INTERACCIONES ARTRÓPODO - RESPUESTA INMUNE DEL HUÉSPED

CARLOS RAMÓN BAUTISTA GARFIAS

Investigador del Centro de Investigación en Medicina Veterinaria (CIMEVE'T) del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias (INIFAP), SARH

Departamento de Parasitología (División de Estudios de Postgrado), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM
C. Universitaria, México, 04510, D. F.

I. Introducción.....87
II. Antígenos de artrópodos…...……88
III. Respuesta inmune del huésped…….92
1. Humoral……..93
2. Celular…….95
3. Hipersensibilidad (alergia)……..97

IV. Resistencia…….101
1. Innata o natural…….101
2. Adquirida o inmune…….……..102

V. Evasión de la respuesta inmune…..……111
VI. Pruebas inmunológicas de diagnóstico…..…….112
VII. Inmunoprofilaxis……..……..114
VIII. Conclusiones.....118

Referencias…….……...119

I. Introducción

Los artrópodos son los organismos más abundantes del reino animal (68, 87), razón por la cual se les encuentra en casi

todos los habitats que existen sobre la tierra y de alguna u otra manera, interaccionan con el hombre y sus animales domésticos (56, 68, 87).
Revisten especial importancia aquellos artrópodos que ocasionan daños, directos o indirectos, al hombre y animales domesticados, siendo entre otros: la transmisión de organismos causantes de enfermedades (12, 13, 14, 15, 56, 64, 65, 87, 117, 151), inducción de padecimientos alérgicos (16, 25, 42, 53, 55, 73, 76, 78, 129, 146), acciones patógenas directas (13, 15, 18, 22, 54, 57, 86, 99, 102, 105), envenenamientos o intoxicaciones por picaduras (12, 14, 16, 106, 111, 113, 116, 121) y contaminación de alimentos (64, 68, 87).
En la industria pecuaria, los artrópodos nocivos provocan severas perdidas económicas (47, 117) que se traducen en una menor disponibilidad de productos de origen animal para consumo humano, lo cual es especialmente crítico en los países sub-desarrollados y en vías de desarrollo.
Desde el punto de vista médico y económico, los artrópodos que más daño causan son: las garrapatas (12, 14, 117), las moscas (18, 65), los mosquitos (56, 68) y las chinches hematófagas (13, 15, 68, 151).
Por otra parte, el estudio de las interacciones artrópodo-huésped (13, 15, 57, 92) y el mejor conocimiento de la respuesta inmune (16, 128) han estimulado la demanda de información sobre temas particulares de la relación huésped artrópodo (82) y el análisis de las interacciones inmunológicas del huésped con los artrópodos (10, 21, 58, 59, 66, 93, 126, 128, 138, 139), con objeto por ejemplo, de diagnosticar infestaciones latentes par larvas de moscas miasígenas (11, 17, 23, 75) y de controlar y prevenir las infestaciones por ácaros y garrapatas, a través de la manipulación de la respuesta inmune (4, 128, 139) ; ya que otros métodos de control, como es el uso indiscriminado de acaricidas, induce resistencia contra dichos fármacos (115).

II. Antígenos de artrópodos

Desde el punto de vista inmunitario, los artrópodos como muchos parásitos, están constituidos por componentes anti-

génicos complejos que han sido poco estudiados. La mayoría de los trabajos que tratan sobre antígenos de artrópodos indican un predominio de la preparación de extractos somáticos crudos o semipurificados sobre el aislamiento de antígenos purificados (11, 17,24, 25, 52, 77, 101, 107, 108, 121123, 139, 142, 144, 145).

En la secreción oral de los artrópodos hematófagos se han identificado componentes como: aminas vasoactivas (histamina y análogos), anestésicos, anticoagulantes, hemolisinas, hemoaglutininas, irritantes, toxinas, enzimas, compuestos necrotizantes, prostaglandinas y materiales de peso molecular bajo (16). Entre las enzimas conocidas, se encuentran las descarboxilasas, compuestos que pueden actuar sobre peptidos del huésped y generar aminas vasoactivas; hialuronidasa, que opera como un agente de difusión por medio de la degradación del ácido hialurónico de la matriz intercelular (16). En el caso de artrópodos invasores de tejidos, como *Hypoderma lineatum* (específicamente en larvas del primer estadio), se han identificado colagenasas y proteolasas (16, 23), de las cuales se ha aislado y caracterizado una enzima colagenolítica antigénica con un peso molecular aproximado de 16 kilodaltons (24).

Varios de los componentes anteriormente mencionados son capaces de inducir respuestas inmunes cuando son inoculados en el huésped.

En lo referente a pulgas *Ctenocephalides spp* se ha aislado un hapteno de la secreción oral, de aproximadamente 600 daltons de peso molecular, que requiere de la conjugación con la colágena de la piel del huésped para inducir una respuesta inmune (16). De una manera similar, se ha identificado un alergeno semejante a la colágena, cuyo peso molecular aparente es de 36 kilodaltons, en el mosquito *Aedes aegypti* (16). A partir de extractos de glándulas salivales de *Glossina morsitans morsitans* se han podido identificar varios antígenos con pesos moleculares mayores a 25 kilodaltons (101). Uno de los usos más comunes de las preparaciones antigénicas es el diagnóstico inmunológico y de entre éstas, como se indicó anteriormente, los extractos crudos son los más utilizados. Algunos de ellos, en el caso de los artrópodos hematófagos, han sido extractos somáticos com-

pletos de *Culicoides imicola* y *C. circumscriptus* (25), de *Stomoxys calcitrans* (25); extractos de glándulas salivales de *Triatoma protracta* (80), *Rhipicephalus sanguineus* (121), *Amblyomma cajennense* (62), *Dermacentor andersoni* (62) y extractos de huevecillos de *Haemaphysalis bispinosa* (107).

En el caso particular de las garrapatas, la tendencia de la investigación ha sido el de la caracterización de antígenos potencialmente útiles para la inducción artificial de resistencia particularmente contra *Boophilus microplus*, en bovinos y en animales de laboratorio. De tal manera que se ha informado de la presencia de esterasas y una enzima degradadora de carbohidratos en la saliva de dicha especie de garrapata (61). En otro informe se indica la presencia de dos antígenos asociados con larvas de *B. microplus* que han sido aislados y caracterizados (139). Ambos antígenos inducen respuestas de hipersensibilidad inmediata al ser inoculados por vía intradérmica en bovinos resistentes. Uno de los antígenos es una esterasa o hidrolasa ester carboxílica (140). El otro antígeno, es un inhibidor de enzima proteolítica, con sitios independientes para la inhibición de tripsina y quimotripsina (142). Se ha sugerido que dichos antígenos posiblemente ayudan a la garrapata en su desarrollo y mantenimiento en el sitio de alimentación, puesto que se ha observado que estos antígenos son retenidos por periodos prolongados en los sitios de anclaje de la garrapata (145). Además, se ha especulado que la esterasa derivada de la garrapata, posiblemente contribuya a la generación de vasodilatación capilar a través de la formación de cininas plasmáticas (112). También se ha informado de la presencia de prostaglandinas en la saliva de *Boophilus microplus* (49, 771), aunque no se sabe con certeza cuál es su función.

A partir de extractos de glándulas salivales de *Amblyomma americanum*, se ha identificado un antígeno de naturaleza proteica, con un peso molecular de 20 kilodaltons (39). Para la identificación, los extractos de glándulas salivales fueron marcados con ^{35}S y ^{125}I y fraccionados por medio de la técnica de electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE). Posteriormente, éstos fueron inmunoprecipitados con suero de cuye, capaz de transferir resistencia pasiva anti-garrapata a cuyes susceptibles.

El peso molecular aparente del antígeno identificado por el suero inmune, fue determinado comparando el patrón obtenido en SDS-PAGE, con aquel observado con marcadores de peso molecular conocido (39).

De una manera similar, de extractos de huevos de *A. americanum*, se han reconocido, por medio de la técnica de Inmunoelectrotransferencia con sueros inmunes, componentes, posiblemente glicoproteicos, con pesos moleculares aparentes de 93, 98 y 111 kilodaltons (138). De extractos de larvas de *Dermacentor andersoni* se identificaron antígenos, probablemente también glicoproteínas, cuyos pesos moleculares aproximados eran de 25, 35 ,41 y 98 kilodaltons (138); los componentes de 25, 35 y 41 kilodaltons dieron reacción cruzada con suero de bovino infestado con *A, americanum*, no así el componente de 98 kilodaltons. Cabe hacer notar, que a partir de *Ixodes holocyclus*, se ha aislado una toxina responsable de provocar parálisis por garrapata de la cual se ha producido un toxoide (121).

En los artrópodos invasores de tejidos se encuentran varios componentes con propiedades; antigénicas, entre los cuales se hallan: histamina, enzimas (por ejemplo: tirosinasa y fosfatasa), proteínas como 1a artropodina y esclerotina, ceras que pueden funcionar como adyuvantes inmunológicos y polisacáridos (16).

Entre otras preparaciones para detectar anticuerpos, se ha informado del uso de extractos somáticos completos de *Gasterophilus spp*. (16), *Hipoderma spp* (75). *Myocoptes musculinus* (77) y *Dermatophagoides farinae* (89) en pruebas cutáneas y *Oestrus ovis* en las pruebas de doble difusión en gel y hemoaglutinación pasiva (11, 17).

Par otro lado, en el caso de los insectos venenosos más importantes como abejas) avispas y hormigas (Insecta: *Hymenoptera*), se ha observado que su veneno contiene aminas biogénicas (histamina, dopamina, noradrenalina), polipéptidos tóxicos (melitina, apamina, péptido desgranulador de células cebadas y minimina), y enzimas (hialuronidasa y fosfolipasas A y B) (16). Aunque algunas actividades de dichos componentes sobre el individuo atacado están bien definidas (113), Ia mayoría de los problemas, se deben a reacciones de hipersensibilidad tipo I (53). La fosfolipasa A, con peso

molecular de 19.5 kilodaltons, y la hialuronidasa, con peso molecular de 50 kilodaltons, parecen ser los alergenos principales, responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas en humanos (53).
Los arácnidos venenosos más importantes en el Continente Americano, son arañas de las especies *Loxosceles reclusa*, *Loxosceles laeta* y *Latrodectus mactans* y escorpiones de los géneros *Centruroides* (desde Centroamérica hasta, algunas partes de E.U.A.) y *Tityus* (Brasil) (16). Se ha informado que el veneno de *Loxosceles* contiene hasta 22 componentes, de los cuales una toxina de 334 kilodaltons y poco inmunogénica, parece ser responsable del daño ocasionado por el veneno (16). Se han identificado entre 11 y 17 proteínas en el veneno de *Latrodectus*; una de las cuales, con peso molecular de 34 kilodaltons, es altamente inmunogénica (16).
Las toxinas de los escorpiones *Centruroides* y *Tityus*, son de pesos moleculares bajos, entre 7 y 9 kilodaltons, y por consiguiente son poco inmunogénicas (16), aunque se ha informado que a nivel experimental se dispone de una vacuna contra el veneno de *Centruroides* (43).

III. Respuesta inmune del huésped

La exposición del huésped a substancias extrañas (antígenos) originadas de los artrópodos (generalmente ectoparásitos), provoca en el una respuesta que en muchos casos es de naturaleza inmunológica. Las manifestaciones de esta respuesta pueden ser de tipo humoral (anticuerpos), celular (células sensibilizadas, linfocinas, células citotóxicas) o ambas, y dependiendo de la técnica inmunológica de diagnóstico y de la pureza del antígeno utilizado, se pueden a no detectar, siendo también importante la habilidad de la persona que ejecuta a interpreta la técnica. Cabe señalar que en general, los antígenos que logran llegar al bazo, estimulan una respuesta humoral, mientras que los que permanecen en la piel, como es el caso de los antígenos de muchos ectoparásitos, tienden a inducir respuestas de tipo celular (16), entre las que sobresalen reacciones de tipo hipersensibilidad cutánea basofílica (HCB) o de Jones-Mote (51, 98).

Los estudios sobre la respuesta inmune en las infestaciones por artrópodos en vertebrados) señalan en su gran mayoría, manifestaciones de inmunidad humoral (anticuerpos, hipersensibilidades tipos I y III) y poco o casi nada de aquellas de inmunidad de tipo celular (2, 10, 16, 21, 58, 59, 93, 128). Esto se puede deber, en parte, a que relativamente es más fácil determinar anticuerpos (in vivo o in vitro) que linfocinas o células citotóxicas.
Además hay otros informes en el sentido de que algunas especies de vertebrados son capaces de adquirir resistencia inmune contra algunos artrópodos (por ejemplo, las garrapatas (4, 37, 62, 70, 103, 109, 114, 139), e *Hypoderma lineatum* e *H. bovis* (149, 150), mientras que este fenómeno no se ha podido demostrar en otros vertebrados (por ejemplo, los perros contra los ácaros *Demodex canis*) (59, 72, 88).

1. Humoral

Generalmente los antígenos de los artrópodos inducen la producción de anticuerpos en el huésped; pero la presencia de estos no significa protección. En algunos casos ha sido posible demostrar la presencia de anticuerpos en animales naturalmente sensibilizados, contra extractos de insectos. Así, se han encontrado anticuerpos en los sueros de ovinos y caprinos naturalmente parasitados par *Oestrus ovis*, utilizando las pruebas de doble difusión en gel y hemoaglutinación pasiva con extractos somáticos de larvas (17, 18, 19). Con pruebas intradérmicas (Prausnitz-Küstner) y radio inmunoensayo y usando extractos de glándulas salivales de la chinche *Triatoma protracta*, se han encontrado anticuerpos IgE anti-chinche en humanos sensibilizados a sus piquetes (79). Por medio de la prueba de inmunofluorescencia directa, se han reportado anticuerpos contra *Melophagus ovinus* en células de la piel de ovejas infestadas can este artrópodo (93).
Mediante el uso de pruebas de precipitación en gel y hemoaglutinación pasiva, se han descubierto anticuerpos contra extractos de glándulas salivales de la mosca Tse tse, Glossina *morsitans morsitans* (101). En el mismo estudio, se indica que los anticuerpos se detectaron 11 días después

de la exposición primaria a las moscas y por medio de la técnica de inmunoelectroforesis, se detectaron hasta 7 sistemas antígeno-anticuerpo.

Las técnicas de hemoaglutinación pasiva e intradermorreacción, han sido exitosamente utilizadas para la determinación de anticuerpos en bovinos parasitados naturalmente con *Hypoderma spp*. (23, 75). En uno de los estudios, se determinó que la respuesta inmune de los bovinos a *Hypoderma spp*., estaba estrechamente relacionada con el grado de estimulación antigénica provocado por la larva (23).

Otros estudios dirigidos a descubrir anticuerpos contra otros insectos criados en condiciones de laboratorio (*Pediculus humanus*, *Bovicola bovis).* han fracasado (93).

Por otro lado, la transferencia de hipersensibilidad inmediata por medio de suero (anafilaxia cutánea pasiva PCA), donde se detectan anticuerpos de la, clase IgE; principalmente, ha sido má exitosa cuando se utiliza entre humanos que entre animales. En humanos, PCA ha dado resultados positivos con mosquitos, chinches (*Cimicidae* y *Triatominae*) y piojos; en animales, con *Culicoides robertsi* (caballos) y *Aedes aegypti* (cuyes) (93). En caballos a1érgicos, se han encontrado anticuerpos contra extractos completos de *Culicoides imicola* y *Stomoxys calcitrans* por medio de pruebas intradérmicas y contra extractos de *Culicoides spp*. y *Stomoxys spp*. por medio de la prueba de ELISA (25).

En el caso de ácaros, se ha informado de la presencia de anticuerpos precipitantes contra *Psoroptes cunicuili* y *P. ovis* en bovinos parasitados naturalmente con *P. ovis* (52). Gallinas Leghorn blancas, infestadas con *Ornithonyssus sylviarium* desarrollaron anticuerpos precipitantes después de 9 a 20 semanas de infestación, habiendo un descenso en la población de ácaros al aparecer los anticuerpos, por lo cual se ha inferido que son protectores (48). En otro trabajo, se informa que los ratones parasitados al nacimiento con el ácaro *Myocoptes masculinus*, desarrollarón intradermorreacciones positivas contra los antígenos del artrópodo a las 5 semanas de edad (77). Los anticuerpos IgE anti-ácaro, se detectaron por primera vez, a las 6 semanas de edad y todavía, un año después, se detectaban niveles altos del anticuerpo; observándose una respuesta similar de IgE en ratones parasitados por el ácaro en la edad adulta (77).

En el caso de las garrapatas, utilizando varias métodos, ha sido posible descubrir anticuerpos contra antígenos de éstas, en diferentes especies de huéspedes; así, por ejemplo, se ha informado de la presencia de anticuerpos contra Haemaphysalis *leporispalustris* (82), *Dermacentor variabilis* (2, 82), *Amblyomma americanum* (138) e *Ixodes ricinus* (27) en conejos; contra *A. americanum* (31, 33, 40), *D. andersoni* (130, 138) y *Rhipicephalus sanguineus* (31) en cuyes y contra *A. americanum* (62, 138). *D. andersoni* (62, 137, 138) y *Boophilus microplus* (26, 103, 104, 109, 141) entre otras, en bovinos.

Por otro lado, se han observado reacciones cruzadas entre antígenos de grupos de artrópodos de la misma clase y orden; por ejemplo. entre ácaros (52) o entre garrapatas (62, 85, 138) e inclusive entre clases y ordenes diferentes; v, gr., entre pulgas y garrapatas (73), lo cual indica que algunos antígenos son comunes entre artrópodos. Esta peculiaridad también ha sido encontrada entre grupos de parásitos como protozoarios y helmintos (16, 128).

En las respuestas humorales de los huéspedes contra antígenos de los artrópodos, llama la atención el hecho de que los anticuerpos homocitotrópicos (IgE, IgG1 en el cuye) sean inducidos con mayor frecuencia que otra clase de anticuerpos, y esto probablemente sea el reflejo de que la mayoría de antígenos de artrópodos son introducidos al huésped a través de la piel.

2. *Celular*

La información existente sobre las manifestaciones de la respuesta inmune celular en las parasitosis por artrópodos, es fragmentaria y confinada en su mayoría a animales de laboratorio. Aunque aún no se tienen conclusiones concretas, es posible tener una idea aproximada de como ocurre en conjunto la respuesta inmune contra los artrópodos (figura 1).

Utilizando células del bazo de cuyes y conejos sensibilizados a antígenos de la secreción oral de *Aedes aegypti*, se han podido transferir reacciones de hipersensibilidad, tipos I y /0 IV, a cuyes receptores (Allen, 1966 citado en 93).

En caballos se han podido observar respuestas de hipersensibilidad tipo IV, al inocular por vía intradérmica un extracto de *Culicoides imicola* en animales sensibilizados naturalmente (25).
En el caso de los ácaros y garrapatas, principalmente estas últimas, la información sobre inmunidad celular es un poco más abudante.
Se ha demostrado que en ratones parasitados con el ácaro *Myocoptes musculinns* ocurren reacciones de hipersensibilidad tipo IV al inocular extractos del parásito (77).
En bovinos parasitados con *Dermacentor* andersoni se observó una reacción de hipersensibilidad tipo IV en la piel, al inocular por vía intradérmica un extracto de glándulas salivales de la garrapata (137). Con linfocitos de sangre periférica también se observó una prueba de transformación blastoide positiva in vitro, al enfrentar a las células ante antígenos de glándulas salivales (137). Se ha informado que bovinos *Bos indicus* de raza pura o cruzas, infestados con *Amblyomma americannm*, dieron reacciones de hipersensibiIidad tipos I y IV en la piel, en respuesta a la inoculación intradérmica de antígenos de *A. americanum* y *A. cajennense* (62). En ese mismo estudio, se observó que las cruzas de *Bos indicus* dieron reacciones de hipersensibilidad tipos I y IV cutáneas al ser inoculado un antígeno de glándulas salivales de *Dermacentor andersoni*. También fue posible demostrar una reacción de transformación blastoide positiva in vitro, ante antígenos de *Amblyomma*, en linfocitos de sangre periférica de animales infestados (62).
Se ha informado que la resistencia de cuyes a la garrapata *Ixodes holocyclus*, puede ser transferida a animales receptores por medio de células linfoides; pero no con suero inmune (Bagnall, 1975 citado en 138). Similarmente, la resistencia contra larvas de *D. andersoni* se ha podido transferir a animales susceptibles por medio de células de nódulos linfáticos de cuyes resistentes (134). En un experimento posterior, llevado a cabo también en cuyes, se encontro un mayor grado de resistencia contra *D. andersoni* al transferir células con linfocitos T más que con 1infocitos B; sin embargo, ninguna subpoblación por si sola fue tan efectiva en transferir resistencia, como lo fue la combinación de ambas (Wikel,

1976, citado en 138). En otra serie de experimentos de transferencia de células de cuyes resistentes, se ha podido demostrar que la resistencia se puede transferir a cuyes receptores contra las garrapatas *A. americanum* y *R. sanguineus* (31) y contra *I. holocyc1us* y *R. appendiculatus* (Askenase, 1982, citado en 138).
En otras trabajos, se ha demostrado que las células de nódulos 1infáticos de cuyes resistentes a *D. andersoni* y también 1infocitos de sangre periférica de humanos sensibi1izados a piquetes de esta especie de garrapata, dan pruebas de transformación blastoide positivas in vitro, al exponer a las células frente a antígenos de glándulas sa1ivales de *D. andersoni* (93, 147).
Por otra parte, bovinos expuestos por tercera vez consecutiva a *Hypoderma lineatum* e *H. bovis* tuvieron menos parásitos y sus 1infocitos de sangre periférica mostraron reactividad amplificada a mitógenos (Concanavalina A y mitógeno de fitolaca americana) en comparación can animales expuestos a una primera infestación (150).

3. *Hipersensibilidad y alergia*

Las reacciones de hipersensibilidad o alergia a antígenos de artrópodos varían ampliamente entre las especies de huéspedes, entre los individuos de una misma especie y entre las especies de artrópodos involucrados. La dermatitis es una de las manifestaciones más comunes en e1 hombre y en menor escala en los animales. De estos últimos, los perros, gatos y caballos parecen ser las víctimas más frecuentes, posiblemente debido a que están más estrechamente asociados con el hombre, y por lo tanto, reciben mayor atención que otras especies (93).

Generalmente hay dos tipos de hipersensibilidad hacia antígenos de artrópodos hematófagos, caracterizadas por reacciones inmediatas y tardías (21). Estos estados de reactividad pueden ocurrir separados o juntos. Un estado de relativa "no-respuesta" también ocurre frecuentemente y por lo general se manifiesta tiempo después de ocurrir las reacciones de hipersensibilidad a la exposición continua a antígenos de artrópodos hematófagos, sobre todo a aquellos que se alimentan directamente de los vasos sanguíneos (solenófagos) como

son mosquitos, chinches y pulgas entre otros (21). La secuencia, en tiempo, de la reactividad de la piel en huéspedes expuestos a piquetes repetidos de artrópodos, parece seguir el siguiente patrón general, tomando como modelo la respuesta del cuye a los piquetes de la pulga *Ctenocephalides felis* (cuadro 1): 0-4 días, Estadio I (no hay reacción; 5-9 días, Estadio II (reacción tardía); 9-60 días, Estadio III (reacción inmediata y tardía); 60-90 días, Estadio IV (reacción

CUADRO 1
REACTIVIDAD DE 5 ESTADIOS DE LA PIEL DEL CUYE A LOS PIQUETES CONTINUOS DE LA PULGA DEL GATO
Ctenocephalides felis felis *

Tiempo de exposición a los piquetes	***Estadio***	***Reactividad de la piel***	***Tipo de hipersensibilidad***	***Células infiltradas en el sitio del piquete***	
				20 min. después	***24 hrs después***
4	I	-	-	-	-
5-9	II	Tardía	IV	-	Predominio de monolitos y linfocitos en la dermis
9-60	III	Inmediata y tardía	I y IV	Eosinófilos	Predominio de monolitos y linfocitos en la dermis
60-90	IV	Inmediata	I	Eosinófilos	Escasa o nula presencia de monolitos y linfocitos en la dermis
Más de 90	V	-	-	-	-

* Modificado de la referencia N°. 21.

Nota: Cuando se desconoce el tiempo de exposición a los piquetes, los estadios I y V se podrían diferenciar llevando a cabo una prueba intradérmica (IDR) y una prueba serológica (ELISA, por ejemplo) utilizando un antígeno de extractos de glándulas salivales del artrópodo que se sospeche este involucrado. Si la reacción de IDR es negativa y no hay anticuerpos antiartrópodo, se trataría del estadio 1. Si la IDR fuese negativa, pero si hubiese anticuerpos anti-artrópodo, se trataría del estadio V.

inmediata) y más de 90 días, Estadio V (no hay reacción). A este tipo de reacciones, en conjunto, se le ha llamado "secuencia de reactividad de 5 estadios" (21). En general, se acepta que este tipo de respuesta se debe a procesos inmunitarios, aunque no se sabe con certeza si el estadio V es la manifestación de una tolerancia del huésped a antígenos del artrópodo, o la producción de anticuerpos bloqueadores circulantes que prevengan reacciones locales (16). También existe la posibilidad de que se estimulen células T supresoras de una manera similar a la observada en infecciones por otros parásitos, como *Leishmania* y *Schistosoma* (128). En su mayor parte, esta secuencia de 5 estadios se ha confirmado en el hombre y en animales de laboratorio. En el hombre, aparentemente toma muchos años para completarse y en algunos individuos nunca llega a desarrollarse el estadio V (93). Cuando se desconoce el tiempo de exposición a los piquetes de un artrópodo en particular, los estadios I y V se podrían diferenciar llevando a cabo, simultáneamente, una prueba intradérmica (IDR) y una prueba serológica, ELISA por ejemplo, utilizando un antígeno de extractos de glándulas salivales del artrópodo que se sospeche este involucrado. Si la IDR es negativa y no hay anticuerpos anti-artrópodo, se trataría del estadio 1. Si la IDR fuese negativa; pero si hubiese anticuerpos anti-artrópodo, se trataría del estadio V.

La mayoría de las dermatitis (urticaria papular) en el hombre se deben a una reacción de hipersensibilidad retardada la cual es generalmente producida por los piquetes repetidos de pulgas, chinches, piojos, ácaros, mosquitos y otros dipteros hematófagos (93); pero también se pueden deber, en temporadas, a insectos no hematófagos (146).

En los animales, se ha observado dermatitis en bovinos infestados por el piojo *Haematopinus eurysternus* y con el *ácaro Chorioptes bovis*; en perros y gatos infestados con pulgas *Ctenocephalides spp*. (principalmente *Ct. felis felis*) e inclusive en el caso de un elefante infestado con el piojo *Haematornizus elephantis*. Por otro lado, ratones parasitados con *Polyplax serrata* y borregos infestados con *Melophagus ovinus* no presentan una dermatitis visible, pero manifiestan prurito y se observa edema en secciones histológicas de la piel (93).

Por otra parte, los ácaros son una causa común de dermatitis (sarna) en los animales. Dermatosis bien definidas están estrechamente asociadas con ácaros de la familia *Sarcoptidae*, incluyendo géneros que producen escabiosis en el hombre, sarna sarcóptica en perros, gatos, roedores, rumiantes, equinos y cerdos; sarna notoédrica en gatos y conejos.

La sarna knemidocóptica (*Knemidocoptidae*) de las aves y gallinas, sarna otodéctica de pequeños carnívoros; también, como la sarna psoróptica (*Psoroptidae*) de los borregos y conejos, son bien conocidas (93), La estrecha relación de la gente con sus perros y gatos, por otro lado, puede originar la transferencia de ácaros como son *Sarcoptes scabiei* y *Cheyletiella spp*., dando lugar a dermatitis (86, 116). En las infestaciones por *Demodex spp*., se ha observado que hay una escasa respuesta alérgica a la invasión de folículos pilosos de los grandes animales domésticos (99).

Por otra parte, se ha observado que es difícil distinguir los efectos debidos a toxinas de los debidos a alergenos de artrópodos, para lo cual existe la posibilidad de confundir los signos clínicos en un animal atacado por artrópodos como *Simulium spp*., por ejemplo, cuya secreción oral contiene tanto toxinas como alergenos (16, 55, 58).

No es común observar anafilaxia en individuos sobre los que se alimentan artrópodos hematófagos (garrapatas, mosquitos, chinches) en comparación can aquella que resulta de los piquetes de artrópodos con aguijón (abejas, avispas, hormigas) (16, 53, 78, 116). Sin embargo, existen informes de que en humanos hay reacciones severas a piquetes de chinches (79), piojos y garrapatas (12, 93, 106, 116) Y artrópodos no hematófagos como los (alacranes (16, 116).

Una secuela común en trabajos experimentales es la presentación de anafilaxia en animales después de la inyección intravenosa de extractos de artrópodos a las cuales habían sido previamente sensibilizados. Se ha observado anafilaxia en conejos sensibilizados a los piquetes de *Aedes aegypti* y en ovinos resistentes a *Melophagus ovinus* (93).

Hay informes de que bovinos infestados naturalmente con Hypoderma, spp., al ser tratados con insecticidas, sufren una respuesta anafiláctica que les puede causar la muerte por asfixia. Los primeros estadios de la larva se localizan en el

esófago, por lo cual al morir ésta estimula una respuesta alérgica del huésped (16, 18).

IV. Resistencia

Antes de analizar los factores naturales o adquiridos que intervienen en la resistencia del huésped contra los artrópodos, es conveniente señalar que las respuestas del huésped al ataque de los artrópodos parásitos, dependen en gran parte, de lo que sucede en la interfase huésped-parásito; por ejemplo, en el caso de los artrópodos hematófagos, las partes bucales involucradas del parásito, el periodo de contacto con los tejidos del huésped, el tiempo empleado para ingerir alimento, 1a naturaleza bioquímica y antigénica de las secreciones orales introducidas al huésped y la vía por la cual alcanzan el sistema inmunocompetente (92, 93). El modo de alimentación del artrópodo parásito es, por lo tanto, fundamental porque determina las interacciones huésped-parásito y por consecuencia, el tipo de respuesta inmune del huésped (92, 93) (cuadros 1 y 3 y figura 1).

1. Innata o natural

El término resistencia innata o natural se refiere al grado de susceptibilidad, mayor o menor, de un huésped a ser infestado o atacado por artrópodos parásitos. Entre otros elementos que contribuyen a estas refractariedad, se encuentran: estímulos (visuales como color y movimiento; olfatorios como olor y gradientes de temperatura y de C02), comportamiento del huésped (reacciones mecánicas a la vista, sonido o contacto con los artrópodos voladores y el frotarse o rascarse), características de la piel del huésped y factores genéticos (16). En relación a estos últimos, se ha observado que bovinos *Bos indicus* adquieren y expresan resistencia más rápidamente que animales *Bos taurus* a la ingestación por garrapatas (62) y se ha sugerido que esta resistencia innata se puede deber a diferencias en los genes de la respuesta inmune de los bovinos (100, 138).

2. Adquirida o inmune

Los casos documentados de resistencia adquirida (inmune) de diferentes huéspedes contra la infestación por artrópodos, en su gran mayoría se refieren a garrapatas (139) y en menor escala a piojos, la falsa garrapata del borrego, *Melophagus ovinus* (10, 39) (Cuadro 2) y a *Hypoderma lineatum*, e *H. bovis* (150, 152).

Las respuestas de los huéspedes a la exposición prolongada a intermitente de antígenos de artrópodos parásitos, generalmente pueden ser de dos tipos: a) desensibilización y b) resistencia (local a sistémica) (93) (cuadro 2). El proceso de desensibilización, fenómeno no comprendido completamente (aunque pudiera ser una tolerancia a una estimulación de células T supresoras), ocurre por lo general contra artrópodos hematófagos de vida libre y ácaros residentes (artrópodos invasores de tejidos) como *Sarcoptes scabiei* y *Demodex canis*. Este tipo de respuesta, sobre todo contra los artrópodos hematófagos, se podría deber a que estos, por lo general, son solenófagos (que toman el alimento sanguíneo directamente de los vasos sanguíneos), los antígenos que inoculan al huésped tienen poco contacto con el sistema inmune y, además, necesitan poco tiempo para tomar su alimento; por consiguiente tienen poco contacto con el huésped, habiendo una escasa respuesta inmune.

El fenómeno de resistencia, por otro lado, se presenta contra artrópodos que pasan toda su vida parasitaria sobre el huésped y al alimentarse de sangre, provocan pequeñas hemorragias (telmófagos). En consecuencia, hay mayor contacto de los antígenos del artrópodo con el sistema inmune habiendo una mayor respuesta del huésped en comparación con la que ocurre contra artrópodos de vida libre (10, 93, 139). Analizando el tipo de infiltrado celular que se presenta en el sitio de alimentación de artrópodos hematófagos (cuadro 3), llama la atención el hecho de que las células que se presentan con mayor frecuencia son los basófilos; por lo cual se ha sugerido que la hipersensibilidad basofílica cutánea pudiera representar un patrón de respuesta común a antígenos de garrapatas y posiblemente también a otros artrópodos hematófagos (138) (figura 1).

CUADRO 2
RESPUESTA COMPARATIVA DE LOS HUÉSPEDES A LA EXPOSICIÓN INTERMITENTE A ARTRÓPODOS ECTOPARÁSITOS Y DE VIDA LIBRE (a)

Ectoparásito	Proceso	Alimentación o población
Mosquito	Desensibilización	No afectada *
Pulga	Desensibilización	No afectada
Ácaros de vida libre	Desensibilización	No afectada
Garrapatas *argasidae*, adultos	Desensibilización	No afectada
Argasidae larvas	Resistencia	Inhibición
Ixodidae	Resistencia	Inhibición
Ácaros residentes *Sarcoptes scabiei*	Desensibilización	Inhibición
Demodex canis	Desensibilización	Inhibición
Falsa garrapata *Melophagus ovinus*	Resistencia local	Inhibición
Piojos: *Polyplax serrata*	Resistencia local	Inhibición
Haematopinus eurysternus	Resistencia local	Inhibición

* Las reacciones iniciales de sensibilización pueden producir fecundidad reducida o muerte en los artrópodos hembras.
(a) Modificado de la referencia Nº93.

CUADRO 3
INFILTRADO CELULAR PREDOMINANTE EN EL SITIO DE ALIMENTACIÓN DE ALGUNOS ARTRÓPODOS HEMATÓFAGOS, OBSERVADO EN DIFERENTES TIPOS DE HUÉSPEDES

Especie de artrópodo	Huésped	Tipo de infiltrado celular	Referencias
GARRAPATAS			
Amblyomma americanum	Bovino, cuye	Basófilos	(30,37)
Ixodes holocyclus	Bovino, cuye	Basófilos	(5,36)
I. ricinus	Bovino	Células cebadas	(102)
	Conejo	Basófilos	(28)
Rhipicephalus appendiculatus	Cuye	Basófilos	(84)
R. sanguineus	Perro	Células cebadas	(124)
Boophilus microplus	Bovino	Linfocitos,polimorfo-nucleares (eosinófilos)	(109)
		Neutrófilos	(122)
		Células cebadas	(122)
		Eosinófilos	(90)
Dermacentor andersoni	Cuye	Basófilos	(3)
D. variabilis	Rata	Neutrófilos	(22)
Ormithodoros parkeri/ Xenopsylla cheopis (a)	Cuye	Basófilos eosinófilos	(73)
INSECTOS			
Ctenocephalide.felis felis	Cuye	Monocitos, linfocitos, eosinófilos,	(21)
Xenopsylla cheopis	Cuye	Basófilos, eosinófilos	(78)
Triatoma protracta	Cuye	Basófilos, eosinófilos (Incremento en sangre periférica)	(38)
Lutzomyia longipalpis	Cuye	Basófilos, eosinófilos (Incremento en sangre periférica)	(38)
Aedes aegyptis	Cuye	Neutrófilos, eosinófilos	(54)
Simulium spp.	Bovino	Eosinófilos	(55)
Melophagus ovinus	Ovino	Eosinófilos	(94)
Polyplax serrata	Ratón	Macrófagos, linfocitos	(20)

(a) El huésped se expuso primero a la garrapata y después al insecto.

En el caso de la resistencia de los borregos a *Melophagus ovinus*, se ha sugerido que ella se debe a una hipersensibilidad moderada tipo Arthus, que se manifiesta por vasoconstricción arteriolar que produce una isquemia la cual previene a los insectos de obtener su alimento sanguíneo. Histológicamente, se ha observado edema, vasoespasmo arteriolar, capilares vacíos, infiltración de neutrófilos, eosinófilos, otros leucocitos y proliferación de células cebadas (93), determinándose que la resistencia es local (94).

La resistencia adquirida de los ratones al piojo *Poliplax serrata*, se ha descrito también como local (93) lo cual se comprobó en un experimento en el que los transplantes normales de piel injertados en ratones atímicos fueron rápidamente colonizados por piojos; mientras que los transplantes de piel de ratón resistente al piojo, similarmente injertados, permanecieron resistentes al menos por 12 semanas (20).

Los bovinos expuestos a la infestación por garrapatas duras (*Ixodidae*) desarrollaron resistencia contra la infestación, la cual parece involucrar diferentes mecanismos efectores (62, 104, 109, 127) y varía, de acuerdo a la estación del año (50). Se ha informado que la variación de resistencia de los bovinos contra *Boophilus mic- roplus* es debida a una fluctuación estacional de la capacidad de los bovinos para montar una respuesta inmune efectiva contra las garrapatas y que se manifiesta como un desvanecimiento de la expresión de resistencia en determinadas épocas del año (otoño y principios del invierno en Australia) independientemente de la raza o estado nutricional del ganado (50). Se ha sugerido, entre otros mecanismos, que los anticuerpos homocitotrópicos pudieran jugar un papel importante en la liberación de aminas vasoactivas, las cuales aparentemente influencian la alimentación de las garrapatas (Allen, 1985 citado en 138) (figura 1). Entre otras aminas, se ha involucrado a la histamina (74, 143) en la expresión de resistencia; esto no es sorprendente puesto que las respuestas de hipersensibilidad cutánea basofílica a la infestación, ocurren en los sitios de anclaje de la garrapata, en animales resistentes (3, 31, 33, 35, 36, 37, 40). Se ha, sugerido que la liberación de mediadores vasoactivos de basófilos y células cebadas podrían causar prurito local que podrían, a su vez, estimular al huésped a rascarse (138). Se ha demostrado que el rascado del hues-

ped es un factor importante en la limitación de las poblaciones de *B. microplus* (109). La presencia de anticuerpos circulantes contra antígenos de garrapata se ha asociado con la resistencia de los bovinos a la infestación (26, 103, 137), aunque títulos altos de anticuerpos circulantes no necesariamente correlacionan directamente con un alto nivel de resistencia (141). Sin embargo, se ha informado que la transferencia pasiva de plasma de bovinos altamente resistentes a *B. microplus,* a bovinos susceptibles no infestados, induce un alto grado de resistencia en estos últimos (110). El plasma de animales con bajos niveles de resistencia no dio protección en los receptores (110).

Aunque se han reportado pruebas positivas de inmunidad celular contra antígenos de garrapatas en bovinos (62, 137), el papel de la inmunidad celular en la resistencia de los bovinos a las garrapatas duras es todavía especulativo, aunque es bien conocido que en respuesta inmune celular contra otros parásitos, es fundamental (16, 128).

Gracias al estudio de las interacciones garrapata-respuesta inmune del huésped en el cuye y diferentes especies de estos artrópodos, ha sido posible conocer, cada vez con mayor precisión los mecanismos inmuno1ógicos responsables del daño ocasionado, tanto a la garrapata (y muy probablemente a otros artrópodos) como al mismo huésped (figura 1). Entre otros hallazgos, se ha observado que animales de laboratorio adquieren resistencia contra la infestación por garrapatas (85, 126). Esta resistencia puede ser transferida a animales susceptibles por medio de suero inmune (126, 134) y bloqueada en cuyes resistentes, al tratarlos con ciclofosfamida a dosis que disminuyen principalmente las poblaciones (de linfocitos B y ligeramente las de T (135). En el sistema o modelo conejo-*Ixodes ricinus*, se ha demostrado que los anticuerpos desempeñan un papel importante en la respuesta inmune del huésped (27, 29).

En cuyes, se ha demostrado que las células de Langerhans son importantes en la adquisición y expresión de resistencia contra *D. andersoni* (7, 95, 96, 97).

También ha sido posible transferir resistencia por medio de suero inmune, contra *A. americanum* y *R. sanguineus* en forma pasiva en cuyes (31). La resistencia transferida fue más débil que la expresada por animales inmunizados acti-

vamente. Los receptores de suero de animales resistentes desarrollaron respuestas de hipersensibilidad cutánea basófila en los sitios de alimentación de las garrapatas (31). Por los estudios anteriores se puede decir que los anticuerpos circulantes juegan un papel en la resistencia contra garrapatas; aunque es aparente que mecanismos adicionales son activos en la respuesta protectora.

En estudios de transferencia de células de animales resistentes a animales susceptibles, se ha demostrado el papel protector de la inmunidad celular; esto se ha observado en cuyes can garrapatas *D. andersoni* (134, Wikel, 1976, citado en 138), *I. holocyclus* (Bagnall. 1975 citado en 138), *A. arnericanum* y *R. sanguineus* (31) e *I. holocyclus* y *R. appendiculatus* (Askenase, 1982, 2, citado en 138).

Por otra parte, se ha demostrado que el complemento particularmente la vía alterna, juega un papel importante en la resistencia del cuye contra *D. andersoni* (132, 136). Al utilizar el factor de veneno de cobra para suprimir los niveles de complemento hemolítico, se impidió la expresión de resistencia (136). Los cuyes que carecen del componente C4 del complemento, expresaron resistencia de una manera similar a la de animales con competencia inmune intacta (132). Se ha demostrado que IgG1 de cuye, un anticuerpo homocitotrópico, está involucrado en reacciones de hipersensibilidad cutánea basofílica (69) y se ha encontrado que IgGl de cuyes infestados con *A. arnericanum* fue capaz de transferir pasivamente resistencia asociada con basofília cutánea (33, 34, 40). Se ha sugerido que la hipersensibilidad cutánea basofílica del cuye es mediada, en gran parte, por un mecanismo de inmunidad celular (34). Se ha informado que los basófilos acumulados se "arman" con anticuerpos homocitotrópicos (28). La continua exposición a antígenos de glándulas salivales durante el largo proceso de alimentación, 5 a 14 días, podría resultar en la liberación de mediadores de basófilos, células cebadas e inclusive de los mismos eosinófilos (figura 1). En el cuye, se ha sugerido que el rechazo hacia garrapatas, se debe en gran parte a una cooperación de células T sensibilizadas, anticuerpos homocitotrópicos (IgGl), basófilos y eosinófilos (34). Los niveles de histamina en los sitios de anclaje de la garrapata en cuyes resistentes a *D. andersoni* se encuentran significativamente

elevados, en comparación con sitios semejantes en animales susceptibles (Wikel, 1982, citado en 138); otros mediadores diferentes a la histamina, se han involucrado en la hipersensibilidad cutánea basofílica del cuye contra garrapatas (41). Llama la atención, el hecho de que en glándulas salivales de *R. sanguineus* se haya observado la presencia de un agente bloqueador de histamina (44). El papel de los basófilos y sus mediadores en la expresión de resistencia contra garrapatas, es sólidamente apoyado al demostrarse la inhibición de la resistencia en cuyes por medio de la, administración de suero anti-basófilo en animales resistentes (32). En otros estudios llevados a cabo en ratones, se ha en contrado en mayor o menor escala, la participación de las células cebadas en la expresión de resistencia contra garrapatas *Haemaphysalis longicornis* (81) y *Derrnncentor variabilis* (45, 46).

Es aparente, por toda la serie de estudios anteriores, que 1a expresión de resistencia contra garrapatas y posiblemente otros artrópodos hematófagos, depende tanto de mecanismos celulares como de humorales (figura 1). Como aquí se puede observar, la respuesta inmune se va desarrollando poco a poco durante la primoinfestación (A) siendo más notorio su efecto sobre la garrapata, en la reinfestación (B). En A, las garrapatas secretan saliva en la que se encuentran antígenos (Ag = ●) que van a ser procesados por las células de Langerhans (CL) y presentados a los linfocitos T, y estos a su vez, los presentan a los 1infocitos B; ocurriendo una cooperación celular compleja que da como resultado una expansión clonal en ambas estirpes de linfocitos. En B, por un lado, unos linfocitos B se transforman en células plasmáticas (CP) que secretan anticuerpos; siendo particularmente importantes los de las clases IgG1 e IgE, los que reaccionan con el antígeno específico, formando complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) que activan la vía clásica del complemento (v.c.) produciéndose las fracciones C3a y C5a que actúan como anafilatoxinas poseyendo, además, una acción quimio-táctica sobre leucocitos polimorfonucleares. El complemento participa en la formación de la vesícula epidérmica (lesión en el sitio de anclaje de la garrapata) y además puede ser activado por anticuerpos (IgG1 en el cuye) o por el antígeno a través de la vía alterna (complemento v.a). Otros elementos importantes en 1a generación de la mencionada vesícula,

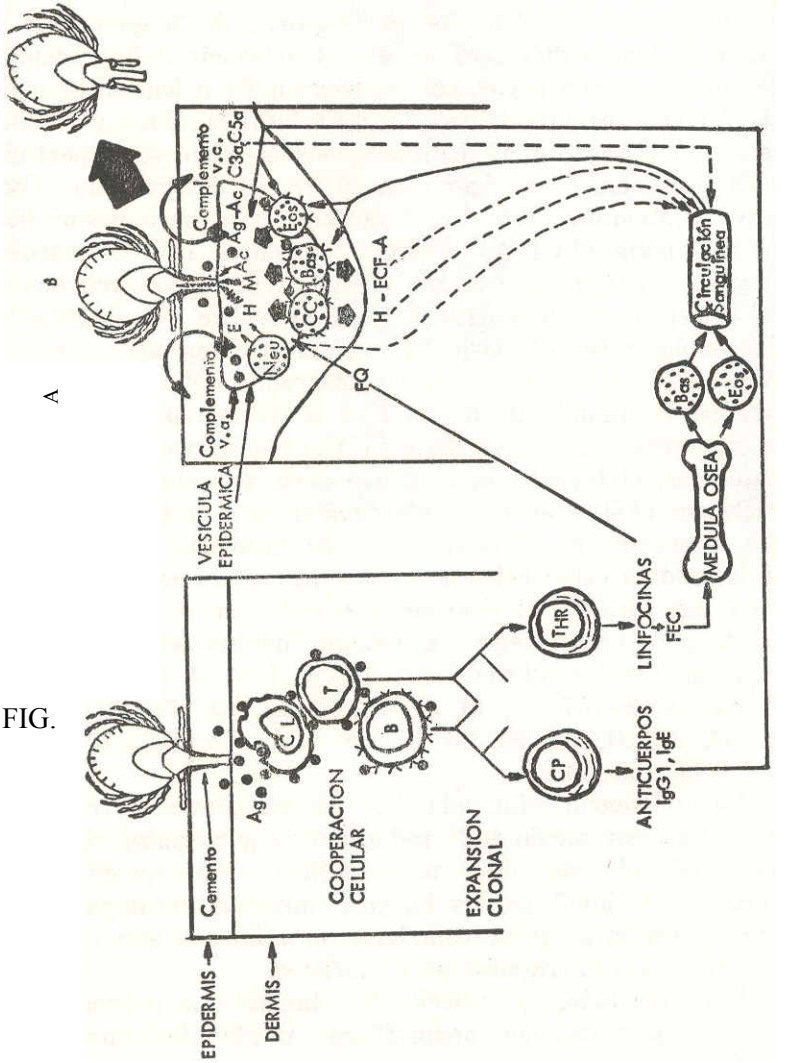

FIG. 1. Probable mecanismo de acción del sistema inmune del huésped vertebrado contra garrapatas y posiblemente otros artrópodos hematófagos.

son la saliva de la garrapata que induce un flujo incrementado de sangre al área y el neutrófilo (Neu) al descargar enzimas (E) por acción del complemento. Por otra parte, los anticuerpos pueden bloquear enzimas de la garrapata o pasar al tracto digestivo de ésta y producir daño; además de que se pueden pegar por su porción Fc a leucocitos polimorfonucleares (Basófilos, Bas; Eosinófilos, Eos) y células cebadas. Estas células, con anticuerpos sobre su superficie y en presencia de antígeno específico, se desgranulan, liberando histamina (H), factor quimiotáctico para eosinófilos de anafilaxia (ECF-A) y otros mediadores (M) farmacológicamente activos que al ser ingeridos junto con eritrocitos del huésped por la garrapata, actúan sobre ella dañándola (probablemente interfiriendo con su sistema nervioso y/u otros tejidos) haciendo que se desprenda del huésped. Por otra parte, algunos linfocitos T se transforman en células T de hipersensibilidad retardada (THR) que liberan, entre otras linfocinas, el factor quimiotáctico para leucocitos polimorfonucleares (FQ) y el factor estimulador de las colonias (FEC) que interviene en la maduración de basófilos y eosinófilos en la médula ósea; estos leucocitos van al torrente circulatorio y son atraídos al sitio de interacción entre la garrapata o artrópodo hematófago y el sistema inmune del huésped.
Basado en las referencias 2, 3, 5, 6, 7, 9, 14, 22, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 51, 54, 55, 61, 63, 67, 69, 73, 74, 83, 84, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 102, 103, 122, 124, 125, 128, 138, 143, 145.
La resistencia adquirida del huésped contra garrapatas, se expresa por medio de la reducción de garrapatas repletas, pesos reducidos del alimento sanguíneo, reducción en el número y viabilidad de los huevos, duración prolongada del tiempo necesario para completar el alimento sanguíneo y muerte de las garrapatas en el huésped.
Por otro lado, las reacciones cutáneas que provocan los piquetes de artrópodos hematófagos, pueden influenciar favorablemente el establecimiento de microorganismos patógenos transmitidos por artrópodos (15, 16), ya sea atrayendo células huésped (por ejemplo, macrófagos para el caso de *Pasteurella pestis* y células linfoides, en el caso de *Pasmodium* de aves) o favoreciendo la autoinoculación al producir prurito (como en el caso de *Trypanosoma cruzi*) (16).

V. Evasión de la respuesta inmune

Es bien conocido que los parásitos han desarrollado mecanismos para evitar el efecto de la respuesta inmune del huésped (148). Uno de estos mecanismos es el de la inmunosupresión, el cual da mayor oportunidad de supervivencia a los parásitos (148). En el caso de los artrópodos parásitos, el único mecanismo estudiado, hasta la fecha, es el de la inmunosupresión en huéspedes infestados con ácaros (72, 88), piojos, (153), especies de *Hypoderma* (149, 150) y garrapatas (147, Wikel, 1982a, 1985a citado en 138). A este respecto, se ha especulado que la declinación de anticuerpos del bovino contra fosfomonoesterasa de larvas de *B. microplus*, se debe a un mecanismo de inmunosupresión (103).

Se ha demostrado que el suero de perros con demodicosis generalizada, suprime la reactividad de linfocitos de sangre periférica, tanto de animales normales como de perros infestados, a la fitohemaglutinina (72). En otro estudio, un grupo de cachorros de perro fue tratado con suero antilinfocítico (SAL) e infestado con *Demodex canis*; otro grupo recibió solamente ácaros, otro SAL únicamente y otro más no fue tratado (testigo). Se observó demodicosis generalizada, tanto en los cachorros tratados con SAL e infestados con ácaros como en el de los que sólo recibieron ácaros. No se observó resolución de las áreas infestadas y se concluyó que de alguna manera la inmunidad celular en perros con demodicosis es afectada, por lo cual *D. canis* puede establecerse y proliferar (Owen, 1972, citado en 93). No todos los perros parasitados por *Demodex canis* presentan inmunosupresión, por lo cual se ha sugerido que cuando se presenta la demodicosis generalizada, se debe a un defecto de la inmunidad celular del huésped (88). En humanos, la hiperqueratosis observada en la sarna producida por *Sarcoptes scabiei* (escabies noruega) también se ha asociado a una inmunodeficiencia del huésped (157).

En otros estudios, linfocitos de sangre periférica de cuyes resistentes a *D. andersoni* dieron una respuesta reducida in vitro al mitógeno fitohemaglutinina (147). Células de nódulos linfáticos de cuyes infestados con *D. andersoni* dieron respuestas reducidas in vitro a concanavalina A. y fitohemaglutinina (mitógenos de linfocitos T), mientras que la res-

puesta al lipolisacárido de *Escherichia coli* (mitógeno de linfocitos B) permaneció normal (Wikel, 1982a citado en 138). Cuyes infestados con larvas de *D. andersoni* tuvieron respuestas reducidas de células formadoras de placas-hemolíticas directas, a eritrocitos de carnero (antígeno timo-dependiente) (Wikel, 1985a citado en 138). Estos hallazgos, sugieren que la infestación por garrapatas afecta la competencia inmunológica del huésped, a pesar de que la resistencia a la reinfección exista.

Por otra parte, hay estudios recientes que indican, que *Hypoderma. lineatum* e *H. bovis* inmunosuprimen a los bovinos, por lo menos a través de dos mecanismos (149, 150). Al principio de la infección, las larvas de Hypoderma consumen los niveles normales de complemento, tanto por la vía alterna como por la vía clásica (149), a través de la destrucción de la cadena alfa de C3- por medio de enzimas derivadas del parásito (Baron, R. W., observaciones no publicadas) y suprimiendo respuestas de células T, entre 7 y 10 meses post-infección en animales susceptibles (150). Es probable que el fenómeno anterior se deba a la producción de un fragmento de C3 (C3d-k), el cual ha mostrado, en experimentos in vitro con complemento humano, suprimir las respuestas de linfocitos T a mitógenos (156). En el hombre, se ha sugerido que la exposición masiva a una edad temprana, a los piquetes de mosquitos, puede dar por resultado una respuesta inmune humoral suprimida a antígenos de los mosquitos (154).

VI. Pruebas inmunológicas de diagnóstico

De una manera general, las técnicas inmunológicas que se han empleado con mayor frecuencia para la detección de anticuerpos contra antígenos de artrópodos, han sido: pruebas de precipitación en gel, como la técnica de doble difusión en gel de agar, utilizada con extractos somáticos completos de larvas para el diagnóstico de estrosis (infecciones por *Oestrus ovis*) tanto en ovinos (11, 19) como en caprinos (17) parasitados naturalmente. De una manera similar, esta técnica y extractos completos de *Psoroptes ovis* se han usado para determinar la presencia de anticuerpos anti-ácaro en

bovinos infestados (52). Otra técnica de precipitación, la inmunoelectroforesis y extractos de glándulas salivales de *Glossina morsitans morsitans* se han empleado para estudiar la dinámica de la respuesta inmune humoral en conejos utilizados para mantener una colonia de moscas tsetse (52).

Entre las pruebas intradérmicas, se han utilizado la anafilaxia: cutánea pasiva para detectar anticuerpos IgE anti-ácaro en ratones infestados can *Myocoptes musculinus* (77) y la técnica de Prausnitz-Küstner, en humanos, para determinar IgE anti-*Triatoma protracta* en individuos alérgicos a los piquetes de esta especie de chinche (79). La técnica de fijación del complemento ha sido usada para demostrar anticuerpos anti-extractos de larvas, en el suero de conejos infestados can *Dermacentor variabilis* y anticuerpos anti-extracto de glándulas salivales en conejos parasitados por *Hyalomma anatolicum excavatum* (93). En menor escala, se han utilizado las pruebas de hemoaglutinación pasiva para detectar anticuerpos anti-*Oestrus ovis* en borregos (11, 19) y cabras (17), anticuerpos contra *Hypoderma* en bovinos (23) y anticuerpos anti-*Glossina* en conejos (101); la prueba de inmunofluorescencia para demostrar anticuerpos contra *Melophagus ovinus* en células de la piel de borregos parasitados por este artrópodo (93) y anticuerpos anti-*Sarcoptes scabiei* en humanos con sarna sarcóptica (157); la técnica de enzima inmunoensayo (ELISA) para detectar anticuerpos anti-extractos completos de *Culicoides imicola* y *Stomoxys calcitrans* en caballos con dermatitis cutánea (25) y en humanos anticuerpos con extractos de mosquitos *Aedes communis* y antígenos de una línea celular de *A. albopictus* (154) ; la técnica de ELISA en mancha (Dot-ELISA) se ha empleado para examinar la respuesta serológica de bovinos *Bos indicus* y *Bos taurus* parasitados por *Dermacentor andersoni* y *Amblyomma americanum* hacia antígenos de glándulas salivales de estas especies de garrapatas (131) (George et al., 1985 citados en 138), y la prueba de radioinmunoensayo (RAST) se ha utilizado para detectar anticuerpos contra extractos de *Dermatophagoides farinae* y cucarachas (42) contra veneno de avispas y abejas (78) y contra extracto de glándulas salivales de *Triatoma protracta* (79) en humanos alérgicos a estos artrópodos.

Por otra parte, para la detección de las manifestaciones

de inmunidad celular, se ha empleado la prueba de intradermorreacción con extractos de *Culicoides imicola* en caballos alérgicos a este artrópodo (25), con extractos de *Hypoderma lineatum* en bovinos parasitados por esta especie (75), con extractos de *Mycoptes musculinus* en ratones infestados con este ácaro (77) y con extractos de glándulas salivales de *Dermacentor andersoni* en bovinos infestados con esta garrapata (137), Otra de las técnicas para detectar inmunidad celular, es la de transformación blastoide utilizando linfocitos de sangre periférica o células de nódulos linfáticos del individuo parasitado, Se ha observado que los linfocitos de la sangre periférica de bovinos infestados tres veces con *Amblyomma americanum*) dieron respuestas positivas in vitro ante la presencia de antígenos de *Amblyomma* (62), similarmente, células de nódulos linfáticos de cuyes resistentes a *Dermacentor andersoni* proliferaron específicamente in vitro frente a un antígeno de glándulas salivales de *D. andersoni* (147). También se ha informado que los linfocitos de sangre periférica de bovinos resistentes a *Hypoderma* responden positivamente in vitro al ser expuestos a un extracto de larvas del primer estadio de *H. lineatum* (150). Para mayor información acerca de los fundamentos y la manera con que se llevan a cabo la mayoría de las pruebas citadas, el lector puede consultar a Morilla y Bautista (155).

VII. Inmunoprofilaxis

Se han realizado numerosos intentos con el objeto de inmunizar artificialmente diferentes especies de huéspedes contra la infestación por artrópodos, fundamentalmente contra garrapatas. Esta área de investigación se ha explotado notoriamente en los últimos años quizá debido a que el constante aumento de resistencia a los acaricidas demanda el desarrollo de métodos alternativos de control de garrapatas.

Hay diferentes preparaciones antigénicas en distintos modelos huésped-garrapata que han sido utilizados siendo los antígenos derivados de glándulas salivales los que mayor atención han recibido como fuente de inmunógenos para la inducción de respuestas protectoras en el huésped (cuadro 4) ;

Los primeros intentos sobre vacunación contra garrapatas, se remontan a 1939, cuando Trager protegió parcialmente a cuyes contra la confrontación con larvas de *D. variabilis*, por medio de la inyección intracutánea de un extracto somático completo de larvas (126). Dos años más tarde, en un trabajo similar, se intentó inmunizar cuyes contra *D. ander-*

CUADRO 4

MÉTODOS EXPERIMENTALES DE INMUNIZACIÓN CONTRA GARRAPATAS

Especie de garrapata	*Preparación antigénica*	*Huésped*	*Referencia*
Dermacentor variabilis	Antígeno somático (As) de larvas As de intestino de adulto sin alimentar	Cuye Rata	(126) (1)
D. Andersoni	AS de intestino de adulto alimentado previamente, 5 días, en el huésped Extracto de glándulas salivales de hembras parcialmente repletas	Cuye, bovino Cuye	(8) (133)
Ixodes holocyclus	AS de larvas Toxina de glándulas salivales tratada con glutaraldehído (toxoide)*	Cuye Conejo, perro	(Bagnall1975 citado en 138) (118,119,120,121)
Rhipicephalus sanguineus	Glándulas salivales	Conejo, cuye	(60)
Boophilus microplus	Glándulas salivales de hembras parcialmente repletas	Bovino	(26)
Amblyomma americanum	Extracto de glándulas salivales de hembras parcialmente repletas Cultivo primario de células de larvas en desarrollo.	Cuye Cuye	(Wikel, 1985b citado en 138)

* Inducción de resistencia contra la parálisis producida por garrapata.

soni por medio de la administración de un extracto somático completo de ninfas semi-alimentadas (66). En otro trabajo, años mas tarde, la inmunización de ratas por vía intracutánea con extractos somáticos de intestino de *D. andersoni* adulta, sin alimentar (2 mg de proteína animal, administrada en 3 inyecciones con una semana de separación entre cada una), retardó el tiempo de anclaje al huésped, redujo el peso, alargó el periodo de oviposición y alteró la producción de huevos en las garrapatas de la infestación de desafío (1).

Bovinos inmunizados por vía intramuscular con extractos de intestino y órganos reproductores de *D. andersoni* hembras, previamente alimentadas por 5 días en bovinos Holstein (cada animal recibió 67 mg de antígeno, en adyuvante incompleto de Freund, los días 0 y 16 y una dosis similar, sin adyuvante, el día 25), a la confrontación no mostraron una diferencia significativa en el el nº total de garrapatas recuperadas, en comparación con las obtenidas de animales testigo no inmunizados (8). Sin embargo, se observaron disminuciones significativas en los pesos totales de las garrapatas vivas, en la producción de huevos y en la producción de larvas en las infestaciones de los animales inmunizados, en comparación con los testigos no inmunizados (8). En otro estudio, se demostró que un extracto de glándulas salivales de *D. andersoni* hembras, parcialmente alimentadas, es capaz de inducir resistencia a la infestación, en cuyes inmunizados por diferentes métodos, rutas y con o sin adyuvantes (133). La resistencia inducida, fue expresada disminuyendo significativamente el nº de larvas alimentándose en el huésped y el peso de ellas (133). Con extractos somáticos de larvas de *Ixodes holocyclus* también se ha logrado inducir resistencia en cuyes a la reinfestación por esta especie de garrapata (Bagnall, 1975 citado en 138). Cada cuye recibió aproximadamente 1.4 mg de proteína del extracto con o sin adyuvante y a la confrontación, entre el 38 y el 68% de las larvas fue rechazado. En este trabajo se observó que tres inyecciones del extracto de larvas indujeron una resistencia significativamente mayor que la producida por una sola inyección (Bagnall, 1975 citado en 138).

En otros experimentos, se ha logrado inmunizar perros y conejos contra la parálisis por garrapata provocada por *Ixodes holocyclus*, empleando la inyección múltiple de extrac-

tos de glándulas salivales de garrapatas parcialmente alimentadas (118, 119). Posteriormente, se desarrolló un método para obtener solamente la secreción oral de *I. holocyclus* y aislar más fácilmente la toxina "holociclotoxina" (120), la cual, al ser tratada con glutaraldehído produce un toxoide inmunogénico potente (121). Tres inyecciones subcutáneas (separadas de 2 a 4 semanas cada una) de este toxoide, con o sin adyuvante, en conejos (0.12 mg de proteína del toxoide/Kg de peso corporal en las primeras dos dosis y 0.48 mg en la tercera dosis) produjeron títulos séricos altos de antitoxina, e inclusive, veinte semanas después, los conejos in-munizados no fueron afectados por dosis letales de toxina inyectada por vía subcutánea (121).

Utilizando extractos de glándulas salivales de *Rhipicephalus sanguineus*, se ha logrado inducir resistencia en conejos y cuyes contra la reinfestación por esta especie de garrapata (60). Similarmente, la inmunización de bovinos con extractos de glándulas salivales de hembras *Boophilus microplus*, parcialmente alimentadas, indujo resistencia contra una infestación de desafío (26). Cuyes inmunizados por vía subcutánea, con antígenos de glándulas salivales (100 a 280 µg de proteína/animal) o con cemento derivado de glándulas salivales (50 µg de proteína/animal) de hembras *Amblyomma americanum* semi-alimentadas, en adyuvante incompleto de Freund, manifestaron un nivel significativo de rechazo de garrapatas, al ser confrontados 17 días después (39).

Utilizando células de cultivo primario de larvas de *A. americanum*, se ha podido inducir resistencia en cuyes contra la infestación con *A. americanum* adultas (Wikel, 1985b citado en 138). La resistencia inducida fue expresada por medio de la reducción del peso de las hembras repletas, oviposición reducida en las hembras que alcanzaron a alimentarse y muerte de las garrapatas en el sitio de anclaje en el huésped. La resistencia inducida por medio de la inoculación de células de cultivo primario de *A. americanum*, también estimuló un grado significativo de resistencia a la infestación con *D. andersoni* adultas (Wikel, 1985b citado en 138). Recientemente, también se ha estudiado la posibilidad de inmunizar bovinos contra la infestación por *Hypoderma* (152).

Por otra parte, al tratamiento para reducir las reacciones alérgicas a antígenos de artrópodos Con aguijón, se le llama

inmunoterapia o desensibilización (16) y consiste en la administración intradérmica de extractos completos del insecto, o bien veneno en dosis que gradualmente se van incrementando (78) y, por lo general, dicho tratamiento dura mucho tiempo.
En el caso de los piquetes por arañas y escorpiones, no hay forma de prevención, lo único que se puede hacer es administrar sueros hiperinmunes, y aún así la protección conferida no es completa (16).

VIII. Conclusiones

Desde el punto de vista inmunológico, el estudio de la relación huésped-artrópodo parásito, es muy interesante; sin embargo, este campo ha sido poco explorado, si se compara con el volumen de investigación llevado a cabo en otras áreas de la Inmunoparasitología, como malaria, tripanosomiasis y esquistosomiasis, por ejemplo.
De acuerdo a la información presentada en este trabajo, se desprende que la mayoría de los artrópodos que interaccionan parasitando o defendiéndose del hombre y sus animales domésticos, provocan respuestas inmunes, tanto humorales como celulares, que pueden ser detectadas por medio de pruebas inmunológicas. En algunos casos, es notable la capacidad de ciertas especies animales de desarrollar resistencia contra artrópodos parásitos que tienen periodos muy largos de contacto con el huésped, como es el caso de los bovinos contra las garrapatas.
Los artrópodos parásitos, también han desarrollado mecanismos para evadir la respuesta inmune del huésped, siendo notable el ejemplo de *Hypoderma*, en donde la larva produce enzimas que consumen los niveles normales del complemento, en bovinos, al atacar a C3, alterando así uno de los sistemas primarios de defensa del huésped, de tal manera que se favorece la supervivencia del parásito. En otros sistemas huésped-parásito, se ha observado que los parásitos presentan varios mecanismos de evasión a la vez; en el caso de los artrópodos parásitos, esto no se ha estudiado.
Por otra parte, en años recientes, se ha enfatizado el desarrollo de métodos de vacunación contra garrapatas y aunque, en los modelos utilizados, no se ha observado un alto

grado de protección, los resultados obtenidos son prometedores. La investigación por ahora, se ha enfocado a la identificación de antígenos que induzcan reacciones protectoras en el huésped y al estudio de diferentes protocolos de inmunización. A este respecto cabe mencionar que sería conveniente estudiar con mayor detalle la vía de inmunización intracutánea, puesto que la mayoría de los artrópodos parásitos depositan antígenos en la piel del huésped y por lo tanto, cabría hallar respuestas protectoras a nivel de este órgano.

Es muy probable que mediante el uso de las tecnologías de anticuerpos monoclonales y de la ingeniería genética, aunadas a los métodos modernos de bioquímica, se puedan producir vacunas efectivas, no solo contra garrapatas, sino que también contra otros artrópodos parásitos en un futuro no muy remoto.

ADDENDUM:

Aunque no se conoce con exactitud el papel que desempeñan las prostaglandinas secretadas en la saliva por las garrapatas, durante el proceso de alimentación, se puede suponer su efecto en el huésped, de acuerdo a la información existente sobre la acción de estas substancias en los seres humanos y animales de laboratorio (1,2,3).

Por un lado, las prostaglandinas contribuirían a facilitar la alimentación de la garrapata al favorecer la vasodilatación capilar y al incrementar la permeabilidad capilar en el área en que se encuentra anclado el artrópodo y, por otro lado, estas substancias inmunosuprimirían al huésped, de una manera semejante a la que se ha descrito en humanos y ratones, al estimular la generación de linfocitos T supresores que disminuyen la actividad de los linfocitos T cooperadores y de los B (1,2. 3).

REFERENCIAS

1. Fradelizi, D.: Los mensajeros de la inmunidad. En: Las defensas del cuerpo humano. Número especial de Mundo Científico. *La Recherche*, versión en Castellano, 6:806-815, 1986.

2. Goodwing, J. S. (cd.): *Protaglandins and immunity*. Martinus, Nijhonoff, The Netherlands, 1985.

3. Gualde, N.: La reacción inflamatoria: una defensa agresiva. En: Las defensas del cuerpo humano. Número especial de Mundo Científico. *La Recherche*, versión en Castellano, 6:766·774, 1986.

REFERENCIAS

1. Ackerman, S., Floyd, M. and Sonenshine, D. E.: Artificial Immunity to *Dermacentor, variabilis* (Acari: Ixodidae): vaccination using tick antigens. J. Med. Entomol. 17:391-397, 1980.

2. Ackerman, S., Clare, F. E., McGill, T. W. and Sonenshine, D. E.,: Passage of host serum components, including antibody, across the digestive tract of *Dermacentor variabilis* (Say). J. Parasitol. 67:737-740, 1981.

3. Allen, J. R.: Tick resistance: hasophils in skin reactions of resistant guinea pigs. Int. J. Parasitol. 3: 195-200, 1973.

4. Allen, J. R.: The immune response as a factor in management of acari of veterinary importance. Recent Advances in Acarology. 2: 15-23, 1979.

5. Allen, J. R., Doube, B. M., and Kemp, D. H.: Histology of bovine skin reactions to *Ixodes holocyclus* Neumann. Can. J. Comp. Med. 41 :26-35, 1977.

6. Allen, J. R., Khalil, H. M. and Graham, J. E.: The location of tick salivary antigens, complement and immunoglobulin in the skin of guinea pigs infested with *Dermacentor andersoni larvae*. Immunology. 38:467-472, 1979.

7. Allen, J. R., Khalil, H. M. and Wikel, S K.: Langerhans cells trap tick salivary gland antigens in tick-resistant guinea pigs. J. Inmunol. 122:563-565, 1979.

8. Allen, J. R. and Humphreys, S. J.: Immunization of guinea pigs and cattle against ticks. Nature. 280 (5722) :491-493, 1979.

9. Allen, J. R. and Kemp, D. H.: Observations on the behaviour of *Derrmaeentor andersoni larvae* infesting normal and tick resistant guinea pigs. Parasitology. 84 :195-204, 1982.

10. Allen, J. R. and Nelson, W. A.: Immunological responses to ectoparasites. En: Immune reactions to paracites. Editado par W. Frank. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, New York. 169-180, 1982.

11. Angulo, C. R., Garay, E., Garay, H. y Bautista Garfías, C. R.: Utilización de antígenos larvarios de *Oestrus ovis* para el diagnóstico serológico de estrosis en ovinos. En: Memorias de la Reunión de Investigación Pecuaria en México 1983. México, D. F. 581-585, 1983.

12. Animal and Plant Health Inspection Service. United States Deparment of Agriculture. Ticks of Veterinari Importance. Agriculture Handbook No. 485. Washington, D. C. 1976.

13. Arthur, D. R.: Interaction between arthropod ectoparasites and warm blooded hosts. En: Ecological Aspects of Parasitology. Editado pOl' C. R. Kennedy. North-Holland Publishing Company, Amsterdam. 163-183, 1976.

14. Balashov, Y. S.: Bloodsuckling ticks (*lxodoidea*)-vectors of diseases of man and animals. Leningrado: Editorial Nauka (En

Ruso) (1967). En Ingles: ,Misc. Publ. Entomol. Soc. Am., 8:161376, 1972.

15. Balashow, Y. S.: Interactions between blood-suckling arthropods and their hosts, and its influence on vector potential. Ann. Rev. Entomol. 29:137-156, 1984.

16. Barriga, O. O.: The lmmunology of parasitic infections. University Park Press, Baltimore E.U.A, 1981.

17. Bautista Garfias, C. R., Ruiz-Navarrete, M. A., Morales, M. F. y Morilla, G. A.: Anticuerpos circulantes contra larvas de *Oestrus ovis (Diptera: Oestridge)* .En cabras infestadas naturalmente. Folia Entomol. Mex No; 52:75-86, 1982.

18. Bautista Garfias, C. R.: Miasis: Epidemiología y Control. En Zoonosis parasitarias. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. México, D. F. 255-280, 1982.

19. Bautista Garfias, C. R., Castillo Nava, F. J. y Acevedo Hernández, A.: Uso de pruebas serológicas para determinar la efectividad de las ivermictinas sobre larvas de *Oestrus ovis* en ovinos parasitados naturalmente. En: Resumenes de la X Reunión de la Asociación Latinoamericana de Producción Animal. Acapulco, Gro., México, p. 64, 1985.

20. Bell, J. F., Stewart, S. J. and Nelson, W. A.: Transplant of acquired resistance to *Polyplax serrata (Phthiraptera :Hoploppleuridae)* in skin allografts to athymic mice. J. Med. Entomol. 19: 164-168, 1982.

21. Benjamin, E. and Feingold, B. F.: Immunity to arthropods. En: Immunity to parasitic animals. Editado por Herman R. y Singer, I. Appleton Century Crofts. 1061-1134, 1970.

22. Berenberg, J. L., Word, P. A., and Sonenshine, D. E.: Tick bite injury: mediation by a complement-derived chemotitic chemotactic factor. J. Imnmnol. 109:451-456, 1972.

23. Boulard, C.: Evolution des anticorps circulants chez les bovins traites contre l´hypodermose. Ann. Rech. Vétér. 6:143-154, 1975.

24. Boulard, C. and Garrone, R.: Characterization of a collagenolytic enzyme from larvae of *Hypoderma lineatum (Insecta: Diptera: Oestriform)*. Comp. Biochem. Physiol, 59B :251-255, 1978.

25. Braverman, .Y., Ungar-Waron, H., Frith, K., Adler, R., Danieli, Y., Baker, K. P. and Quinn, P. J.: Epidemiological and immunological studies of sweet itch in horses in Israel. Vet. Rec. 112: 521-524, 1983.

26. Brossard, M.: Relations iromunologiques entre bovins ettiques, plus particulierement entre bovins et *Boophilus microplus*. Acta Tropica. 33:15-46, 1976.

27. Brossard, M. and Girardin, P.: Passive transfer of resistance in rabbits infested with adult *Ixodes ricinus* L.: Humoral factors influence feeding and egg laying. Experientia. 35:1395-1396, 1979.

28. Brossard, M. and Fivaz, V.: *Ixodes ricinus* L.: mast cells, basoophils and eosinophils in the sequence of cellular events in the

skin of infested or re-infested rabbits. Parasitology. 85:583-592, 1982.

29. Brossard, M. and Rais, 0.: Passage of hemolysins through the midgut epithelium of female *Ixodes ricinus* L. fed on rabbits infested or reinfested with ticks. Experientia,. 40:561-563, 1984.

30. Brown, S. J. and Knapp, F. W.: *Amblymma americanum*: sequential histological analysis of larval and nymphal feeding sites on guinea pigs. Exp. Parasitol 49: 188-205, 1980.

31. Brown, S. J. and Askenase, P. W.: Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells of serum. J. Inmunol. 127:21.632167, 1981.

32. Brown, S. J., Galli, S. J., Gleich, G. J. and Askenase, P. W,: Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by antibasophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. J. Immunology. 129:790-796, 1982.

33. Brown, S. J., Graziano, F. M. and Askenase, P. W.: Immune serum transfer of cutaneous basophil-associated resistance to ticks: mediation by 7SIgGl antibodies. J. Immunol. 129:2407-2412, 1982.

34. Brown, S. J. and Askenase, P. W.: Immune rejection of ectoparasites (ticks) by T cell and IgG1 antibody recruitment of basophils and eosinophils. Federation Proc. 42:1744-1749, 1983.

35. Brown, S. J., Worms, M. J. and Askenase, P. W.: Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites (ticks). IV. Differences in blood basophil kinetics in hosts parasitized by i*xodid* and *argasid* ticks. Am. J. Trop. Med. Hyg. 32:897-9902, 1983.

36. Brown, S. J., Bagnall, B. G. and Askenase, P. W.: *Ixodes holociclus*: kinetics of cutaneous basophil responses in naive, and actively and passive sensitized guinea pigs. Exp. Parasitol. 57: 40-47, 1984.

37. Brown, S. J., Barker, R. W. and Askenase, P. W.: Bovine resistance to *Amblyomma americanus* ticks: an aquired immune response characterized by cutaneous basophil infiltrates. Vet. Parasitol. 16:147-165, 1984.

38. Brown, S. J. and Rosalsky, J. H.: Blood leukocyte response in hosts parasitized by the hematophagous arthropods *Triatoma protracta* and *Lutzomyia longipalpis*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 33: 499-505, 1984.

39. Brown, S. J., Shapiro, S. Z. and Askenase, P. W.: Characterization of tick antigens inducing host immune resistance. I. Immunization of guinea pigs with *Amblyomma americanum*-derived salivary gland extracts and identification of an important salivary gland protein antigen with guinea pig anti-tick antibodies. J. Immunol. 133:3319-3325, 1984.

40. Brown, S. J. and Askenase, P. W.: *Amblyomma americanum*: Requirement for host Fc receptors an antibody-mediated acquired immune resistance to ticks. Exp. Parasitol. 59:248-256, 1985.

41. Brown, S. J. and Askenase, P. W.: Rejection of ticks from guinea pigs by anti-hapten-antibody-mediated degranulation of basophils at cutaneous basophil hypersensitivity sites: role of mediators other than histamine. J. Inmunol. 134:1160-1165, 1985.

42. Capriles Hulett, A. and Dockhorn, R. J.: House dust mite (D. farinae) and cockroach allergy in a midwestern population. Ann. Allergy. 42:160-165, 1979.

43. CONACyT. Biomedicina. Vacuna contra el veneno del alacrán. Información científica y tecnológica. 1(11-12):17-18, 1979.

44. Chinery, W. A.: Observation on the saliva and salivary gland extract of Haemaphysalis spingera and Rhipicephalus sanguineus sanguineus. J. Parasitol. 67:15-19, 1981.

45. DenHollander, N. and Allenl J. R.: *Dermacentor variabilis*: Resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice. Exp. Parasitol. 59:169-179, 1985.
46. DenHollanderl N. and Allen, J. R.: Derrnocenter variabilis: Acquired resistance to ticks in BALB c mice. Exp. Parasitol. 59: 118-129, 1985.

47. DeVaney, J. A.: The effects of the Northern fowl mite, *Ornithonyssus sylviarun* on egg production and body weight of caged White Leghorn hens. Poultry Sci. 58:191-194, 1979.

48. DeVaney, J. A. and Ziprin, R. L.: Detection and correlation of immune responses in White Leghorn chickens to Northern fowl mite, *Ornithonyssus sylviarum* (Canestrini and Fanzago) populations. Poultry Sci. 59:34-37, 1980.

49. Dickinson, R. G., O'Hagan J. E., Schotz, M., Binnington, C. K. and Hegarty, M.: Prostaglandins in saliva of cattle tick *Boophilus microplus*. Aust. J. Exp. Biol. Med Sci. 54:475-486, 1976.

50. Daube, B. M. and Wharton, R. H.: The effect of locality, breed o.ud previous tick experience on seasonal changes in the resistance of cattle to *Boophilus microplus* (*Ixodoidea: Ixodidae*). Experientia. 36:1178-1179, 1980.

51. Dvorak, H. F., Dvorak, A. M., Simpson, B. A., Richerson, H. R, Leskowitz, S. and Karnovsky, M. J.: Cutaneus basophil hipersensitivity. II. A light and electron microscopic description. J. Exp. Med. 182:558-582, 1970.

54. Fisher, W. F. and Wilson, G. I.: Precipitating antibodies in cattle infested by *Psoroptes ovis* (Acarina: *Psoroptidae*). J. Med. Entomol. 14:146-151, 1977.

53. Frankland, A. W. and Lessof, M. H.: Allergy to bee stings: a review. J. Roy Soc. Med. 73:807-810, 1980.

54. French, F. E.: Aedes aegypti: histopathology of immediate skin reactions of hypersensitive guinea pigs resulting from bites. Exp. Parasitol. 32: 175-1801 1972.

55. Fresel K. und Thiel, W.: Zur pathologie des hautveränderungen beim kriebelmückenbefall des rindes. Zbl. Vet. Med. B. 21:618624, 1974.

56. Furman, D. P. and Catts, E. P.: Mannal of Medical Entomology. 4ª edición. Cambridge University Press. Cambridge, Londres, Nueva York, 1982.

57. Gaafar, S. M..: Pathogenesis of ectoparasites. En: Biology of parasites. Editado por Sousby, E. J. L. Academic Press, Nueva York. 229-236, 1966.

58. Gaafar, S. M.: Immune response to arthropods. En: Immunity to animal parasites. Editado por Soulshy, E. J. L. Academic Press, Nueva York. 273-285, 1972.
59. Gaafar, S. M.: Immunology and allergy of demodectic mange. Veterinary Clinics. Of North América. 4:125-131, 1974.

60. Garin, N. S. and Grabarev, P. A.: Protective reactions in rabbits and guinea pigs upon repeated feeding on them of ixodid ticks Rhipicephalus sanguineus (Latr., 1806). Med. Perasitol. Parazit. Bolezni. 41:274-279, 1972.

61. Geczy, A. F., Naughton, M. A., Clegg, J. B. and Hewetson, R. W.: Esterases and a carbohydrate-splitting enzyme in the saliva of the cattle tick, *Boophilus microplus*. J. Parasitology. 57:437438, 1971.

62. George, J. E., Osburn, R. L. and Wikel, S. K.: Acquisition and expression of resistance by *Bos indicus* and *Bos indicus* x *Bos taurus* calves to *Amblyomna americanum* infestation. J. Parasitol. 71: 174-182, 1985.

63. Gordon, J. R. and Allen J. R.: The basophil response in blood and bone marrow in tick-infested guinea pigs. Can J. compo Med. 43:380-383, 1979.

64. Gorham, J. R: The significance for human health of insects in food. Ann. Rev. Entomol. 24:209-224, 1979.

65. Greenberg, B.: Flies and disease Princeton University Press, Nueva Jersey, E.U.A. 1971.
66. Gregson, J. D.: .Host immunity to ticks (Acarina). Proc. Entomol. Soc. B. C. 38:12-18, 1941.

67. Hales, J. R. S., Schleger, A. V., Kemp, D. H. and Fmvcett, A. A.: Cutaneous hyperaemia elicited by larvae of the cattle tick. *Boophilus microplus*. Aust. J. Biol. Sci. 34:3'7-4G, 1981.

68. Hardwood, R. F. and James, B. T.: Entomology in human and animal health. 7ª edición. Macmillan Publishing Co., Nueva York, E.U.A. 1979.

69. Haynes, J. D., Rosenstein, R. W. and Askenase, P. W.: A newly described activity of guinea pig IgG 1 antibodies: Transfer of cutaneous basophil reactions. J. Inmunol. 120:886-894, 1978.

70. Hewetson, R. W. and Lewis, 1. J.: A comparison of the effect of two regimens of infestation all the development of resistance by cattle to the cattle tick, *Boophilus microplus* (Can.). J. Parasitol. 62: 307-311, 1976.

71. Higgs, G: A., Vane, J. R., Hart, R. J., Potter, R. J. and Wilson, R. G.: Prostaglandin in the saliva of the cattle tick, *Boophilus*

microplus (Canestrini) *Acarina*: IxodidgeQ. Bull. Entomol. Res. 66:665-670, 1976.

72. Hirsh, D. C., Baker, B. E., Wiger, N., Yaskulski, S. G. and Osburn, E. L: Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. Am. J. Vet. Res. 36: 1591-1595, 1975.

73. Johnston, C. M. and Brown, S. J.: *Xenopsylla cheopis*: cellular expression of hypersensitivity in guinea pigs. Exp. Parasitol. 59: 81-89, 1985.

74. Kemp, D. H. and Bourne, A.: *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae-studies in vivo and in vitro. Parasitology. 80:487-496, 1980.

75. Khan, M. A.: An intradermal test to detect latent warble (*Hipoderma spp*.) infection in cattle. 22: 36-41, 1981.

76. Kristensen, S., Haarlov, N. and Maurier, H. A.: A study of skin diseases in dogs and cats. IV. Patterns of flea infestation in dogs and cats in Denmark. Nord Vet.-Med. 30:401-413, 1978.

77. Laltoo, H., Van Zoost, T. and Kind, L. S.: IgE antibody response to mite antigens in mite infested mice. Immunological commun. 8:1-9, 1979.

78. Lichtenstein, L. M., Valentine, M. D. and Sobotka, A. K.: Insect allergy: the state of the art. J. Allergy Clin. Immunol. 64:5-12, 1979.

79. Marshall, N. A. and Street, D. H.: Allergy to *Triatoma protracta* (Heteroptera: Reduviidae). I. Etiology, antigen preparation, diagnosis and immunotherapy. J. Med. Entomol. 19:248-252, 1982.

80. Marshall, N. A.: Allergy to *Triatoma protracta* (*Heteroptera*: Reduviidae). II. Antigen production in vitro. J. Med. Entomol. 19: 253-254, 1982.

81. Matsuda, H., Fukui, K., Kiso, Y. and Kitamura, Y.: Inability of genetically mast cell-deficient W/W^v mice to acquire resistance agaist larval *Haemaphysalis longicomis* ticks. J. Parasitol. 71: 443-448, 1985.

82. McGowan, M. J. and Barker, R. W.: A selected bibliography of tick-host resistance and immunological relationships. Bull. Entomol Soc. Am. 26:17-25, 1980.

83. McGowan, M. J., McNew, R. W., Homer, J. T. and Camin, J. H.: Relationship between skin-sensitizing antibody production in the eastern cottontail, Syvilagus floridanus, and infestations by the rabbit tick, *Haemaphysalis leporispalustris*, and the american dog tick, *Dermacentor variabilis* (*Acnri: Ixodidae*). J. Med. Entomol. 19: 198-203, 1982.

84. McLaren, D. J., Worms, M. J. and Askenase, P. W.: Cutaneous basophil associated resistance to ectoparasites (ticks). Electron microscopy of *Rhipicephalus appendiculatus* larval feeding sites in actively sensitized guinea pigs and recipients of immune serum. J. Pathol. 139: 291-308, 1983.

85. McTier, T. L., George, J. E. and Bennett, S. N.: Resistance and cross-resistance of guinea pigs to *Dermacentor andersoni* Stiles, *D. variabilis* (Say), *Amblyomna arnericanun* (Linnaeus, and *Ixodes scapularis* (Say). J. Parasitol. 67:813-822, 1981.

86. Mellanby, K.: Scabies. 2ª: edición. E. W. Classey Ltd. Hampton, Middlesex, Gran Bretaña, 1972.

87. Metcalf, C. L. y Flint, W. P.: Insectos destructivos e insectos útiles. Sus costumbres y su control. Traducción de la cuarta edición en Inglés (1962). Primera publicación en Lengua Española - 1965. C.E.C.S.A., México, D. F. Decimoquinta impresión, 1982.

88. Miller, W. H.: Canine generalized demodectic mange. A cell-mediated immunodeficiency disease Int. J. Dermatol. 18: 292- 294, 1979.

89. Miyamoto, T., Akiyama, R., Ohta, R., Hayakawa, T. and Horiuchi, Y.: Effects of oral feeding of mite antigen upon production of homocytotropic antibodies. Ann. Allergy. 45: 108-114, 1980.

90. Moorhouse, D. E. and Tatchell, R. J.: Histological responses of cattle and other ruminants to the recent attachment of *ixodid larvae*. J. Med. Entomol. G:419-422, 1969.

91. Musatov, V. A.: Feeding of ticks on sensibilized animals. En: Proceedings of the 3rd. International Congress of Acarology. Praga. 729-732, 1971.

92. Nelson, W. A., Keirans, J. E., Bell, J. F. and Clifford, C. M.: Host-ectoparasite relationships. J. Med. Entomol. 12:143-166, 1975.

93. Nelson, W. A., Bell, J. F.; Clifford, C. M. and Keirans, J. E.: Interaction of ectoparasites and their hosts. J. Med. Entomol. 13: 389-428, 1977.

94. Nelson, W. A. and Kozub, G. C.: *Melophagus ovinus* (*Diptera: Hippoboscidae*): evidence of local mediation in acquired resistance of sheep to keds. J. Med. Entomol. 17:291-297, 1980.

95. Nithiuthai, S. and Allen, J. R.: Significant changes in epidermal Langerhans cells of guinea pigs infested with ticks (*Dermacentor andersoni*). Immunol. 51:133-141, 1984.

96. Nithiuthai, S. and Allen, J. R.: Effects of ultraviolet irradiation on epidermal Langerhans cells in guinea pigs. Immunol. 51: 143-151, 1984.

97. Nithiuthai, S. and Allen J. R.: Effects of ultraviolet irradiation on the acquisition and expression of tick resistance in guinea pigs. Immunol. 51 :153-159, 1984.
98. Nomoto, K., Yoshida, S. and Himeno, K.: Comparability of the layed hypersensitivity in various rodents. II. Jones-Mote type hypersensitivity in guinea pigs immunized with sheep, erytrocytes and its modification by cyclophosphamide or BCG pre-treatment. Immunol. 41 :83-90, 1980.

99. Nutting, W. B.: Hair follicle mites (*Demodex spp*.) of medical and veterinary concen. Cornell Vet. 66:214-231, 1976.

100.O'Kelly, J. C. and Spiers, W. G.: Resistance to *Boophilus micro-*

plus (Canestrini) in genetically different types of calves in early life. J. Parasitol. 62:312-317, 1976.

101. Parker, K. R.: Serological responses in rabbits used to maintain uninfected, laboratory reared tsetses (Glossina morsitans morsitans Westwood) (*Diptera: Glossinidae*). Can. J. Zool. 57:705-710, 1979.

102. Pavloskii, E. N. and Alfreva, S. P.: Histopathological changes in the skin of cattle from bites of the tick *Ixodes ricinus*. Tr. Voenno-Med. Akad. Kraenoi. Armii. 25: 153-160, 1941.

103. Reich, C. I. and Zarzopulos, J.: *Boophilus microplus*: Cattle antienzymes to larval phosphomonoesterases. Exp. Parasitol. 50: 272277, 1980.

104. Riek, R. F.: Factors influencing the susceptibility of cattle to tick infestation. Aust. Vet. J. 32:204-208, 1956.

105. Riek, R. F.: Studies on the reactions of animals to infestation with ticks. I. Tick anaemia. Aust. J. Agric. Res. 8:209-214, 1957.

106. Riek, R. F.: Studies on the reactions of animals to infestation with ticks. II. Tick toxins. Aust. J. Agric. Res. 8:215-223, 1957.

107. Riek, R. F.: Studies on the reactions of animals to infestation with ticks. III. The reactions of laboratory animals to repeated sublethal doses of egg extracts of *Haemaphysalis bispinosa*. Neumann. Anst. J. Agric. Res. 9 :830-841, 1958.

108. Rick, R. F.: Studies on the reactions of animals to infestation with ticks. IV. The protein components of tick extracts. Aust. J. Agric. Res. 10: 604-613, 1959.

109. Riek, R. F.: Studies on the reactions of animals to infestation with ticks. VI. Resistance of cattle to infestation with the tick *Boophilus rnicroplus*. Aust;. J. Agric. Res. 13:532-550, 1962.

110. Roberts, J. A. and Kerr, J. D.: *Boophilus microplus*: passive transfer of resistance in cattle. J. Parasitol. 62: 485-489, 1976.

111. Romero Cabello, E., Castillo Alarcón, L. E. y Tay Zavala, J.: Alacranismo y aracnoidismo en México. En: Resumenes del XVII Congreso Nacional de Entomología. Tapachula, Chiapas, México. 111-112, 1983.

112. Schleger, A. V. and Lincoln, D. T.: *Boophilus microplus*: Characterization of enzymes introduced into the host. Aust. J. Biol. Sei. 29:487-497, 1976.

113. Schmidt, J. 0., Blum, M. S. and Overal, W. L.: Hemolytic activities of stinging insect venoms. Arch. Insect. Biochem. Physiol. 155-160, 1984.

114. Seifert, G. W.: Variations between and within breeds of cattle in resistance to field infestations of the cattle tick (*Boophilus microplus*). Aust .J. Agric. Res. 22: 159-168, 1971.

115. Solomon, K. R.: Acaricide resistance in ticks. Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 27: 271-296, 1983.

116. Sonthcott, R. V.: Arachnidism and allied syndromes in the austrulian region. Records of the Adelaide Children's Hospital. 1: 97-186, 1976.

117. Steelman, C. D.: Effects of external and internal arthropod parasites on domestic livestoek production. Ann. Rev. Entomol. 21:155-178, 1976.

118.Stone, B. F., Wright, I. G. and Neish, A. L.: Natural and artificial immunization of dogs against tick paralysis induced by the australian paralysis tick *Ixodes holocyclus*. Toxicon, Suppl. 3, pp. 417-420, 1983.

119. Stone, B. F., Neish, A. L. and Wright, I. G.: Vaccination of rabbits against the toxin of the australian paralysis tick *Ixodes holocyclus*. Toxicon, Suppl. 3, pp. 421-124, 1983.

120. Stone, B. F., Commins, M. A. and Kemp, D. H.: Artificial feeding of the australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* and collection of paralysing toxin. Int. J. Parasitol. 13:447-454, 1983.

121. Stone, B. F. and Neish, A. L.: Tick-paralysis toxoid: an effective immunizing agent against the toxin of *Ixodes holocyclns*. Aust. J. Exp. BioI. Med. Sci. 62 (pt. 2): 189-191, 1984.

122. Tatchell, R. J. and Moorhouse, D. E.: The feeding process of the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini). II. The sequence of host-tissue changes. Parasitology. 58:441-459, 1968.

123. Tatchell, R. J. and Binningt.on, K. C.: An active constituent of t.he saliva of the cattle tick, *Boophius microplus* . En proceedings of the 3rd International Congress of Acarology, Praga. 745-748, 1971.

124. Theis, J. H. and Budwiser, P. D.: *Rhipicephalus sanguineus*: sequential histopathology at the host-arthropod interface. Exp. Parasitol. 36:77-105, 1974.

125. Theis, J. H., Franti, C. E., Engel, E. and Litrell, ,J, F.: Changes in lymphatic fluid draining an area of inflamrnation induced by feeding *Rhipicephalus sanguineus* (Acarina: Ixodidae) on the dog. J. Med. Entomol. 13:26-39. 1976.

126. Trager, W.: Acquired immunity to tieks. J. Parasitol. 25:5781, 1939.

127. Wagland, B. M.: Host resistance to cattle tiek (*Boophilus microplus*) in Brahrnan (*Bos indicus*) cattle. I. Responses of previously unexposed cattle to four infestations with 20,000 larvae. Aust. J. Agric. Res. 26 :1073-1080, 1975.

128. Wakelin, D.: Immunity to parasites. Hew animals control parasitic infections. Edward Arnold, Londres, Inglaterra, 1984.

129. Wharton, G. W.: House dust mites. J. Med. Entomol. 12:577621, 1976.

130. Whelen, A. C., Richardson, L. K. and Wikel, S. K.: Ixodid tick antigens recognized by the infested host: immunoblotting studies. IRCS Med. Sci. 12:910-911, 1984.
131. Whelen, A. C., George, J. E., Osburn, R. L. and Wikel, S. K.:
Dot-ELISA to examine serologic responses of *Bos taurus* and *Bos -indicus*: to ixodid tick infestations. Fed Proc. 43:1628, 1084.

132. Wikel, S. K.: Acquired resistance to ticks. Expression of resist-

ance by C4-deficient guinea pigs. Am. J. Trap. Med. Hyg. 28: 586-590, 1979.

133. Wikel, S. K.: The induction of host resistance to tick infestation with a salivary gland antigen. Am. J. Trop. Med. Hyg. 30:284-288, 1981.

134. Wikel, S. K. and Allen, J. R.: Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance. Immunol. 30:311-316, 1976.

135. Wikel, S. K. and Allen,T. R.: Acquired resistance to ticks. II. Effects of cyclophosphamide on resistance. Immunol. 30:479-484, 1976.

136. Wikel, S. K. and Allen, J. R.: Acquired resistance to ticks. III. Cobra venom factor and the resistance response. Immunol. 32: 457-4-65, 1977.

137. Wikel, S. K. and Osburn, R. L.: Immune responsiveness of the bovine host to repeated low level infestations with *Dermacentor andersoni*. Ann. Trop. Med. Parasitol. 76:405-414, 1982.

138. Wikel, S. K. and Whelen, A. C.: Ixodid-host immune interaction. Identification and characterization of relevant antigens and tick induced host immunosuppression. Veterinary Parasitology. 20: 149-174, 1986.

139. Willadsen, P.: Immunity to ticks. Adv. Parasitol. 18:293-313, 1980.

140. Willadsen, P. and Williams, P. G.: Isolation and partial characterization of an antigen from the cattle tick, *Boophilus microplus*. Immunochemistry. 13:591-597, 1976.

141. Willadsen, P., Williams, P. G., Roberts, J. A. and Kerr, J. D.: Responses of cattle to allergen from *Boophilus microplus*. Int. J. Parasitol. 8 :89-95, 1978.

142. Willadsen, P. and Riding, G. A.: Characterization of a proteolyticenzyme inhibitor with allergenic activity. Multiple functions of a parasite-derived protein. Biochem. J. 177: 41-47, 1978.

143. Willadsen, P., Wood, G. M. and Riding, G. A.: The relation between skin histamine concentration, histamine sensitivity, and the resistance of cattle to the tick, *Boophilus microplus*. Z. Parasitenkd. 59:87-93, 1979.

144. Willadsen, P., McKenna, R. V.: Trypsin-chymothypsin inhibitors from the tick *Boophilus microplus* . Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 61 (pt. 2): 231-238, 1983.

145. Willadsen, P. and McKenna, R. V.: Binding of antigens to tissues: the example of *Boophilus microplus* and bovine skin. Int. J. Parasitol. 13: 593-598, 1983.

146. Wirtz, R. A.: Allergic and toxic reactions to non-sting in arthropods. Ann. Rev. Entomol. 29:47-69, 1984.

147. Wikel, S. K., Graham, J. E. and Allen, J. R.: Acquired resistance to ticks. IV. Skin reactivity and in vitro lymphocyte responsiveness to salivary gland antigen. lmmunology. 82: 257-26::3, 1978.

148. Parkhouse, R.M.E. (editor): Parasite evasion of the immune

response. Symposia of the British Society for Parasitology. Volume 21. Cambridge University Press. Cambridge, Londres, Inglaterra, 1984.

149. Boulard, C. and Bencharif, F.: Changes in the haemolytic activity of bovin serum complement by *Hypoderma lineatum* (Insecta: *Oestridae*) larval proteinases in naive and immune cattle. Parasite Immunology. 6 :459-467, 1984.

150. Baron, R. W. and Weintraub, J.: Lymphocite responsiveness in cattle previously infested and uninfested with *Hypoderma linetum* (de Vill.) and *H. bovis* (L.) (Diptera: *Oestridae*). Veterinary Parasitology (en prensa) 1986.

151. Service, M. W.: Blood suking insects: vectors of disease. Studies in Biology No. 167. Edward Arnold, Londres, Inglaterra, 1986.

152. Pruett, J. H. and Barret, C. C.: Kinetic development of humoral anti-*Hypoderma lineatum* antibody activity in the serum of vaccinated and infested cattle. Southwestern Entomology. 10: 39-48, 1985.

153. Wikel, S. K.: Allergic reactions to arthropods and their products.Annual Review of Entomology. 27: 21-48, 1982.

154. Ailus, K., Palosuo, T., Brummer-Korvenkontio, M., Rantanen, T. and Reunala, T.: Demostration of antibodies to mosquito antigens in man by immunodiffusion and ELISA. International Archives of Allergy and Applied Immunology. 78:375-379, 1985.

155. Morilla González, A. y Bautista Garfias, C. R. (editores): Manual de Inmunología. Editorial Diana, México (en prensa), 1986.

156. Meuth, J. L., Morgan, E. L., Discipio, R. G. and Hugli, T. E.:Suppression of T lympocyte functions by human C3 fragments. I. Inhibition of human T cell proliferative responses by a kallikrein cleavage fragment of human iCEb. Journal of Immunology. 130: 2605-2611, 1983.

157. Van Neste, D. J. J.: Immunology of scabies. Parasitology Today. 2: 194-196, 1986.