como es el caso de *Cochliomyia hominivorax* (Fig. 3), *Wohlfahrtia magnifica* y *Chrysomya bezziana*, aprovechan las heridas o aberturas corporales húmedas, incluido el ombligo de los animales recién nacidos, donde ponen entre 100 a 500 huevos. Los huevos eclosionan en unas pocas horas y las larvas resultantes penetran y destruyen el tejido vivo. Estas larvas mudan a través de tres estadios larvarios y solo las larvas son parasitarias. Las larvas maduras evacúan la herida después de seis a siete días y caen al suelo donde forman una pupa de donde emerge posteriormente el adulto alado dependiendo de la temperatura ambiental. Estas últimas dos fases que se desarrollan en el suelo son de vida libre.



**Figura 3:** Ciclo biológico de *Cochliomyia hominivorax* y *Dermatobia hominis*.

En la oviposición indirecta, como es el caso de *Dermatobia hominis* (Fig. 3), es transmitida por mosquitos y otros artrópodos hematófagos, los huevos están adheridos al abdomen del artrópodo intermediario y a este método de transporte del huevo se le llama foresis. Después de una semana, cuando el insecto se acerca a un animal de sangre caliente, el calor induce la eclosión del huevo y la larva de primer estadio penetra la piel del hospedador sin causar dolor formando una lesión forunculoide. Entre cinco a diez semanas, el parásito pasa a segundo estadio y, eventualmente a un tercero, cuando abandona al hospedador durante la noche o temprano en la mañana para pupar en el suelo.

## 6 EPIDEMIOLOGÍA

La miasis es una enfermedad de distribución global con variaciones según las estaciones del año. Presenta mayor incidencia en zonas tropicales y subtropicales de África y América, debido a que prefieren ambientes con humedad y temperaturas más cálidas. En zonas templadas la miasis ocurre en los meses de verano, mientras que en zonas tropicales puede incidir todo el año.

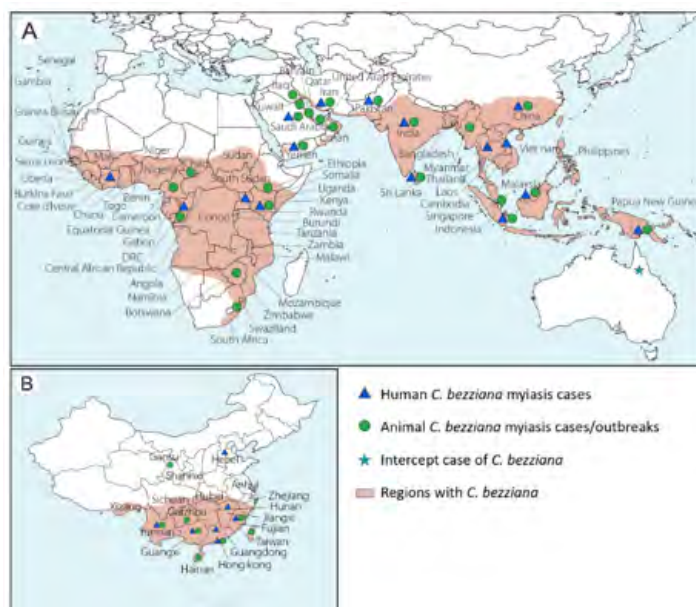


Figura 4: Distribución geográfica de *Chrysomya bezziana* y miasis causada por *C. bezziana* en países de África y Asia.

En América, especialmente en Centroamérica y Sudamérica la miasis humana es común, y las especies de moscas principales son *D. hominis* y *C. hominivorax*. Ambas especies viven durante todo el año en zonas rurales y suburbanas de Brasil, lo que representa una amenaza económica para la producción ganadera y un grave problema de salud pública, que pone en riesgo a unos 170 millones de personas (McGarry, 2014). Otras especies que han sido reportadas son *Oestrus ovis* asociada a casos de oftalmomiasis y miasis cutánea por *Stomoxys calcitrans* en Perú.

En el caso de zonas templadas, el aumento de las temperaturas, el acortamiento y la suavidad de los inviernos podrían agravar el problema de la miasis. Entre 1997 y 2017, se publicaron 54 casos de miasis autóctonas en Europa, y alrededor del 57% provienen del sur de Europa, con Italia y España como las principales áreas de atención (Martínez-Sánchez *et al.*, 2023). En España se han descrito casos de miasis viajera relacionados con *Cordylobia anthropophaga*, y se han citado potenciales casos locales en la Península Ibérica. En España en el 2016, se registró el primer caso de miasis foruncular por *Cordylobia rodhaini*, de esta especie se han descrito 12 casos en Europa.

A demás, la introducción accidental de especies causantes de miasis puede llevar a la ocupación permanente en nuevas zonas geográficas, como consecuencia del transporte de personas y animales infectados en barco o avión. Por ejemplo, países del Medio Oriente como Yemen, Baréin, Kuwait e Irak han sido colonizados por *C. bezziana* luego de introducción accidental. Esta especie se ha registrado en alrededor de 44 países, y entre 1909 y 2019 se han reportado 29 casos humanos en 16 países, siendo Asia la zona de mayor incidencia con el 94,5% de los casos, y con una mayor distribución en China del 36% (Fig. 4) (Zhou *et al.*, 2019). Algunas partes de América y Australia pueden proveer un ambiente favorable para la colonización de *C. bezziana*, y una vez introducida accidentalmente convertirse en un riesgo para la salud pública global.

## 7 PATOLOGÍA

Las larvas invaden tejidos vivos, muertos o cavidades corporales, donde se alimentan y desarrollan. La gravedad de la miasis depende de la especie de mosca involucrada, el área afectada y la duración de la infestación. Los factores a los que está asociada esta enfermedad son niveles muy pobres de higiene, un estatus socioeconómico bajo y la exposición prolongada de heridas abiertas y supurantes al medio, en especial en zonas rurales y en contacto con el ganado (Francesconi & Lupi, 2012).

Se puede clasificar de acuerdo con varios criterios como se ha mencionado anteriormente. Para la clasificación patológica se seguirá la clasificación clínica: cutáneas, cavitarias (como la ocular, ótica, nasal, oral y genital) y la intestinal (en humanos es accidental).

### Miasis cutánea (dérmica, subdérmica o forunculosa)

Es una de las miasis más frecuentes ya que la piel, donde se encuentran estos parásitos, es el órgano más expuesto al exterior. Podemos dividirla en dos grupos: la miasis foruncular y la miasis migratoria.

- **Miasis foruncular:** ocurre tras la penetración de una larva en la piel sana. Su lesión característica es un nódulo con un agujero central del que exuda pus (Fig. 5) (Francesconi & Lupi, 2012). En este agujero se puede ver la presencia del parásito, en especial el espiráculo respiratorio de la larva, que queda expuesto al exterior para poder respirar. La más común es *D. hominis*, que utiliza como vector un mosquito, generalmente *Psorophora*, (Fig. 6) (Francesconi & Lupi, 2012).



Figura 5 y 6: Lesión foruncular en piel sana de la larva *Dermatobia hominis* (izquierda) (Francesconi & Lupi, 2012).

Los síntomas más característicos son picores, dolor y sensación de movimiento (presencia de algo) en la zona. También pueden exudar fluidos del agujero como pus; o mal olor de la herida dependiendo de la especie parásita (Francesconi & Lupi, 2012).

- **Miasis migratoria:** ocurre cuando la larva del díptero forma túneles por dentro de la piel realizando un patrón migratorio. Dependiendo de la velocidad de migración y de la profundidad de los túneles el patrón clínico será más o menos grave (Francesconi & Lupi, 2012). Una de las especies más comunes en humanos es *Gasterophilus intestinalis*, que se asocia al contacto con los animales, en especial a los caballos. Esta larva puede vivir dentro del paciente durante meses y migrar de uno a 30 cm por día (Francesconi & Lupi, 2012; Pereda et al., 2009). Sus síntomas son pústulas y nódulos eritematosos con hinchazón y rojez recurrente, estos nódulos pueden seguir un trayecto no palpable y además pueden ser asintomáticos, dolorosos o pruriginosos (Pereda et al., 2009).

Miasis en las heridas: sucede cuando las larvas infectan heridas abiertas del paciente. Lo más común es que las moscas pongan sus huevos en tejido necrosado, hemorrágico o con pus, ya que estos exudados las atraen (Fig. 7) (Francesconi & Lupi, 2012). También se han descrito casos de infección debido a condiciones dermatológicas del paciente como psoriasis, linfoma cutáneo o queratosis seborreica. En el caso de la miasis en heridas se pueden dar tanto parásitos obligados como facultativos (Francesconi & Lupi, 2012). Dos especies a destacar son: *C. hominivorax* y *C. bezziana*.

Sus síntomas principales son dolor agudo, mal olor en las heridas, sangrado recurrente en la zona, hinchazón en el tejido alrededor de la herida, fiebre, escalofríos y formación de fístulas entre otros. Además de hipereosinofilia y un aumento de los neutrófilos y leucocitos. Puede haber complicaciones debido a una infestación masiva por larvas. Esto se debe a que una mosca puede poner entre 100 a 500 huevos y, al alimentarse estas del tejido necrosado y penetrar en él, es muy fácil una posible infección bacteriana donde el paciente puede morir (Francesconi & Lupi, 2012).



Figura 7: Miasis causada por *Cochliomyia hominivorax* en una herida de un paciente con linfoma (Francesconi & Lupi, 2012).

### Miasis cavitaria

Esta se refiere a la infestación de las cavidades naturales del cuerpo. Dependiendo de la región a la que afecte se le otorga un nombre distinto (Zhou et al., 2019). Varios ejemplos son: miasis oftálmica, afecta a los ojos; miasis oral, afecta a la cavidad oral como la boca; miasis otorrinolaringológica, que afecta a la oreja, nariz y garganta y miasis urogenital, afecta al sistema urinario y a los genitales.

Un estudio realizado por Zhou et al., determinó que la cavidad oral era la zona más parasitada por miasis, utilizando datos de miasis causadas por la especie *C. bezziana* típica de este tipo de miasis y de heridas (Zhou et al., 2019).

- **La miasis oral** está asociada a una mala higiene bucal, alcoholismo, enfermedades gingivales, senilidad, entre otros factores. Esta enfermedad se puede contraer por la ingesta de alimentos contaminados y se ve favorecida, entre otros factores, por el continuo mantenimiento de la boca abierta (Sharma et al., 2015).

Los síntomas principales de esta enfermedad son dolor, hinchazón en la boca, dientes y labios, sensación de movimiento en mucosa oral. Pueden darse complicaciones, especialmente en personas de escasos recursos, donde la larva penetre demasiado en el tejido y destruya parte del hueso palatal (Fig. 8). También se pueden dar situaciones en que las larvas liberen toxinas que destruyan las enzimas proteolíticas de la saliva del paciente. Esto provoca la acumulación de bacterias que degradan la mucosa oral, lo que permite que las larvas se aprovechen del tejido necrosado y lo utilicen como fuente de alimento (Sharma *et al.*, 2015).



Figura 8: Paciente con miasis oral cuya causa sea debida a su morfología bucal y retraso cognitivo (Sharma *et al.*, 2015).

- **Miasis oftalmológica:** esta es la infestación de cualquier parte del ojo. Dentro de este tipo de miasis se pueden clasificar en interna o externa (afección superficial). Se suele producir por las larvas de *O. ovis*, en especial en granjeros que trabajen con ovejas o cabras ya que es un parásito obligado de estos animales. Nosotros seríamos hospedadores accidentales ya que la larva no puede completar su ciclo dentro de nosotros (Jayaprakash & Karthikeyan, 2008).

Los síntomas principales de la miasis oftalmológica externa son conjuntivitis mucopurulenta, sensación de un agente moviéndose en el ojo, irritación, erosión del tejido ocular... ya que esta larva causa daño tisular al alimentarse de éste (Jayaprakash & Karthikeyan, 2008; Francesconi & Lupi, 2012). Además, las cerdas y espinas que ayudan al movimiento de la larva y su adherencia a los tejidos dificultan que el hospedador pueda expulsarlas naturalmente, lo que complica la infección y facilita que las larvas se mantengan activas y continúen alimentándose del tejido ocular (Jayaprakash & Karthikeyan, 2008). Por otro lado, la miasis interna se produce por una complicación de la externa; suele introducirse únicamente una larva y son casos muy raros.

- **Miasis urogenital:** es la infestación del tracto urogenital tanto en varones como en mujeres por larvas de dípteros. Es más habitual en mujeres debido a la fisonomía de los genitales y puede llegar a causar cáncer de cérvix. Sus síntomas clínicos y entomológicos son muy similares a los de las miasis forunculares (Francesconi & Lupi, 2012).

### Miasis intestinal

Este tipo de miasis ocurre cuando larvas de mosca son ingeridas accidentalmente a través de alimentos o agua contaminados y sobreviven en el tracto gastrointestinal (Francesconi & Lupi, 2012). Suelen estar asociadas a miasis orales que accidentalmente acaban en el tracto intestinal. Algunas larvas son capaces de resistir el ambiente ácido del estómago y migrar al intestino, donde encuentran condiciones más favorables para sobrevivir. En general, las larvas de moscas no están adaptadas para desarrollarse en el intestino humano, por lo que la infestación suele ser transitoria. Puede ser asintomática o presenta ciertos síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos, prurito anal o inflamación de la mucosa (Francesconi & Lupi, 2012).

## 8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la miasis se basa principalmente en la evaluación clínica, la inspección directa de la lesión y, en casos específicos, pruebas de imagen para determinar la extensión de la infestación.

El primer paso es la historia clínica, donde se indaga sobre viajes a zonas endémicas, contacto con animales, condiciones de higiene y la presencia de heridas previas. Clínicamente, la miasis suele manifestarse como una lesión inflamatoria con un orificio central por donde la larva respira y excreta fluidos. En algunos casos, se puede observar el movimiento larval dentro del tejido, lo que facilita la identificación.

La inspección directa es fundamental para confirmar la presencia de larvas. En lesiones superficiales, la observación con una lupa o un dermatoscopio permite visualizar los espiráculos respiratorios de la larva, lo que ayuda a diferenciarla de otras afecciones cutáneas como forúnculos o abscesos bacterianos (Francesconi & Lupi, 2012). Se ha descrito que la aplicación de aceite mineral sobre la lesión antes de la dermatoscopia puede mejorar la visualización de las larvas al obligarlas a moverse hacia la superficie.

“ Clínicamente, la miasis suele manifestarse como una lesión inflamatoria con un orificio central por donde la larva respira y excreta fluidos ”

Cuando la infestación afecta cavidades internas como el oído, la nariz o los senos paranasales, se requieren estudios de imagen. El ultrasonido es útil en miasis cutáneas profundas, permitiendo identificar estructuras hiperecogénicas en movimiento. En casos más graves, como miasis oftálmica o cerebral, se puede recurrir a la resonancia magnética para evaluar el daño tisular y la extensión de la infestación (Calderón et al., 2025; Jayaprakash & Karthikeyan, 2008).

Para una identificación precisa de la especie, se recomienda la observación microscópica de las larvas extraídas. Características como la disposición de los espiráculos y la morfología cuticular permiten diferenciar especies como *D. hominis*, *C. hominivorax* y *C. anthropophaga* (Failoc-Rojas et al., 2018).

El diagnóstico diferencial es importante, ya que la miasis puede confundirse con otras patologías como abscesos, leishmaniosis cutánea o esporotricosis. En casos de infecciones secundarias, se puede realizar un cultivo bacteriano para determinar la presencia de sobreinfecciones y guiar el uso de antibióticos adecuados

## 9 TRATAMIENTO

El tratamiento de la miasis tiene como objetivo eliminar las larvas, prevenir infecciones secundarias y evitar daños en los tejidos afectados. La estrategia terapéutica varía según la localización de la infestación y la severidad del caso.

“ El tratamiento de la miasis tiene como objetivo eliminar las larvas, prevenir infecciones secundarias y evitar daños en los tejidos afectados ”

El método más común es la extracción manual de las larvas, que se realiza utilizando pinzas tras limpiar la zona con antisépticos como clorhexidina o povidona yodada. En algunos casos, cuando la extracción es difícil o dolorosa, se aplica anestesia local para facilitar el procedimiento (Lowe *et al.*, 2013; Failoc-Rojas *et al.*, 2018). Para la miasis cutánea foruncular, una técnica complementaria es la asfixia larval, en la que se aplican vaselina, aceite mineral o parafina sobre la lesión, bloqueando el orificio respiratorio de la larva y obligándola a salir a la superficie por sí misma (Calderón *et al.*, 2025).

En infestaciones extensas o cavitarias, se recomienda el uso de antiparasitarios como la ivermectina, que paraliza a las larvas y facilita su eliminación (Failoc-Rojas *et al.*, 2018). Además, se administran antibióticos, especialmente betalactámicos o quinolonas, para prevenir infecciones bacterianas secundarias que pueden surgir en los tejidos afectados. En algunos casos, también se prescriben antiinflamatorios para reducir la inflamación y aliviar el dolor (Francesconi & Lupi, 2012).

El tratamiento varía según la localización. En la miasis cavitaria, como la oral, nasal o aural, se pueden realizar irrigaciones con soluciones antisépticas antes de la extracción de las larvas, para evitar complicaciones estructurales (Jayaprakash & Karthikeyan, 2008; Agnelli & King, 2023). En la miasis oftálmica, el manejo debe ser extremadamente cuidadoso para evitar daño ocular permanente, combinando la extracción mecánica con el uso de medicamentos tópicos (Francesconi & Lupi, 2012).

Cuando la miasis afecta áreas profundas o hay necrosis tisular significativa, puede ser necesario un desbridamiento quirúrgico, que permite eliminar tejido muerto y garantizar la erradicación completa de las larvas (Calderón *et al.*, 2025).

En algunas regiones rurales con acceso limitado a atención médica, se han documentado métodos tradicionales, como la aplicación de aceites naturales o extractos de plantas para inducir la salida de las larvas. Sin embargo, estos métodos no sustituyen un tratamiento médico adecuado y pueden aumentar el riesgo de infección secundaria si no se aplican en condiciones higiénicas óptimas (Failoc-Rojas *et al.*, 2018).

El tratamiento temprano es crucial para evitar complicaciones como la diseminación de larvas a tejidos profundos o la sobreinfección bacteriana, lo que puede derivar en sepsis o en daño permanente en los órganos afectados.

## 10 PROFILAXIS

La prevención de la miasis se basa en tres pilares fundamentales: protección personal, control ambiental y educación sanitaria. Implementar estas medidas es esencial para reducir la incidencia de infestaciones, especialmente en regiones endémicas y en poblaciones vulnerables.

A nivel individual, la higiene personal es una de las estrategias más efectivas. Mantener la piel limpia y seca, cubrir heridas abiertas y cambiar regularmente apósitos reduce el riesgo de infestación larval. El uso de ropa protectora, especialmente en zonas rurales o durante actividades al aire libre, previene el contacto con insectos vectores. Para viajeros a regiones endémicas, es recomendable secar la ropa al sol, ya que algunas especies de moscas depositan sus huevos en tejidos húmedos (Lowe *et al.*, 2013). Además, la aplicación de repelentes con DEET o permetrina en la piel y la ropa ha demostrado ser efectiva para minimizar la exposición a moscas (Calderón *et al.*, 2025).

El control ambiental juega un papel clave en la reducción de la población de dípteros. La eliminación de materia orgánica en descomposición, como basura y restos de alimentos, impide la proliferación de moscas en los alrededores de viviendas y áreas de trabajo. En regiones con alta incidencia de miasis, el uso de mosquiteros, trampas para insectos e insecticidas contribuye a disminuir el contacto con los vectores (Francesconi & Lupi, 2012).

En entornos ocupacionales, como granjas y mataderos, la profilaxis debe incluir medidas específicas, como el uso de insecticidas en el ganado y la eliminación adecuada de cadáveres de animales para evitar que se conviertan en reservorios de larvas. Los trabajadores del sector agropecuario deben recibir capacitación sobre la identificación y manejo de heridas para prevenir infecciones parasitarias (Jayaprakash & Karthikeyan, 2008).

Por último, la educación sanitaria es esencial para prevenir la miasis en comunidades de alto riesgo. La implementación de campañas de concienciación puede reducir significativamente la incidencia de infestaciones en poblaciones vulnerables (Failoc-Rojas *et al.*, 2018).

“

*A nivel individual, la higiene personal es una de las estrategias más efectivas. Mantener la piel limpia y seca, cubrir heridas abiertas y cambiar regularmente apósitos reduce el riesgo de infestación larval*

”

## 11 BIBLIOGRAFÍA

1. Agnelli, S., & King, R. B. (2023). Aural myiasis in Ancient Rome: Celsus and the ear maggots. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 137, 1345–1348. <https://doi.org/10.1017/S002221512200247X>
2. Calderon-Lozano, L., Giacaman, A., Yagüe Torres, F., & Martín Santiago, A. (2025). [Translated article] Diagnosis of Cutaneous Myiasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 116(1), T103-T105. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.040>
3. Cruz, S. (2000). El estudio de las miasis en España durante los últimos cien años. M. D.
4. Failoc-Rojas, V. E., Molina-Ayasta, C., Salazar-Zuloeta, J., Samamé, A., & Silva-Díaz, H. (2018). Case Report: Myiasis due to *Cochliomyia hominivorax* and *Dermatobia hominis*: Clinical and Pathological Differences between Two Species in Northern Peru. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(1), 150-153. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0437>
5. Francesconi, F., & Lupi, O. (2012). Myiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 79-105. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-11>
6. Jayaprakash, K., & Karthikeyan, A. (2008). Ocular myiasis and associated mucopurulent conjunctivitis acquired occupationally: A case study. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 12(1), 20. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.40811>
7. Lowe, P., Naseem, S., & Bailey, C. (2013). *Cordylobia anthropophaga*: A rare surgical emergency in the UK. *BMJ Case Reports*, bcr2012008659. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008659>
8. Martínez-Sánchez, A., López-Iborra, G., & Rojo, S. (2023). First report of a traveller myiasis caused by *Cordylobia rodhaini* (Diptera, Calliphoridae) in Spain. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 54, 102602. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102602>
9. McGarry, J. W. (2014). Tropical myiasis: Neglected and well travelled. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(8), 672-674. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70830-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70830-8)
10. Rodríguez-Ruiz, M., Acosta, A., Cifuentes-Cardozo, E., Chirveches, M., & Rosselli, D. (2019). Otomyiasis: Systematic Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 23(01), 104-109. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617427>
11. Shuman, R.D. (1967). MYIASIS IN MAN AND ANIMALS IN THE OLD WORLD. *Bulletin of the Wildlife Disease Association* 3: 40a–40a.
12. Yazgi, H., Uyanik, M. H., Yoruk, O., & Aslan, I. (s. f.). *Wohlfahrtia magnifica*’nin Neden Olduğu Kulak Miyazı: Olgu Sunumu.
13. Zhou, X., Kambalame, D. M., Zhou, S., Guo, X., Xia, D., Yang, Y., Wu, R., Luo, J., Jia, F., Yuen, M., Xu, Y., Dai, G., Li, L., Xie, T., Puthiyakunnon, S., Wei, W., Xie, L., Liang, S., Feng, Y., ... Zhou, X. (2019). Human *Chrysomya bezziana* myiasis: A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(10), e0007391. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007391>

---

Jesús Mansilla  
jmansill@ucm.es

Julio Martínez  
juliom13@ucm.es

Katherine Mesa  
kmesa@ucm.es

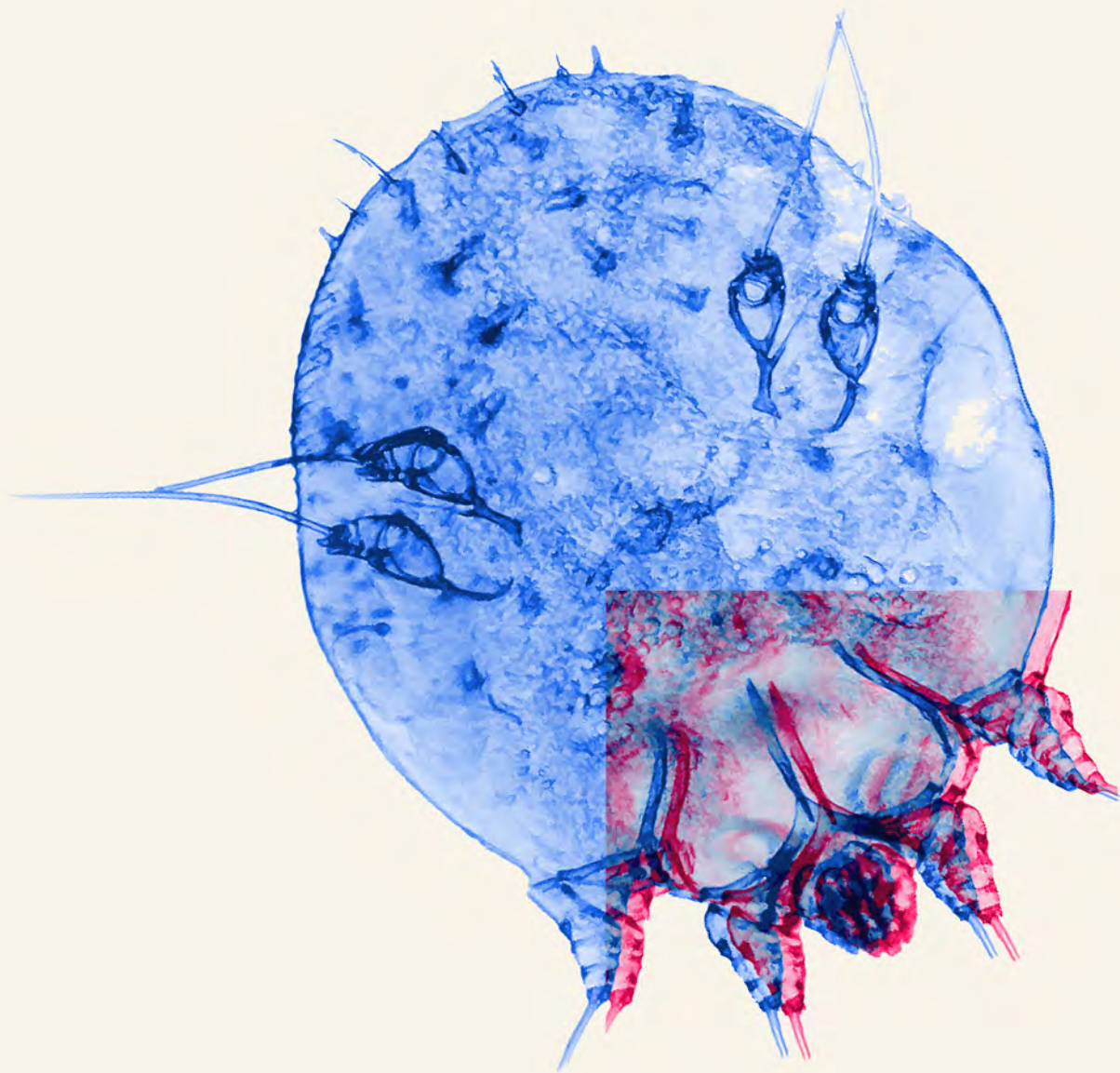
Marina Orduña  
maordu01@ucm.es

**Título del seminario:** Miasis

**Asignatura:** PARASITISMO Y GLOBALIZACIÓN del MÁSTER UNIVERSITARIO EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

**Centro de presentación:** Universidad Complutense de Madrid

**Fecha de lectura:** 06/02/2025



# **SARCOPTES SCABIEI**

EVA RAMOS CALVO

JUAN LUIS SEBASTIANES ALCAIDE

ALAA EDDIN TARHOUCI EL MORABIT

DIEGO TORREGO ARANCÓN

# *SARCOPTES SCABIEI*

## 1. TAXONOMÍA

## 2. MORFOLOGÍA

## 3. CICLO BIOLÓGICO

## 4. EPIDEMIOLOGÍA

## 5. PATOGENIA

### 5.1. INMUNOLOGÍA

5.1.1 Respuesta inmune innata

5.1.2 Respuesta inmune humoral

## 6. DIAGNÓSTICO

A. Detección de ácaros

B. Observación directa del ácaro

C. Identificación de los ácaros

## 7. TRATAMIENTO

## 8. PREVENCIÓN Y CONTROL

### 8.1. PREVENCIÓN

8.1.1 Medidas en el medio ambiente

8.1.2 Medidas en el hospedador

8.1.3 Vacunas

### 8.2. CONTROL DE BROTES

A. Detección y tratamiento

B. Administración masiva de medicamentos (AMM) dirigida

C. AMM comunitaria

## 9. BIBLIOGRAFÍA

# 1 TAXONOMÍA

*Sarcoptes scabiei* es un ácaro ectoparásito que pertenece al orden Sarcoptiformes y a la familia Sarcoptidae (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Sarcoptes scabiei*. Fuente: Sharaf, 2024.

|             |                |
|-------------|----------------|
| Filo:       | Arthropoda     |
| Clase:      | Arachnida      |
| Superorden: | Acariformes    |
| Orden:      | Sarcoptiformes |
| Suborden:   | Astigmata      |
| Familia:    | Sarcoptidae    |

Se han identificado distintos subtipos o variedades (var.) que afectan a más de 100 mamíferos distintos, tanto domésticos como salvajes, de siete órdenes taxonómicos distintos. Algunos ejemplos son: *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, que afecta al humano; *Sarcoptes scabiei* var. *canis*, que afecta a perros o *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*, que afecta al ganado bovino. Sin embargo, no se han descrito características morfológicas diagnósticas que permitan distinguir de manera confiable entre las variedades propuestas para los diferentes hospedadores (Kraabøl *et al.*, 2015).

# 2 MORFOLOGÍA

El cuerpo de las formas adultas de *Sarcoptes scabiei* presenta dos partes principales: idiosoma y gnatosoma. El idiosoma es la parte del cuerpo que contiene los aparatos reproductor, excretor y digestivo, es plano en la parte ventral y convexo en la dorsal, está cubierto de espinas cuticulares y es donde se insertan los cuatro pares de patas (Arlan & Morgan, 2017). Las patas son cortas, gruesas, con ganchos y terminadas en cerdas largas con forma de pelos, siendo los dos pares de patas delanteros más largos que los dos traseros. Por otro lado, el gnatosoma es la parte del cuerpo que contiene el aparato bucal, los pedipalpos y los quelíceros (Fig. 1). Los adultos de este ácaro presentan dimorfismo sexual con respecto a algunas características de las patas y el idiosoma, pero el rasgo más diferencial es el tamaño: las dimensiones de las hembras son de unos 0,3 x 0,4 mm, mientras que el tamaño de los machos suele ser la mitad que el de las hembras (Sunderkötter *et al.*, 2021).

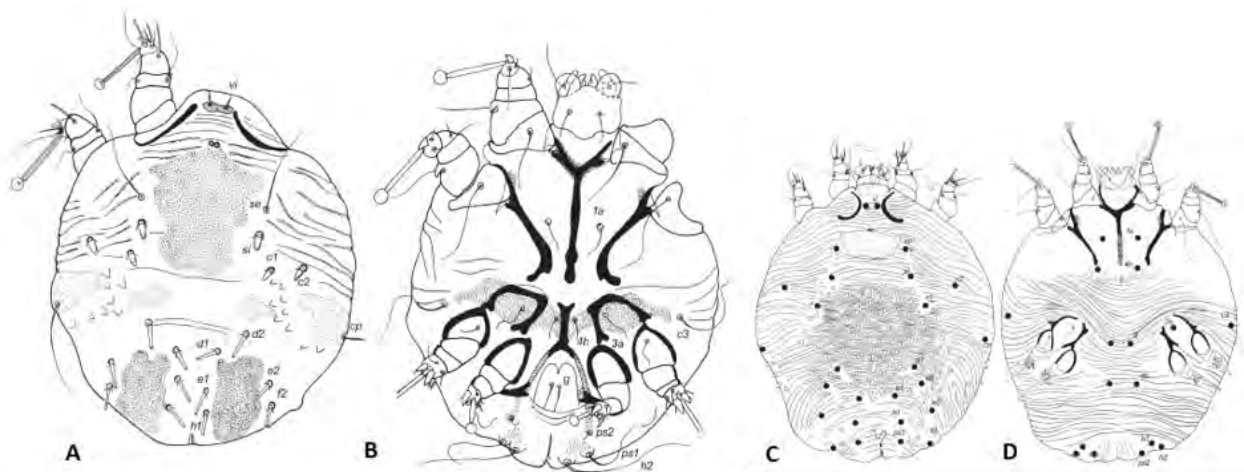
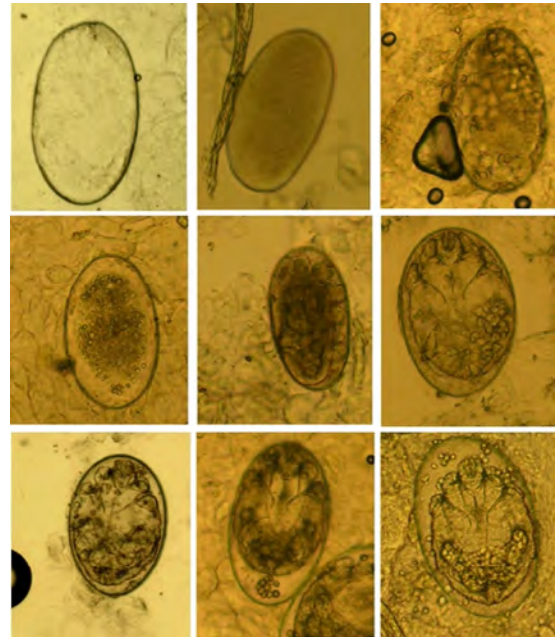


Figura 1: Representación de los adultos de *Sarcoptes scabiei*. A y B Visión dorsal y ventral de hembra adulta, respectivamente. C y D Visión dorsal y ventral del macho, respectivamente. Fuente: Bochkov, 2010.

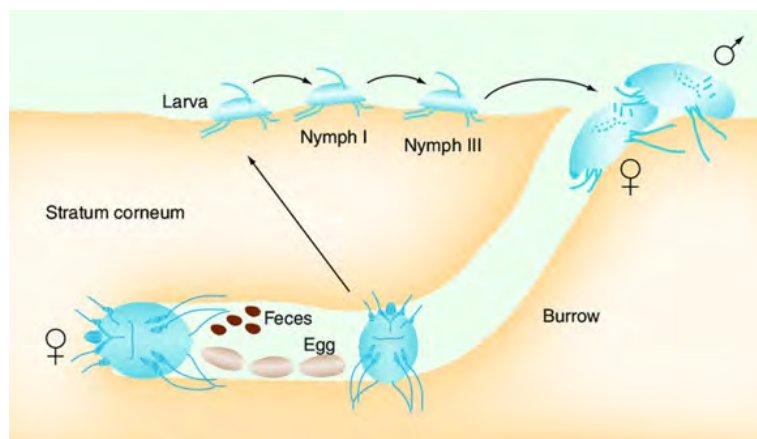
En cuanto a las ninfas y larvas, estas presentan una morfología y características parecidas a las de los adultos sólo que en un tamaño progresivamente menor y, además, las larvas tienen tres pares de patas en lugar de cuatro (Arlian & Morgan, 2017). Los huevos son de forma ovalada, tienen unas dimensiones de aproximadamente 0,15 x 0,10 mm (CDC - DPDx - Scabies, 2024) y se puede ver la larva en su interior según el estadio de desarrollo embrionario en que se encuentre (**Fig. 2**).



**Figura 2:** Huevos de *Sarcoptes scabiei* en diferentes estadios de desarrollo. Fuente: Luo et al., 2016.

### 3 CICLO BIOLÓGICO

*Sarcoptes scabiei* presenta un ciclo biológico **directo**, sin requerir hospedadores intermediarios. Todo su ciclo transcurre en un único hospedador, en el caso de *S. scabiei* var. *hominis*, en el humano. Los ácaros adultos (machos y hembras) se aparean en la superficie de la piel o en galerías superficiales excavadas por las hembras, conocidas como "bolsas de muda". Esto ocurre debido a sustancias similares a feromonas que la hembra secreta, atrayendo al macho y asegurando la cópula (Arlian & Morgan, 2017). Posteriormente, la hembra fecundada excava túneles en el estrato córneo, usando sus mandíbulas y enzimas proteolíticas. Puede alcanzar una profundidad de 0,5 a 5 mm diarios. Al final de estos túneles, deposita entre 2-4 huevos al día, poniendo entre 40 y 50 huevos a lo largo de su vida (1 a 2 meses) (Arora et al., 2020). Los huevos eclosionan a los 2-4 días, dando lugar a las larvas que excavan hacia la superficie atravesando el estrato córneo sano. Se cree que *S. scabiei* presenta fototropismo positivo, de ahí que las larvas migren hacia la luz (Arlian & Morgan, 2017). Al llegar a la superficie, las larvas se transforman en ninfas (primero protoninfas, luego tritoninfas) en 3-4 días (Leung et al., 2020). Posteriormente, en 4-7 días, se convierten nuevamente en adultos, completando el ciclo (**Fig. 3**).



**Figura 3:** Desarrollo del ciclo biológico de *Sarcoptes scabiei*. El proceso desde la eclosión hasta la formación de adultos dura entre nueve y 15 días. Fuente: Thomas et al., 2020.

**S***arcoptes scabiei* es un parásito **obligado**; su supervivencia fuera de un hospedador se encuentra limitada. Su capacidad infectiva en el ambiente está influenciada por factores abióticos como temperatura y humedad relativa. En condiciones óptimas (temperaturas <20°C y humedad >70%), puede sobrevivir hasta 36 horas fuera del hospedador, siendo las hembras ligeramente más longevas que los machos. Fuera de estos rangos, su supervivencia disminuye debido a la deshidratación por incapacidad de mantener el equilibrio hídrico.

No obstante, el parásito detecta estímulos como olor y temperatura corporal que lo atraen siempre al hospedador más cercano (Arlian & Morgan, 2017).

## 4 EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de las formas adultas de *S. scabiei var. hominis*, que son las que tienen capacidad infectiva, tiene lugar principalmente a través del contacto directo con la piel de una persona infectada, y requiere de un tiempo de contacto determinado (al menos de entre 5 y 20 minutos) ya que el ácaro no puede saltar ni volar (Leung *et al.*, 2020). Además, el paciente es contagioso desde el momento de incubación de la enfermedad y mientras persistan los ácaros y sus huevos (Leung *et al.*, 2020). Otra forma de transmisión común es a través de fómites (ropa, sábanas, toallas, etc.), la cual requiere de una mayor carga parasitaria y es más probable en casos de infestaciones más graves como la sarna costrosa (Arora *et al.*, 2020). Además, aunque los casos de zoonosis son menos frecuentes debido a la alta especificidad de las variedades de *S. scabiei* (Chandler *et al.*, 2019), se han documentado algunos casos en humanos y existe un importante riesgo de transmisión interespecífica entre algunos animales tanto silvestres como domésticos, especialmente en cánidos que se pueden contagiar por la depredación de presas infectadas como conejos (Arlian & Morgan, 2017).

Los principales factores de riesgo que determinan la transmisión de la sarna son situaciones de convivencia, hacinamiento, de escasas medidas de higiene y falta de acceso al sistema sanitario, como puede ocurrir en desastres naturales como inundaciones, sequías y terremotos, movimientos migratorios, grupos de personas en riesgo de exclusión social y países en vías de desarrollo (Leung *et al.*, 2020; Thomas *et al.*, 2020). Otro factor de riesgo frecuente es el retraso en el diagnóstico por falta de conocimiento o familiaridad con las manifestaciones clínicas de la enfermedad por parte de sanitarios, así como la aparición de síntomas atípicos debido a tratamientos inadecuados por malos diagnósticos que prolonguen aún más la remisión de la enfermedad y por tanto la probabilidad de transmitir la enfermedad a más personas (Thomas *et al.*, 2020). Además, otras condiciones como demencia y sensibilidad sensorial disminuida pueden aumentar las probabilidades de desarrollar formas más graves de la enfermedad y por tanto de transmitirla (Thomas *et al.*, 2020). Por ello, presentan mayor susceptibilidad de contraer la enfermedad y desarrollar sintomatología grave los ancianos, además de pacientes inmunocomprometidos (Arora *et al.*, 2020).

“ se han documentado algunos casos en humanos y existe un importante riesgo de transmisión interespecífica entre algunos animales tanto silvestres como domésticos ”



**E**n Europa y en España se ha dado durante los últimos años un aumento en la incidencia de escabiosis, además de una disminución en la eficacia de los tratamientos indicados en las guías de práctica clínica, debido posiblemente al cumplimiento inadecuado del tratamiento y medidas de prevención así como disminución de la eficacia de los escabicidas disponibles (Galván-Casas *et al.*, 2023). Un estudio epidemiológico de la sarna en España y consultando bases de datos con casos desde 1997 sugiere un aumento alarmante en el número y magnitud de brotes en nuestro país, especialmente entre 2014 y 2017 (Redondo-Bravo *et al.*, 2022). Este mismo estudio determinó que desde 1997 la mayoría de casos de sarna en España habían tenido lugar entre convivientes y familiares de núcleos domésticos, residencias de ancianos y centros de atención médica (Redondo-Bravo *et al.*, 2022). Cabe destacar en este mismo estudio el caso de los cuarteles militares, que aún con menor prevalencia de casos totales el número medio de casos por brote fue de 57, el mayor de todos los datos recogidos (Redondo-Bravo *et al.*, 2022). Otro estudio reveló que entre 2020 y 2021 las ventas de ectoparasiticidas se incrementaron de forma explosiva en nuestro país (Fernández, 2024), reafirmando así que la incidencia de la sarna en España sigue en aumento. Además, según un informe llevado a cabo a cerca de la situación epidemiológica de la escabiosis en la comunidad de Madrid, entre el año 2018 y 2023 el número de casos totales registrados en Atención Primaria se multiplicó por cinco, siendo el grupo de edad de 15-44 años el que presentó el 47,9% del total de los casos en dicho periodo de tiempo (Madrid (Comunidad Autónoma). Consejería de Sanidad, 2024).

Por último, cabe destacar el particular caso de los campos de refugiados donde el hacinamiento, la escasez o falta de agua, saneamiento y posibilidad de asearse y la negligencia por parte de las autoridades, así como ausencia de tratamientos efectivos para esta población, hacen que se den unas condiciones óptimas para contraer y transmitir la sarna (Richardson *et al.*, 2023).

Tanto es así, que un estudio determinó que entre 2014 y 2017 la sarna ha sido el tercer brote más frecuente en campos de refugiados de Alemania y se presentaba con un 40% de prevalencia en algunos de Francia (Richardson *et al.*, 2023).

“

*Otro estudio reveló que entre 2020 y 2021 las ventas de ectoparasiticidas se incrementaron de forma explosiva en nuestro país*

”

## 5 PATOGENIA

*Sarcoptes scabiei* var. *hominis* es causante de la escabiosis o sarna sarcóptica. Esta enfermedad es altamente contagiosa a través de contacto directo e indirecto y puede tener distintos cuadros clínicos en función de la carga parasitaria y la respuesta inmune:

**La sarna común** se caracteriza principalmente por la aparición de pápulas, vesículas y surcos lineales que contienen los ácaros y sus huevos. Uno de los síntomas más destacados es un prurito (picor desagradable) intenso, que se agrava durante la noche, y suele acompañarse de lesiones por el rascado intenso. Estas áreas pueden infectarse secundariamente con bacterias como *S. aureus* o estreptococos (INSST, s. f.) (**Fig. 5**).



**Figura 5:** a) pápulas de sarna común vistas a la lupa; b) visión macroscópica de la sarna común en una mano; c) sarna común acompañada de lesiones por el rascado intenso; d) sarna común con infección estreptocócica. Fuente: Atlas Dermatológico de DermNet®.

**La sarna costrosa**, también conocida como sarna hiperqueratósica o noruega, aparece con mayor frecuencia, pero no exclusivamente, en personas inmunodeprimidas. Esta forma de la enfermedad se caracteriza por una intensa descamación de la piel, formación de vesículas y costras, y un prurito significativamente reducido o incluso ausente. La sarna costrosa es extremadamente contagiosa debido a la elevada cantidad de ácaros presentes en las lesiones, lo que la convierte en una forma especialmente problemática de la enfermedad (INSST, s. f.) (**Fig. 6**).



**Figura 6:** Sarna costrosa en espalda baja. Fuente: Atlas Dermatológico de DermNet®.



**Figura 7:** Sarna inflamatoria diseminada en el pecho. Fuente: Atlas Dermatológico de DermNet®.

**La sarna inflamatoria** diseminada suele ser consecuencia de un diagnóstico tardío o de tratamientos reiterados de la sarna común con corticosteroides tópicos (ya que suprimen la respuesta inflamatoria). En esta variante, los signos clínicos son más atípicos, destacándose una erupción de color rojo brillante sin presencia de surcos, acompañada de pápulas y vesículas que producen un prurito intenso (INSST, s. f.) (**Fig. 7**).

En casos menos comunes, puede presentarse la sarna **sarcóptica zoonótica**, causada por el contagio de humanos con ácaros de variedades que afectan específicamente a otros mamíferos. Esta forma de sarna suele ser benigna y autolimitada, ya que los ácaros no logran reproducirse en humanos y mueren en pocos días por lo que no requiere tratamiento. Los síntomas incluyen irritación y picazón temporal en las áreas afectadas (INSST, s. f.).

## 5.1. INMUNOLOGÍA

La presencia de *S. scabiei* en la piel desata una respuesta inmune innata y adaptativa. Primero, los ácaros se establecen en la epidermis y comienzan a generar túneles ayudándose de la secreción de sustancias que lisan los tejidos del hospedador. Estos pueden llegar al sistema linfático, lo que les proporciona agua y nutrientes. Al mismo tiempo, antígenos de estos ectoparásitos pueden llegar hasta la dermis difundiendo por la linfa e iniciando una respuesta inmunológica e inflamatoria (Sharaf, 2024).

### 5.1.1. Respuesta inmune innata:

Los primeros tipos celulares en desatar la respuesta son las células de Langerhans y los eosinófilos. Estos últimos desempeñan un papel clave en la respuesta, especialmente en la sarna costrosa, que todavía se sigue estudiando. Se sabe que son activados y atraídos por la interleucina 5 (IL-5) y su presencia se ha relacionado con alta expresión de otras interleucinas como IL-4, IL-5, e IL-13 y citoquinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) que promueve la activación de la respuesta Th1 (Bhat *et al.*, 2017; Sharaf, 2024). Adicionalmente, se ha observado que la IL-17 secretada por los linfocitos T tiene un papel muy relevante en la respuesta contra la sarna (Liu *et al.*, 2014).

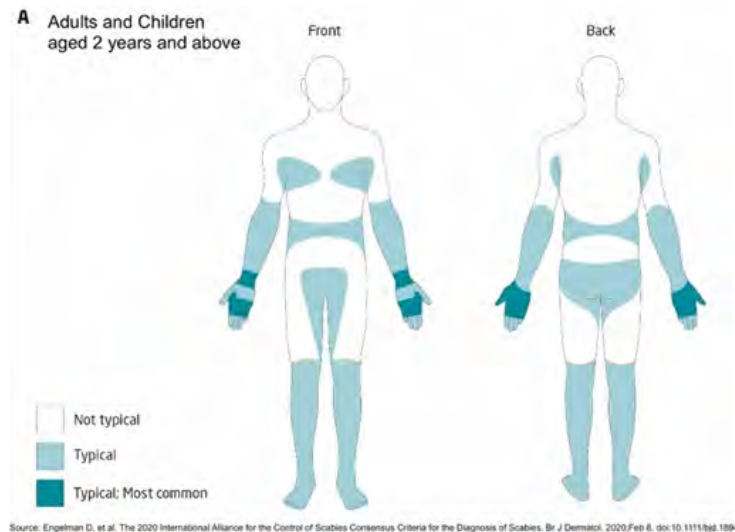
El sistema del complemento también es clave en la respuesta inmune innata contra la sarna. Durante la infección, se detectan altos niveles de C3 y C4 (Roberts *et al.*, 2005) que provocan inflamación local y la liberación de mediadores como la histamina (Janeway *et al.*, 2001). Sin embargo, en casos severos de sarna con mucha carga parasitaria, como la sarna costrosa, se han encontrado niveles muy bajos de estos componentes posiblemente debido a defectos funcionales o a la alta presencia de ácaros (Roberts *et al.*, 2005) ya que estos pueden liberar inhibidores del complemento como SMIPPs (*Scabies Mite Inactivated Protease Paralog*s) y serpinas y favoreciendo la colonización por bacterias (Swe & Fischer, 2014).

### 5.1.2. Respuesta inmune humoral:

La sarna, especialmente la sarna costrosa, produce fuertes respuestas inmunológicas mediadas por anticuerpos. Sin embargo, no son eficaces para proteger al hospedador frente a infestaciones recurrentes (Abd El-Aal *et al.*, 2016; Sharaf, 2024). Concretamente, en la sarna común se ha observado infiltración de los linfocitos B en las lesiones cutáneas y depósito de IgM, primer anticuerpo de la respuesta humoral, e IgA. Mientras tanto, aunque se han encontrado altos niveles de IgE e IgG en tejidos afectados por infestaciones que provocan sarna costrosa, se ha observado que los linfocitos B no infiltran en la dermis, posiblemente por proteínas inmunomoduladoras producidas por el ácaro (Bhat *et al.*, 2017; Sharaf, 2024). Incluso, se ha observado una asociación entre niveles altos de IgE y bajos de la interleucina IL-10, que tiene una función antiinflamatoria clave en enfermedades alérgicas y parasitarias como la sarna, lo que podría dar lugar a una respuesta inflamatoria descontrolada y poco efectiva (Abd El-Aal *et al.*, 2016).

## 6 DIAGNÓSTICO

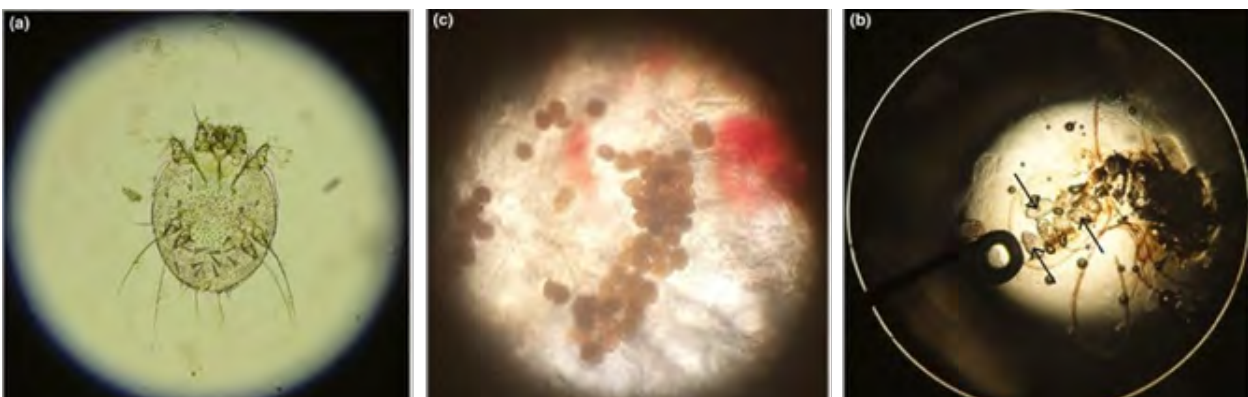
En la actualidad, el diagnóstico de sarna se realiza mediante la exploración física del paciente, acompañada de su historial clínico (Motswaledi, 2004). Se buscan lesiones características de la infestación por sarna, que además, se suelen encontrar en ubicaciones típicas como las mostradas en la **Figura 8**.



**Figura 8:** Distribución típica de las lesiones acarinas en adultos. Fuente: International Alliance for the Control of Scabies.

En 2020, la Alianza Internacional para el Control de la Escabiosis diseñó un criterio estandarizado para el diagnóstico de sarna (Engelman *et al.*, 2020). Según IACS, un caso confirmado se da en estos tres escenarios (**Fig. 9**):

- Detección de ácaros**, huevos o heces en una muestra de piel observada al microscopio óptico.
- Observación directa del ácaro**, sus huevos o sus heces en la piel utilizando un dispositivo de imagen de alta resolución, como la videodermatoscopia.
- Identificación de los ácaros** en la piel mediante un dermatoscopio.



**Figura 9:** Imágenes de ácaros (A), huevos (B) y heces (C) observados al microscopio. Fuente: Engelman *et al.*, 2020.

Para ello, se utilizan tanto métodos no invasivos como invasivos. Entre los métodos no invasivos podemos encontrar la dermatoscopia y la videodermatoscopia entre otros, con la diferencia de que la segunda posee una resolución mucho mayor (hasta 100 veces más) lo que permite observar con suficiente detalle para obtener un diagnóstico correcto. Encontramos otros métodos como puede ser la microscopía confocal de reflectancia, que se basa en el uso de un láser que escanea en vivo distintas capas de la piel, permitiendo ver incluso el movimiento del ácaro dentro de los surcos (Micali *et al.*, 2016). Es una herramienta muy buena pero a la vez muy cara, por lo que en las zonas con mayor incidencia de escabiosis no se utiliza. También existen otros métodos que apoyan el diagnóstico pero no confirman la presencia de sarna como el test de la tinta china, en el cual se coloca una gota de azul de metileno o tinta china sobre distintas zonas en la piel para buscar surcos acarinos (**Fig. 10**) (Del Barrio-Díaz & Vera-Kellet, 2021).



**Figura 10:** Test de la tinta china mostrando un surco acarino.  
Fuente: Rauwerdink & Balak, 2023

Por otro lado, la técnica invasiva más utilizada es el raspado de la piel para la observación al microscopio. Esto se puede sustituir por cinta adhesiva sobre la lesión, en el caso de niños o bebés. Por último, otras técnicas más modernas como la serología o el diagnóstico por PCR se encuentran en desarrollo (Siddig & Hay, 2021) pero se consideran poco prácticas debido a la necesidad de equipamiento técnico (lectores de placas, termocicladores...) que no son fáciles de obtener en zonas con pocos recursos.



## 7 TRATAMIENTO

El tratamiento principal puede variar según la región en la que nos encontremos, la edad e incluso los efectos secundarios que pueda provocar el tratamiento. Los dos fármacos recomendados actualmente son la permetrina al 5% en solución tópica o la ivermectina oral. La permetrina es uno de los acaricidas más utilizados en todo el mundo, es seguro y además se encuentra disponible en la mayor parte del mundo (Inam *et al.*, 2020). El tratamiento consta de aplicación en forma de solución tópica por todo el cuerpo y dejarlo actuar de ocho a 12 horas. Tras una semana, se realiza una segunda aplicación para eliminar los posibles ácaros recién eclosionados. Este tratamiento está aprobado por la FDA y es seguro de utilizar en embarazadas y niños de hasta dos meses de edad.

La desventaja de utilizar soluciones tópicas es que dependen de que el paciente se aplique el fármaco por todo el cuerpo sin dejar zonas a las que es difícil llegar como la espalda o debajo de las uñas. El uso incorrecto podría provocar retrasos en la cura del afectado.

El otro tratamiento que ha demostrado ser igual de efectivo que la permetrina, es la ivermectina oral. Al contrario que la permetrina, al administrarse de forma oral, aumentan las posibilidades de una correcta curación. Las indicaciones son dos dosis con dos semanas de separación de 200 µg/kg de peso ya que no tiene acción ovicida. Este medicamento está recomendado por la OMS pero no está aprobado por la FDA. Además, no es recomendable usarlo durante el embarazo o en niños menores de cinco años o 15 kg de peso (Luo *et al.*, 2016). En el caso de la sarna costrosa o noruega, se recomienda el uso en combinación de permetrina en solución tópica e ivermectina oral.

También existen tratamientos de segunda línea como el bencil benzoato, formulaciones azufradas o malatión. Uno de los más recomendados es el bencil benzoato, que aunque causa efectos adversos como irritación, ha demostrado ser efectivo utilizándolo en solución tópica al 25% durante dos o tres días, para después repetir la aplicación siete días después. En niños menores de dos meses, el tratamiento con formulaciones azufradas al 5% también ha demostrado ser seguro y efectivo, pero no está aprobado por la FDA.

Por último, se ha visto que la moxidectina, un antiparasitario utilizado actualmente para el tratamiento de la oncocercosis, tiene efectos similares a la ivermectina pero con una vida media mucho mayor, lo que permite la administración en monodosis.

## 8.1. PREVENCIÓN

### 8.1.1. *Medidas en el medio ambiente:*

Aunque la transmisión de *S. scabiei* por fómites es poco frecuente, se recomienda eliminar los ácaros de objetos que estén en contacto con el individuo infectado. Las formas más efectivas incluyen lavar la ropa a 50°C durante 10 minutos y guardarla en bolsas de plástico entre tres y ocho días, o congelarla a -10°C durante cinco horas. Como alternativa, se puede aplicar permetrina sobre la ropa o aspirar muebles y alfombras, ya que pueden ser reservorios del parásito (Morgado & Piquero, 2022).

### 8.1.2. *Medidas en el hospedador:*

Se recomienda que el paciente infectado evite relaciones sexuales hasta finalizar el tratamiento. Además, se sugiere realizar un cribado para detectar otras infecciones de transmisión sexual (debido a que las coinfecciones son comunes) y evaluar a los contactos sexuales de los últimos dos meses (Morgado & Piquero, 2022).

### 8.1.3. *Vacunas:*

El aumento de resistencias frente a los antiparasitarios y la observación de una respuesta inmune protectora ante la reinfestación por *S. scabiei* (Arlian & Morgan, 2017), han impulsado la investigación en el desarrollo de vacunas frente a la escabiosis. Se han llevado a cabo diversos estudios experimentales con vacunas en animales, pero han resultado insatisfactorios. Aunque se han probado múltiples proteínas recombinantes, vacunas de ADN y extractos de ácaros, no se ha logrado dicha respuesta inmune protectora. Se ha observado cierta eficacia por reactividad cruzada con proteínas de otras especies de ácaros (como ácaros del polvo y *Psoroptes* spp.), aunque se desconoce la causa exacta. La compleja y desconocida interacción parásito-hospedador y la gran variedad de proteínas capaces de inducir una respuesta inmune protectora dificultan la identificación de antígenos efectivos (Sharaf, 2024). Por ello, el desarrollo de una vacuna exitosa sigue siendo área de investigación.

## 8.2. CONTROL DE BROTES

En 2017, la OMS incluyó la escabiosis en la lista de Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) debido a su creciente impacto en la salud pública. En 2019, se llevó a cabo una reunión de expertos para discutir estrategias globales para el control de la enfermedad (WHO, 2019), las cuales se consolidaron en el Plan de Estrategia Global de ETD 2021-2030 (WHO, 2021). Aunque el tratamiento individual es altamente efectivo, no controla la transmisión poblacional, lo que ha llevado a la implementación de varias estrategias:

- A. Detección y tratamiento: Identificación de positivos y tratamiento de los mismos.
  
- B. Administración masiva de medicamentos (AMM) dirigida: Tratamiento de grupos de riesgo como individuos que han tenido contacto cercano con afectados

Estas dos estrategias se suelen emplear en poblaciones con pocos recursos o bajas prevalencias.

- C. AMM comunitaria: Es la estrategia más efectiva. Consiste en tratar a toda la población, incluidos los asintomáticos, minimizando al máximo la transmisión. Esta estrategia es fundamental en el plan de control de la OMS, y debe aplicarse cuando la prevalencia de la enfermedad sea  $\geq 10\%$ , continuando hasta reducirla al 2%. El tratamiento recomendado incluye ivermectina oral (dos dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  con un intervalo de 7-14 días). Existen alternativas como permetrina tópica o moxidectina en casos contraindicados (niños, embarazadas, alérgicos, etc).

A pesar de todos estos avances en el control de la enfermedad, aún persisten desafíos como la falta de datos epidemiológicos y la sostenibilidad de los programas de tratamiento masivo. Por ello, es necesario seguir investigando e implementar estas estrategias para erradicar la escabiosis y mejorar la salud pública global.

1. Abd El-Aal, A. A., Hassan, M. A., Gawdat, H. I., Ali, M. A., & Barakat, M. (2016). Immunomodulatory impression of anti and pro-inflammatory cytokines in relation to humoral immunity in human scabies. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(2), 188-194. <https://doi.org/10.1177/0394632015627464>
2. Al-Dabbagh, J., Younis, R., & Ismail, N. (2023). The currently available diagnostic tools and treatments of scabies and scabies variants: An updated narrative review. *Medicine*, 102(21), e33805. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033805>
3. Arlian, L. G., & Morgan, M. S. (2017). A review of *Sarcoptes scabiei*: Past, present and future. *Parasites & Vectors*, 10(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2234-1>
4. Arora, P., Rudnicka, L., Sar-Pomian, M., Wollina, U., Jafferany, M., Lotti, T., Sadoughifar, R., Sitkowska, Z., & Goldust, M. (2020). Scabies: A comprehensive review and current perspectives. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13746. <https://doi.org/10.1111/dth.13746>
5. Bhat, S. A., Mounsey, K. E., Liu, X., & Walton, S. F. (2017). Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans. *Parasites & Vectors*, 10(1), 385. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2320-4>
6. CDC - DPDx—Scabies. (2024, junio 6). <https://www.cdc.gov/dpdx/scabies/index.html>. Accedido el 24/01/2025.
7. Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). The complement system and innate immunity. En *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
8. Engelman, D., Yoshizumi, J., Hay, R. J., Osti, M., Micali, G., Norton, S., Walton, S., Boralevi, F., Bernigaud, C., Bowen, A. C., Chang, A. Y., Chosidow, O., Estrada-Chavez, G., Feldmeier, H., Ishii, N., Lacarrubba, F., Mahé, A., Maurer, T., Mahdi, M. M. A., ... Fuller, L. C. (2020). The 2020 international alliance for the control of scabies consensus criteria for the diagnosis of scabies. *British Journal of Dermatology*, 183(5), 808-820. <https://doi.org/10.1111/bjd.18943>
9. Fernández Camporro, Á., Navarro Fernández, Í., & Arcos González, P. (2024). Escabiosis en España: Tendencias del interés público y consumo de ectoparasiticidas. *Actas Dermo-Sifiligráficas*, 115(1), 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.11.018>
10. Galván-Casas, C., Ortiz-Álvarez, J., Martínez-García, E., & Corbacho-Monné, M. (2024). Recomendaciones de expertos de la Academia Española de Dermatología (AEDV) para el manejo de las ectoparasitosis de transmisión sexual. Escabiosis y pediculosis pública. *Actas Dermo-Sifiligráficas*, 115(5), 475-492. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.11.007>
11. Inam, W., Walton, S., Khan, S., & Mahmood, W. (2020). Molecular drug targets for scabies: A medicinal chemistry perspective. *Future Medicinal Chemistry*, 12(24), 2225-2238. <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0182>
12. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. (s. f.). *Sarcoptes scabiei—Otros seres vivos—Agentes biológicos—Portal INSST*. Recuperado el 22 de enero de 2025, de <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/otros/sarcoptes-scabiei>
13. Kraabøl, M., Gundersen, V., Fangel, K., & Olstad, K. (2015). The taxonomy, life cycle and pathology of *Sarcoptes scabiei* and *Notoedres cati* (Acarina, sarcoptidae): A review in a Fennoscandian wildlife perspective. *Fauna Norvegica*, 35, 21-33. <https://doi.org/10.5324/fn.v35i0.1652>
14. Leung, A. K. C., Lam, J. M., & Leong, K. F. (2020). Scabies: A Neglected Global Disease. *Current Pediatric Reviews*, 16(1), 33-42. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190717114131>
15. Liu, X., Walton, S. F., Murray, H. C., King, M., Kelly, A., Holt, D. C., Currie, B. J., McCarthy, J. S., & Mounsey, K. E. (2014). Crusted scabies is associated with increased IL -17 secretion by skin T cells. *Parasite Immunology*, 36(11), 594-604. <https://doi.org/10.1111/pim.12129>
16. Luo, D.-Q., Huang, M.-X., Liu, J.-H., Tang, W., Zhao, Y.-K., & Sarkar, R. (2016). Bullous scabies. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(3), 689-693. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0273>
17. Madrid (Comunidad Autónoma). Consejería de Sanidad. (2024). Informe: Situación epidemiológica de la escabiosis en la Comunidad de Madrid. Evolución 2018-2023. *Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid*, 29(2), 4-24.
18. Micali, G., Lacarrubba, F., Verzi, A. E., Chosidow, O., & Schwartz, R. A. (2016). Scabies: Advances in noninvasive diagnosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(6), e0004691. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004691>
19. Morgado-Carrasco, D., Piquero-Casals, J., & Podlipnik, S. (2022). [Treatment of scabies]. *Atencion Primaria*, 54(3), 102231. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102231>
20. Poner fin a la desatención para alcanzar los objetivos de desarrollo sostenible: Hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030. (s. f.). Recuperado 9 de febrero de 2025, de <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240010352>

21. Redondo-Bravo, L., Fernandez-Martinez, B., Gómez-Barroso, D., Gherasim, A., García-Gómez, M., Benito, A., & Herrador, Z. (2021). Scabies in Spain? A comprehensive epidemiological picture. *PLOS ONE*, 16(11), e0258780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258780>
22. Richardson, N. A., Cassell, J. A., Head, M. G., Lanza, S., Schaefer, C., Walker, S. L., & Middleton, J. (2023). Scabies outbreak management in refugee/migrant camps in Europe 2014–2017: A retrospective qualitative interview study of healthcare staff experiences and perspectives. *BMJ Open*, 13(11), e075103. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075103>
23. Roberts, L. J., Huffam, S. E., Walton, S. F., & Currie, B. J. (2005). Crusted scabies: Clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *Journal of Infection*, 50(5), 375-381. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.033>
24. Siddig, E. E., & Hay, R. (2022). Laboratory-based diagnosis of scabies: A review of the current status. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(1), 4-9. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tra049>
25. *Scabies vaccines: Where we stand and challenges ahead | Parasitology Research*. (s. f.). Recuperado 9 de febrero de 2025, de <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-024-08298-8?fromPaywallRec=false>
26. Sharaf, M. S. (2024). Scabies: Immunopathogenesis and pathological changes. *Parasitology Research*, 123(3), 149. <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08173-6>
27. Sunderkötter, C., Wohlrab, J., & Hamm, H. (2021). Scabies: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>
28. Swe, P. M., & Fischer, K. (2014). A scabies mite serpin interferes with complement-mediated neutrophil functions and promotes staphylococcal growth. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(6), e2928. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002928>
29. *The international alliance for the control of scabies (IACS) global resources*. (s. f.). Recuperado 26 de enero de 2025, de <https://www.controlscabies.org/>
30. Thomas, C., Coates, S. J., Engelman, D., Chosidow, O., & Chang, A. Y. (2020). Ectoparasites: Scabies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(3), 533-548. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.109>
31. *WHO informal consultation on a framework for scabies control, meeting report World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines, 19–21 February 2019*. (s. f.). Recuperado 9 de febrero de 2025, de <https://www.who.int/publications/i/item/9789240008069>.
32. *WHO Informal Consultation on a Framework for Scabies Control, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines, 19-21 February 2019: Meeting Report (1st ed)*. (2020). World Health Organization. Recuperado 9 de febrero de 2025, de [WHO informal consultation on a framework for scabies control, meeting report World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines, 19–21 February 2019](https://www.who.int/publications/i/item/9789240008069).

---

Eva Ramos Calvo  
evaram04@ucm.es

Juan Luis Sebastianes Alcaide  
juanlseb@ucm.es

Alaa Eddin Tarhouchi El Morabit  
alaaedta@ucm.es

Diego Torrego Arancón  
dtorrego@ucm.es

**Título del seminario:** *Sarcoptes scabiei*

**Asignatura:** PARASITISMO Y GLOBALIZACIÓN del MÁSTER UNIVERSITARIO EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

**Centro de presentación:** Universidad Complutense de Madrid

**Fecha de lectura:** 06/02/2025



# Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico de enfermedades parasitarias

LAURA CERVERA LÓPEZ

# INTELIGENCIA ARTIFICIAL COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES PARASITARIAS

## RESUMEN

### 1. INTRODUCCIÓN

### 2. OBJETIVO GENERAL

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. IDENTIFICACIÓN Y DETECCIÓN DE PARÁSITOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL.

##### 4.1.1 Proceso para generar modelos de IA fiables

##### 4.1.1.1. Diseño del estudio

##### 4.1.1.2. Adquisición de imágenes y datos

##### 4.1.1.3. Etiquetado de imágenes y datos

##### 4.1.1.4. Desarrollo del algoritmo de IA

##### A. Fase de entrenamiento

##### B. Fase de validación

##### C. Fase de prueba.

##### 4.1.1.5. Validación e implementación del modelo en el ámbito clínico

#### 4.1.2 Modelos existentes de IA en parasitología

##### 4.1.2.1. Aplicaciones para la detección de helmintos con IA

##### 4.1.2.2. Aplicaciones para la detección de protozoos por IA

#### 4.2. BENEFICIOS DE LA DETECCIÓN DE PARÁSITOS ASISTIDA POR IA

#### 4.3. RETOS Y LIMITACIONES DE LA DETECCIÓN DE PARÁSITOS CON IA

##### 4.3.1 Sesgos y calidad de datos

##### 4.3.2 Ética y privacidad

##### 4.3.3 Impacto en los profesionales y el medioambiente

#### 4.4. APLICACIONES FUTURAS DE LA IA EN PARASITOLOGÍA

### 5. CONCLUSIONES

### 6. BIBLIOGRAFÍA

# Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico de enfermedades parasitarias

## Resumen

---

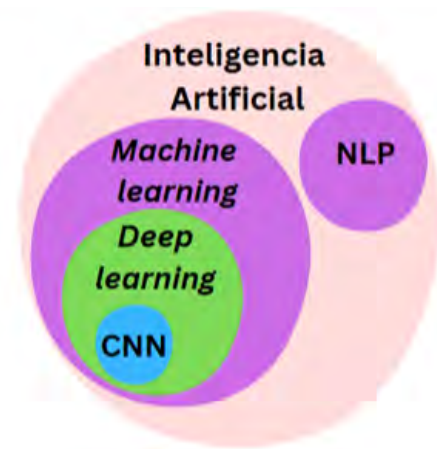
La inteligencia artificial (IA) se ha consolidado como una herramienta revolucionaria en el sector sanitario permitiendo la automatización de procesos como el estudio de imágenes y análisis de muestras para obtener un diagnóstico rápido, preciso y de costes reducidos. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido analizar el uso de algoritmos avanzados de IA para optimizar la identificación de parásitos causantes de enfermedades con elevado impacto en la salud global. Los modelos de IA basados en Redes Neuronales Convolucionales (CNN) y *Deep Learning* (DL) han mostrado una alta precisión en la identificación de distintas formas parasitarias en muestras de heces, orina y sangre. Herramientas como *Helminth Egg Analysis Platform* (HEAP) y *Filaria.AI* son capaces de detectar huevos de helmintos y microfilarias con un 94% de fiabilidad. *LeishFuNet*, diseñado para detectar amastigotes de *Leishmania* spp., alcanza una precisión cercana al 99%, al igual que el sistema *LoaScope* que permite medir la carga parasitaria de *Loa loa* en tiempo real. En cuanto al diagnóstico de malaria, *iMAGING* ha demostrado ser el sistema más eficaz para la identificación de las distintas especies de *Plasmodium* con un 92% de precisión; mientras que valores inferiores (71-87%) son observados en los modelos desarrollados para detectar casos de tripanosomiasis americana y africana. A pesar de estos grandes hallazgos, la obtención de un volumen elevado de imágenes de alta calidad y la actualización de la gestión ética de datos clínicos son necesarios para conseguir la validación plena de los algoritmos de IA.

En conclusión, los avances en IA son claves para potenciar y optimizar el diagnóstico y control de las enfermedades parasitarias que representan un grave problema de salud pública, constituyendo así uno de los pilares fundamentales para la mejora de la salud y la calidad de vida de millones de personas.

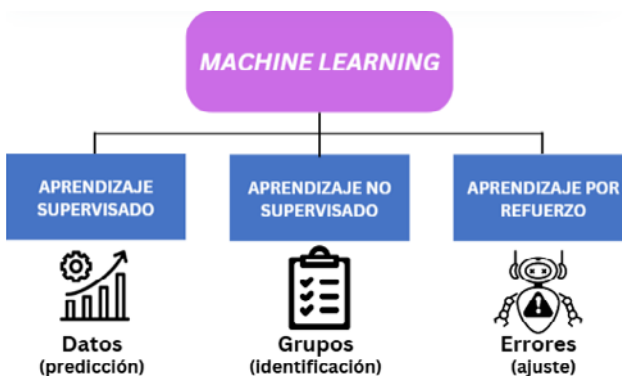
# 1 INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) surge como una herramienta potente en la transformación de múltiples sectores, con capacidad para procesar grandes volúmenes de datos, identificar patrones complejos y tomar decisiones rápidas y precisas. Es la habilidad de una máquina o programa informático para pensar y aprender de manera similar al proceso natural de aprendizaje humano, con el objetivo de reproducir funciones cognitivas avanzadas imitando la inteligencia humana (Wojtara *et al.*, 2023; Zohuri y Behgounia, 2023). Cabe destacar que el término de “inteligencia artificial” surgió en 1956 durante la conferencia de Dartmouth, estableciéndose a partir de ese año como un campo de estudio que ha progresado rápidamente a lo largo de estas décadas, llegando a posicionarse como un aliado crucial en la sociedad actual caracterizada por su constante evolución (Abeliuk y Gutiérrez, 2021; Díaz *et al.*, 2021; Suazo, 2023).

Dentro de los algoritmos de la inteligencia artificial se distinguen varios subgrupos, cada uno con técnicas y aplicaciones específicas. Entre estos, destacan el Procesamiento del Lenguaje Natural (NLP), *Machine Learning* (ML), *Deep Learning* (DL), y las Redes Neuronales Convolucionales (CNN) (**Figura 1**). El Procesamiento del Lenguaje Natural es la rama de la IA que asiste en la comprensión, interpretación y respuesta del lenguaje humano. Se aplica en asistentes como Siri o Alexa, que comprenden instrucciones y responden en lenguaje natural (Rösler *et al.*, 2023).



**Figura 1:** Diagrama de las principales áreas que abarca la inteligencia artificial. NLP: Procesamiento del Lenguaje Natural, CNN: Redes Neuronales Convolucionales.



**Figura 2:** Diagrama de enfoques de aprendizaje basados en *Machine Learning* (França *et al.*, 2021).

En cuanto a *Machine Learning*, o aprendizaje automático, este permite desarrollar algoritmos para enseñar a una máquina a ejecutar tareas específicas a partir de experiencias anteriores (Díaz *et al.*, 2021). Se divide en tres enfoques de aprendizaje: el aprendizaje supervisado, el no supervisado y el aprendizaje por refuerzo (**Figura 2**). En el supervisado, el algoritmo se entrena utilizando datos y sus respuestas correctas correspondientes, lo que le permite realizar predicciones futuras (França *et al.*, 2021). En contraste, el aprendizaje no supervisado trabaja con datos sin respuestas predefinidas. El algoritmo identifica similitudes entre los datos, agrupándolos en grupos o *clusters* de características comunes (Díaz *et al.*, 2021). Finalmente, el aprendizaje por refuerzo aprende a través de procesos de ensayo y castigo, ajustándose según los errores (Vaish *et al.*, 2021).

Por otro lado, *Deep Learning*, también conocido como aprendizaje profundo, es una subcategoría dentro de ML basado en complejas Redes Neuronales Artificiales (ANN) compuestas por múltiples nodos interconectados (Ikerionwu *et al.*, 2022). Estas redes resuelven problemas al hacer predicciones de patrones basándose en grandes volúmenes de datos. A diferencia de otros algoritmos de ML, se inspira en las redes neuronales biológicas del cerebro humano para procesar los datos de manera similar (Prusty y Panda, 2024). Dentro de DL, las Redes Neuronales Convolucionales (CNN) son un tipo de algoritmo diseñado para procesar imágenes, imitando las redes neuronales de la corteza visual humana (Burns *et al.*, 2023; Díaz *et al.*, 2021). Por su capacidad de reconocer patrones visuales, son empleadas en el ámbito hospitalario para diagnóstico clínico y clasificación de imágenes (Ikerionwu *et al.*, 2022).

En el área de la salud, los sistemas basados en IA aparecen en la década de 1970, siendo *Mycin* uno de los pioneros en la historia de esta tecnología, que fue desarrollado para ayudar en el diagnóstico de enfermedades infecciosas y las respectivas pautas de tratamiento (Amsterdam, 2023). Desde entonces, la IA ha logrado grandes avances en el sector sanitario, permitiendo mejoras en el diagnóstico asistido por imágenes en áreas como radiología y oncología (Díaz *et al.*, 2021; Holman, 2023; Suazo, 2023). Las técnicas de DL destacan en estas áreas al facilitar detecciones rápidas y asequibles, y decisiones clínicas precisas gracias a la aplicación de CNN que localizan lesiones a partir de imágenes de radiografías, tomografías y resonancias magnéticas (Zhang *et al.*, 2023). Una detección temprana también es crucial en el contexto de las enfermedades parasitarias, las cuales siguen siendo un desafío importante para la salud pública a nivel mundial. Solo en el caso de la malaria, más de 249 millones de personas se infectaron en 2022 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo los países con pocos recursos los principales afectados (Maturana *et al.*, 2022; World Health Organization, 2023b).

La técnica de elección para el diagnóstico de infecciones producidas por parásitos intestinales y hemáticos es el análisis microscópico de muestras biológicas que permite la identificación del agente causal. Gracias a su bajo coste y mínima infraestructura necesaria, esta técnica es especialmente coste-efectiva en áreas con menos recursos (Dacal *et al.*, 2020). Sin embargo, entre sus principales desventajas destacan la necesidad de personal cualificado y tiempo prologando de ejecución ya que es un método que requiere varias horas de evaluación para el análisis de muestras consecutivas, siendo dos grandes limitaciones para su aplicabilidad en zonas endémicas y con mayor demanda (Abdurahman *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2024). Teniendo en cuenta esto, la IA podría ser un gran aliado y una solución prometedora al proporcionar métodos automatizados capaces de generar resultados rápidos, confiables y económicos, reduciendo asimismo la dependencia de personal especializado. Estas características no solo mejoran la calidad en la identificación del agente causal, sino que también permiten un diagnóstico precoz y diferencial para aplicar el tratamiento adecuado y reducir su propagación en estas regiones (Maturana *et al.*, 2022).

“ La IA podría ser un gran aliado y una solución prometedora al proporcionar métodos automatizados capaces de generar resultados rápidos, confiables y económicos, reduciendo asimismo la dependencia de personal especializado ”

## 2 OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente trabajo bibliográfico es analizar el uso de la inteligencia artificial como una herramienta para el diagnóstico de enfermedades parasitarias y evaluar el impacto que representa este avance tecnológico en la salud global como modelo predictivo en la identificación y detección de parásitos con relevancia clínica en humanos.

## 3 MATERIALES Y MÉTODOS

Para el análisis y la recopilación de estudios con rigor científico, se realizó una búsqueda bibliográfica durante los meses de octubre y noviembre de 2024 en bases de datos de investigación biomédica como *PubMed*, donde se evaluaron 47 artículos publicados en los últimos 6 años y se utilizaron palabras clave como “inteligencia artificial”, “aprendizaje automático y profundo”, “redes neuronales convolucionales”, “enfermedades parasitarias”, y “diagnóstico”. También se analizó información publicada en páginas webs de instituciones científicas como la OMS e IBM Watson.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años, el uso de la inteligencia artificial en el ámbito hospitalario para la detección y búsqueda de tratamientos para enfermedades con una morbi-mortalidad elevada como el cáncer de mama, cáncer colorrectal, tuberculosis o trastornos hematológicos, ha mostrado resultados asombrosos en términos de precisión, velocidad y accesibilidad, revolucionando así el área de la medicina (Bermejo-Peláez *et al.*, 2024; Díaz *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2023). Teniendo en cuenta esto, a continuación, se presentan los principales hallazgos sobre la utilidad de la IA en el diagnóstico de enfermedades parasitarias, detallando tanto los avances conseguidos como los desafíos que presenta la aplicación de esta tecnología actualmente en este sector de la salud.

“ En los últimos años, el uso de la inteligencia artificial en el ámbito hospitalario para la detección y búsqueda de tratamientos para enfermedades con una morbi-mortalidad elevada como el cáncer de mama, cáncer colorrectal, tuberculosis o trastornos hematológicos, ha mostrado resultados asombrosos en términos de precisión, velocidad y accesibilidad, revolucionando así el área de la medicina ”

## 4.1. IDENTIFICACIÓN Y DETECCIÓN DE PARÁSITOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL.

### 4.1.1. Proceso para generar modelos de IA fiables

El desarrollo de modelos de inteligencia artificial fiables, basados en *Deep Learning* y CNN, para el diagnóstico de infecciones producidas por parásitos requiere un proceso meticuloso que se divide en varias etapas: diseño del estudio, adquisición de imágenes, etiquetado, desarrollo del algoritmo y validación en el ámbito clínico (**Figura 3**) (Lin *et al.*, 2024).

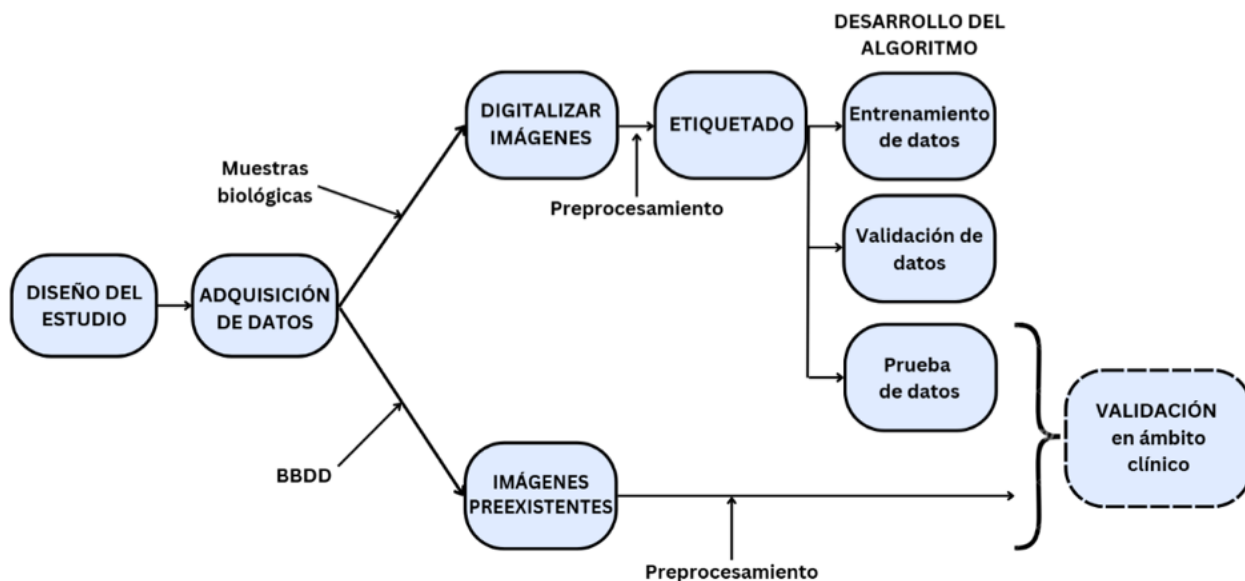


Figura 3: Esquema del proceso para generar y desarrollar un modelo de inteligencia artificial (IA) para diagnóstico por imágenes basado en Deep Learning. BBDD: Bases de datos. Modificado a partir de (Lin *et al.*, 2024).

#### 4.1.1.1. Diseño del estudio

Es la etapa inicial donde se establece el tamaño de la muestra y los sesgos previsibles, y se solicita aprobación por parte del comité bioético o institución reguladora correspondiente para llevar a cabo dicho ensayo. Además, se realiza un programa de formación para los profesionales que participarán en el desarrollo y validación del nuevo modelo (Bermejo-Peláez *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2024).

#### 4.1.1.2. Adquisición de imágenes y datos

En esta fase, los investigadores obtienen imágenes y datos multimodales, ya sea de una base de datos pública preexistente o directamente de la población diana durante un período de tiempo determinado (Ikerionwu *et al.*, 2022).

Cuando se obtienen imágenes de bases de datos preexistentes, éstas deben sufrir una etapa de preprocesamiento mediante un análisis digital en el que se procede a la eliminación de ruido y filtrado de fondo. También se deben mejorar las características y calidad de la imagen, descartar distorsiones y recortar formas anómalas (Ikerionwu *et al.*, 2022). Estos datos, una vez procesados, son directamente introducidos en el modelo de IA para ser validado en un ámbito clínico. Cabe destacar que *ImageNet* es uno de los mayores conjuntos de datos de imágenes que existe hoy en día para su uso en la investigación (Maturana *et al.*, 2022).

Por otro lado, cuando se crea y construye un conjunto nuevo de datos, se deben digitalizar imágenes de muestras de origen biológico para desarrollar posteriormente el algoritmo que se aplicará en el modelo de IA seleccionado. Estas imágenes nuevas también son sometidas a un preprocesamiento para eliminar elementos irrelevantes y proporcionar una imagen nítida (Maturana *et al.*, 2023).

Con la finalidad de construir una base de datos que garantice una identificación óptima del parásito, es importante emplear la muestra biológica de elección. En el caso de parásitos hemáticos, se debe utilizar frotis sanguíneo, fino y/o grueso, y aplicar técnicas de tinción para conseguir un contraste que favorezca la detección de las formas parasitarias. Para los parásitos intestinales, se pueden utilizar tanto muestras de heces frescas como teñidas (Lin *et al.*, 2024; Lundin *et al.*, 2024; Sadeghi *et al.*, 2024). Cabe destacar que las muestras deben presentar distintas cargas parasitarias y, en algunos casos, diferentes especies del parásito para alcanzar una alta sensibilidad y especificidad, siendo seleccionadas en función de resultados obtenidos previamente por microscopía convencional y/o por métodos moleculares como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) (Lin *et al.*, 2024).

Para la adquisición de imágenes se prioriza el uso de dispositivos portátiles como *smartphones* (Figura 4A); no obstante, también se pueden emplear microscopios con cámara digital o escáneres de portaobjetos compactos conectados a ordenadores portátiles (Figura 4B). Si se utiliza un *smartphone*, éste se acopla a un microscopio óptico convencional mediante un adaptador y, tras alinear la cámara con el objetivo, se convierte en un microscopio digital. Los analistas capturan imágenes de las muestras y éstas se transfieren y almacenan en una plataforma de telemedicina o en una aplicación móvil personalizada para el estudio (Dacal *et al.*, 2021). En cambio, si se usa un ordenador, tras el escaneo automático de las muestras, las diapositivas digitales se transfieren a una plataforma de análisis de imágenes y datos (Lundin *et al.*, 2024).

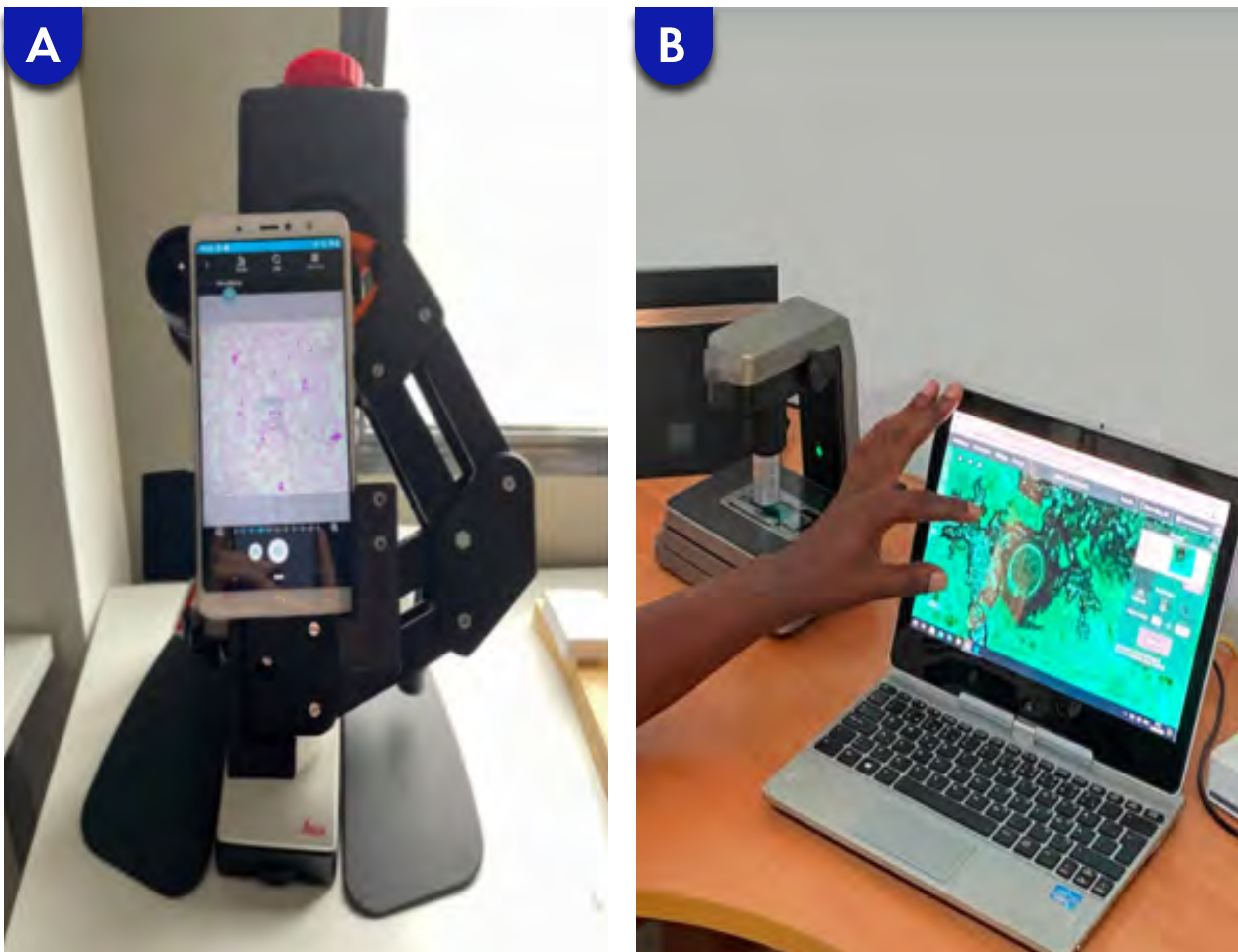


Figura 4: Dispositivos empleados en la digitalización de imágenes de parásitos en muestras biológicas. **A)** Smartphone unido a microscopio convencional con adaptador 3D (Lin *et al.*, 2024). **B)** Escáner de portaobjetos compacto conectado a un ordenador portátil (Lundin *et al.*, 2024).

Con respecto a la cantidad de muestras biológicas e imágenes necesarias, estos parámetros varían en función del número de imágenes útiles obtenidas en cada muestra y del tipo de IA empleada para desarrollar el modelo. En el estudio realizado por Kassim *et al.* (2021) se generaron 965 imágenes de *Plasmodium falciparum* a partir de 50 frotis finos de sangre periférica para un modelo de IA, mientras que en el ensayo desarrollado por Irmak (2021) se obtuvieron hasta 27.600 imágenes de calidad de *P. falciparum* con 200 extensiones finas de sangre periférica. Los resultados obtenidos en estos estudios coinciden con los obtenidos por Smith y Kirby (2021) que sugieren que, para alcanzar una mayor precisión de modelos basados en DL y CNN, se requiere un mayor volumen de imágenes y, por tanto, de preparaciones biológicas (Irmak, 2021; Kassim *et al.*, 2021; Smith y Kirby, 2020).

#### 4.1.1.3. Etiquetado de imágenes y datos

Un paso esencial para asegurar la precisión del modelo de IA es el etiquetado. Las imágenes digitales deben etiquetarse por analistas de laboratorio y, posteriormente, ser revisadas por expertos para crear un conjunto de datos lo suficientemente amplio, veraz y completo que permita la construcción de un modelo de detección e identificación de parásitos óptimo, sensible y específico (Lin *et al.*, 2024). Parte de este proceso se puede realizar en remoto gracias a las plataformas de telemedicina, lo que facilita la colaboración entre expertos de diferentes ubicaciones geográficas (Dacal *et al.*, 2021).

El protocolo de etiquetado requiere la selección manual de cuadros delimitadores alrededor de cada parásito identificado (Maturana *et al.*, 2023). En algunos casos, si la cantidad de datos es grande, este etiquetado manual puede requerir mucho tiempo y se pueden implementar herramientas específicas. *LabelImg* es un *software* que facilita el etiquetado uniforme de imágenes y su almacenaje como archivos en cajas de anclaje o *anchor boxes*. El uso de estas cajas permite que el siguiente paso, proceso de entrenamiento, sea más rápido y preciso (Li *et al.*, 2022).

Cabe destacar que las distintas formas parasitarias, al igual que la cuantificación de la carga parasitaria, deben ser etiquetadas de forma manual por los analistas (Dacal *et al.*, 2021). También es importante etiquetar artefactos de apariencia similar al parásito en estudio, para contrastar e identificar estos objetos en el posterior entrenamiento del algoritmo. Tal es el caso de pelos o fibras en el diagnóstico diferencial de microfilarias, leucocitos y plaquetas en la identificación de *Plasmodium spp.*, o gránulos de polen y burbujas de aire en la detección de huevos de helmintos (Maturana *et al.*, 2022).

“

*Cabe destacar que las distintas formas parasitarias, al igual que la cuantificación de la carga parasitaria, deben ser etiquetadas de forma manual por los analistas*

”

#### 4.1.1.4. Desarrollo del algoritmo de IA

Cuando las imágenes están procesadas y etiquetadas, se pasa a la fase de desarrollo de la plataforma de IA, que incluye el entrenamiento, la validación y la prueba del modelo. En esta fase se usa *Deep Learning* específicamente a través de redes neuronales convolucionales (CNN) y, en algunos casos, modelos fundacionales para optimizar el rendimiento del algoritmo en el reconocimiento de parásitos (Maturana *et al.*, 2022).

Para el desarrollo del algoritmo, las imágenes etiquetadas se dividen en tres grupos: entrenamiento (80%), validación (15%), y prueba (5%). Es esencial asegurar un balance en cada grupo de imágenes de muestras biológicas positivas y negativas para evitar sesgos y garantizar una identificación correcta; además de realizar una evaluación y validación exhaustiva para garantizar la efectividad antes de su aplicación en el ámbito clínico (Pun *et al.*, 2023; Sadeghi *et al.*, 2024).

##### A. Fase de entrenamiento.

Es la primera etapa en la que el modelo de IA aprende a identificar patrones y a relacionar estructuras a partir de los datos etiquetados. Se proporciona como entrada o *input* ese 80% de las imágenes etiquetadas con presencia o ausencia de parásitos y, como *output*, el algoritmo calcula la probabilidad de haber identificado cada objeto que aparece dentro de los recuadros delimitadores, como se observa en la figura 5 (Kumar *et al.*, 2023; Lundin *et al.*, 2024). En ese estudio, Kumar *et al.* (2023) demostraron que la probabilidad de reconocimiento de huevos de *Taenia* spp., *Ascaris lumbricoides* y uncinarias es elevada en un examen directo de materia fecal, encontrando valores que oscilaron entre el 91 y 95%, alcanzando una mayor precisión en la identificación de huevos de *A. lumbricoides* (95%).

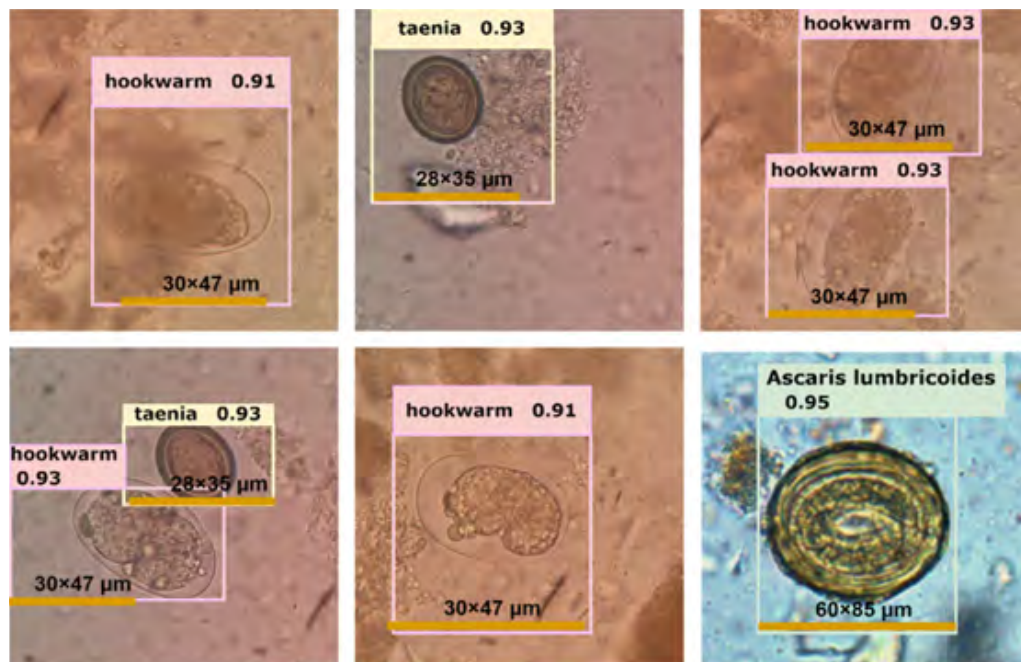


Figura 5: Detección de huevos de helmintos mediante un examen directo de muestras de heces (objetivo 40x) con inteligencia artificial. Hookwarm (uncinarias) (Kumar *et al.*, 2023).

**A**l emplear una red neuronal para el entrenamiento, ésta ajusta sus conexiones miles de veces para minimizar los errores y optimizar su precisión, asemejándola a la humana (Burns *et al.*, 2023). Las CNN presentan una precisión proporcional al tamaño del conjunto de datos empleado para el entrenamiento y, como puede resultar difícil recopilar bases de datos tan grandes, durante esta etapa se puede aplicar un aumento de datos mediante transformaciones como rotación o inversión de la imagen. De esta forma se incrementa la diversidad y precisión del modelo (Smith y Kirby, 2020).

Entre los algoritmos de redes neuronales que detectan objetos en tiempo real, con alta velocidad y gran precisión, los más destacados son *Faster R-CNN*, *SSD* y *YOLOv5*, siendo este último empleado por Kumar *et al.* (2023) en el estudio previo para la detección de parásitos intestinales (Kumar *et al.*, 2023; Maturana *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2024).

El uso de los modelos fundacionales de CNN ha ganado importancia en la fase de entrenamiento en diagnóstico clínico y parasitológico, ya que utilizan un algoritmo preentrenado como punto de partida, en lugar de construir uno de cero, y el aprendizaje ocurre por transferencia. Los patrones ya aprendidos por estos algoritmos, gracias a su entrenamiento con grandes volúmenes de datos generales e inespecíficos, se reentrenan y adaptan a las tareas específicas deseadas mediante ajustes con las nuevas imágenes etiquetadas. Este ajuste permite optimizar considerablemente el tiempo y los recursos necesarios para el entrenamiento, manteniendo a la vez un alto nivel de rendimiento. Entre los modelos preentrenados más comunes se encuentran *VGG19*, *ResNet50* y *MobileNetV2*. Estos son ampliamente utilizados en dispositivos móviles y han demostrado tener una gran utilidad según Sadeghi *et al.* (2024) para procesar imágenes de amastigotes de *Leishmania* spp. en tiempo real sin conexión a internet (Lin *et al.*, 2024; Sadeghi *et al.*, 2024).

---

## B. Fase de validación.

Es la segunda etapa en el desarrollo de un modelo de IA y es clave para evaluar su rendimiento. Este proceso, que puede ir haciéndose periódicamente durante el entrenamiento, permite medir y optimizar parámetros como la precisión, sensibilidad y especificidad. En esta fase, las imágenes se utilizan para ajustar los datos de entrada, lo que permite el reentrenamiento continuo del modelo. Los técnicos de laboratorio y expertos son los últimos responsables encargados de aprobar el diagnóstico sugerido por el modelo (Burns *et al.*, 2023).

Se utiliza un 15% de las imágenes, distintas a las del entrenamiento, porque la validación evalúa si el modelo reconoce patrones en datos que no ha visto antes. Esto es necesario para garantizar que el algoritmo no esté memorizando las imágenes del entrenamiento, lo que daría lugar a una precisión errónea. En estudios recientes, las CNN han mostrado valores de precisión que oscilan entre 89% y 97%, dependiendo del algoritmo y la calidad de los datos. Sin embargo, existen diferencias en la sensibilidad que indican algunos algoritmos, como *SSD*, que tiene mayor probabilidad de producir falsos negativos (Maturana *et al.*, 2023).

---

## C. Fase de prueba.

Es la parte final del proceso de desarrollo del modelo, antes de su implementación en el ámbito clínico. En esta fase se estudia su rendimiento final con un conjunto de datos completamente nuevo y nunca visto durante las fases previas de entrenamiento y validación, en la que se utiliza aproximadamente un 5% de las imágenes disponibles (Burns *et al.*, 2023; Pun *et al.*, 2023).

#### 4.1.1.5. Validación e implementación del modelo en el ámbito clínico

La validación y aplicación clínica son esenciales para garantizar que un modelo de IA previamente entrenado mantenga su precisión y utilidad en condiciones reales, donde las variables pueden ser más heterogéneas (Burns *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2024). Además de ser preciso, el modelo debe ser comprensible para los profesionales de salud, quienes supervisan y confirman el diagnóstico generado (Maturana *et al.*, 2022). En esta etapa se integra la tecnología en los laboratorios como técnica de rutina, asegurando su accesibilidad y utilidad, especialmente en zonas con recursos limitados y conectividad restringida. También se realiza un seguimiento continuo a través de plataformas de telemedicina para ajustar el modelo a nuevos desafíos y maximizar su impacto en el diagnóstico de infecciones producidas por parásitos (Lin *et al.*, 2024).

#### 4.1.2. Modelos existentes de IA en parasitología

Hasta la fecha, existen varias aplicaciones de IA diseñadas para automatizar y mejorar el análisis de diferentes muestras biológicas para la detección tanto de helmintos como de protozoos en laboratorios clínicos. Estas plataformas consisten en la integración de modelos DL y CNN con dispositivos accesibles para favorecer el reconocimiento e identificación de distintas formas parasitarias a gran velocidad y con elevada precisión (Smith y Kirby, 2020).

##### 4.1.2.1. Aplicaciones para la detección de helmintos con IA

Actualmente, la IA es capaz de detectar y cuantificar huevos de helmintos en muestras de heces y orina. Una de las herramientas es el sistema *Digital Mobile Microscopy* (DLS), diseñado específicamente para detectar helmintos intestinales como *Trichuris trichiura*, *A. lumbricoides* y *Ancylostoma duodenale*. Este sistema utiliza un escáner portátil para analizar y digitalizar frotis con materia fecal mediante el método Kato-Katz. Para el entrenamiento y validación del modelo de YOLOv2, se emplearon 1.180 imágenes de un total de 1.335 muestras recolectadas. El DLS alcanzó precisiones de 92% para *T. trichiura*, 80% para *A. lumbricoides*, y 76% para *A. duodenale*, siendo esta última más baja por falta de imágenes del parásito para el entrenamiento. Aunque destaca su capacidad para detectar niveles bajos de parásitos, su implementación depende de conexión a internet (Lundin *et al.*, 2024).

Por el contrario, el sistema *Helminth Egg Analysis Platform* (HEAP) representa una solución más versátil, diseñada para un análisis masivo en la búsqueda de hasta 17 helmintos como *A. lumbricoides*, *Taenia* spp., uncinarias, distintas especies de *Schistosoma*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, entre otros. Además, no solo sirve para la identificación de estos helmintos, sino que también se presenta como base de datos que recopila imágenes para el desarrollo de futuras aplicaciones para la detección de estos parásitos con IA. Para este estudio se utilizó un microscopio óptico con motorización para digitalizar los frotis de materia fecal, en vez de un escáner, y se integraron modelos como SSD y Faster R-CNN. Comparando estos con el modelo YOLOv2 de DLS, presentan una mayor rapidez, alcanzando 1 minuto por imagen en HEAP frente a 5 minutos por imagen con DLS. Esto probablemente esté asociado a la falta de actualización del modelo YOLOv2 (Lee *et al.*, 2022; Lundin *et al.*, 2024). Este inconveniente podría ser resuelto mediante la implementación del sistema YOLOv5, el cual ha demostrado ser capaz de reducir el tiempo de detección de parásitos intestinales a 8,5 milisegundos por muestra de heces, con una precisión del 97% (Kumar *et al.*, 2023).

Otra herramienta de IA desarrollada para el diagnóstico de helmintiasis es *SchistoScope*, que comprende un microscopio digital automatizado que detecta y contabiliza huevos de *Schistosoma haematobium* en orina. Ha demostrado tener gran utilidad en zonas con alta prevalencia de esquistosomiasis. En el estudio realizado por Meulah *et al.* (2024), se evaluaron más de 1.000 muestras de orina frescas y almacenadas en bancos de orina tanto por el *SchistoScope* como por métodos de diagnóstico convencional y biología molecular, entre ellos, microscopía directa o PCR. Los resultados de estas muestras preparadas en orina arrojaron una precisión con una diferencia de menos del 10% entre las técnicas mencionadas, oscilando entre 90,9-98%. Aunque estos valores de precisión se asemejan a los obtenidos en investigaciones previas con modelos YOLO, el tiempo de procesamiento representa una limitación significativa, ya que es mucho mayor, alcanzando aproximadamente 25 minutos por muestra a causa de emplear microscopios voluminosos que ralentizan la visualización (Meulah *et al.*, 2024; Oyibo *et al.*, 2022).

Actualmente, también se cuenta con sistemas de diagnóstico parasitológico con IA para enfermedades tropicales desatendidas como la loasis, producida por *Loa loa*, y la filariasis linfática, causada por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. *Filaria.AI* es una de las herramientas diseñadas para la detección de estas microfilarias en frotis de sangre teñidos con Giemsa, a través de un *smartphone* acoplado a un microscopio óptico. Para la creación de la herramienta se emplearon 115 muestras de sangre periférica y la digitalización fue llevada a cabo en 4 modelos distintos de teléfonos móviles. El etiquetado se realizó mediante una aplicación para *Android* y, posteriormente, se utilizaron dos modelos basados en *SSD* y *MobileNetV2*, que permiten la detección en tiempo real sin

conexión a internet. *Filaria.AI*, además de detectar con un 94% de precisión la presencia de microfilarias en un objetivo de 10x, demostró que es capaz de diferenciar las distintas especies a través del objetivo 40x con una precisión del 95%. De acuerdo con los resultados obtenidos, este modelo podría ser un método muy útil para el diagnóstico diferencial de filariasis en zonas endémicas, principalmente para la identificación de *L. loa* y *W. bancrofti*, puesto que se observó una menor precisión en el reconocimiento de *B. malayi*. Esto último puede deberse al uso de un menor número de imágenes de este parásito durante el entrenamiento del modelo. Cabe destacar que la implementación de muestras preparadas con tinciones especiales como hematoxilina-eosina podría mejorar significativamente la precisión general del sistema de identificación ya que permite resaltar estructuras claves para la clasificación de las microfilarias, como los núcleos, el estilete y la presencia de vaina (Lin *et al.*, 2024).

Adicionalmente, existe la aplicación *LoaScope* para la cuantificación de microfilarias de *L. loa* con *smartphones*, a partir de muestras de sangre extraída de capilares. En tan solo 5 minutos y de forma portátil, es capaz de medir la carga parasitaria, siendo de gran utilidad para controlar los riesgos asociados al uso de ivermectina en pacientes con una carga parasitaria elevada, como encefalopatía grave, o con tratamiento para otras enfermedades como oncocercosis y filariasis linfática (Campillo *et al.*, 2021; Emukah *et al.*, 2018). Si se comparan los modelos descritos anteriormente para el diagnóstico de filariasis, *LoaScope* destaca por su simplicidad mientras que *Filaria.AI* despunta por su gran utilidad en el diagnóstico de múltiples especies de filarias; por tanto, la implementación de ambas herramientas en países endémicos podría ser fundamental para el manejo de los individuos infectados y la prevención de estas enfermedades (Emukah *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2024).

“*Filaria.AI* es una de las herramientas diseñadas para la detección de estas microfilarias en frotis de sangre teñidos con Giemsa, a través de un *smartphone* acoplado a un microscopio óptico.”

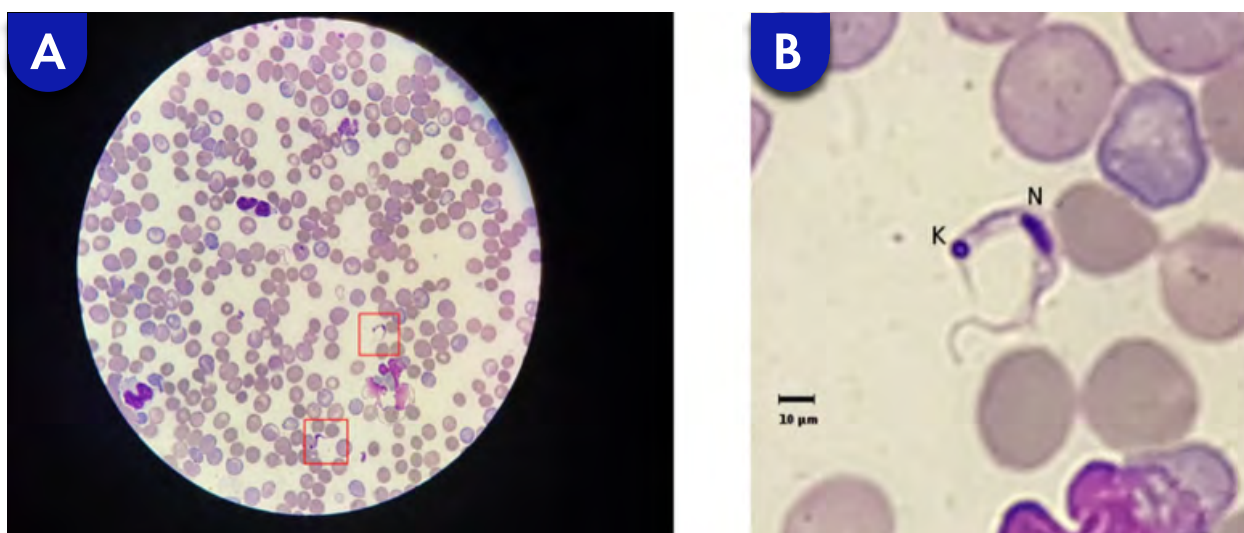
#### 4.1.2.2. Aplicaciones para la detección de protozoos por IA

El diagnóstico de enfermedades producidas por protozoos como la leishmaniasis, tripanosomiasis, y malaria, está evolucionando gracias a la inteligencia artificial. En primer lugar, la leishmaniasis es una enfermedad causada por protozoos del género *Leishmania* que afecta principalmente a países en vías de desarrollo y su tratamiento temprano es esencial fundamentalmente en pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, el diagnóstico suele ser lento con las técnicas de laboratorio habituales, y existe una gran variedad de especies patógenas y diferentes manifestaciones clínicas que lo convierten en un gran desafío para su estudio en el ámbito hospitalario. Una de las plataformas creadas para afrontar estos retos es *LeishFuNet*, un modelo de IA diseñado para el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea basado en DL y CNN. Éste consiste en analizar imágenes microscópicas de muestras de raspado cutáneo de lesiones, tras su tinción con Giemsa. En el estudio realizado por Sadeghi *et al.* (2024) se analizaron y digitalizaron un total de 292 muestras, las cuales posteriormente fueron empleadas para el reentrenamiento de 4 modelos de IA: *VGG19*, *ResNet50*, *MobileNetV2* y *DenseNet169*. Los amastigotes de *Leishmania* spp. fueron detectados con una precisión del 98,95% y, a pesar de su falta de validación en entornos clínicos, *LeishFuNet* también sirve como base de datos pública de imágenes microscópicas de las diferentes especies causantes de leishmaniasis (Sadeghi *et al.*, 2024).

“Este sistema es capaz de analizar en tiempo real imágenes macroscópicas de lesiones cutáneas para el diagnóstico diferencial de leishmaniasis frente a otros trastornos dermatológicos”

Por otro lado, para evitar el uso de métodos invasivos para la detección de casos de leishmaniasis cutánea, se llevó a cabo un ensayo en pacientes tratados entre 2015 y 2022 en la Clínica de Leishmaniasis del Hospital Universitario de Brasilia basado en el modelo *AlexNet*. Este sistema es capaz de analizar en tiempo real imágenes macroscópicas de lesiones cutáneas para el diagnóstico diferencial de leishmaniasis frente a otros trastornos dermatológicos, subrayando su potencial para revolucionar la atención médica al obtener una precisión media del 95,04%. Una de las limitaciones de este modelo es la exclusión de imágenes de partes vulnerables del cuerpo humano, como la cara, para proteger la identidad del paciente (Leal *et al.*, 2023).

En cuanto a la tripanosomiasis, es una infección producida por protozoos del género *Trypanosoma*, que presenta dos manifestaciones clínicas: la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana causada por *Trypanosoma cruzi*, y la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana provocada por *Trypanosoma brucei*. Hoy en día, existen modelos de IA que permiten detectar ambas enfermedades. Con respecto a *T. cruzi*, se ha descrito un sistema basado en ML de un *smartphone* acoplado a un microscopio óptico, capaz de identificar tripomastigotes en extensiones finas de sangre periférica teñidas con Giemsa (**Figura 6**). Los resultados indicaron que su precisión oscila alrededor del 87% después de entrenar el algoritmo con 1.314 imágenes obtenidas de 33 muestras. Cabe destacar que este modelo podría reducir considerablemente los costes, al disminuir la necesidad de expertos en el análisis de muestras; sin embargo, la calidad de las imágenes puede llegar a comprometer su eficacia (Morais *et al.*, 2022).



**Figura 6:** Detección de tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* en un frotis de sangre periférica teñido con Giemsa mediante un modelo de inteligencia artificial. **A)** Tripomastigotes delimitados en los recuadros identificados con un objetivo de 40x. **B)** *T. cruzi* detectado por el modelo de IA con un objetivo de 100x (K: kinetoplasto, N: núcleo) (Morais et al., 2022).

En paralelo, para la detección de *T. brucei*, se ha diseñado el *Tryp dataset*, que es una base de datos de imágenes de tripomastigotes de esta especie obtenidos por microscopía a partir de frotis de gota gruesa sin teñir. Esta base de datos, que ofrece acceso abierto a instituciones académicas, incluye 3.085 imágenes tomadas a partir de vídeos tanto con un *smartphone* acoplado a microscopio, como con microscopio digital. El etiquetado se realizó mediante la plataforma *Labelme* y la validación se llevó a cabo a través de los sistemas de detección de objetos *YOLOv7*, *RetinaNet* y *Faster R-CNN*. Anzaku et al. (2023) revelaron que *YOLOv7* es una técnica prometedora para identificar esta especie de *Trypanosoma*, alcanzando la mayor precisión (87%) en comparación con las otras técnicas de detección evaluadas (82% y 71%, respectivamente). Aunque esta herramienta permite reducir el tiempo de procesamiento de muestras y de costes en el laboratorio, presenta una gran limitación en la calidad de las imágenes por la falta de tinción (Anzaku et al., 2023).

Con respecto a la identificación de especies de *Plasmodium*, agente causal de la malaria, se utiliza como técnica *gold standard* el examen microscópico de la gota gruesa y extensión de sangre periférica teñidas con Giemsa. No obstante, al igual que el diagnóstico de los casos de tripanosomiasis y otras parasitosis, este método requiere personal cualificado y largos períodos de tiempo para la búsqueda de las formas parasitarias al microscopio (Maturana et al., 2022). Con el objetivo de superar estas limitaciones, se han desarrollado diversos modelos basados en IA que utilizan distintos algoritmos avanzados para automatizar la detección de *Plasmodium* spp. en el laboratorio (**Tabla 1**). Estos estudios resaltan el potencial que tienen modelos que emplean *YOLO*, *Faster R-CNN* y redes convolucionales preentrenadas (*ResNet-50*, *AlexNet*) para optimizar el diagnóstico de la malaria, alcanzando valores superiores al 90% de precisión, y tiempos de detección bajos. Adicionalmente, el sistema *YOLO* reveló una elevada eficacia tanto para la identificación de *P. falciparum* como para otras especies. También se puede observar que existe una evidente tendencia a que las herramientas diseñadas para identificar una sola especie lograron precisiones más altas (96-97%) que las que abarcan múltiples especies (90-92%). Esto puede deberse a la compleja diversidad morfológica de las especies de *Plasmodium* que representa un desafío adicional para los algoritmos de IA. A pesar de esta limitación, estos modelos siguen siendo herramientas valiosas, ya que facilitan una mejor detección y orientación terapéutica (Abdurahman et al., 2021; Kassim et al., 2021; Maturana et al., 2023; Rajaraman et al., 2018; Sukumarran et al., 2024).

**Tabla 1. Comparación de modelos de IA para la detección de *Plasmodium* en muestras de sangre.**

| MODELO/AUTOR (ES)               | MUESTRA   | Nº IMÁGENES PROCESADAS                     | ESPECIES IDENTIFICADAS   | SISTEMA DE DETECCIÓN DE OBJETOS      | RESULTADOS                         | VENTAJAS Y LIMITACIONES  |
|---------------------------------|---|--|--|--------------------------------------|------------------------------------|--|
| (Sukumarran et al., 2024)       | Frotis fino<br>Tinción de Giemsa                | 1.472 (microscopio digital)                | <i>P. falciparum</i><br><i>P. vivax</i><br><i>P. malariae</i><br><i>P. ovale</i><br><i>P. knowlesi</i> | YOLOv4                               | Precisión 90,7%<br>0,6s por imagen | Aplicable en dispositivos portátiles; disminución de precisión en conjunto de datos independiente              |
| (Abdurahman et al., 2021)       | Gota gruesa<br>Tinción de Field                 | 1.182 (smartphone acoplado a microscopio)  | <i>P. falciparum</i>   | YOLOv3, YOLOv4                       | Precisión 96%<br>0,03s por imagen  | Discrimina adecuadamente artefactos; limitado a una única especie  |
| iMAGING (Maturana et al., 2023) | Gota gruesa<br>Tinción de Giemsa (148 muestras) | 2.571 (microscopio robotizado)             | <i>P. falciparum</i><br><i>P. vivax</i><br><i>P. malariae</i><br><i>P. ovale</i><br><i>P. knowlesi</i> | YOLOv5, Faster R-CNN, SSD, RetinaNet | Precisión 92%<br>0,8s por imagen   | Sistema completamente automatizado y disponible en app; alto coste del microscopio robotizado                  |
| RBCNet (Kassim et al., 2021)    | Frotis fino<br>Tinción de Giemsa (193 muestras) | 965 (smartphone acoplado a microscopio)    | <i>P. falciparum</i>   | U-Net, Faster R-CNN, SSD             | Precisión 97%                      | Manejo eficaz con alta carga parasitaria; limitado a una única especie   |
| (Rajaraman et al., 2018)        | Frotis fino<br>Tinción de Giemsa (200 muestras) | 27.558 (smartphone acoplado a microscopio) | <i>P. falciparum</i>   | ResNet-50, AlexNet,                  | Precisión 97%                      | Gran base de datos utilizada; requiere experiencia para el entrenamiento inicial; limitado a una única especie |

## 4.2. BENEFICIOS DE LA DETECCIÓN DE PARÁSITOS ASISTIDA POR IA

Las aplicaciones de inteligencia artificial destacan por su accesibilidad y capacidad para reducir costes y tiempo en el diagnóstico parasitológico. La mayoría de estas herramientas han sido diseñadas para funcionar en teléfonos móviles o microscopios digitales adaptados, convirtiéndose en una alternativa cómoda y asequible para los hospitales y laboratorios de diagnóstico rutinario, incluso para regiones de bajos recursos. Además, los modelos de CNN pueden integrarse directamente en el software de los smartphones, consiguiendo diagnósticos en un único dispositivo sin necesidad de conexión a internet. Esto facilita su uso incluso por profesionales con formación básica quienes, adicionalmente, pueden contactar con expertos a distancia mediante plataformas de telemedicina (Lin et al., 2024; Maturana et al., 2022). Así, la IA se presta como herramienta educativa ideal para la formación de técnicos, sanitarios y estudiantes, gracias al aprendizaje práctico en el manejo de nuevas tecnologías en parasitología (Lee et al., 2022).

Cabe destacar que la impresión 3D de adaptadores para acoplar teléfonos móviles a los microscopios ópticos es una alternativa económica y sencilla para sustituir microscopios digitales. Por otro lado, la IA como herramienta de diagnóstico parasitológico por microscopía ofrece la posibilidad de automatizar el análisis de las extensiones de muestras de heces, orina y sangre acelerando la detección de enfermedades parasitarias en lugares de alta demanda y reduciendo la necesidad de trasladar muestras a laboratorios externos especializados (Kumar et al., 2023; Maturana et al., 2022).

## 4.3. RETOS Y LIMITACIONES DE LA DETECCIÓN DE PARÁSITOS CON IA

A pesar de los grandes avances de la IA en la última década, existen limitaciones en su uso y varios desafíos por resolver para garantizar una aplicación ética, responsable y eficaz.

### 4.3.1. Sesgos y calidad de datos

La eficacia del diagnóstico de enfermedades realizados con IA depende de la calidad de los datos empleados para alimentar los algoritmos de ML y DL. Estos se entrenan y reentrenan a base de patrones, por lo que, si los datos son erróneos, incompletos o poco representativos, pueden producir sesgos que comprometen el rendimiento y fiabilidad de los resultados y, en mayor grado, el desarrollo de modelos fiables nuevos (Maturana *et al.*, 2022; Rösler *et al.*, 2023; Suazo, 2023).

Además, la calidad de las imágenes utilizadas para entrenar los algoritmos puede ser un desafío si éstas no son correctamente digitalizadas, presentan ruido o las muestras biológicas no están adecuadamente preparadas y teñidas. Se ha observado que una baja resolución o contraste de las imágenes puede limitar el rendimiento del modelo de IA. Por tanto, es necesario garantizar el control de los procedimientos, preparación y digitalización de las muestras para reducir errores y mejorar la fiabilidad de estos diagnósticos automatizados (Lin *et al.*, 2024; Maturana *et al.*, 2023).

### 4.3.2. Ética y privacidad

La puesta a punto y optimización de modelos de IA necesita grandes cantidades de datos y, para ello, requiere la utilización de datos personales de los pacientes e incluso resultados de analíticas y pruebas por imágenes, planteando un problema ético relacionado con la privacidad (Suazo, 2023).

En el sector salud, los datos de los pacientes deben ser almacenados con seguridad y es esencial que se cumplan los protocolos de protección ante cualquier brecha (Rösler *et al.*, 2023). En los últimos años, se han desarrollado tecnologías como la Privacidad Diferencial, que introduce ruido en el conjunto de datos para evitar su vinculación al individuo, o la Computación Segura entre Múltiples Partes (SMPC), que permite que los datos de los pacientes sean usados sin revelar información personal (Seastedt *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2019). Sin embargo, existe la posibilidad de revertir la codificación de datos que se han anonimizado de los pacientes. Teniendo en cuenta esto y los protocolos que establecen los comités de bioética, se recomienda solicitar el consentimiento informado del paciente antes de utilizar sus datos (Seastedt *et al.*, 2022).

En cuanto a la regulación vigente para los futuros modelos de IA, el Parlamento Europeo y la OMS establecen que deben cumplir con requisitos de transparencia y privacidad (GDPR), gestión de riesgos, y validación de calidad (Madiaga, 2024; World Health Organization, 2023a).

### 4.3.3. Impacto en los profesionales y el medioambiente

Los algoritmos de IA una vez entrenados adquieren independencia y pueden influir en el análisis por parte de los técnicos de laboratorio provocando errores, lo que incrementa la importancia de asegurar que los resultados sean transparentes y de interpretación sencilla (Suazo, 2023). Para ello, se han desarrollado técnicas de inteligencia artificial explicable (XAI), como Grad-CAM, que permiten la fácil comprensión de las predicciones, facilitando su integración en el ámbito sanitario (Sadeghi *et al.*, 2024).

En cuanto al impacto en el medioambiente, el hecho de que los sistemas de IA requieran grandes cantidades de energía y agua para funcionar, contribuye a la generación de emisiones de gases de efecto invernadero (United Nations Environment Programme (UNEP), 2024).

#### 4.4. APLICACIONES FUTURAS DE LA IA EN PARASITOLOGÍA

El uso de la IA juega un papel fundamental en el diagnóstico y control de las enfermedades parasitarias hoy en día y representa, a su vez, una clave importante para la mejora y actualización de las pruebas de laboratorio en el futuro. Además, su implementación en la vigilancia epidemiológica significaría un gran avance para evaluar en tiempo real la prevalencia y distribución de las parasitosis, como la leishmaniasis y la malaria, que representan un grave problema de salud pública que afecta a millones de personas a nivel mundial. También se están llevando a cabo estudios para la obtención de un único modelo que sea capaz de detectar la presencia de distintos parásitos simultáneamente (Lin *et al.*, 2024).

Por otro lado, sería interesante integrar el historial clínico de los pacientes a los algoritmos de IA ya que aporta datos sobre posibles factores de riesgo y pruebas complementarias que son relevantes tanto para el entrenamiento del modelo como para el diagnóstico diferencial con otros patógenos o enfermedades. Adicionalmente, esta combinación en un único sistema aumentaría significativamente la eficacia de una detección temprana y oportuna. Por tanto, la actualización de las normativas que regulan la protección de datos de pacientes es indispensable para adaptarlas al uso de la IA en el ámbito sanitario (Lee *et al.*, 2020).

“ También se están llevando a cabo estudios para la obtención de un único modelo que sea capaz de detectar la presencia de distintos parásitos simultáneamente ”

En conjunto, estos avances tecnológicos de la IA simbolizan un importante aliado para optimizar y automatizar el análisis de muestras clínicas por microscopía, teniendo en cuenta que es la técnica de elección para el diagnóstico de enfermedades parasitarias. Esto representa un gran impacto para la salud global ya que una detección temprana y diferencial, especialmente en regiones endémicas, permite administrar el tratamiento adecuado y aplicar medidas preventivas eficaces para el control de las parasitosis (Kumar *et al.*, 2023; Maturana *et al.*, 2022).

“ la actualización de las normativas que regulan la protección de datos de pacientes es indispensable para adaptarlas al uso de la IA en el ámbito sanitario ”

## 5 CONCLUSIONES

- Los grandes avances alcanzados por el uso de la inteligencia artificial en el área de la salud la han convertido en una herramienta potente para optimizar y automatizar la detección microscópica de parásitos causantes de enfermedades como las helmintiasis intestinales, filariasis, leishmaniasis, tripanosomiasis y malaria, con un 87-98% de precisión.
- Los modelos basados en DL y CNN con sistemas de detección de objetos como YOLOv5, SSD y Faster R-CNN han demostrado ser más rápidos, precisos y accesibles para la detección de distintas formas parasitarias y diferentes especies. Esta precisión también depende de factores como el número y la calidad de las imágenes, el tipo de muestra y, en algunos casos, del uso complementario de técnicas de tinción.
- La escasez de grandes bases de datos, la aparición de sesgos y la falta de una regulación ética favorable son los principales desafíos a los que se enfrenta actualmente esta tecnología.
- El desarrollo de futuros estudios transversales para obtener un gran volumen de imágenes de alta calidad, al igual que la integración del historial clínico de individuos a las bases de datos, son necesarios para la optimización del entrenamiento y la validación de los algoritmos de IA para alcanzar un 100% de precisión en el diagnóstico de las enfermedades parasitarias en el ámbito sanitario y epidemiológico.

“ *La escasez de grandes bases de datos, la aparición de sesgos y la falta de una regulación ética favorable son los principales desafíos a los que se enfrenta actualmente esta tecnología.* ”

## 6 REFERENCIAS

1. Abdurahman, F., Fante, K. A., y Aliy, M. (2021). Malaria parasite detection in thick blood smear microscopic images using modified YOLOV3 and YOLOV4 models. *BMC Bioinformatics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04036-4>
2. Abeliuk, A., y Gutiérrez, C. (2021). Historia y evolución de la inteligencia artificial. *Revista Bits De Ciencia*, 21(1), 14–21. <https://doi.org/10.71904/bits.vi21.2762>
3. Amsterdam, D. (2023). Perspective: Limiting Antimicrobial Resistance with Artificial Intelligence/Machine Learning. *BME Frontiers* 2023, 4(0033). <https://doi.org/10.34133/bmef.0033>
4. Anzaku, E. T., Mohammed, M. A., Ozbulak, U., Won, J., Hong, H., Krishnamoorthy, J., Van Hoecke, S., Magez, S., Van Messem, A., y De Neve, W. (2023). Tryp: a dataset of microscopy images of unstained thick blood smears for trypanosome detection. *Scientific Data*, 10(716). <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02608-y>
5. Bermejo-Peláez, D., Rueda Charro, S., García Roa, M., Trelles-Martínez, R., Bobes-Fernández, A., Hidalgo Soto, M., García-Vicente, R., Morales, M. L., Rodríguez-García, A., Ortiz-Ruiz, A., Blanco Sánchez, A., Mousa Urbina, A., Álamo, E., Lin, L., Dacal, E., Cuadrado, D., Postigo, M., Vladimirov, A., Garcia-Villena, J., . . . Luengo-Oroz, M. (2024). Digital Microscopy Augmented by Artificial Intelligence to Interpret Bone Marrow Samples for Hematological Diseases. *Microscopy and Microanalysis*, 30(1), 151–159. <https://doi.org/10.1093/micmic/ozad143>
6. Burns, B. L., Rhoads, D. D., y Misra, A. (2023). The Use of Machine Learning for Image Analysis Artificial Intelligence in Clinical Microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(9). <https://doi.org/10.1128/jcm.02336-21>
7. Campillo, J. T., Boussinesq, M., Bertout, S., Faillie, J., y Chesnais, C. B. (2021). Serious adverse reactions associated with ivermectin: A systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the World. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009354>
8. 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, N. A., Muñoz, J., Kepha, S., y Luengo-Oroz, M. (2021). Mobile microscopy and telemedicine platform assisted by deep learning for the quantification of *Trichuris trichiura* infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009677>
9. Dacal, E., Köster, P. C., y Carmena, D. (2020). Diagnóstico molecular de parasitosis intestinales. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 38(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.005>
10. Díaz, O., Rodríguez-Ruiz, A., Gubern-Mérida, A., Martí, R., y Chevalier, M. (2021). ¿Son los sistemas de inteligencia artificial una herramienta útil para los programas de cribado de cáncer de mama? *Radiología*, 63(3), 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.006>
11. Emukah, E., Rakers, L. J., Kahansim, B., Miri, E. S., Nwoke, B. E. B., Griswold, E., Saka, Y., Anagbogu, I., Davies, E., Itonzughul, C., D'ambrosio, M., Bakalar, M., Fletcher, D. A., Nutman, T., Kamgno, J., y Richards, F. O. (2018). In Southern Nigeria Loa loa Blood Microfilaria Density is Very Low Even in Areas with High Prevalence of Loiasis: Results of a Survey Using the New LoaScope Technology. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(1), 116–123. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0163>
12. França, R. P., Borges Monteiro, A. C., Arthur, R., e Iano, Y. (2021). Chapter 3 - An overview of deep learning in big data, image, and signal processing in the modern digital age. *Trends in Deep Learning Methodologies* (pp. 63–87). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822226-3.00003-9>
13. Holman, A. (2023). *How to choose the best AI platform*. IBM Insights. <https://www.ibm.com/es-es/think/insights/how-to-choose-the-best-ai-platform>
14. Ikerionwu, C., Ugwuishiwu, C., Okpala, I., James, I., Okoronkwo, M., Nnadi, C., Orji, U., Ebem, D., e Ike, A. (2022). Application of machine and deep learning algorithms in optical microscopic detection of *Plasmodium*: A malaria diagnostic tool for the future. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 40. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103198>
15. Irmak, E. (2021). A Novel Implementation of Deep-Learning Approach on Malaria Parasite Detection from Thin Blood Cell Images. *Electrica*, 21(2), 216–224. <https://doi.org/10.5152/electrica.2020.21004>
16. Kassim, Y. M., Palaniappan, K., Yang, F., Poostchi, M., Palaniappan, N., Maude, R. J., Antani, S., y Jaeger, S. (2021). Clustering-Based Dual Deep Learning Architecture for Detecting Red Blood Cells in Malaria Diagnostic Smears. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 25(5). <https://doi.org/10.1109/jbhi.2020.3034863>
17. Kumar, S., Arif, T., Ahamad, G., Chaudhary, A. A., Khan, S., y Ali, M. A. M. (2023). An Efficient and Effective Framework for Intestinal Parasite Egg Detection Using YOLOv5. *Diagnostics*, 13(8), 2978. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182978>
18. Leal, J. F. D. C., Barroso, D. H., Trindade, N. S., Miranda, V. L. D., y Gurgel-Gonçalves, R. (2023). Automated Identification of Cutaneous Leishmaniasis Lesions Using Deep-Learning-Based Artificial Intelligence. *Biomedicines*, 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010012>

19. Lee, C., Huang, P., Yeh, Y., Li, P., Chiu, C., Cheng, W., y Tang, P. (2022). Helminth egg analysis platform (HEAP): An opened platform for microscopic helminth egg identification and quantification based on the integration of deep learning architectures. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(3), 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.07.014>
20. Lee, Y. W., Choi, J. W., y Shin, E. (2020). Machine learning model for predicting malaria using clinical information. *Computers in Biology and Medicine*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104151>
21. Li, J., Lian, Z., Wu, Z., Zeng, L., Mu, L., Yuan, Y., Bai, H., Guo, Z., Mai, K., Tu, X., y Ye, J. (2022). Artificial intelligence–based method for the rapid detection of fish parasites (*Ichthyophthirius multifiliis*, *Gyrodactylus kobayashii*, and *Argulus japonicus*). *Aquaculture*, 563. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738790>
22. Lin, L., Dacal, E., Díez, N., Carmona, C., Martín Ramírez, A., Barón Argos, L., Bermejo-Peláez, D., Caballero, C., Cuadrado, D., Darias-Plasencia, O., García-Villena, J., Bakardjiev, A., Postigo, M., Recalde-Jaramillo, E., Flores-Chavez, M., Santos, A., Ledesma-Carbayo, M. J., Rubio, J. M., y Luengo-Oroz, M. (2024). Edge Artificial Intelligence (AI) for real-time automatic quantification of filariasis in mobile microscopy. *Public Library of Science (PLOS)*. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012117>
23. Lundin, J., Suutala, A., Holmström, O., Henriksson, S., Valkamo, S., Kaingu, H., Kinyua, F., Muinde, M., Lundin, M., Diwan, V., Mårtensson, A., y Linder, N. (2024). Diagnosis of soil-transmitted helminth infections with digital mobile microscopy and artificial intelligence in a resource-limited setting. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012041>
24. Madiaga, T. (2024). *Artificial intelligence act*. European Parliamentary Research Service: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024R1689>
25. Maturana, C. R., De Oliveira, A. D., Nadal, S., Bilalli, B., Serrat, F. Z., Soley, M. E., Igual, E. S., Bosch, M., Lluch, A. V., Abelló, A., López-Codina, D., Suñé, T. P., Clols, E. S., y Joseph-Munné, J. (2022). Advances and challenges in automated malaria diagnosis using digital microscopy imaging with artificial intelligence tools: A review. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1006659>
26. Maturana, C. R., De Oliveira, A. D., Nadal, S., Serrat, F. Z., Sulleiro, E., Ruiz, E., Bilalli, B., Veiga, A., Espasa, M., Abelló, A., Suñé, T. P., Segú, M., López-Codina, D., Clols, E. S., y Joseph-Munné, J. (2023). iMAGING: a novel automated system for malaria diagnosis by using artificial intelligence tools and a universal low-cost robotized microscope. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1240936>
27. Meulah, B., Oyibo, P., Hoekstra, P. T., Moure, P. A. N., Maloum, M. N., Laclong-Lontchi, R. A., Honkpehedji, Y. J., Bengtson, M., Hokke, C., Corsijens, P. L. A. M., Agbana, T., Diehl, J. C., Adegnik, A. A., y Van Lieshout, L. (2024). Validation of artificial intelligence-based digital microscopy for automated detection of *Schistosoma haematobium* eggs in urine in Gabon. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011967>
28. Morais, M. C. C., Silva, D., Milagre, M. M., Oliveira, M. T. D., Pereira, T., Silva, J. S., Costa, L. D. F., Minoprio, P., Junior, R. M. C., Gazzinelli, R., De Lana, M., y Nakaya, H. I. (2022). Automatic detection of the parasite *Trypanosoma cruzi* in blood smears using a machine learning approach applied to mobile phone images. *PeerJ*, 10. <https://doi.org/10.7717/peerj.13470>
29. Oyibo, P., Jujavarapu, S., Meulah, B., Agbana, T., Braakman, I., Van Diepen, A., Bengtson, M., Van Lieshout, L., Oyibo, W., Vdovine, G., y Diehl, J. (2022). Schistoscope: An Automated Microscope with Artificial Intelligence for Detection of *Schistosoma haematobium* Eggs in Resource-Limited Settings. *Micromachines*, 13(5), 643. <https://doi.org/10.3390/mi13050643>
30. Prusty, A., y Panda, S. K. (2024). The Revolutionary Role of Artificial Intelligence (AI) in Pharmaceutical Sciences. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58(3s), 768–s776. <https://doi.org/10.5530/ijper.58.3s.78>
31. Pun, T. B., Neupane, A., y Koech, R. (2023). A Deep Learning-Based Decision Support Tool for Plant-Parasitic Nematode Management. *Journal of Imaging*, 9(11), 240. <https://doi.org/10.3390/jimaging9110240>
32. Rajaraman, S., Antani, S. K., Poostchi, M., Silamut, K., Hossain, M. A., Maude, R. J., Jaeger, S., y Thoma, G. R. (2018). Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors toward improved malaria parasite detection in thin blood smear images. *PeerJ*, 6(4568). <https://doi.org/10.7717/peerj.4568>
33. Rösler, W., Altenbuchinger, M., Baefler, B., Beissbarth, T., Beutel, G., Bock, R., Von Bubnoff, N., Eckardt, J., Foersch, S., Loeffler, C. M. L., Middeke, J. M., Mueller, M., Oellerich, T., Risse, B., Scherag, A., Schliemann, C., Scholz, M., Spang, R., Thielscher, C., . . . Kather, J. N. (2023). An overview and a roadmap for artificial intelligence in hematology and oncology. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(10), 7997–8006. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04667-5>
34. Sadeghi, A., Sadeghi, M., Fakhar, M., Zakariaei, Z., Sadeghi, M., y Bastani, R. (2024). A deep learning-based model for detecting *Leishmania amastigotes* in microscopic slides: a new approach to telemedicine. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 551. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09428-4>
35. Seastedt, K. P., Schwab, P., O'brien, Z., Wakida, E., Herrera, K., Marcelo, P. G. F., Agha-Mir-Salim, L., Frigola, X. B., Ndulue, E. B., Marcelo, A., y Celi, L. A. (2022). Global healthcare fairness: We should be sharing more, not less, data. *PLOS Digital Health*, 1(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000102>

36. Smith, K. P., y Kirby, J. E. (2020). Image analysis and artificial intelligence in infectious disease diagnostics. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1318–1323. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.012>
37. Suazo, I. (2023). Inteligencia artificial en investigación científica. *SciComm Report*, 1(1). <https://doi.org/10.32457/scr.v3i1.2149>
38. Sukumarran, D., Hasikin, K., Khairuddin, A. S. M., Ngui, R., Sulaiman, W. Y. W., Vythilingam, I., y Divis, P. C. S. (2024). An optimised YOLOv4 deep learning model for efficient malarial cell detection in thin blood smear images. *Parasites & Vectors*, 17(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06215-7>
39. United Nations Environment Programme (UNEP). (2024). *Artificial Intelligence (AI) end-to-end: The Environmental Impact of the Full AI Lifecycle Needs to be Comprehensively Assessed*. UNEP: <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/46288>
40. Vaish, R., Dwivedi, U. D., Tewari, S., y Tripathi, S. M. (2021). Machine learning applications in power system fault diagnosis: Research advancements and perspectives. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 106(104504). <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2021.104504>
41. Wang, Z., Liao, L., Huang, X., Tang, J., y Lin, F. (2024). Evaluation of alarm notification of artificial intelligence in automated analyzer detection of parasites. *Medicine*, 103(39) <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039788>
42. Wojtara, M., Rana, E., Rahman, T., Khanna, P., y Singh, H. (2023). Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment. *Clinical and Translational Science*, 16(11). <https://doi.org/10.1111/cts.13619>
43. World Health Organization. (2023a). *Regulatory considerations on artificial intelligence for health*. World Health Organization: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240078871>
44. World Health Organization. (2023b). *World malaria report 2023*. World Health Organization: <https://iris.who.int/handle/10665/374472>
45. Zhang, C., Xu, J., Tang, R., Yang, J., Wang, W., Yu, X., y Shi, S. (2023). Novel research and future prospects of artificial intelligence in cancer diagnosis and treatment. *Journal of Hematology & Oncology*, 16, 114. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01514-5>
46. Zhao, C., Zhao, S., Zhao, M., Chen, Z., Gao, C., Li, H., y Tan, Y. (2019). Secure Multi-Party Computation: Theory, practice and applications. *Information Sciences*, 476, 357–372. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2018.10.024>
47. Zohuri, B., y Behgounia, F. (2023). Chapter 8 - Application of artificial intelligence driving nano-based drug delivery system. In A. Philip, A. Shahiwala, M. Rashid y M. Faiyazuddin (Eds.), *A Handbook of Artificial Intelligence in Drug Delivery* (pp. 145–212). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89925-3.00007-1>

---

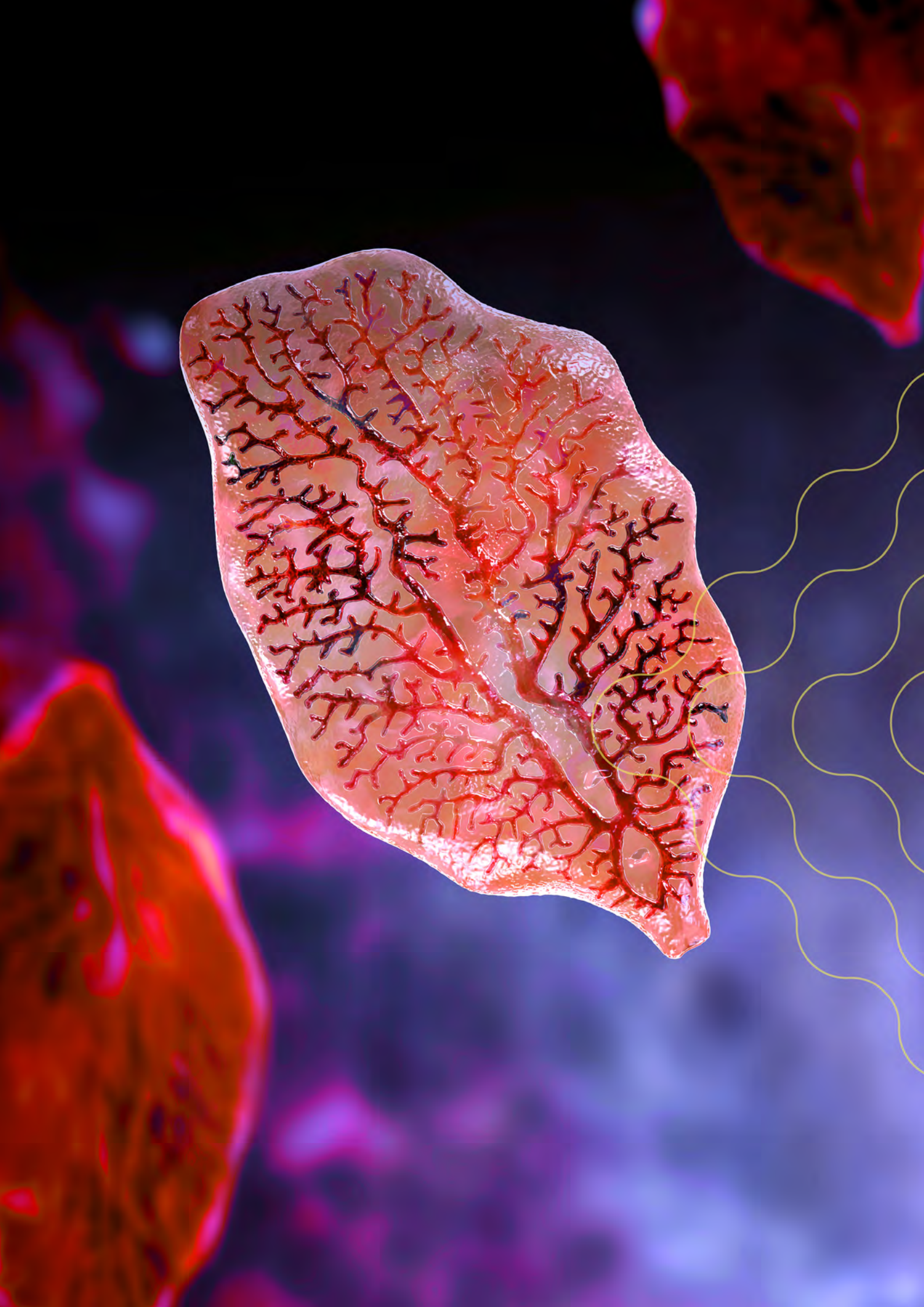
Laura Cervera López  
 laura.cl2502@gmail.com  
 lucianna.vaccaro@ceu.es

**Trabajo de Fin de Grado:** Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico de enfermedades parasitarias.

**Directora:** Lucianna Vaccaro Muñoz.

**Centro de realización:** Universidad CEU San Pablo.

**Fecha de lectura:** 7 de febrero de 2025.



# INVESTIGACIONES

## B R E V E S

### Rafael Zafra Leva

Evaluación de respuesta inmune Th1/Th2, citoquinas reguladoras y el factor de transcripción FoxP3 en ovejas inmunizadas con una vacuna parcialmente protectora y no protectora e infectadas con *Fasciola hepatica*

### Alexandra Ibáñez Escribano

La Matrioska Microbiana: una mirada profunda a la simbiosis entre protozoos flagelados patógenos y sus virus endosimbiontes de la familia *Totiviridae*

### Paul Nguewa

Nanofibras poliméricas hiladas por soplado que incorporan complejos de ciclodextrina de miltefosina: una estrategia para la producción de apósitos pulverizables para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

### Julia Rivero

### Rocío Callejón

### Ángela M<sup>a</sup> García-Sánchez

Infección por *Trichuris* en primates no humanos cautivos en zoológicos de España

### Manuel Collado-Cuadrado

### Alfonso Balmori-de la Puente

### Iván Rodríguez-Escolar

### Elena Infante González-Mohino

### Claudia Alarcón-Torrecillas

### Miguel Pericacho

### Rodrigo Morchón

Estrategias de *Dirofilaria immitis* para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos y facilitar su supervivencia en el hospedador

### Alejandro de Udaeta Comella

Las combinaciones DIP16-SL12-SL2 y DIP59-SL12-SL2: nuevos candidatos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

### David Martínez Sarasate

Estudio de la actividad leishmanicida y citotóxica de los compuestos R27, R38, R13 y la combinación R38 y R13

# Evaluación de respuesta inmune Th1/Th2, citoquinas reguladoras y el factor de transcripción FoxP3 en ovejas inmunizadas con una vacuna parcialmente protectora y no protectora e infectadas con *Fasciola hepatica*

## Resumen

---

La fasciolosis, causada por *Fasciola hepatica*, sigue representando un desafío para la ganadería debido a las pérdidas económicas en la producción de carne y leche. Además, al ser una enfermedad zoonótica, afecta a poblaciones humanas que consumen vegetales contaminados. Hasta ahora, su control se ha basado en el uso de antihelmínticos, pero la creciente resistencia a estos medicamentos ha generado la necesidad de desarrollar nuevas estrategias. La vacunación podría ser una opción prometedora, aunque la capacidad del parásito para modular la respuesta inmune del hospedador dificulta la creación de una vacuna verdaderamente eficaz.

El estudio que se comenta aquí ha tenido como objetivo analizar los mecanismos inmunitarios implicados en la respuesta de ovejas vacunadas y posteriormente infectadas con *F. hepatica*. En este proceso se ha evaluado la expresión génica de citoquinas clave, como IL-4 e IFN- $\gamma$ , además de factores reguladores como TGF- $\beta$ , IL-10 y FoxP3, en hígado y nódulos linfáticos hepáticos (NLH). También se ha evaluado la presencia de linfocitos FoxP3 mediante inmunohistoquímica. Para ello se han utilizado dos formulaciones vacunales con los mismos antígenos (CL1+HD-M+Prx+LAP), pero adyuvantes diferentes: Montanide<sup>®</sup> ISA 61 VG y Alhydrogel<sup>®</sup>.

El diseño experimental incluyó 31 ovejas divididas en cuatro grupos. En el primer grupo se utilizó el adyuvante Montanide<sup>®</sup> (V1); en el segundo Alhydrogel<sup>®</sup> (V2); el tercero correspondió a animales infectados sin vacunación (CI); finalmente, el último grupo se utilizó como control no infectado (CNI). Tras la inmunización, los grupos V1, V2 y CI recibieron una dosis de 150 metacercarias de *F. hepatica*, lo que permitió observar cómo su sistema inmunitario respondía a la infección.

Uno de los hallazgos más relevantes fue el aumento en la expresión de linfocitos FoxP3+ en hígado y NLH evaluado mediante inmunohistoquímica. Dentro de los grupos parasitados se observó un incremento significativo de estas células en los grupos CI y V2, lo que sugeriría una mayor respuesta reguladora que podría favorecer la persistencia del parásito. En cambio, el grupo V1 mostró un descenso significativo de estas células, lo que indica que la formulación con Montanide<sup>®</sup> ayudaría a modular mejor la respuesta inmunitaria, ya que redujo el impacto del parásito en el hígado. Estas diferencias quedaron respaldadas por la evaluación macroscópica de las lesiones hepáticas evaluadas en un estudio anterior: los animales del grupo V1 presentaron menores daños tisulares (**Tabla 1**) y una reducción significativa en la carga parasitaria (**Tabla 2**), mientras que el grupo V2 no mostró diferencias sustanciales respecto al grupo control infectado CI.

Por otro lado, los análisis de expresión génica a nivel hepático revelaron un incremento significativo de IL-4 en todos los grupos parasitados, lo que confirma el impacto de *F. hepatica* en la modulación de la respuesta inmune. También se observó un incremento en la expresión de IFN- $\gamma$  en los grupos CI y V2, mientras que en el grupo V1 esta citoquina no mostró aumentos relevantes. La expresión de FoxP3 mostró un patrón similar al observado mediante inmunohistoquímica. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la V1 evitó la exacerbación de la inflamación hepática provocada por el parásito. Además, citoquinas reguladoras como IL-10 y especialmente TGF- $\beta$  mostraron aumentos considerables, lo que podría estar vinculado con mecanismos de reparación tisular en esta localización.

En los nódulos linfáticos hepáticos, la situación fue diferente. Mientras que IL-4 mantuvo su perfil elevado en todos los grupos parasitados (significativamente en el grupo CI), el IFN- $\gamma$  mostró una marcada disminución, especialmente en los grupos vacunados, lo que confirma que la infección por *F. hepatica* induce un estado de inmunosupresión que puede comprometer la capacidad del hospedador para eliminar la infección. Por otro lado, la expresión de FoxP3 volvió a mostrar descenso significativo en el grupo V1. Este hecho podría estar relacionado con una menor activación de células T reguladoras, al permitir una respuesta más efectiva contra el parásito en los animales que recibieron la vacuna con Montanide<sup>®</sup>.

Los resultados de este estudio concluyen que la vacuna V1 permitió una mejor regulación de la respuesta inmune, puesto que redujo la carga parasitaria y minimizó el daño hepático. En contraste, la V2 no mostró diferencias con el grupo control infectado (CI), lo que sugiere que el adyuvante Alhydrogel<sup>®</sup> no favorece una respuesta protectora.

Este trabajo es un paso más en la búsqueda de una vacuna eficaz contra *F. hepática*. Está claro que una modulación adecuada de la respuesta inmune es esencial para lograr protección frente a la fasciolosis. La posibilidad de diseñar estrategias que reduzcan la inmunosupresión inducida por el parásito abre nuevas oportunidades para mejorar las formulaciones actuales. La clave parece estar en impedir la expansión excesiva de células reguladoras, optimizando la activación de mecanismos inmunitarios que puedan limitar la infección de manera efectiva. Aunque aún hay mucho por investigar, estos hallazgos ofrecen una visión prometedora sobre el desarrollo de estrategias inmunológicas que permitan controlar la fasciolosis de manera sostenible y eficaz.

“  
La clave parece estar en impedir la expansión excesiva de células reguladoras, optimizando la activación de mecanismos inmunitarios que puedan limitar la infección de manera efectiva  
”

---

Rafael Zafra Leva  
v62zafle@uco.es

**Título del Artículo:** Evaluación de respuesta inmune Th1/Th2, citoquinas reguladoras y el factor de transcripción FoxP3 en ovejas inmunizadas con una vacuna parcialmente protectora y no protectora e infectadas con *Fasciola hepática*.

**Autor:** Rafael Zafra Leva

**Referencia bibliográfica:** Ruiz-Campillo, M. T., Pacheco, I. L., Abril, N., Bautista, M. J., Martínez-Moreno, Á., Martínez-Moreno, F. J., Buffoni, L., Pérez, J., Molina-Hernández, V., & Zafra, R. (2024). Evaluation of Th1/Th2, regulatory cytokines and transcriptional factor FoxP3 in sheep immunized with a partially protective and non-protective vaccine and challenged with *Fasciola hepática*. *Veterinary research*, 55(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13567-024-01308-8>

**Tabla 1. Resultados de las lesiones macroscópicas**

| GRUPO | LESIONES OBSERVADAS | LESIONES LEVES | LESIONES MODERADAS-SEVERAS | LESIONES MUY SEVERAS |
|-------|---------------------|----------------|----------------------------|----------------------|
| V1    | 1 (1/3)*            | 57.16%         | 42.85%                     | -                    |
| V2    | 3 (3/4)             | 14.30%         | 85.70%                     | -                    |
| CI    | 3 (2.5/4.5)         | -              | 77.78%                     | 22.22%               |
| CNI   | -                   | -              | -                          | -                    |

Los datos son expresados como la mediana con los percentiles 25 y 75 (P25-P75).

\*Diferencias estadísticas ( $p < 0.05$ ) respecto al grupo IC.

Las lesiones macroscópicas se valoran siguiente una escala de puntuaciones que va desde 0 a 5 puntos.

**Tabla 2. Resultados de carga parasitaria y recuento de huevos en heces (de forma individual y acumulativa por grupo)**

| GRUPO | CARGA PARASITARIA | HUEVOS/GR DE HECES | TIPO DE ANTÍGENO |
|-------|-------------------|--------------------|------------------|
| V1    | 42.57±12.34*†     | 275 (150/425)      | 1925             |
| V2    | 58.38±9.84        | 425 (256.3/450)    | 3300             |
| CI    | 67.78±13.85       | 300 (125/450)      | 2700             |
| CNI   | -                 | -                  | -                |

La carga parasitaria está expresada como media±desviación estándar. Los contajes de huevos de forma individual por grupo están expresados como mediana con los percentiles 25 y 75 (P25-P75).

\*Diferencias estadísticas ( $p < 0.05$ ) respecto al grupo IC.

†Diferencias estadísticas ( $p < 0.05$ ) respecto al grupo V2

Procedencia de las tablas: Zafra R, Buffoni L, Pérez-Caballero R, Molina-Hernández V, Ruiz-Campillo MT, Pérez J, Martínez-Moreno Á, Martínez Moreno FJ (2021). Efficacy of a multivalent vaccine against Fasciola hepatica infection in sheep. Veterinary research 52(1):13. doi: 10.1186/s13567-021-00895-0.



# La Matrioska Microbiana: una mirada profunda a la simbiosis entre protozoos flagelados patógenos y sus virus endosimbiontes de la familia *Totiviridae*

## Resumen

---

Las enfermedades parasitarias como la giardiasis, la tricomonosis y leishmaniosis representan importantes desafíos sanitarios a nivel global. Todas ellas están causadas por protozoos flagelados que, en algunos casos, albergan en su interior virus de ARN bicatenario pertenecientes a la familia *Totiviridae*. Esta coexistencia intracelular no solo tiene implicaciones en la biología del parásito, sino que también puede agravar la patogenicidad en el hospedador mamífero, influir en la respuesta inmune e incluso comprometer el éxito terapéutico. Este fenómeno simula un **modelo de infección tipo matrioska**, donde el virus representa la muñeca más pequeña, alojada dentro del protozoo (la muñeca mediana), que a su vez infecta al hospedador (la muñeca mayor).

## Matrioska microbiana: Interacciones patogénicas

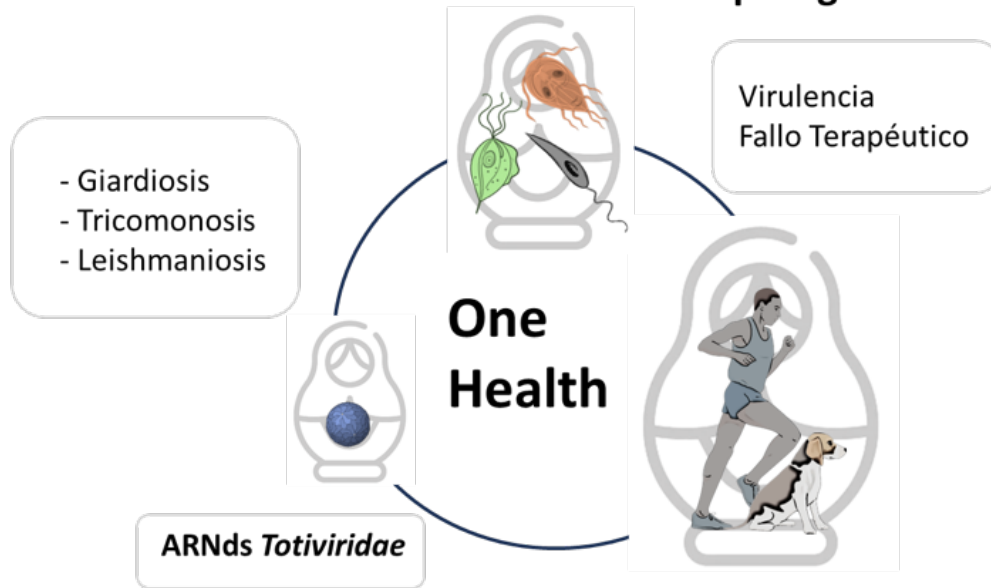


Figura 1: Modelo de infección "tipo matrioska". Esta figura fue generada usando Servier Medical Art (licencia Creative Commons Attribution 3.0)

### La familia *Totiviridae* y sus peculiaridades

Los virus de la familia *Totiviridae* son partículas no envueltas con cápsides icosaédricas que encapsulan ARN de doble cadena. Infechan diversos organismos, incluidos hongos y protozoos. En este estudio se enfocan tres géneros de virus que infectan protozoos flagelados de importancia clínica: **Giardiavirus (GLV)**, **Trichomonasvirus (TVV)** y **Leishmanivirus (LRV)**, que infectan respectivamente a *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y *Leishmania* spp.

Estos virus no integran su genoma al del parásito ni generan efectos citopáticos. Su transmisión es predominantemente vertical, aunque también se ha observado vía horizontal mediante vesículas extracelulares (EVs). En muchos casos, la replicación viral ocurre sin lisis de la célula hospedadora, lo que permite una convivencia intracelular estable.

### *Giardiavirus* y *Giardia lamblia*: ¿un virus que reduce la virulencia?

*Giardia lamblia* es un protozoo intestinal responsable de la giardiosis, una enfermedad con alta incidencia en zonas con condiciones higiénico-sanitarias deficientes. El **GLV**, presente en hasta el 47% de los aislamientos de *Giardia*, no parece aumentar la virulencia del parásito. De hecho, varios estudios han mostrado que su presencia puede provocar una *hipovirulencia*, disminuyendo la adherencia del parásito al epitelio intestinal y su tasa de replicación.

El GLV no genera una respuesta inmune exagerada en el hospedador, en parte gracias a la alta termoestabilidad de su cápside, que impide la liberación del ARN viral en el intestino. A nivel inmunológico, sin embargo, se ha documentado una activación de TLR9 en macrófagos murinos estimulados con *Giardia* GLV+, con producción de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-12p40, sugiriendo un posible papel inmunomodulador beneficioso.

## *Trichomonasvirus* y *Trichomonas vaginalis*: inflamación exacerbada y fallos terapéuticos

A diferencia de GLV, los TVVs están claramente implicados en el aumento de la virulencia de *T. vaginalis*, el agente etiológico de la tricomonosis, una de las ITS no virales más comunes del mundo. La presencia de TVV, especialmente TVV2, se ha asociado a una mayor expresión de proteínas de superficie como P270 y cisteína proteinasas, que favorecen la evasión inmune y aumentan la citotoxicidad.

Además, en los tratamientos con metronidazol, la lisis del parásito libera los viriones y su ARN, que puede ser reconocido por los receptores TLR3 del hospedador humano. Esto desencadena una **respuesta inflamatoria exacerbada**, con implicaciones clínicas importantes, especialmente en mujeres embarazadas. El hallazgo de que algunos aislados de *T. vaginalis* pueden albergar múltiples tipos de TVV plantea también interrogantes sobre su impacto acumulativo en la patogenicidad y en la resistencia a fármacos, aunque los estudios aún no son concluyentes.

## *Leishmanivirus* y *Leishmania* spp.: amplificación del daño inmunológico

En el caso de la leishmaniosis, los *Leishmanivirus* (LRV), particularmente en especies del Nuevo Mundo como *L. guyanensis*, también contribuyen a una mayor virulencia. El ARN del virus activa receptores TLR3 del hospedador, lo que puede desencadenar una **respuesta inflamatoria descontrolada**, con daño tisular exacerbado y menor eficacia del tratamiento con antimoniales.

Este efecto ha sido especialmente documentado en casos de leishmaniosis mucocutánea, donde los pacientes presentan formas más graves de la enfermedad. En modelos animales, la presencia de LRV se ha asociado con aumento de la carga parasitaria, mayor producción de citoquinas proinflamatorias y menor tasa de curación con tratamientos convencionales.

## Consideraciones diagnósticas y terapéuticas

La coexistencia de virus endosimbiontes en protozoos plantea un importante desafío diagnóstico y terapéutico. En muchos casos, el tratamiento estándar puede ser contraproducente si no se tiene en cuenta la presencia del virus. Por ejemplo, la terapia con metronidazol en tricomonosis o con antimoniales en leishmaniosis puede desencadenar respuestas inmunes intensas debido a la liberación del ARN viral. Por ello, se hace urgente desarrollar métodos diagnósticos que identifiquen **infecciones “tipo matrioska”**, permitiendo una medicina personalizada que trate tanto al parásito como a su virus endosimbionte.

Además, es clave avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares que regulan esta triple interacción (virus–protozoo–hospedador). Solo con este conocimiento podremos diseñar estrategias terapéuticas innovadoras y eficaces, y contribuir a una mejor vigilancia epidemiológica dentro del marco del programa *One Health*.

Alexandra Ibáñez Escribano  
alexandraibanez@ucm.es

**Título del Artículo:** La Matrioska Microbiana: una mirada profunda a la simbiosis entre protozoos flagelados patógenos y sus virus endosimbiontes de la familia Totiviridae

**Referencia bibliográfica:** Ibáñez-Escribano, A., Gómez-Muñoz, M. T., Mateo, M., Fonseca-Berzal, C., Gómez-Lucía, E., Pérez, R. G., Alunda, J. M., & Carrión, J. (2024). Microbial Matryoshka: Addressing the Relationship between Pathogenic Flagellated Protozoans and Their RNA Viral Endosymbionts (Family Totiviridae). *Veterinary sciences*, 11(7), 321. <https://doi.org/10.3390/vetsci11070321>

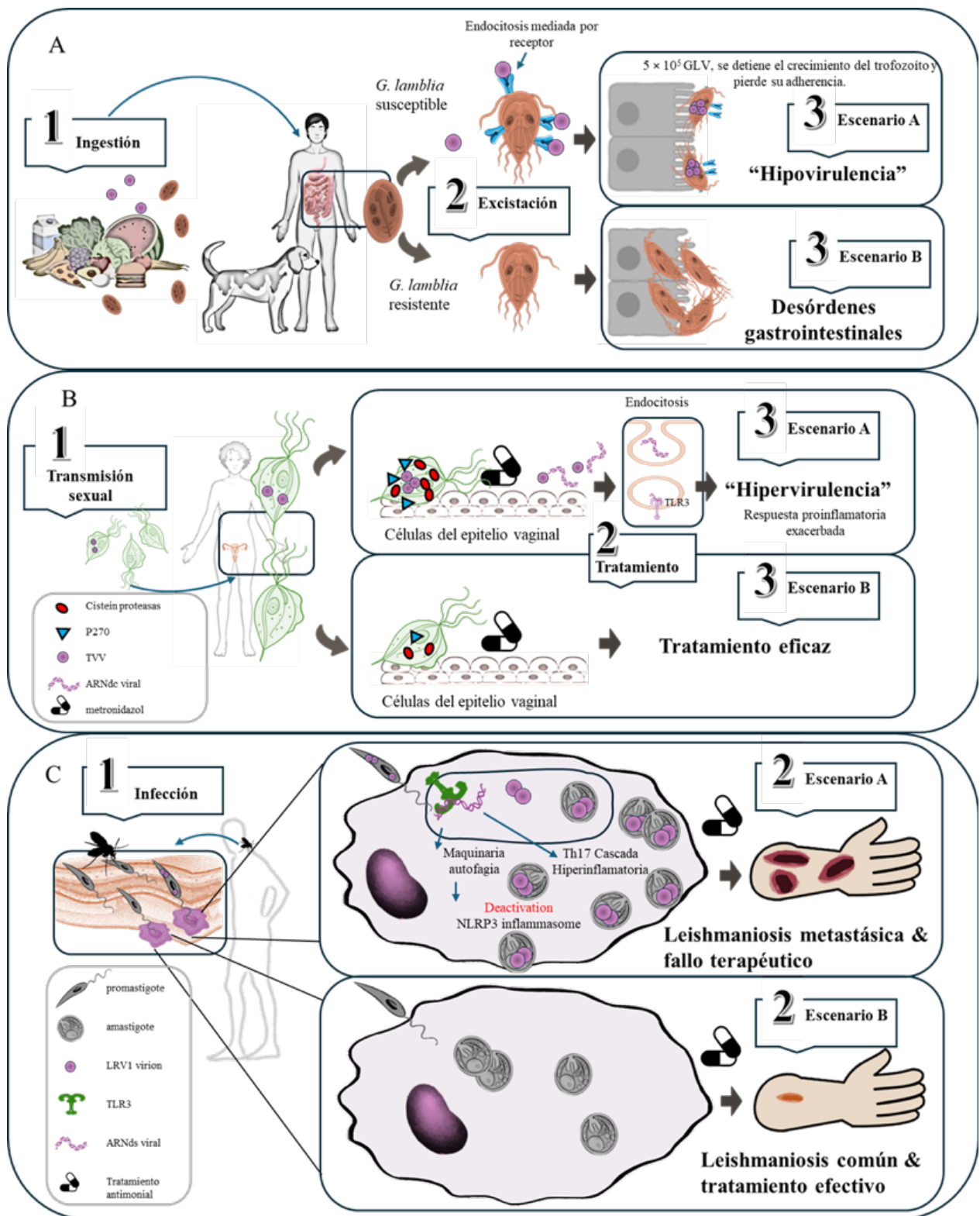


Figura 2: Modelo de infección de virus de la familia Totiviridae en A) *Giardia lamblia*, B) *Trichomonas vaginalis* y C) *Leishmania guyanensis* y sus consecuencias en el hospedador mamífero



# Nanofibras poliméricas hiladas por soplado que incorporan complejos de ciclodextrina de miltefosina: una estrategia para la producción de apósitos pulverizables para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

## Resumen

---

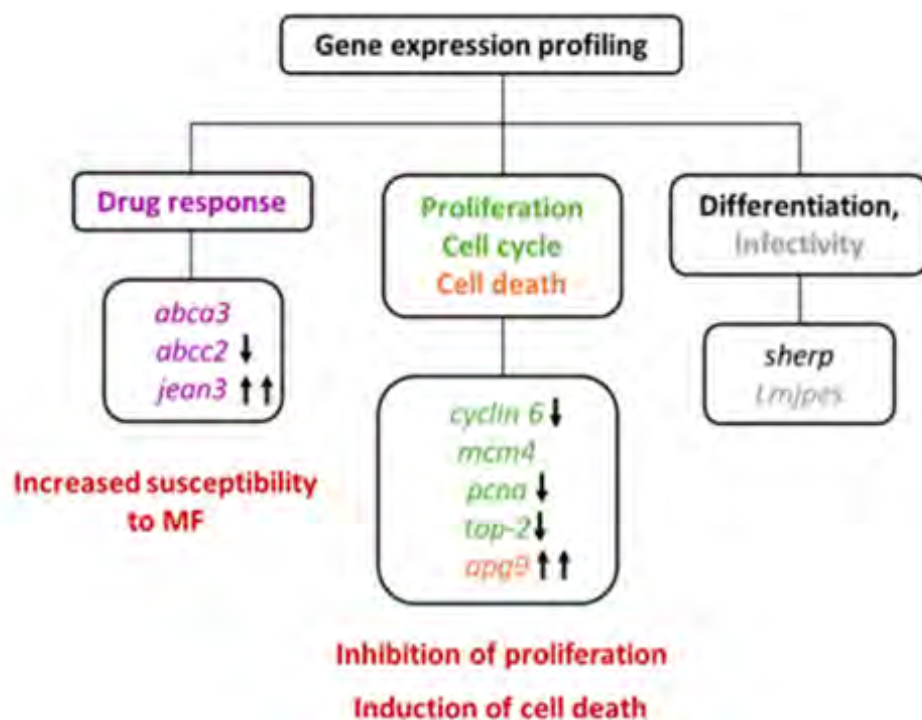
La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida causada por protozoos del género *Leishmania*. Tratar esta enfermedad de forma eficaz y segura sigue siendo un reto importante. En este trabajo, se incorporaron hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) y miltefosina (MF), un alquilfosfolípido utilizado actualmente para el tratamiento de la leishmaniasis, a nanomateriales compuestos por nanofibras de polivinilpirrolidona y el copolímero de bloque anfifílico Tetronic® 1307. Las nanofibras se produjeron de forma sencilla mediante hilado por soplado en solución (SBS), tras optimizar la configuración experimental para la producción *in situ*. Se utilizaron microscopía electrónica de barrido, espectroscopía FTIR, difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido para caracterizar completamente la morfología y la estructura de las fibras. Tanto MF como HP $\beta$ CD se incorporaron a las fibras en proporciones adecuadas para la acción terapéutica de MF, sin afectar a su morfología global.

La cinética de liberación se controló mediante la rápida disolución de la matriz polimérica higroscópica. Las fibras cargadas con HPβCD-MF demostraron ser activas contra los promastigotes de *Leishmania*, presentando mayor actividad que las fibras de MF, además de una menor citotoxicidad en macrófagos. Las fibras funcionalizadas afectaron los niveles de expresión de genes del parásito relacionados con la proliferación, la diferenciación y la respuesta a fármacos. Este trabajo demuestra el potencial del SBS para la administración *in situ* de fármacos en forma de apósitos pulverizables, destacando el uso de complejos de ciclodextrina de agentes leishmanicidas.

En efecto, se evaluó el efecto de las fibras mencionadas anteriormente, así como los niveles de expresión génica en parásitos tratados con MF-iF 10 (10 μM de MF en fibras). Nuestros resultados confirmaron la inhibición de *ciclina 6*, *top-2*, *pcna*, *mcm4* y *sherp*, y la sobreexpresión de *apg9*, *jean3* y *abca3*. Se observó un aumento de la expresión de genes relacionados con la metacicloogénesis (*Lmjpes*) y la resistencia a fármacos (*abcc2*); esta activación podría ser una estrategia de supervivencia adoptada por el parásito para resistir y superar el efecto leishmanicida del tratamiento. Además, la sobreexpresión de *abcc2* podría ser un posible mecanismo de defensa contra MF al promover la salida del fármaco, reduciendo su acumulación dentro de las células. En

este trabajo también se ha demostrado que 10,63 y 21,25 MF en fibras (MF-iF 10 y MF-iF 20, respectivamente), así como MF-iF 5, son formulaciones con potentes actividades leishmanicidas, capaces de superar posibles mecanismos de resistencia a fármacos.

“ Este trabajo demuestra el potencial del SBS para la administración *in situ* de fármacos en forma de apósitos pulverizables, destacando el uso de complejos de ciclodextrina de agentes leishmanicidas ”



Los ensayos biológicos han confirmado que las fibras funcionalizadas con HP $\beta$ CD-MF son altamente activas contra los promastigotes de *L. major* y potencian notablemente la actividad de MF, reduciendo su EC<sub>50</sub>. A diferencia de la MF libre, estos nuevos nanomateriales no presentan toxicidad contra los macrófagos a las concentraciones utilizadas. Por lo tanto, esta formulación permitirá reducir la dosis de MF y ayudará a reducir los efectos secundarios asociados. El análisis del perfil de expresión génica de los promastigotes de *L. major* sugiere que los mecanismos de acción de las fibras para eliminar los parásitos son la inhibición de la proliferación, cambios en el proceso de diferenciación, la inducción de muerte celular y la alteración de la respuesta terapéutica de los parásitos, que se vuelven más sensibles a MF. Estos datos proporcionan un enfoque novedoso para la producción in situ de biomateriales funcionales para la administración de MF en lesiones cutáneas causadas por *Leishmania* spp., pero no se limitan a esta patología específica.

“

*El análisis del perfil de expresión génica de los promastigotes de L. major sugiere que los mecanismos de acción de las fibras para eliminar los parásitos son la inhibición de la proliferación, cambios en el proceso de diferenciación, la inducción de muerte celular y la alteración de la respuesta terapéutica de los parásitos, que se vuelven más sensibles a MF*

”

*Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICIU/AEI/10.13039/501100011033, proyectos PID2020-112713RB-C21-C22 y PID2023-147765OB-C21-C22), la Fundación La Caixa (LCF/PR/PR13/51080005) y la Fundación Roviralta (Cátedra “María Francisca de Roviralta de Parasitología Molecular, Leishmaniasis y One Health”). Z.D. agradece a la Asociación de Amigos de la Universidad de Navarra su beca de doctorado. P.G. agradece al Gobierno de Navarra y al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España (FPU23/01618) su beca de doctorado. También se agradece a Mikel Domeño por su ayuda con los experimentos de microscopía electrónica de barrido en la Universidad de Navarra.*

Paul Nguewa  
panguewa@unav.es

**Título del Artículo:** Nanofibras poliméricas hiladas por soplado que incorporan complejos de ciclodextrina de miltefosina: una estrategia para la producción de apósitos pulverizables para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

**Autor:** Paul Nguewa

**Referencia bibliográfica:** Dirany, Z., González-Benito, J., Ginatta, P., Nguewa, P., & González-Gaitano, G. (2025). Solution blow spun polymeric nanofibres embedding cyclodextrin complexes of miltefosine: An approach to the production of sprayable dressings for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Carbohydrate polymers*, 353, 123173. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.123173>

Julia Rivero  
Rocío Callejón  
Ángela M<sup>a</sup> García-Sánchez

# Infección por *Trichuris* en primates no humanos cautivos en zoológicos de España

## Resumen

### Introducción

---

**E**l mantenimiento del bienestar de los animales en zoológicos requiere cuidados veterinarios adecuados y un control estricto de las enfermedades, especialmente las parasitarias como *Trichuris* spp., que presentan una alta prevalencia, capacidad de transmisión y potencial zoonótico. Aunque se han reportado infecciones por *Trichuris* en primates en diferentes países, su epidemiología en zoológicos españoles no está bien definida. Estos helmintos infectan el intestino grueso de mamíferos, causando morbilidad y representando un riesgo para la salud pública al poder transmitirse a cuidadores y visitantes. Por ello, el estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de *Trichuris* en primates cautivos en España, identificar molecularmente las especies involucradas y evaluar el riesgo de zoonosis.

### Ojetivo

---

**E**l estudio tiene como objetivos principales: 1. Determinar la prevalencia de infecciones por *Trichuris* spp. en diferentes especies de primates en zoológicos de España mediante análisis coprológicos; 2. Identificar las especies de *Trichuris* presentes en estos primates, mediante técnicas moleculares, específicamente usando marcadores mitocondriales y ribosomales; 3. Analizar estadísticamente la distribución de infecciones entre diferentes zoológicos, especies y familias de primates; 4. Evaluar el riesgo zoonótico asociado y la importancia de implementar medidas de control y prevención en los zoológicos.

### Metodología

---

**S**e recopilaron un total de 315 muestras fecales de 47 especies diferentes de primates en 13 zoológicos en distintos puntos de España, en un período comprendido entre 2017 y 2023. Cada muestra fue sometida a análisis coprológicos, incluyendo exámenes visuales directos, técnicas de concentrado con formalina-éter, y análisis microscópico para detectar huevos de *Trichuris* (**Figura 1**). Además, se aislaron huevos y se embrionaron para realizar la identificación específica mediante amplificación del ADN de marcadores mitocondriales (*rrnL*) y ribosomales (*ITS2*). La identificación de especies se realizó comparando las secuencias con las depositadas en bases de datos internacionales (BLAST en NCBI).

Se realizó análisis estadístico, particularmente pruebas de chi-cuadrado y Fisher, para evaluar diferencias en prevalencia entre zoológicos y entre familias de primates, además del cálculo de prevalencia y distribución de los casos.



**Figura 1:** Huevo de *Trichuris trichiura* detectado en muestra fecal de *Papio papio* del Parque de la Naturaleza de Cabárceno.

### Resultados principales

---

**L**a prevalencia global de infección por *Trichuris* spp. en los primates analizados fue de aproximadamente 19,05%, con variaciones entre los zoológicos. En 7 de los 13 zoológicos estudiados (53,85%), se detectaron casos positivos, con prevalencias que oscilaban desde un mínimo cercano al 1,89% en el zoológico G hasta un máximo del 50% en el zoológico I (**Tabla 1**). En total, se identificaron 15 grupos de primates pertenecientes a 12 especies diferentes, de las cuales varias estaban infectadas, incluyendo especies como *Papio* spp., *Cercopithecus* spp., y otros géneros de primates.

## Resumen

*Tabla 1. Infecciones identificadas en muestras de heces y prevalencia obtenida entre primates no humanos en cautiverio en zoológicos de España.*

| ZOOLOGICAL GARDENS | Nº OF POSITIVE NHP SPECIES FOR TRICHURIS/ TESTED | POSITIVE STOOL SAMPLES/TESTED | PREVALENCE (%) | PARASITE INTENSITY |
|--------------------|--|-------------------------------|----------------|--------------------|
| ZOO A              | 2/21   | 6/41                          | 14,63          | 3                  |
| ZOO B              | 2/11   | 3/17                          | 17,65          | 1.5                |
| ZOO C              | 0/11   | 0/19                          | 0.00           | -                  |
| ZOO D              | 0/3  | 0/3                           | 0.00           | -                  |
| ZOO E              | 2/4  | 4/14                          | 28,57          | 2                  |
| ZOO F              | 3/11   | 13/33                         | 39,39          | 4.3                |
| ZOO G              | 1/10   | 1/53                          | 1,89           | 1                  |
| ZOO H              | 0/12   | 0/24                          | 0.00           | -                  |
| ZOO I              | 1/5  | 5/10                          | 50,00          | 5                  |
| ZOO J              | 4/10   | 28/82                         | 34,15          | 7                  |
| ZOO K              | 0/5  | 0/7                           | 0.00           | -                  |
| ZOO L              | 0/6  | 0/6                           | 0.00           | -                  |
| ZOO M              | 0/6  | 0/6                           | 0.00           | -                  |
| <b>TOTAL</b>       | <b>12/47</b>                                     | <b>60/315</b>                 | <b>19.5</b>    | <b>3.4</b>         |

El análisis estadístico reveló diferencias significativas en la distribución de la infección entre diferentes zoológicos ( $\chi^2 = 19,08$ ;  $p = 0,004$ ), y también en las prevalencias entre las diferentes familias de primates, particularmente entre los Cercopithecidae ( $\chi^2 = 12,91$ ;  $p = 0.04$ ). La mayoría de las infecciones correspondieron a la especie *Trichuris trichiura*, pero también se identificaron otros géneros como *Trichuris colobae* y formas no aún clasificadas a nivel de especie (*Trichuris* sp.). Las secuencias moleculares mostraron un alto grado de similitud con las referencias genéticas disponibles, acercándose al 100%.

El análisis molecular permitió distinguir claramente entre diferentes especies de *Trichuris* presentes en los primates, algunos de las cuales corresponden a especies zoonóticas. La presencia de *T. trichiura*, conocida por su capacidad de infectar humanos, en primates en cautiverio indica la posibilidad de transmisión entre animales y seres humanos, reforzando la preocupación por la salud pública. La prevalencia observada variaba según la región, el clima, las prácticas de manejo y la periodicidad en el tratamiento antiparasitario.

### Discusión y conclusiones

---

El estudio confirma que aproximadamente el 20% de los primates en zoológicos españoles están infectados por especies de *Trichuris*, con variaciones significativas entre diferentes zoológicos y familias de primates. La identificación molecular revela que varias especies, incluyendo *T. trichiura*, son potencialmente zoonóticas, lo que implica riesgos tanto para la salud de los animales como para los humanos que tienen contacto con ellos. La presencia de estas infecciones destaca la necesidad de fortalecer los programas de control parasitario mediante tratamientos preventivos, mejoras en la higiene y protocolos para evitar la transmisión entre especies. Los primates pueden actuar como reservorios de estos parásitos, poniendo en riesgo a cuidadores y visitantes. Además, el uso de técnicas moleculares para diferenciar las especies es esencial para comprender la epidemiología y evaluar el potencial zoonótico, especialmente ante la problemática de resistencia a los antiparasitarios. En conclusión, es urgente implementar medidas de vigilancia y control en los zoológicos para reducir la prevalencia de *Trichuris*, protegiendo tanto la salud animal como pública, y utilizando estrategias de manejo basadas en diagnósticos precisos y en la identificación molecular de las especies.

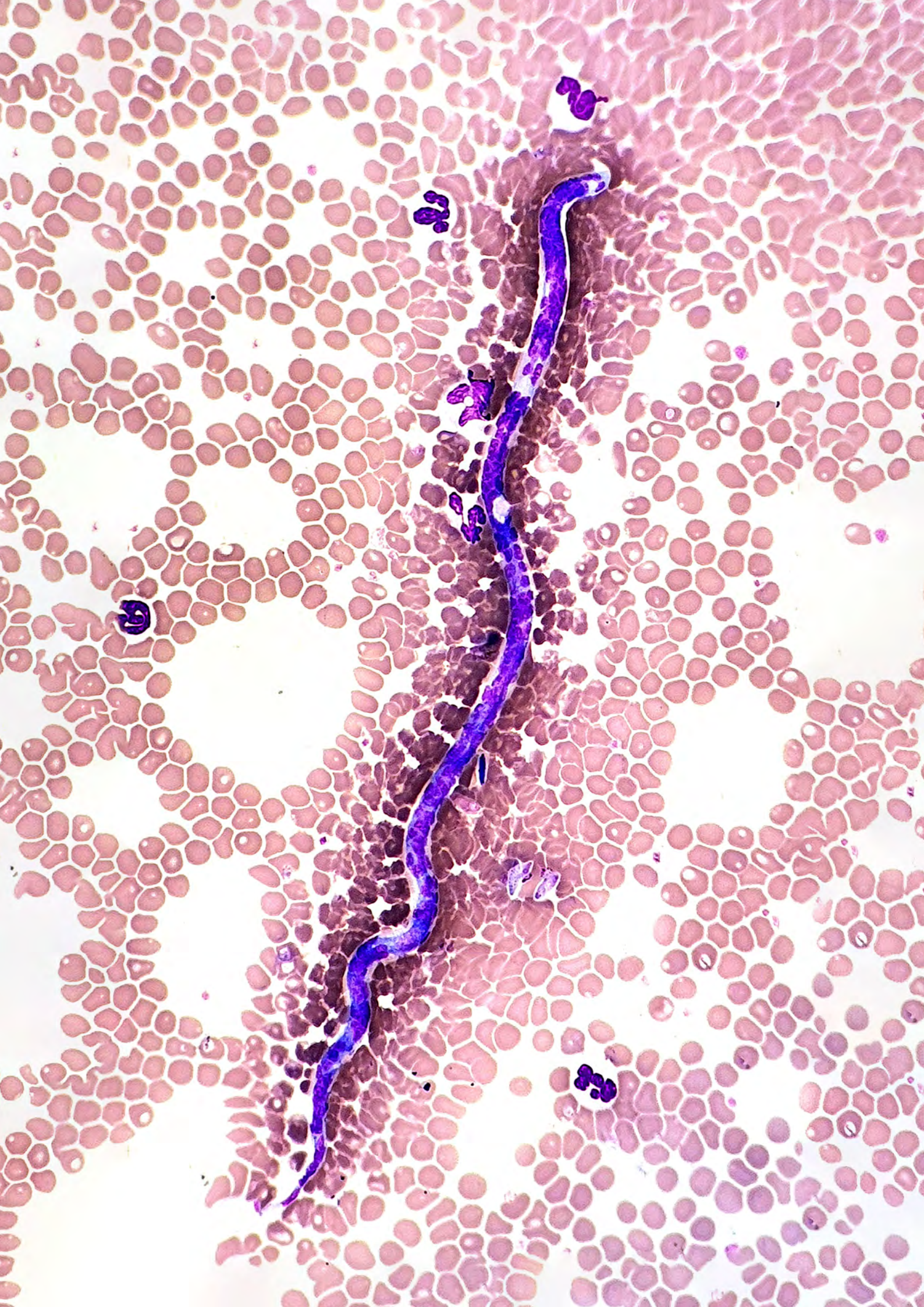
---

Julia Rivero  
Rocío Callejón  
Ángela M<sup>ª</sup> García-Sánchez  
agarcia77@us.es

**Título del Artículo:** Infección por *Trichuris* en primates no humanos cautivos en zoológicos de España

**Autoras:** Julia Rivero, Rocío Callejón, Ángela M<sup>ª</sup> García-Sánchez

**Referencia bibliográfica:** Rivero, J., Callejón, R., & García-Sánchez, A. M. (2025). *Trichuris* infection in captive non-human primates in zoological gardens in Spain. *Journal of helminthology*, 99, e1. <https://doi.org/10.1017/S0022149X24000774>



Manuel Collado-Cuadrado  
Alfonso Balmori-de la Puente  
Iván Rodríguez-Escolar  
Elena Infante González-Mohino  
Claudia Alarcón-Torrecillas  
Miguel Pericacho  
Rodrigo Morchón

Grupo de Enfermedades Zoonóticas y Una Sola Salud, Departamento de Fisiología y Farmacología,  
Facultad de Farmacia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL),  
Centro de Estudios Ambientales y Dinamización Rural (CEADIR),  
Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, España

# Estrategias de *Dirofilaria immitis* para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos y facilitar su supervivencia en el hospedador

## Resumen

---

**E**n el complejo juego de la supervivencia entre parásito y hospedador, algunos organismos han desarrollado estrategias sorprendentes para adaptarse y prosperar en entornos hostiles. Es el caso de *Dirofilaria immitis*, más conocido como el gusano del corazón, un nematodo parásito, agente causal de la dirofilariosis cardiopulmonar, una enfermedad que afecta fundamentalmente a cánidos y felinos, y ocasionalmente a seres humanos, generando la dirofilariosis pulmonar. Los adultos se localizan en las arterias pulmonares y el ventrículo derecho del corazón, donde pueden provocar inflamación, daño y obstrucción vascular, y remodelación tisular. Para sobrevivir, el parásito ha desarrollado diferentes estrategias que le permiten modular diversos procesos fisiológicos del hospedador.

El estudio de Collado-Cuadrado *et al.* (2025) explora una de esas posibles estrategias: la estimulación de la angiogénesis mediante 2 proteínas excretoras/secretoras de *D. immitis* –la Gliceraldehido 3-Fosfato Deshidrogenasa (GAPDH) y la Galectina (GAL)– junto con el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF-A), para inducir respuestas proangiogénicas en células endoteliales vasculares humanas.

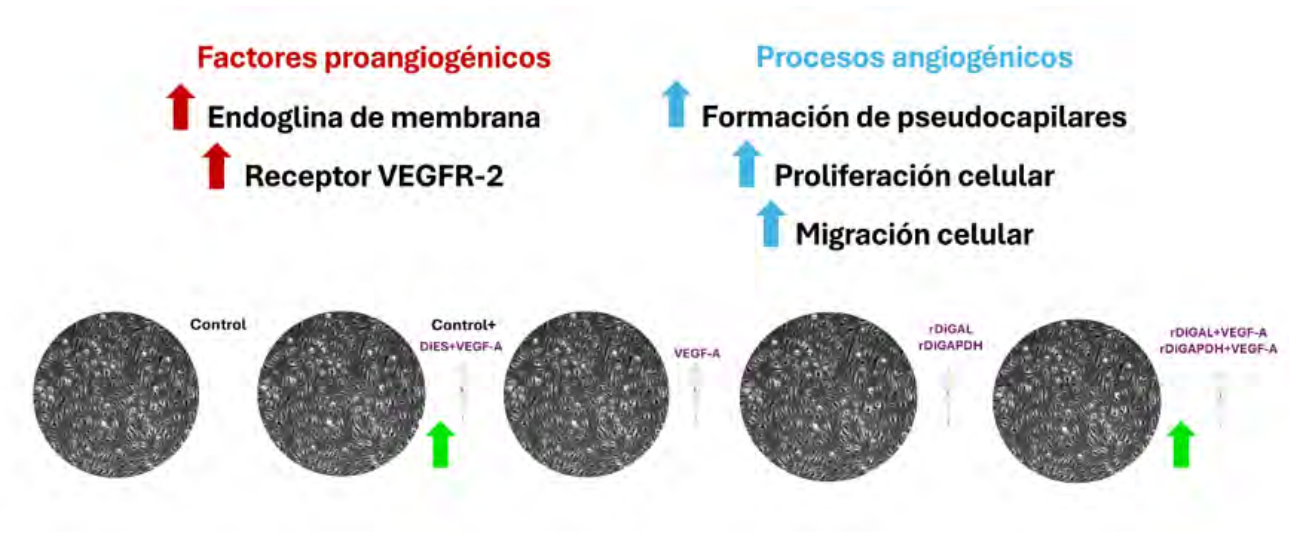
La angiogénesis es el proceso biológico mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Es un mecanismo esencial en el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la respuesta a situaciones de hipoxia o inflamación. Sin embargo, también puede ser aprovechado por organismos patógenos para garantizar su propia supervivencia. En el contexto de una infección por *D. immitis*, la capacidad del parásito para inducir la formación de vasos nuevos podría mejorar su acceso a nutrientes, facilitar la eliminación de desechos metabólicos y contribuir a la remodelación vascular que caracteriza a la enfermedad. Este tipo de manipulación del entorno del hospedador no solo mejoraría las condiciones de vida del parásito, sino que también contribuiría a la patogenicidad de la dirofilariosis.

Para investigar esta hipótesis, los autores produjeron dos proteínas recombinantes de *D. immitis* (denominadas rDiGAPDH y rDiGAL) y se utilizaron para tratar células endoteliales humanas cultivadas *in vitro*. Los experimentos se diseñaron para evaluar tres aspectos clave de la angiogénesis: la proliferación celular, la migración y la capacidad de formar estructuras similares a vasos capilares. Todas estas funciones son fundamentales en el proceso angiogénico y su activación indica un cambio del endotelio hacia un fenotipo dinámico y remodelador.

Los resultados del estudio demostraron que tanto rDiGAPDH como rDiGAL junto con el VEGF-A inducen un aumento significativo en la proliferación de las células endoteliales. Este efecto es relevante porque la expansión del número de células es un paso inicial para la formación de nuevas redes vasculares. Asimismo, ambas proteínas, junto con el VEGF-A, estimularon la migración celular, otro componente clave del proceso angiogénico, ya que las células deben desplazarse a través de la matriz extracelular para organizarse en estructuras vasculares funcionales.

Finalmente, se observó que las células tratadas eran capaces de formar estructuras tubulares similares a capilares con mayor eficiencia que las células no tratadas, confirmando la activación del proceso angiogénico. Además de estos efectos directos sobre el comportamiento celular, los investigadores observaron que rDiGAPDH y rDiGAL junto con el VEGF-A incrementaban la expresión de ciertas moléculas asociadas con las funciones proangiogénicas y que parecen estar mediadas por interacciones específicas entre las proteínas parasitarias y componentes del hospedador.

Los hallazgos del estudio permiten concluir que *D. immitis* no solo emplea mecanismos para evitar la respuesta inmunitaria o alterar la coagulación, sino que también promueve activamente la formación de vasos sanguíneos mediante la secreción de proteínas con propiedades proangiogénicas. Esta estrategia multifuncional le permite adaptarse al microambiente hostil de las arterias pulmonares y mejorar su capacidad de permanencia y reproducción en el hospedador. Además, los resultados proporcionan una base para futuras investigaciones centradas en el desarrollo de terapias dirigidas a bloquear estas interacciones parásito-hospedador, lo que podría limitar la progresión de la enfermedad. Este trabajo también subraya la importancia de estudiar las proteínas excretoras/secretoras de los parásitos como mediadores clave de la patogénesis. En lugar de actuar simplemente como subproductos metabólicos, estas proteínas tienen funciones activas en la manipulación del entorno del hospedador. En el caso de la GAPDH y la GAL de *D. immitis*, su capacidad para inducir angiogénesis las convierte en factores de virulencia que contribuyen a la gravedad de la infección. Comprender estos mecanismos abre nuevas vías tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la dirofilariosis, y ofrece un ejemplo más de cómo los parásitos han evolucionado para explotar procesos fisiológicos del hospedador en su beneficio.



Manuel Collado-Cuadrado  
 Alfonso Balmori-de la Puente  
 Iván Rodríguez-Escolar  
 Elena Infante González-Mohino  
 Claudia Alarcón-Torrecillas  
 Miguel Pericacho  
 Rodrigo Morchón.  
 rmorgar@usal.es

**Título del Artículo:** Estrategias de *Dirofilaria immitis* para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos y facilitar su supervivencia en el hospedador

**Autores:** Manuel Collado-Cuadrado, Alfonso Balmori-de la Puente, Iván Rodríguez-Escolar, Elena Infante González-Mohino, Claudia Alarcón-Torrecillas, Miguel Pericacho, Rodrigo Morchón..

**Referencia bibliográfica:** Collado-Cuadrado, M., Balmori-de la Puente, A., Rodríguez-Escolar, I., Infante González-Mohino, E., Alarcón-Torrecillas, C., Pericacho, M., & Morchón, R. (2025). Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase and Galectin from *Dirofilaria immitis* Excretory/Secretory Antigens Activate Proangiogenic Pathway in In Vitro Vascular Endothelial Cell Model. *Animals*, 15(7), 964. <https://doi.org/10.3390/ani15070964>

D  
I  
P  
1  
6  
-  
S  
L  
1  
2  
-  
S  
L  
2



D  
I  
P  
5  
9  
-  
S  
L  
1  
2  
-  
S  
L  
2

# Las combinaciones DIP16-SL12-SL2 y DIP59-SL12-SL2: nuevos candidatos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

## Resumen

### Introducción

---

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida causada por parásitos protozoos del género *Leishmania*. Es transmitida por flebótomos infectados al picar a humanos y animales. Existen múltiples manifestaciones clínicas, desde lesiones cutáneas ulcerantes hasta infecciones viscerales potencialmente mortales. Los tratamientos actuales presentan considerables limitaciones, incluyendo su toxicidad, crecientes resistencias, costes y disponibilidad. Estas razones hacen necesaria y urgente la investigación de nuevas alternativas terapéuticas seguras, eficaces y accesibles.

En este estudio se evaluarán, a modo de ensayos preliminares, la citotoxicidad y actividad leishmanicida de varias combinaciones dobles y triples de fármacos frente a macrófagos murinos y promastigotes de *Leishmania major*. En este trabajo se muestran los resultados de las combinaciones probadas, de las cuales se sabe que sus componentes, por separado, exhiben propiedad leishmanicida.

### Ojetivos

---

**A**ctualmente en clínica, mediante las combinaciones de ciertos agentes quimioterapéuticos con propiedad leishmanicida, se ha conseguido una actividad leishmanicida alta y una mayor seguridad (baja citotoxicidad).

El objetivo de este trabajo es realizar experimentos, a modo de ensayos preliminares, que prueben la citotoxicidad y actividad leishmanicida de distintas combinaciones de fármacos (SL2, SL8, SL12, DIP16 y DIP59) sobre macrófagos y promastigotes de *Leishmania major*, respectivamente. Primero se ensayará la citotoxicidad de combinaciones dobles y posteriormente se formularán combinaciones triples, a partir de las anteriores, para probar su actividad antileishmania y citotoxicidad. Además, se pretende identificar al menos una combinación final como buen candidato terapéutico frente a la leishmaniasis, entendiendo como tal aquella combinación que muestre una actividad leishmanicida adecuada y una citotoxicidad aceptable a unas determinadas concentraciones.

### Metodología

---

**L**os compuestos empleados en esta investigación fueron adquiridos del banco de compuestos del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Navarra (SL2, SL8, SL12, DIP16 y DIP59).

Los promastigotes de *Leishmania major* (Lv39c5) se cultivaron a 26 °C en M199 (1X, Sigma-Aldrich, UK) suplementado con un cóctel de antibióticos (50 mg/mL de estreptomina y 50 U/mL de penicilina), 10 % (vol/vol) de HI-FBS, 1 M de HEPES (pH 7,4), 0.1 mM de adenina (diluida en una solución de HEPES 50 mM), 0,0005 % de (peso/vol) de hemina, 0,0001 % (peso/vol) de biotina y 2 mg/mL de biopterina.

Los macrófagos (RAW 264.7) se cultivaron a 37 °C con 5 % CO<sub>2</sub> y humedad en DMEM (1X, Gibco, USA) suplementado con 4.5 g/mL de D-Glucosa y L-Glutamina, piruvato, 10 % de FBS y 1 % de penicilina/estreptomina.

Para el ensayo MTT se añadió un compuesto a concentraciones crecientes y el resto a concentraciones constantes en pocillos que contenían  $5 \times 10^5$  macrófagos/mL o  $5 \times 10^6$  promastigotes/mL. Tras 48 horas de incubación, se añadieron 20 µL de MTT a cada pocillo y se incubaron otras 4 horas. Los cristales de formazán se disolvieron en DMSO y la densidad óptica se midió a 540 nm. Los valores de IC<sub>50</sub> y R<sup>2</sup> se calcularon utilizando el software *GraphPad Prism* y se realizó el análisis estadístico utilizando el software *RStudio*.

### Resultados y Discusión

---

Los resultados evidenciaron que la combinación SL8+SL2 tiene una alta citotoxicidad frente a macrófagos, por lo que fue descartada, mientras que la combinación SL12+SL2 no fue tóxica o presentó una citotoxicidad muy baja (**Figura 1**). No se realizaron ensayos de actividad leishmanicida para las combinaciones dobles.

Se combinó DIP16 o DIP59 con SL12+SL2. Las triples combinaciones DIP16+SL12+SL2 y DIP59+SL12+SL2 exhibieron una clara actividad leishmanicida frente a promastigotes de *L. major*, con valores medios de IC<sub>50</sub> de 10.35 y 3.51  $\mu\text{M}$ , respectivamente (**Figura 2**). Por último, en los posteriores ensayos de citotoxicidad, se obtuvieron los rangos de seguridad terapéutica para ambas combinaciones. Estos son 0-15  $\mu\text{M}$  para DIP16+SL12+SL2 y 0-4  $\mu\text{M}$  para DIP59+SL12+SL2, lo que supone una clara reducción en la citotoxicidad respecto a los datos obtenidos en investigaciones previas.

Los descubrimientos de este estudio evidencian que dichas combinaciones triples de fármacos podrían ser potenciales tratamientos para la leishmaniasis cutánea. Los valores de IC<sub>50</sub> e intervalos de seguridad (baja citotoxicidad) permitieron delimitar las ventanas terapéuticas, sugiriendo la viabilidad de las combinaciones como posibles candidatos para el desarrollo de nuevas terapias.

“

*Los descubrimientos de este estudio evidencian que dichas combinaciones triples de fármacos podrían ser potenciales tratamientos para la leishmaniasis cutánea*

”

# Resumen

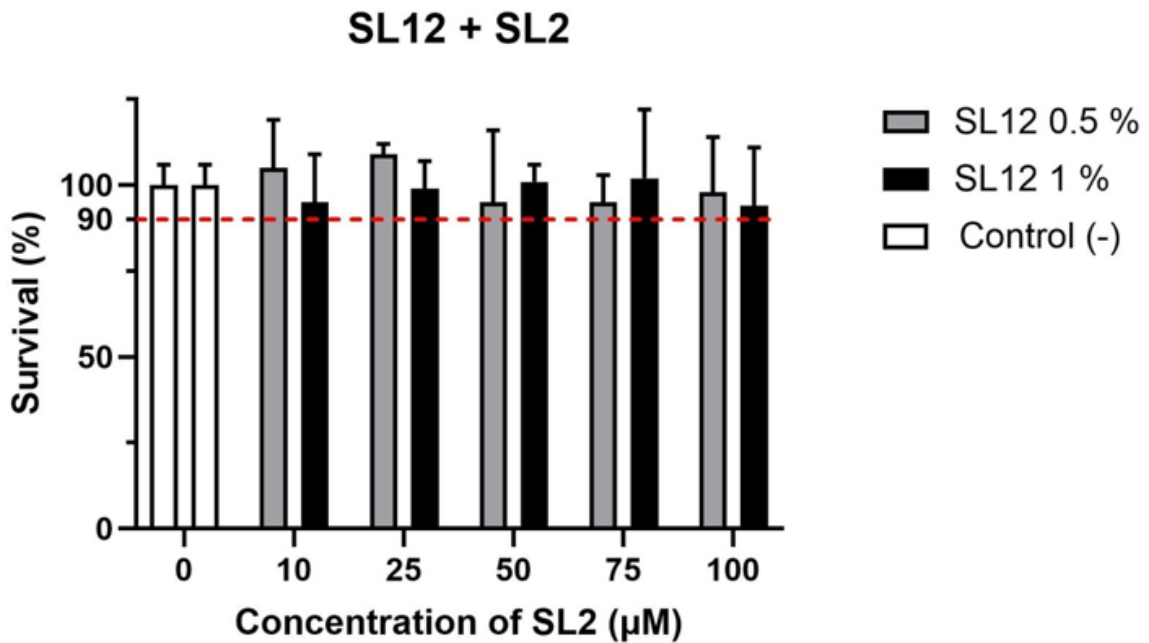


Figura 1: Citotoxicidad de la combinación SL12+SL2. Se probó SL12 a dos concentraciones distintas (0,5% y 1%) y concentraciones crecientes de SL2 (0-100 µM). Las barras representan la media, con sus desviaciones estándar ( $\pm$  DE), de los sextuplicados a cada concentración. Se muestran el control negativo del experimento y una línea de referencia correspondiente al 90 % de supervivencia.

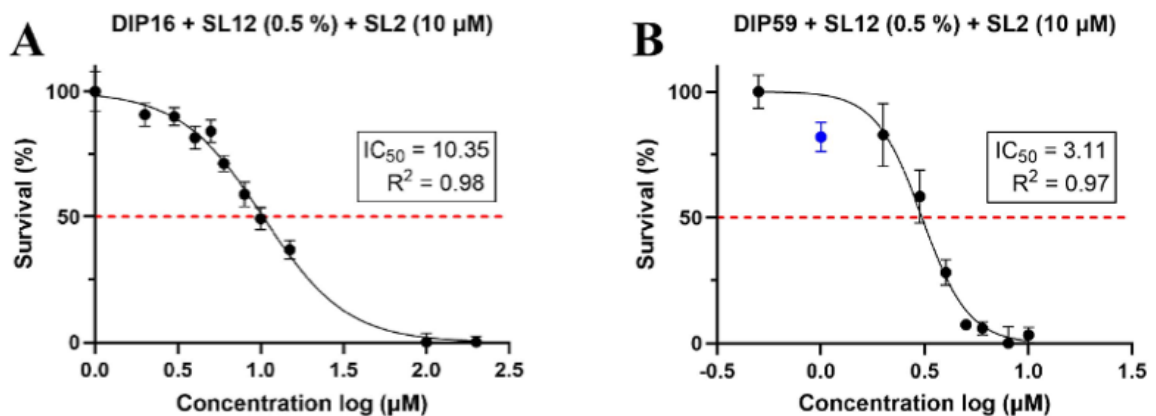


Figura 2: Modelo dosis-respuesta de la actividad leishmanicida de DIP16+SL12+SL2 (A) y DIP59+SL12+SL2 (B). La curva sigmoidea representa la supervivencia de promastigotes respecto al logaritmo de la concentración de DIP16 y DIP59. Cada punto corresponde a una concentración probada de DIP16 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 15 µM) y DIP59 (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, y 10 µM), con sus desviaciones estándar ( $\pm$  DE). En ambos gráficos se incluyen sus respectivos valores de la concentración inhibitoria 50 % (IC<sub>50</sub>) y de R<sup>2</sup>, así como una línea de referencia de la IC<sub>50</sub>. En (B) puede apreciarse un punto de color azul (1 µM), el cual es un valor atípico ("outlier") y no se tuvo en cuenta al calcular la IC<sub>50</sub> ni el R<sup>2</sup>. Todos los experimentos se realizaron por sextuplicados y con una N = 2.

## Conclusiones

---

Se ha determinado que la combinación SL8+SL2 presenta una alta toxicidad frente a macrófagos, y se ha demostrado que SL12 (0,5 y 1 %)+SL2 es segura (no citotóxica) en el rango de concentraciones estudiado (0-100  $\mu\text{M}$  de SL2). También se ha determinado que las combinaciones de SL12 al 0,5 % y SL2 a 10  $\mu\text{M}$ , con DIP16 en concentraciones de 0 a 15  $\mu\text{M}$  o con DIP59 en concentraciones de 0 a 20  $\mu\text{M}$ , disponen de una firme actividad leishmanicida sobre promastigotes de *L. major*. Por último, se ha mostrado que las combinaciones de DIP16 (0-20  $\mu\text{M}$ ) o DIP59 (0-15  $\mu\text{M}$ ), con SL12 al 0,5 % y SL2 a 10  $\mu\text{M}$ , presentan simultáneamente seguridad terapéutica (sin citotoxicidad) y actividad leishmanicida de 10.35 a 15  $\mu\text{M}$  (con DIP16) y de 3.51 a 4  $\mu\text{M}$  (con DIP59).

---

Alejandro de Udaeta Comella  
adeudaetaco@alumni.unav.es

**Título del Trabajo de Fin de Grado:** Las combinaciones DIP16-SL12-SL2 y DIP59-SL12-SL2: nuevos candidatos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

**Autor:** Alejandro de Udaeta Comella.

**Director:** Prof. Dr. Paul Nguewa.

**Centro de realización:** Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Navarra.

**Centro de presentación:** Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra.

**Fecha de lectura:** 21/05/2025.

# Estudio de la actividad leishmanicida y citotóxica de los compuestos R27, R38, R13 y la combinación R38 y R13

## Resumen

### Introducción

---

**L**a Leishmaniasis es una enfermedad protozoaria presente en prácticamente todo el mundo, considerada como enfermedad tropical desatendida en los países tropicales y como enfermedad emergente o reemergente en los países desarrollados. Aunque existe tratamiento frente a esta enfermedad, debido a distintos factores como la disponibilidad, la toxicidad y la aparición de resistencias a los fármacos empleados, la búsqueda de nuevos compuestos se ha vuelto necesaria.

## Resumen

### Ojetivos

---

Los compuestos estudiados presentan actividad bactericida. Debido a que ciertas moléculas activas frente a bacterias u hongos también lo son frente a parásitos, los compuestos R27, R38 y R13, además de la combinación R38 + R13, podrían presentar actividad frente a parásitos del género *Leishmania*.

El objetivo principal de nuestra investigación ha sido el estudio de la actividad leishmanicida y citotóxica de los compuestos R27, R38 y R13 por separado; además de la combinación R38 y R13.

Para llevar a cabo este objetivo general, se desarrollaron los siguientes objetivos específicos:

1. Obtener la IC50 de la actividad leishmanicida de los compuestos R27, R38 y R13.
2. Calcular la actividad leishmanicida de la combinación R38 y R13.
3. Calcular la toxicidad frente a macrófagos de los compuestos R27, R38 y R13.
4. Calcular la toxicidad de la combinación R38 y R13.

### Material y métodos

---

Los tres compuestos estudiados en este trabajo: R27, R38 y R13, fueron obtenidos del banco de compuestos del grupo de parasitología del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Navarra.

Para el estudio de la actividad leishmanicida, se emplearon los promastigotes de *Leishmania major* (Lv39c5). Estos parásitos fueron cultivados a 26°C en ausencia de CO<sub>2</sub> y en medio M199 (1X, Sigma-Aldrich, Reino Unido) suplementado.

También se emplearon macrófagos murinos (RAW 264.7) cultivados en medio DMEM (1X, Gibco, EE. UU.) suplementado.

La técnica más empleada en este trabajo fue el ensayo colorimétrico MTT, en el que se emplearon placas de 96 pocillos, en el caso de los parásitos, la concentración del experimento fue de 5 x 10<sup>6</sup> parásitos/pocillo, mientras que en el caso de los macrófagos la concentración fue de 30.000 macrófagos/pocillo.

La combinación empleada de R13 + R38 se realizó mediante el uso de R13 como compuesto base en un gradiente de 0 a 5 µM al que se le añadieron diferentes concentraciones constantes de R38, primero a 1,25 µM, luego a 2,5 µM y, por último, 5 µM.

Para la realización de los cálculos, así como la obtención de las constantes y de las figuras; se hizo uso del programa "GraphPad Prism 9.5.1".

### Resultados y Discusión

---

#### *Resultados del estudio de la actividad leishmanicida*

El compuesto R27 presentó un valor de  $IC_{50}$  de 9,66  $\mu\text{M}$  (**Figura 1. A**), es decir; a esa concentración de compuesto, se eliminaron a la mitad de los parásitos de cada pocillo. Además, el valor de  $R^2$  de 0,98 (**Figura 1. A**) indicó que la representación sigmoidea fue correcta y fiable.

El compuesto R38 presentó una  $IC_{50}$  de 9,69  $\mu\text{M}$  (**Figura 1. B**), el valor de  $R^2$  fue de 0,98 (**Figura 1. B**), indicando nuevamente resultados fiables.

El valor de la  $IC_{50}$  del compuesto R13 fue de 5,44  $\mu\text{M}$  (**Figura 1. C**), por lo que presentó una actividad leishmanicida superior a la de los dos compuestos anteriores, ya que a una concentración inferior eliminó la misma cantidad de parásitos. El valor de  $R^2$  fue de 0,98 (**Figura 1. C**), de modo que los resultados se consideraron como válidos.

La combinación R13 y R38 (**Figura 2. A-D**) presentó diferentes valores de  $IC_{50}$  dependiendo de las concentraciones empleadas, con un valor medio de 2,5  $\mu\text{M}$ . Debido a que R13 como compuesto base presentó por separado una  $IC_{50}$  de 5,44  $\mu\text{M}$ , se pudo observar que la combinación de los compuestos produjo una mayor actividad leishmanicida (**Figura 2. A-D**).

#### *Resultados de actividad citotóxica de los compuestos*

A concentraciones inferiores a 10  $\mu\text{M}$ , R27 no presentó actividad frente a los macrófagos (**Figura 1. D**). R38 y R13 no presentaron toxicidad a concentraciones inferiores a 2,5  $\mu\text{M}$  (**Figura 1. E-F**). La combinación R13 y R38, resultó muy segura terapéuticamente a determinadas concentraciones (**Figura 2. E**): R13(1,25  $\mu\text{M}$ )+R38(1,25  $\mu\text{M}$ ) y R13(1,25  $\mu\text{M}$ )+R38(2,5  $\mu\text{M}$ ) y también se consideraron seguras a otras: R13(2,5  $\mu\text{M}$ )+R38(1,25  $\mu\text{M}$ ) y R13(2,5  $\mu\text{M}$ )+R38(2,5  $\mu\text{M}$ ).

Como estrategia para aumentar la seguridad terapéutica (reducir la toxicidad) de los compuestos, se ha propuesto su reformulación. Entre otras técnicas se destaca el uso de surfactantes, debido a que la encapsulación del compuesto proporciona una mayor seguridad que le permite llegar hasta el parásito intacto y reducir o evitar efectos perjudiciales a la célula.

## Conclusiones

---

Atendiendo a los resultados obtenidos, las principales conclusiones del trabajo fueron:

1. R27, R38 y R13 presentaron actividad leishmanicida notable. El valor de la IC50 de cada compuesto reveló que los dos primeros presentaron una actividad leishmanicida similar mientras que R13 presentó una mayor eficacia en la eliminación de *Leishmania major*.
  2. La combinación R13 y R38 presentó unos valores de IC50 inferiores a los de los compuestos por separado, dicho de otro modo; la combinación presentó una mayor actividad leishmanicida que los compuestos por separado.
  3. Al estudiar la citotoxicidad se observó como R27 no presentó toxicidad frente a los macrófagos, resultó seguro a concentraciones iguales o inferiores a 10  $\mu\text{M}$ . Los compuestos R38 y R13 no presentaron toxicidad a concentraciones iguales o inferiores a 2,5  $\mu\text{M}$ .
  4. La combinación R13 y R38, no presentó toxicidad a determinadas concentraciones, además de presentar algunas cuya seguridad se acercó mucho al resultado deseado. Las combinaciones R13 y R38, concretamente R13(1,25  $\mu\text{M}$ )+R38(1,25  $\mu\text{M}$ ), R13(1,25  $\mu\text{M}$ )+R38(2,5  $\mu\text{M}$ ), R13(2,5  $\mu\text{M}$ )+R38(1,25  $\mu\text{M}$ ) y R13(2,5  $\mu\text{M}$ )+R38(2,5  $\mu\text{M}$ ), no presentaron toxicidad y resultaron seguras terapéuticamente.
  5. Se concluye que teniendo en cuenta los resultados obtenidos y la posibilidad de aumentar la seguridad terapéutica de los compuestos mediante su reformulación, los compuestos R27, R38 y R13 son prometedores agentes leishmanicidas para futuros ensayos.
-

# Resumen

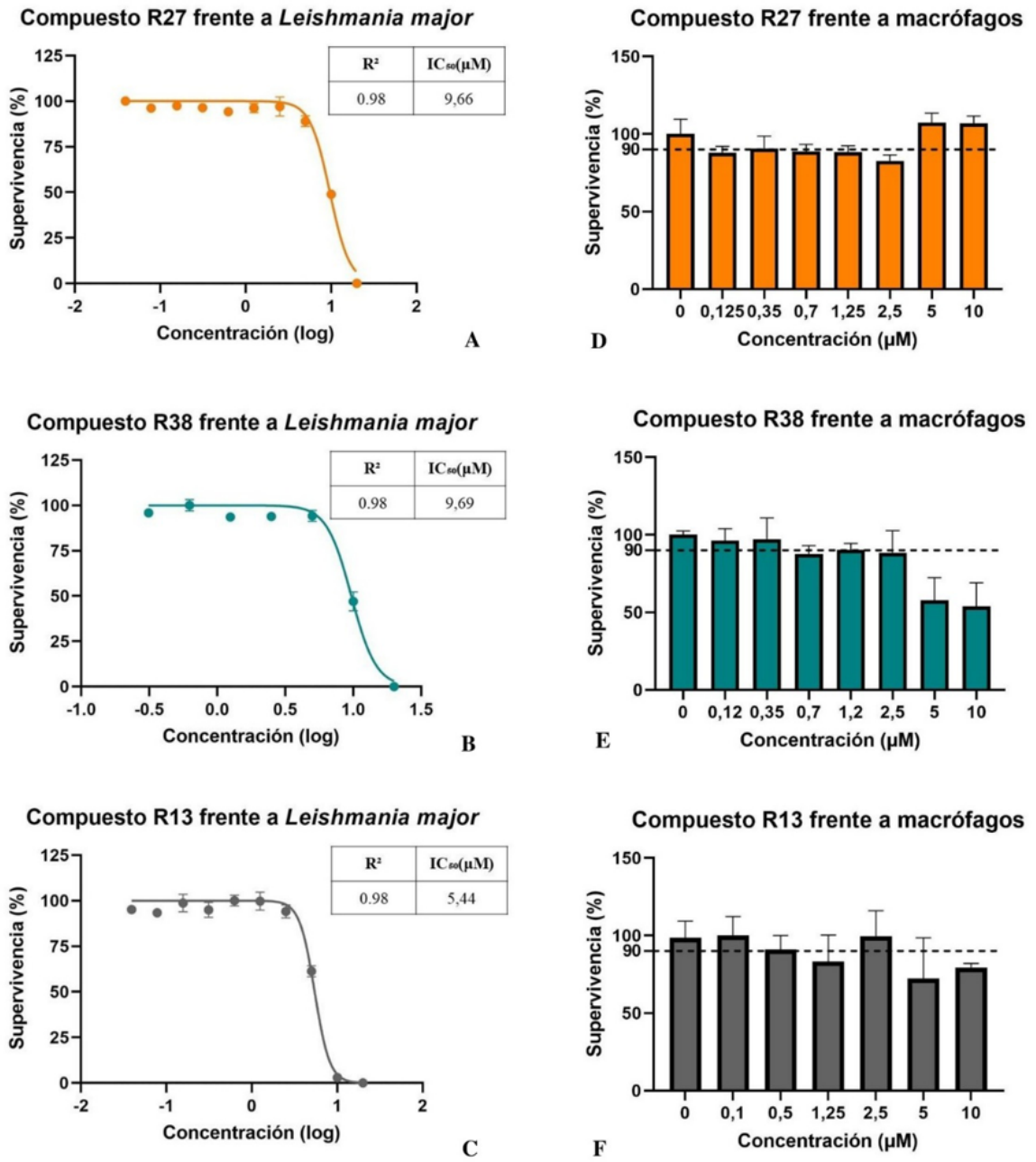
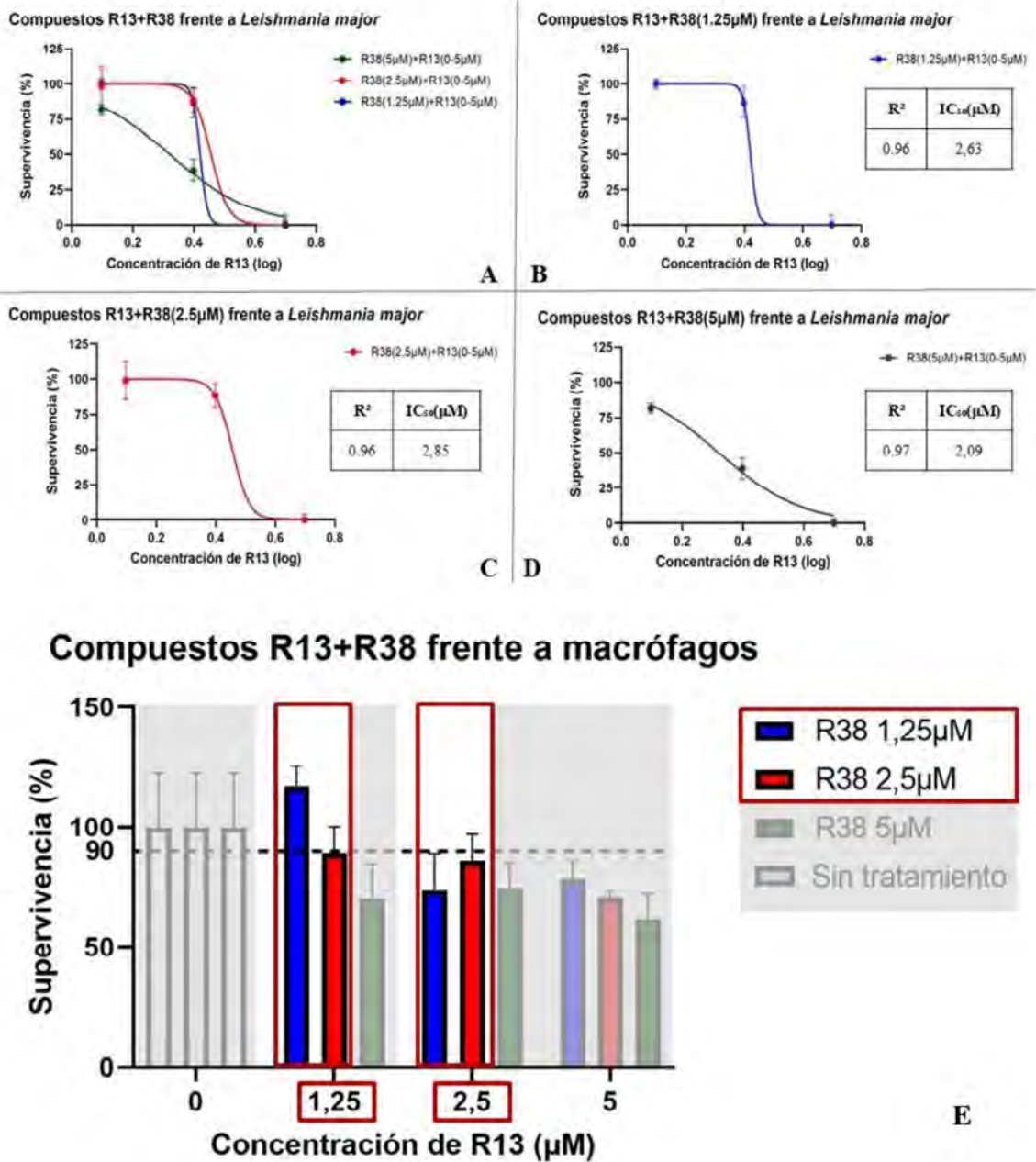


Figura 1: Actividad leishmanicida (A, B y C) y citotóxica (D, E y F) de R27, R38 y R13, respectivamente.

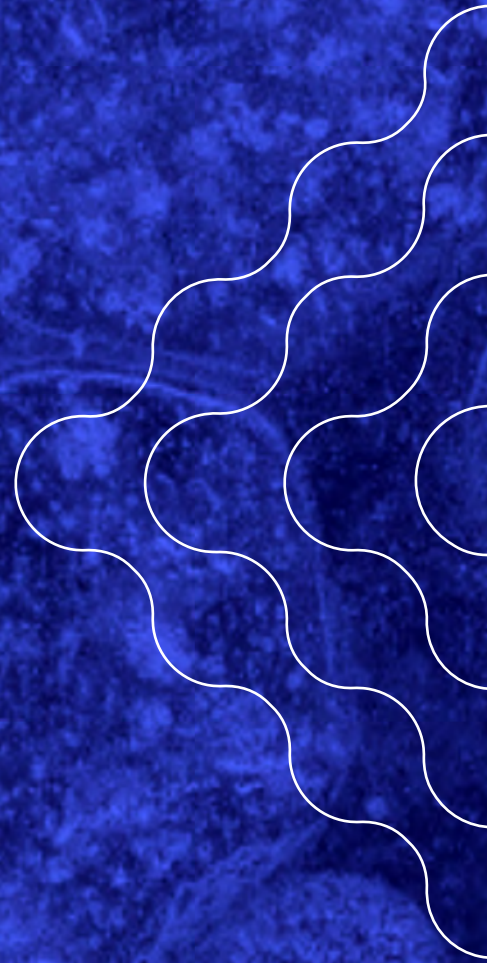
# Resumen



**Figura 2:** Representación de la actividad leishmanicida y citotóxica de la combinación R13 + R38. **A)** Actividad leishmanicida de las combinaciones R38 (1,25, 2,5 y 5 μM)+R13 (0-5 μM). **B)** Actividad leishmanicida de la combinación R38 (1,25 μM)+R13 (0-5 μM). **C)** Actividad leishmanicida de R38 (2,5 μM)+R13 (0-5 μM). **D)** Actividad leishmanicida de R38 (5 μM)+R13 (0-5 μM). **E)** Citotoxicidad de las combinaciones R38 (1,25 y 2,5 μM)+R13 (0-5 μM), destacando (cuadro rojo) las combinaciones con mayor seguridad terapéutica R38 (1,25 y 2,5 μM)+R13 (1,25 y 2,5 μM).



# MISCELÁNEA



# CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE NOMENCLATURA EN EQUINOCOCOSIS

## Resumen

Los parásitos del género *Echinococcus* producen tres grupos de enfermedades zoonóticas que son: la equinococosis quística, la equinococosis alveolar y la equinococosis neotropical, con diferencias en la etiología, biología, patología, clínica, diagnóstico, epidemiología y control.

En la larga historia de estas enfermedades se han ido introduciendo diferentes nombres para designar las formas del parásito, los aspectos histológicos, la patología, la clínica, las técnicas quirúrgicas, los hallazgos radiológicos y ultrasonográficos, los tratamientos y las características epidemiológicas.

Dichas diferencias terminológicas se encuentran tanto dentro de un mismo idioma como entre diferentes idiomas, inclusive con variaciones ligadas a diferentes regiones geográficas. Eso ha llevado a una gran variedad lingüística, con diferentes términos para designar lo mismo. Esto induce a confusión cuando se trata de publicaciones sobre diferentes aspectos de la enfermedad, la docencia de las mismas, las recomendaciones de tratamiento y diagnóstico, la educación sanitaria en los planes de control, e inclusive la redacción de las normativas legales de control en diferentes países.

A la vista de estos problemas en la nomenclatura y dada la importancia de dichas zoonosis como endemias en países de habla en español, el Grupo de Trabajo Informal de la OMS sobre equinococosis (*WHO Informal Working Group on Echinococcosis*) convocó a un grupo de expertos en equinococosis de Argentina, Bolivia, España, Paraguay, Perú y Uruguay, coordinado por Ariel Naidich (Argentina) para elaborar una propuesta de terminología en español de las equinococosis. Los resultados de dicho trabajo conjunto se plasmaron en el artículo de Naidich *et al* (1).

Inicialmente los autores trabajaron sobre la base del consenso en idioma inglés promovido por la OMS (2) para después adaptarlo y modificarlo a fondo para el uso en castellano. El trabajo de redacción se realizó mediante reuniones del grupo vía telemática, con lecturas conjuntas donde se discutieron para cada término el significado, utilización, validez lingüística, precisión terminológica, etc. Se tuvo también en cuenta la concordancia con la denominación binomial de géneros y especies de acuerdo al *International Code of Zoological Nomenclature* (ICZN) siguiendo, asimismo, la *Standardized Nomenclature of Parasitic Diseases* (SNOPAD). Se recurrió a diversos diccionarios de habla hispana, tanto generales como de terminología médica, así como la revisión minuciosa de los diferentes términos empleados en la literatura científica en español de diferentes países.

Los resultados están reseñados en seis extensas tablas, clasificando los términos de acuerdo a su empleo en los siguientes temas: genética y epidemiología de las especies de *Echinococcus*; biología e inmunología de las especies de *Echinococcus*; aspectos clínicos de las equinococosis; términos en español rechazados para la genética y epidemiología, términos rechazados relacionados con la biología e inmunología; y términos rechazados para aspectos clínicos de las equinococosis. Cada tabla tiene tres columnas donde se indica, respectivamente: a) la palabra o expresión, b) definición de la misma y c) argumentos para aceptarla o rechazarla (según el tipo de tabla), referencias, aclaraciones lingüísticas y comentarios.

El artículo incluye dos figuras sobre terminología descriptiva aceptada para la morfología de los huevos y del metacestodo. Asimismo, incluye otra interesante figura sobre la nomenclatura de las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas en la cirugía de la equinococosis quística.

Con respecto al término "hidatidosis", debido al amplio uso a nivel popular del término, así como su habitual empleo en reglamentaciones locales, estatales y en los planes de educación sanitaria dentro de los programas de control, los autores piensan que es conveniente mantener su uso en dichos casos. Se sugiere que la nomenclatura propuesta se emplee como referencia para el ámbito académico, publicaciones, comunicaciones científicas y docencia, tal como se propone en las versiones publicadas de nomenclatura de equinococosis en inglés, francés y chino.

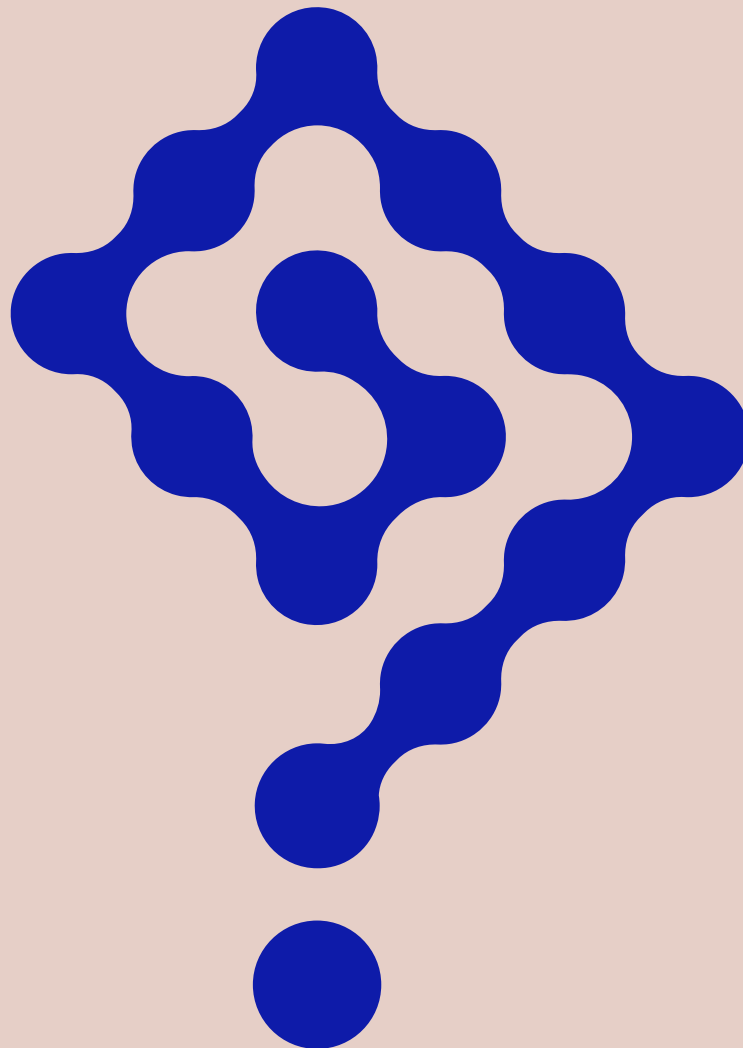
“ Se sugiere que la nomenclatura propuesta se emplee como referencia para el ámbito académico, publicaciones, comunicaciones científicas y docencia, tal como se propone en las versiones publicadas de nomenclatura de equinococosis en inglés, francés y chino ”

- 1) Naidich A, Elissondo MC, Vizcaychipi K, Sienna G, Ali V, Gavidia CM, Guisantes J. Consenso internacional sobre nomenclatura en equinococosis: traducción y adaptación al español. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2024;41(2). doi: 10.17843/rpmesp.2024.412.13589.
- 2) DA Vuitton, DP McManus, M T Rogan, T Romig, B Gottstein, A Naidich, T Tuxun, H Wen, A Menezes da Silva and the World Association of Echinococcoses. International consensus on terminology to be used in the field of echinococcosis. *Parasite* 2020;27:41. doi: 10.1051/parasite/2020024.

# ParaJournal

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

2025  
Num. 8



**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.

## NORMAS DE ESTILO

# La metabolómica basada en espectrometría de masas como herramienta en parasitología.

JUAN MARTÍN MARTÍN <sup>1-2</sup>  
RUBÉN CASTELL <sup>1</sup>

1. Universitat de València. Valencia, España  
2. Universidad de la Salle. Bogotá, Colombia

Las moléculas pequeñas de origen biológico desempeñan múltiples funciones esenciales, destacando aquellas metabólicas, estructurales y de señalización celular.

El metaboloma es estudiado de manera holística mediante el uso de plataformas de análisis metabolómico y especialmente mediante técnicas de separación acopladas a espectrometría de masas.

Éstas han sido empleadas con éxito en numerosos aspectos de la parasitología, tales como profundizar en la patogénesis de una enfermedad determinada, identificar biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

“Cita  
resaltada  
del autor”

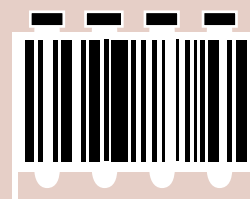
En esta mesa redonda, se presenta una visión panorámica acerca de las áreas más estudiadas, así como posibles nichos en donde la comunidad parasitóloga puede beneficiarse del uso de estas técnicas. Se expondrán desde un punto de vista crítico aquellos aspectos clave, ventajas y limitaciones a considerar en el experimento metabolómico tanto generales como específicos en parasitología, ejemplificando con dos estudios de metabolómica no dirigida realizados en nuestro centro (CEMBIO) en modelos de infección *in vitro* por *Leishmania donovani* y *Babesia divergens*.

KEYWORDS: Schistosomiasis, Diagnostics, QPCR, ELISA.

1. Los textos se enviarán con letra Times New Roman, tamaño 12 puntos e interlineado sencillo, marcando únicamente los saltos de párrafo. Sin estilos y manteniendo este esquema.
2. Los títulos de las publicaciones en formato frase, sin mayúsculas.
3. Los términos originales en latín, escritos en letras cursiva con la primera letra en mayúscula.
4. En caso de querer remarcar una cita del autor fuera del párrafo, se incluirá separada al final del texto con el título: “Cita del autor”

SIGUE TODA LA ACTIVIDAD  
DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE PARASITOLOGÍA EN

**socepa.org**



ISSN: 2951-8741