

## Artículo de revisión

## Actualización en escabiasis con insistencia en los aspectos inmunológicos de la infestación

José Manuel Ríos Yuil,\* Patricia Mercadillo Pérez,\*\* Emma Yuil de Ríos,\*\*\* Manuel Ríos Castro\*\*\*

### RESUMEN

La escabiasis es la infestación cutánea por el ectoparásito *Sarcoptes scabiei var hominis*. Afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo y su distribución es cosmopolita; sin embargo, es más común en regiones pobres con hacinamiento. La hembra del parásito reside dentro de un túnel que hace en el estrato córneo de la epidermis, en el que defeca y coloca sus huevos. La forma clásica de la escabiasis se distingue por prurito de predominio nocturno y por túneles, pápulas, vesículas y excoriaciones que predominan en los pliegues interdigitales, las superficies flexoras de las muñecas, los codos, la región periumbilical, los glúteos, los tobillos, el pene y la areola. La forma costrosa se distingue por placas hiperqueratósicas costrosas que tienden a fisurarse y pueden ser localizadas o generalizadas. La respuesta inmunitaria ante el parásito es compleja, y en ella interviene el sistema inmunitario innato y adaptativo; sin embargo, el ácaro es capaz de inhibirla en múltiples puntos. A pesar de esto, a medida que los ácaros mueren en la epidermis, cada vez hay más antígenos disponibles para estimular al sistema inmunitario, lo que a la larga provoca que la respuesta inmunitaria logre vencer la inhibición. Dicha inhibición explica el retraso de cuatro a ocho semanas en la aparición de síntomas que experimentan los pacientes en su primera infestación y permite el establecimiento del ácaro en el hospedero. El diagnóstico definitivo se hace mediante la observación microscópica del ácaro en el material obtenido por raspado de las lesiones clínicamente sugestivas. El tratamiento puede incluir medicamentos tópicos o con ivermectina oral.

**Palabras clave:** *Sarcoptes scabiei*, escabiasis, citocinas, quimiocinas, serina proteasas, inmunomodulación, ivermectina, permetrina.

### ABSTRACT

Scabies is the infestation of the skin by the ectoparasite *Sarcoptes scabiei var hominis*. It affects approximately 300 million people worldwide and it has a cosmopolitan distribution; however, it is more common in regions with poverty and overcrowding. The female parasite makes a burrow in the stratum corneum of the epidermis in which it defecates and lays its eggs. Classic scabies is characterized by pruritus, which is more intense at night, and by the presence of burrows, papules, vesicles and excoriations mainly in the finger webs, flexor aspects of the wrists, elbows, periumbilical skin, buttocks, ankles, penis and areolar region. Localized or generalized hyperkeratotic, crusted plates that tend to fissure characterize crusted scabies. The immune response against the parasite is complex and it involves the innate and adaptive immune systems; but these mites are capable of inhibiting these responses in various aspects. However, as mites die in the epidermis, there are increasing amounts of antigens to stimulate the immune system and eventually this inhibition is overcome. The inhibition of the immune response explains why there is a four to eight weeks delay in symptom appearance during the first infestation and allows the establishment of the mite in the host. Definite diagnosis is achieved by the microscopic observation of the mite in skin scrapings obtained from clinically suggestive lesions. Scabies can be treated with topical medications or with oral ivermectin.

**Key words:** *Sarcoptes scabiei*, scabies, cytokines, chemokines, serine proteases, immunomodulation, ivermectin, permethrin.

\* Dermatólogo, inmunólogo, parasitólogo, micólogo y jefe de residentes de dermatopatología. Hospital General de México y Caja de Seguro Social de Panamá.

\*\* Dermatóloga y dermatopatóloga, jefa del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.

\*\*\* Dermatólogo, Policlínica San Fernando Norte y Caja de Seguro Social de Panamá.

Correspondencia: Dr. José Manuel Ríos. Enrique Rébsamen núm. 1117, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: jmriosyuil@hotmail.com

Recibido: agosto, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Ríos-Yuil JM, Mercadillo-Pérez P, Yuil-de Ríos E, Ríos-Castro M. Actualización en escabiasis con insistencia en los aspectos inmunológicos de la infestación. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(6):404-413.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La escabiasis es la infestación de la piel por el ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis*. Se calcula que aproximadamente 300 millones de personas sufren de esta parasitosis en todo el mundo.<sup>1-3</sup> Su distribución es mundial; sin embargo, es endémica en los países en desarrollo, debido a que la pobreza y el hacinamiento son factores de riesgo de contraerla.<sup>4,5</sup> Es más frecuente en las áreas urbanas y, aunque afecta a personas de uno y otro sexo, predomina en mujeres y niños de cualquier edad, grupo étnico y estrato socioeconómico.<sup>1,2</sup> Se calcula que la prevalencia en niños africanos puede ser incluso de 40 a 80%.<sup>4</sup> En México, la morbilidad por escabiasis varía entre 6 y 27% de la pobla-

ción general. Es más común en otoño e invierno, cuando el hacinamiento suele ser mayor.<sup>3</sup> En un estudio realizado en Turquía, se encontró una prevalencia de 9.9% en niños en edad escolar.<sup>6</sup>

La escabiasis es un problema importante de salud pública, no sólo por el malestar que produce el prurito, sino por las complicaciones relacionadas. El ácaro, al alterar la barrera cutánea, aumenta el riesgo de infecciones secundarias, especialmente por estreptococos del grupo A y por *Staphylococcus aureus*.<sup>1,7</sup> Entre éstas se encuentran: impétigo, ectima, celulitis y linfangitis, que pueden ocasionar sepsis e incluso la muerte.<sup>7-9</sup> Además, estas infecciones se vinculan con la aparición de glomerulonefritis posestreptocócica y fiebre reumática, que a su vez pueden culminar en enfermedad cardíaca reumática o en insuficiencia renal crónica.<sup>1,4,5</sup> De hecho, se han reportado brotes epidémicos de glomerulonefritis posestreptocócica aguda en comunidades con escabiasis endémica. Estas complicaciones representan un gran problema de salud pública, especialmente en los países en desarrollo,<sup>1</sup> lo que ha llevado a que, en áreas endémicas, se utilice el tratamiento masivo con escabicidas como estrategia de control de la enfermedad; sin embargo, esta estrategia no sólo no ha logrado eliminar la infestación; sino que ha traído un problema adicional al generar una oportunidad para la selección y el desarrollo de resistencia a los medicamentos por parte de los ácaros.<sup>10</sup>

Por estas razones, el objetivo de esta revisión es hacer una actualización en escabiasis destacando los avances que se han logrado en la comprensión de los aspectos inmunológicos de la infestación, como una estrategia para generar mejores mecanismos para su control.

## EL PARÁSITO

*S. scabiei* es un ectoparásito que pertenece a *Phylum Arthropoda*, clase *Arachnida*, subclase *Acarina*, orden *Astigmata*, familia *Sarcoptidae*. Los miembros del orden *Astigmata* son ácaros de movimiento relativamente lento, con tegumento fino, esclerótico y sin espiráculos o sistemas traqueales.<sup>1</sup> Se han detectado más de 15 variedades o cepas del ácaro que afectan a diferentes hospederos. A pesar de que morfológicamente son muy similares, los estudios de infestación cruzada y las pruebas moleculares han demostrado que existen diferencias fisiológicas y genéticas entre las cepas.<sup>1</sup>

El ácaro adulto es de color blanco cremoso o transparente; es aplanado dorso-ventralmente y su cabeza, tronco y abdomen están fusionados formando una sola estructura ovoide. La hembra adulta mide entre 0.3 y 0.5 mm de largo por 0.3 mm de ancho. El macho adulto es discretamente más pequeño y mide 0.25 mm de largo por 0.2 mm de ancho.<sup>1,3</sup> El aparato bucal está formado por un par de quelíceros dentados, un par de pedipalpos triangulares y palpos labiales que están unidos al hipostoma.<sup>3</sup> Las larvas tienen tres pares de patas, en tanto que las ninfas y los adultos tienen cuatro pares. Las patas son cortas y de color marrón; los dos primeros pares son anteriores y tienen cojinetes o ventosas que le permiten aferrarse al sustrato; en la hembra los dos pares posteriores terminan en cerdas largas filiformes; en el macho, el tercer par de patas termina en las mismas cerdas; mientras que el cuarto termina en ventosas. Adicionalmente, los ácaros tienen garras similares a espuelas y entre seis y siete pares de proyecciones semejantes a espinas (espículas) a los lados del abdomen.<sup>1,3</sup>

*S. scabiei* es un parásito obligatorio que completa la totalidad de su ciclo de vida en el ser humano.<sup>2</sup> La hembra excava un túnel en el estrato córneo de la epidermis y se ubica en el extremo ciego del mismo. Generalmente coloca dos a tres huevos al día, incluso durante seis semanas; a pesar de esto, menos de 1% de los huevos lograrán desarrollarse hasta ácaros adultos. Los huevos son ovoides, transparentes, grandes, con cascarón fino y de color gris perla.<sup>1,3</sup> Las larvas hexápodas emergen dos a tres días después de que los huevos fueron depositados y pasan por los estadios de protoninfa y tritoninfa antes de transformarse en adultos. Estos últimos se aparean e inician un nuevo ciclo.<sup>1-3,8</sup> El ciclo biológico se completa en 14 a 17 días. El macho tiene una vida promedio de dos días y muere luego de la cópula; mientras que la hembra llega a vivir entre 30 y 60 días.<sup>3,8,11</sup>

La escabiasis se transmite primordialmente por el contacto cercano y prolongado con una persona infestada, por lo que es común entre los miembros de una misma familia y entre los residentes de instituciones.<sup>1,2,8,11</sup> En los adultos, el contacto sexual también es una forma importante de transmisión.<sup>1</sup> La probabilidad de infestarse se relaciona con el número de ácaros presentes en la persona enferma. En promedio, se encuentran de 10 a 15 ácaros adultos en un hospedero sano; sin embargo, puede haber millones en los pacientes con sarna costrosa.<sup>1,11</sup> Cuando el ácaro

es separado del hospedero, puede supervivir entre 24 y 36 horas a temperatura ambiente (21°C) y en condiciones normales de humedad (40 a 80%), aunque sobrevive más tiempo a menores temperaturas y mayor humedad.<sup>1,2</sup> La escabiasis no se trasmite comúnmente a través del contacto con prendas de vestir, ropa de cama, sillones, asientos, entre otros fómites, si bien esto es posible cuando el foco de infestación es un paciente con sarna costrosa debido a la gran cantidad de parásitos que tiene.<sup>1,3,8</sup>

## RESPUESTA INMUNITARIA Y MECANISMOS DE EVASIÓN

Las manifestaciones cutáneas de la escabiasis se deben al efecto mecánico que causa el ácaro al excavar el túnel en el estrato córneo y a la respuesta inmunitaria que el hospedero genera contra dicha invasión.<sup>8</sup> Desde el punto de vista histopatológico, se ha observado que alrededor del túnel suele haber un infiltrado inflamatorio constituido principalmente por eosinófilos, linfocitos e histiocitos.<sup>1</sup> Además, luego de un tiempo, se encuentran concentraciones elevadas de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del parásito.<sup>12</sup>

La respuesta inmunitaria frente a este parásito es compleja y no del todo comprendida. Esto se debe, al menos en parte, a la dificultad para obtener un número suficiente de ácaros vivos para estudios *in vitro* y a lo complicado que resulta realizar este tipo de estudios debido a los bajos niveles de infestación de los pacientes con escabiasis clásica. Esta dificultad ha logrado superarse parcialmente gracias a la utilización de los ácaros que son descamados por los pacientes con sarna costrosa y a la creación de bibliotecas de cDNA a partir de las cuales se han logrado producir y estudiar diversas proteínas recombinantes del ácaro.<sup>13</sup>

Las células epidérmicas y dérmicas que se encuentran alrededor del ácaro son las primeras en entrar en contacto con los productos del mismo. Por ello, se considera que los queratinocitos, las células de Langerhans, los fibroblastos cutáneos, las células endoteliales, los monocitos y los linfocitos son las células que más interactúan con el ácaro y sus productos.<sup>12,14</sup> No se sabe a ciencia cierta cuáles son los productos del ácaro que inician la respuesta inmunitaria. Entre las sustancias liberadas por los ácaros vivos están las secreciones salivales, los materiales fecales y de excreción y las sustancias asociadas con la metamorfosis y el proceso de muda (quitinasa y proteasas implicadas en

la muda).<sup>15,16</sup> Asimismo, el hospedero secreta quitinasa y proteínas similares a la quitinasa que carecen de actividad enzimática. Las glucosidasas y las proteasas séricas pueden degradar la quitina y la matriz proteica del exoesqueleto del ácaro mientras todavía se encuentra en la piel. De esta manera, muchas sustancias son liberadas luego de que los ácaros mueren y sus cuerpos se desintegran en la piel (moléculas de la hemolinfa, enzimas de la grasa corporal, moléculas del músculo y endosimbiontes bacterianos). Los productos de los ácaros vivos y los de los muertos parecen jugar un papel importante en la respuesta inmunitaria.<sup>16</sup>

En la relación de *S. scabiei* con el sistema inmunitario humano existe una particularidad porque los productos del ácaro parecen inhibir y a la vez estimular a dicho sistema. Los eventos de regulación a la baja de la respuesta inmunitaria dominan las etapas tempranas de la infestación, aun cuando haya citocinas proinflamatorias y mediadores lipídicos; sin embargo, la respuesta inmunitaria deprimida evoluciona a una respuesta inflamatoria a medida que la infestación avanza. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la muerte natural de los ácaros. Los ácaros vivos son capaces de sintetizar las moléculas que regulan a la baja la respuesta inmunitaria, pero a medida que la población aumenta y los ácaros empiezan a morir y a desintegrarse, la cantidad de moléculas que inducen una respuesta inflamatoria se eleva hasta finalmente anular la regulación a la baja. Este periodo efectivo de regulación a la baja de la respuesta inmunitaria parece ser utilizado por el ácaro para generar una infestación duradera en el hospedero y coincide con el retraso de cuatro a ocho semanas que se observa en la aparición de los síntomas durante la primoinfestación.<sup>14-17</sup>

La exposición de monocultivos de queratinocitos o de fibroblastos a extracto de *S. scabiei* induce un marcado aumento en la secreción de interleucina 6 por parte de los queratinocitos y de los fibroblastos.<sup>12,14,16</sup> De la misma forma, fomenta la secreción de IL-6 por las células mononucleares de sangre periférica y por las células endoteliales de la microvasculatura cutánea; sin embargo, reduce la secreción de la misma por las células dendríticas estimuladas por lipopolisacárido (LPS).<sup>14,16</sup> La IL-6 tiene múltiples funciones proinflamatorias y antiinflamatorias. Esta citocina estimula la proliferación de los queratinocitos, lo cual podría explicar, al menos en parte, la hiperqueratosis que se observa en pacientes con sarna costrosa. Además, la IL-6 incrementa la permeabilidad vascular, estimula a los

linfocitos Th1 CD4+ a secretar IL-2, con el consecuente aumento en su proliferación y diferenciación, e induce a los linfocitos Th2 CD4+ a producir IL-4, lo que a su vez favorece la producción de anticuerpos.<sup>12</sup>

Los queratinocitos y los fibroblastos expuestos *in vitro* a *S. scabiei* secretan grandes cantidades de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).<sup>15,16</sup> Este factor aumenta la permeabilidad vascular e inicia la cascada de la inflamación, lo que coincide con el aspecto discretamente edematoso de las lesiones de los pacientes con escabiasis, y con la existencia de cierta cantidad de fluido en el túnel, justo por delante del ácaro. Se considera que este fluido es una de las principales fuentes nutricionales y de agua para el ácaro, por lo que éste podría inducir la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular para su beneficio.<sup>12,14</sup>

El extracto de *S. scabiei* también induce a los fibroblastos dérmicos y a las células mononucleares de sangre periférica a secretar IL-8 *in vitro*.<sup>12,14,16</sup> La IL-8 es un potente agente quimiotáctico para los neutrófilos porque favorece la adhesión de estas células al endotelio vascular y su posterior extravasación a los tejidos. Para esto, la IL-8 activa las integrinas de los neutrófilos para que se unan firmemente a la molécula de adhesión celular de tipo inmunoglobulina presente en la célula endotelial.<sup>12,16,17</sup> Los neutrófilos son un componente esencial del infiltrado dérmico en los pacientes con escabiasis.<sup>12</sup> No obstante, *S. scabiei* también disminuye la secreción de IL-8 por los queratinocitos, las células dendríticas y las células endoteliales.<sup>14-16</sup> El extracto de *S. scabiei*, incluso, reduce la secreción de IL-8 que es inducida en los queratinocitos por las citocinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-17.<sup>14,15,16</sup> De la misma forma, la presencia de histamina, prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina D2 (PGD2), factor activador de plaquetas (PAF), leucotrieno B4 (LTB4) e IL-6 no logra revertir la inhibición de la secreción de IL-8 que es fomentada por el extracto de *S. scabiei* en las células endoteliales. En contraste, esta reducción en la secreción de IL-8 sí es contrarrestada parcialmente por la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  en las células endoteliales.<sup>16</sup> El efecto de regulación a la baja de la secreción de IL-8 predomina al inicio de la infestación; sin embargo, a las 24 horas, empieza a observarse un aumento dependiente de la dosis de extracto de *S. scabiei* en la secreción de IL-8.<sup>14</sup> Éste podría ser uno de los mecanismos que el parásito utiliza para retrasar la

llegada de los neutrófilos al sitio de la infestación durante las etapas tempranas de la misma.<sup>14,16</sup>

El extracto de *S. scabiei* también induce un discreto aumento en la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por parte de monocapas de queratinocitos y una marcada elevación en su secreción por monocapas de fibroblastos dérmicos.<sup>12,14-16</sup> Esta citocina promueve la formación de neutrófilos y monocitos que posteriormente se convierten en células dendríticas. Esto coincide con la aparición de grandes cantidades de células de Langerhans en la epidermis y con el denso infiltrado inflamatorio neutrofilico que se aprecia en la lesión de escabiasis.<sup>12</sup>

Además, el extracto de *S. scabiei* reduce la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que había sido inducida en los fibroblastos por las citocinas proinflamatorias. El GM-CSF estimula la diferenciación de los progenitores de granulocitos y monocitos y el crecimiento de las células endoteliales. No está claro cuál es el efecto que pueda tener esta inhibición *in vivo*; sin embargo, el ácaro podría utilizar esta estrategia con el fin de limitar la capacidad de los monocitos para diferenciarse a macrófagos en la piel e, incluso, para evitar que migren a ella desde el torrente sanguíneo. Esto coincide con el hallazgo histopatológico de pocos macrófagos en comparación con el número de neutrófilos y linfocitos presentes en la lesión.<sup>14,15</sup>

En un estudio *in vitro*, se comprobó que el extracto de *S. scabiei* reduce la secreción del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) sin influir en la secreción de IL-1 $\alpha$  o de IL-1 $\beta$  por los queratinocitos cultivados en monocapa.<sup>12,14-16</sup> En contraste, en otro estudio *in vitro* en el que se utilizaron equivalentes de piel humana (queratinocitos cultivados sobre fibroblastos en una matriz de colágeno), se encontró que éstos aumentaban su secreción de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  cuando se les exponía a ácaros vivos y a sus productos.<sup>12,14,15</sup> Otro estudio *in vitro* demostró que el extracto de *S. scabiei* induce la secreción de IL-1 $\beta$  por las células mononucleares de sangre periférica.<sup>14</sup> Las citocinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  actúan sobre los queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células NK, neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, favoreciendo un aumento en su respuesta a otras citocinas y quimiocinas.<sup>14,15</sup> La IL-1 estimula a las células T activadas a sintetizar receptores de IL-2 (IL-2r). Se sabe que la activación de los IL-2r por la IL-2

derivada de los linfocitos Th1 promueve la maduración de las células fagocíticas. Por otra parte, la IL-1 regula la síntesis y expresión de moléculas de adhesión endoteliales como E-selectina, P-selectina, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1). De esta manera, la IL-1 es capaz de inducir la llegada de las células inflamatorias a la lesión de escabiasis. El IL-1ra es un potente inhibidor de IL-1 que actúa al competir con la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  por sus sitios de unión al receptor en las células.<sup>12,15</sup> Como la IL-1 es un fuerte mediador que actúa temprano en la cascada de la inflamación y en la respuesta inmunitaria, el equilibrio que exista entre IL-1 e IL-1ra determina, en gran medida, el curso de estas respuestas. Por tanto, la reducción de IL-1ra inducida por el extracto de *S. scabiei* aumentaría la influencia de la IL-1 y favorecería la respuesta inflamatoria.<sup>12</sup> En contraste con lo que ocurre con las monocapas, los equivalentes de piel humana, cuando fueron expuestos a ácaros vivos, aumentaron también la secreción de IL-1ra como otro mecanismo para retrasar el inicio de la reacción inflamatoria.<sup>15</sup>

Las moléculas presentes en el extracto de *S. scabiei* también pueden inhibir directamente la expresión de VCAM-1, E-selectina y receptor 5 de quimiocinas (CCR-5) por los cultivos de células endoteliales de la microvasculatura dérmica, aun cuando hay TNF- $\alpha$ . La regulación a la baja de VCAM-1 no pudo ser revertida en presencia de histamina, de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) y de mediadores lipídicos de la inflamación (PGE2, PGD2, PAF y LTB4). Esto es especialmente importante si consideramos que la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1) juega un papel fundamental en el rodamiento y adhesión de los leucocitos (linfocitos, monocitos y eosinófilos) a las células endoteliales de las vénulas poscapilares. Los monocitos circulantes son atrapados inicialmente por la E-selectina de las células endoteliales y luego se adhieren más firmemente cuando, en respuesta al estímulo de la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1), interactúan con la VCAM-1 de dichas células endoteliales. De la misma forma, E-selectina es importante para el rodamiento inicial de los neutrófilos sobre el endotelio de las vénulas poscapilares. Posteriormente, como se ha explicado, la IL-8 media una adhesión más firme de los neutrófilos al endotelio. Estos eventos son fundamentales para la migración de los leucocitos al sitio de la inflamación durante la respuesta inmunitaria. La

reducción en VCAM-1 y en GM-CSF y el mantenimiento de las concentraciones de MCP-1 que se observan ante el ácaro, van de acuerdo con la escasez de macrófagos que hay en las biopsias de los pacientes con escabiasis. De la misma forma, las reducciones de E-selectina y de IL-8, que son inducidas por el extracto de *S. scabiei*, dificultan la migración de los neutrófilos a la lesión.<sup>14-17</sup>

Como se ha mencionado, el ácaro se alimenta de los fluidos del hospedero y de los componentes del estrato córneo de la piel. Desde el punto de vista molecular, el estrato córneo está formado por proteínas como filagrina, loricrina, tricohialina, involucrina, proteínas pequeñas ricas en prolina y filamentos de queratina. Todos estos componentes están sumamente vinculados por la acción de las transglutaminasas y constituyen la barrera cutánea; por tanto, para que el ácaro pueda alimentarse de ellos debe producir proteasas que puedan digerirlos. Por esta razón empezó a investigarse sobre la existencia de estas proteasas y cómo podrían influir en la respuesta inmunitaria. Las bibliotecas de cDNA han permitido el descubrimiento de una familia de al menos 33 proteínas de *S. scabiei* que son homólogas a las serina proteasas que forman el grupo 3 de alergenios mayores de los ácaros del polvo. La única de estas proteasas que tiene una tríada catalítica completa se denomina Sar s 3. La Sar s 3 se ha localizado *in vivo* en el aparato digestivo del ácaro y en las heces que deposita en la piel. Al expresar la Sar s 3 en levaduras, se obtuvo una forma recombinante de la misma (rSar s 3) y pudo demostrarse *in vitro* que la rSar s 3 tiene la capacidad de digerir un fragmento recombinante de filagrina. La filagrina es la responsable de alinear y agregar los filamentos intermedios de queratina manteniendo así la estructura de la epidermis. La interrupción en esta proteína altera la estructura del estrato córneo y de la barrera cutánea, haciendo a la piel más vulnerable a la acción de alergenios y a las infecciones secundarias, un fenómeno comúnmente observado en los pacientes con escabiasis.<sup>18</sup>

A pesar de la importancia que tiene la interrupción de la barrera cutánea producida por Sar s 3, el efecto de las otras proteasas parece ser más trascendente en la interacción del ácaro con el sistema inmunitario. Las 33 proteasas antes mencionadas, excepto Sar s 3, son inactivas debido a mutaciones de los aminoácidos catalíticos de los sitios activos. A estas proteasas se les ha denominado parálogos de proteasas inactivadas de *S. scabiei* (SMIPPs).<sup>18-20</sup> Los SMIPPs han demostrado tener la capacidad de interferir

con el sistema del complemento;<sup>15,19,21</sup> éste puede ser activado por varios ligandos a través de tres vías principales: la clásica, la alterna y la de las lectinas. La vía de las lectinas inicia cuando la lectina ligadora de manosa (MBL) y otras lectinas plasmáticas reconocen carbohidratos particulares. La vía alterna se desencadena debido a la inestabilidad estructural de C3, lo cual lleva a su autoactivación y unión a la properdina. La properdina es un regulador positivo de la vía alterna porque, al unirse a C3b, estabiliza la convertasa de C3, prolongando hasta 10 veces su vida media; además, impide la unión del factor I a C3b, protegiendo a este último de la degradación proteolítica. La vía clásica se inicia cuando el complejo de C1 (C1q, C1r y C1s) se une a los inmunocomplejos.<sup>19,21</sup> C1q es una molécula promiscua capaz de interactuar con múltiples ligandos. Aparentemente, los ligandos que se unen a las cabezas globulares de C1q, como las inmunoglobulinas, la proteína C-reactiva, el amiloide, la fibromodulina y la osteoadherina, son potentes activadores de la vía clásica.<sup>19</sup> La activación de cualquiera de las tres vías tiene como consecuencia la opsonización del blanco con C3b, lo que media la fagocitosis del mismo; asimismo, la formación de C3b lleva al ensamblaje del complejo de ataque a la membrana y a la liberación de las anafilotoxinas C3a y C5a.<sup>19,21</sup> Los SMIPPs son capaces de inhibir las tres vías del complemento.<sup>19,21</sup> La vía clásica podría ser inhibida a través de la unión de los SMIPPs al tallo de C1q. Se ha demostrado que los ligandos que interactúan con el tallo de C1q, como la decorina y el biglicano, inhiben la activación de la vía clásica. Esto lo logran probablemente al competir con C1r y C1s por el sitio de unión al tallo de C1q o al inducir cambios de conformación en el complejo de C1, lo que impide su activación. Un mecanismo similar podría utilizarse para lograr la inhibición de la vía de las lectinas, debido a que la lectina ligadora de manosa tiene una estructura semejante a C1q. Los SMIPPs inhiben la vía alterna al unirse a la properdina, con lo cual impiden el ensamblaje de la convertasa de C3 de aquélla. Los SMIPPs no tienen la capacidad de desplazar a la properdina de la C3 convertasa ya formada, por lo que no pueden acelerar el decaimiento de este complejo.<sup>19</sup> La acción de los SMIPPs parece ser fundamental en el interior y en el exterior del ácaro. En el interior del ácaro, como su intestino contiene plasma que ha ingerido del hospedero, es importante que los SMIPPs inhiban a las serina proteasas de las cascadas del complemento y de la coagulación; de lo contrario, la

activación de las mismas produciría severos daños a las células epiteliales del tubo digestivo del ácaro.<sup>19-21</sup> En el exterior, la inhibición del sistema del complemento del hospedero por los SMIPPs puede favorecer la proliferación bacteriana y la aparición de las infecciones secundarias que suelen acompañar a la infestación. Además, esta inhibición también podría contribuir a que la infestación se vuelva crónica.<sup>19</sup>

La matriz peritrófica también podría contribuir a la evasión del sistema inmunitario por parte del ácaro. Protege al intestino de la mayor parte de los invertebrados contra el efecto abrasivo del bolo alimenticio y contra los patógenos y toxinas ingeridos. Esta matriz está compuesta por proteoglicanos, quitina y proteínas y recubre a las células epiteliales del intestino. Las peritrofinas son el principal componente de esta matriz y son proteínas intensamente glucosiladas. La peritrofina de *S. scabiei* (SsPTP1), además de actuar como una barrera mecánica, podría proteger a las células epiteliales intestinales del ácaro del ataque del sistema del complemento del hospedero. La SsPTP1 lograría esto al unirse a la lectina ligadora de manosa (MBL) en el lumen intestinal, provocando su agotamiento y evitando así la formación del complejo de ataque a la membrana sobre las células epiteliales intestinales.<sup>21</sup>

Los pacientes con escabiasis clásica y con sarna costrosa con frecuencia tienen anticuerpos IgE circulantes contra las moléculas del extracto de *S. scabiei*.<sup>16,22</sup> Se han detectado anticuerpos IgE contra las cisteína proteasas, las apolipoproteínas y las glutatión-S-transferasas de *S. scabiei*.<sup>13,22</sup> Los más importantes son los anticuerpos dirigidos contra la cisteína proteasa CO8, contra la apolipoproteína Ssag1.2 y contra la glutatión-S-transferasa SsGST01.<sup>13,22</sup> La IgE unida a los receptores Fc de los mastocitos es el mediador clave que inicia la vía de señalización que lleva a la desgranulación de los mismos luego de la unión del alérgeno. La histamina y la PGD2 de los mastocitos causan vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular por su efecto en las células endoteliales. La histamina es el producto primario de la desgranulación de los mastocitos; sin embargo, la PGD2 y los leucotrienos B4, C4, D4 y E4 son liberados por estas células durante los procesos de desgranulación y rotura de fosfolípidos de membrana. Luego de la desgranulación, los síntomas asociados con una reacción alérgica se hacen evidentes: vasodilatación (eritema), edema y prurito. Todos estos síntomas afectan a los pacientes con escabiasis clásica o con sarna costrosa y

pueden ser desencadenados por la unión de los antígenos del ácaro a estos anticuerpos IgE.<sup>16</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con sarna costrosa tienen concentraciones extremadamente altas de IgE total en el suero. Las concentraciones de IgE total, de IgE específica contra *S. scabiei* y de IgG4 son considerablemente mayores en los pacientes con sarna costrosa que en los que padecen escabiasis clásica. La síntesis de IgG4 y de IgE se relaciona con una respuesta inmunitaria de tipo Th2. De hecho, las citocinas Th2, como la IL-4 y la IL-13, juegan un papel importante en el cambio de clase de las células B hacia un fenotipo secretor de IgE y en la generación de una respuesta inmunitaria Th2. La elevada concentración de anticuerpos IgE e IgG4 de los pacientes con sarna costrosa no parece asociarse con una respuesta inmunitaria protectora si se considera que estos pacientes sufren una infestación masiva. Estas elevadas concentraciones de anticuerpos y la eosinofilia que también muestran sugieren que en ellos la respuesta inmunitaria se encuentra inapropiadamente polarizada hacia el polo Th2.<sup>12,22</sup> Por el contrario, los pacientes con escabiasis clásica tienden a tener una respuesta más cercana al polo Th1, que es más protectora.<sup>13</sup>

Las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes con sarna costrosa tienden a producir grandes cantidades de IL-5 y de IL-13, en combinación con menores concentraciones de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) cuando son estimuladas por la cisteína proteasa CO8. La IL-5 promueve la maduración de los eosinófilos, lo cual coincide con las elevadas concentraciones de estas células que se observan en los pacientes con escabiasis.<sup>22</sup> De hecho, la liberación de enzimas proteolíticas de los eosinófilos cerca de la membrana basal podría ser la responsable de la formación de las ampollas que se observan en la sarna ampollosa.<sup>23</sup> Las concentraciones de IL-4, IL-5 e IL-13 en los pacientes con sarna costrosa son mayores que las observadas en los que tienen escabiasis clásica, por lo que estos hallazgos también refuerzan la teoría de una polarización marcada hacia la respuesta Th2 en los sujetos con sarna costrosa.<sup>7,22</sup>

En otro estudio, las células mononucleares de sangre periférica de individuos no infestados aumentaron la producción de IL-10 cuando fueron estimuladas con la cisteína proteasa CO8. Este aumento en la producción de IL-10 también se ha demostrado en otros estudios, cuando se expusieron las células mononucleares al extracto de *S.*

*scabiei*.<sup>22</sup> Las células T reguladoras (Treg) también son estimuladas por el extracto de *S. scabiei* a producir IL-10.<sup>14</sup> La IL-10 es capaz de inhibir la síntesis de las citocinas proinflamatorias IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ ; además, estimula a los mastocitos y favorece la maduración de las células B y la producción de anticuerpos. Éste también podría ser otro mecanismo utilizado por los ácaros para retrasar el inicio de la respuesta inflamatoria.<sup>22</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la primoinfestación, los síntomas suelen demorar entre cuatro y ocho semanas en aparecer, mientras que en la reinfestación pueden hacerlo en 24 a 48 horas.<sup>1,9,11-14,16,17,20</sup> La forma clásica de la escabiasis se distingue por prurito nocturno y túneles, pápulas, vesículas y excoriaciones. Los túneles tienen forma de “s” o de “z”, son grisáceos y miden aproximadamente 5 mm de longitud. Estas lesiones afectan, predominantemente, los pliegues interdigitales, la superficie flexora de las muñecas, los codos, la región periumbilical, los glúteos, los tobillos, el pene, el escroto y la región periareolar en las mujeres.<sup>1-3,11,24-26</sup> En los niños, existen presentaciones atípicas que afectan la cara, el cuero cabelludo, las palmas y las plantas; mientras que en los adultos, las lesiones no afectan las líneas de Hebra.<sup>2,3</sup>

La forma costrosa es extremadamente contagiosa y se distingue por gruesas placas hiperqueratósicas, costrosas, de color amarillo verdoso a marrón y de entre 3 a 15 mm de espesor.<sup>1,7,8,11,27</sup> Las lesiones que se encuentran sobre las superficies extensoras tienden a fisurarse. Al remover la costra, la piel subyacente es suave, húmeda y eritematosa. Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas, y afectar el cuello, el cuero cabelludo, la cara, los párpados, el tronco, las extremidades y las uñas. Estas últimas pueden estar engrosadas y distróficas.<sup>1,7,8,11,27</sup> El prurito, una de las características principales de la escabiasis, es mínimo o está ausente en la sarna costrosa.<sup>7,8,27</sup> Los pacientes tienen un riesgo muy elevado de padecer infecciones bacterianas secundarias que pueden ocasionar sepsis y muerte.<sup>27</sup> Esta forma clínica afecta con mayor frecuencia a pacientes con lepra lepromatosa, leucemia, diabetes mellitus, infección por VIH o por el virus de la leucemia de células T humana, inmunodeficiencias, desnutrición, síndrome de Down, retraso mental, discapacidad física, que hayan recibido trasplante o que tengan inmunodepresión medicamentosa.<sup>1,3,7,11,27</sup>

La forma ampollosa es muy rara; es más común en ancianos y se distingue por la aparición de ampollas tensas similares a las del penfigoide ampolloso.<sup>5,23</sup>

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

No existe un método ideal para el diagnóstico de escabiasis. En la actualidad, el diagnóstico se basa en la combinación de los hallazgos clínicos con el examen microscópico de los raspados de las lesiones (final del túnel, pápulas o debajo de las uñas). El diagnóstico definitivo se fundamenta en la identificación de los ácaros, sus huevos o sus heces en dicho raspado.<sup>1-3,7,11,24,28</sup> El diagnóstico microscópico tiene excelente especificidad, pero su sensibilidad es baja.<sup>1</sup> Una variante del diagnóstico microscópico consiste en la utilización de cinta adhesiva para la obtención de la muestra; esto es fácil de realizar, pero sólo es eficaz en las áreas de piel delgada.<sup>28</sup>

Los hallazgos de la biopsia de piel no son característicos de la enfermedad, y el diagnóstico sólo puede realizarse si se encuentran fragmentos del ácaro o de sus huevos en los cortes.<sup>2,8</sup>

Otros métodos diagnósticos utilizados son la microscopía de epiluminiscencia y la videodermatoscopia de alta resolución. Ambas técnicas permiten la observación directa del ácaro en la piel. A pesar de que estos métodos tienen mayor sensibilidad y son más rápidos y fáciles de realizar que el examen microscópico, su uso es limitado debido al costo del equipo.<sup>1,3,7,11,26</sup>

El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) ha demostrado altísima sensibilidad y especificidad para la detección de anticuerpos contra los ácaros de la sarna de animales, por lo que también podría ser útil en seres humanos.<sup>1,29</sup> Se han utilizado técnicas de biología molecular, pero debido a su costo y a la necesidad de personal altamente calificado, no son viables para su uso rutinario en el establecimiento del diagnóstico clínico.<sup>1,3,7</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser tópico o sistémico y su elegibilidad depende de factores como la edad del paciente y su estado general de salud, el grado de excoiación o eccema, así como la toxicidad potencial, el costo y la disponibilidad del medicamento. En los casos de escabiasis clásica, se recomienda el tratamiento simultáneo del paciente y de

sus contactos cercanos, aunque estos últimos estén asintomáticos.<sup>1</sup> En los casos de sarna costrosa, debido a la alta carga parasitaria, se sugiere el tratamiento de cualquier persona que haya entrado en contacto con el paciente, aunque sea de manera ocasional.<sup>1,7,8</sup> La permetrina a 5% es el agente tópico de elección en la actualidad;<sup>1,7,8,10</sup> en el pasado, era el lindano, aunque no es aconsejable dado el riesgo de neurotoxicidad.<sup>1</sup> Otros agentes tópicos son el benzoato de bencilo, el crotamitón, el azufre precipitado y la aletrina.<sup>2,3,7,8,11</sup>

El único agente acaricida disponible por vía sistémica es la ivermectina.<sup>1,4,7,11</sup> Se administra a dosis única de 200 mg/kg de peso, que se repite 10 días o dos semanas después del primer tratamiento.<sup>2,11</sup>

Los pacientes con sarna costrosa suelen requerir la combinación del tratamiento tópico con ivermectina oral y un queratolítico que permita reducir la hiperqueratosis, favoreciendo así la acción de los medicamentos escabicidas.<sup>1,8,10,11,27</sup>

Las infecciones secundarias deben ser tratadas y, en ocasiones, el tratamiento es con antibióticos de amplio espectro.<sup>3,7,8</sup>

Las medidas de control ambiental incluyen el lavado de la ropa de cama, las toallas y la ropa interior y exterior con agua a 60°C.<sup>3,8,11</sup>

El prurito y la erupción cutánea pueden persistir hasta dos semanas después de la administración de un tratamiento efectivo. Cuando los síntomas se prolongan más allá de ese periodo debe considerarse resistencia o falla del tratamiento, reinfección a partir de otro miembro de la familia o de fómites, alergia a medicamentos o empeoramiento del cuadro debido a reactividad cruzada con antígenos de los ácaros del polvo.<sup>11</sup>

El uso generalizado de los escabicidas en áreas endémicas está originando presión de selección para el desarrollo de resistencia a los mismos, especialmente a la permetrina y a la ivermectina.<sup>1,10</sup> Por ello, la creación de nuevas estrategias terapéuticas cobra más importancia. En la actualidad, se está estudiando el efecto acaricida de aceites esenciales como los derivados de los brotes de la flor del clavo de olor. Entre los componentes de estos aceites destacan los fenilpropanoides como el eugenol, el acetileugenol y el isoeugenol. Estos compuestos han demostrado tener una actividad escabicida al menos equivalente a la del benzoato de bencilo.<sup>1,10</sup> Además, el estudio de la inmunología del ácaro proporciona un acercamiento

cada vez mayor al desarrollo de una vacuna para prevenir la infestación.<sup>9</sup>

## CONCLUSIÓN

La respuesta inmunitaria frente a *S. scabiei* y los mecanismos de evasión inmunitaria utilizados por el parásito no son del todo comprendidos. En la actualidad, se sabe que existe un delicado equilibrio entre los mecanismos de defensa del hospedero y los mecanismos de evasión del parásito. En etapas tempranas de la infestación, predomina la inhibición del sistema inmunitario por parte del ácaro; sin embargo, más tarde, esta inhibición es superada por el sistema inmunitario. Un mayor conocimiento de los antígenos del ácaro, de la respuesta inmunitaria generada contra los mismos y de los mecanismos de evasión utilizados por el parásito sería fundamental para el desarrollo de una vacuna que permita prevenir la infestación, de manera análoga a lo que se ha logrado con algunas garrapatas del ganado. Esto sería de gran importancia para la salud pública, ya que, pese a las estrategias de uso masivo de escabicidas, no se ha logrado controlar la infestación en áreas endémicas y la resistencia a los escabicidas disponibles es cada vez mayor.

## REFERENCIAS

- Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:268-279.
- Chosidow O. Clinical practices. Scabies. *N Engl J Med* 2006;354:1718-1727.
- Vázquez O, Campos T, Durán C, Rosas M. Escabiasis. *Acta Pediatr Mex* 2006;27:73-83.
- Sule HM, Thacher TD. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate lotion for scabies in Nigerian patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:392-395.
- Gilmore SJ. Control strategies for endemic childhood scabies. *PLoS One* 2011;6:e15990.
- Ciftci IH, Karaca S, Dogru O, Cetinkaya Z, et al. Prevalence of pediculosis and scabies in preschool nursery children of Afyon, Turkey. *Korean J Parasitol* 2006;44:95-98.
- Sampathkumar K, Mahaldar AR, Ramakrishnan M, Prabahar S. Norwegian scabies in a renal transplant patient. *Indian J Nephrol* 2010;20:89-91.
- Karthikeyan K. Crusted scabies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:340-347.
- Holt DC, Fischer K, Allen GE, Wilson D, et al. Mechanisms for a novel immune evasion strategy in the scabies mite *Sarcoptes scabiei*: A multigene family of inactivated serine proteases. *J Invest Dermatol* 2003;121:1419-1424.
- Pasay C, Mounsey K, Stevenson G, Davis R, et al. Acaricidal activity of eugenol based compounds against scabies mites. *PLoS One* 2010;5:e12079.
- Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S153-S159.
- Arlian LG, Morgan MS, Neal JS. Modulation of cytokine expression in human keratinocytes and fibroblasts by extracts of scabies mites. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:652-656.
- Dougall A, Holt DC, Fischer K, Currie BJ, et al. Identification and characterization of *Sarcoptes scabiei* and *Dermatophagoides pteronyssinus* glutathione S-transferases: implication as a potential major allergen in crusted scabies. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:977-984.
- Mullins JS, Arlian LG, Morgan MS. Extracts of *Sarcoptes scabiei* de geer downmodulate secretion of IL-8 by skin keratinocytes and fibroblasts and of GM-CSF by fibroblasts in the presence of proinflammatory cytokines. *J Med Entomol* 2009;46:845-851.
- Morgan MS, Arlian LG. Response of human skin equivalents to *Sarcoptes scabiei*. *J Med Entomol* 2010;47:877-883.
- Elder BL, Arlian LG, Morgan MS. Modulation of human dermal microvascular endothelial cells by *Sarcoptes scabiei* in combination with proinflammatory cytokines, histamine, and lipid-derived biologic mediators. *Cytokine* 2009;47:103-111.
- Elder BL, Arlian LG, Morgan MS. *Sarcoptes scabiei* (Acari: Sarcoptidae) mite extracts modulates expression of cytokines and adhesion molecules by human dermal microvascular endothelial cells. *J Med Entomol* 2006;43:910-915.
- Beckham SA, Boyd SE, Reynolds S, Willis C, et al. Characterization of a serine protease homologous to house dust mite group 3 allergens from the scabies mite *Sarcoptes scabiei*. *J Biol Chem* 2009;284:34413-34422.
- Bergström FC, Reynolds S, Johnstone M, Pike RN, et al. Scabies mite inactivated serine protease paralogs inhibit the human complement system. *J Immunol* 2009;182:7809-7817.
- Willis C, Fischer K, Walton SF, Currie BJ, et al. Scabies mite inactivated serine protease paralogues are present both internally in the mite gut and externally in feces. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:683-637.
- Mika A, Goh P, Holt DC, Kemp DJ, et al. Scabies mite peritrophins are potential targets of human host innate immunity. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1331.
- Walton SF, Pizzutto S, Slender A, Viberg L, et al. Increased allergic immune response to *Sarcoptes scabiei* antigens in crusted versus ordinary scabies. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1428-1438.
- Galvany-Rossell L, Salleras-Redonnet M, Umberto Millet P. Sarna ampollosa con respuesta terapéutica a la ivermectina. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:81-84.
- Creswell CH, Stratman EJ. Scabies. A hypersensitive subject. *Clin Med Res* 2007;5:17.
- Ansarin H, Jalali MH, Mazloomi S, Soltani-Arabshahi R, et al. Scabies presenting with bullous pemphigoid-like lesions. *Dermatol Online J* 2006;12:19.
- Neynaber S, Wolff H. Diagnosis of scabies with dermoscopy. *CMAJ* 2008;178:1540-1541.
- Subramaniam G, Kaliaperumal K, Duraipandian J, Rengasamy G, et al. Norwegian scabies in a malnourished young adult: a case report. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:349-351.

28. Katsumata K, Katsumata K. Simple method of detecting *Sarcoptes scabiei* var *hominis* mites among bedridden elderly patients suffering from severe scabies infestation using an adhesive-tape. *Intern Med* 2006;45:857-859.
29. Casais R, Prieto M, Balseiro A, Solano P, et al. Identification and heterologous expression of a *Sarcoptes scabiei* cDNA encoding a structural antigen with immunodiagnostic potential. *Vet Res* 2007;38:435-450.



## II CURSO INTERNACIONAL DE TAXONOMÍA DE HONGOS FILAMENTOSOS OPORTUNISTAS

Valdivia, 21 al 25 de enero de 2013

Público:

Profesionales del área de la salud en general: Tecnólogos Médicos, Biomédicos, Biólogos, Farmacéuticos, Bioquímicos, Médicos Veterinarios, Médicos interesados en Micología, otros profesionales del área biológica

Comisión Organizadora

Dr. Patricio Godoy Martínez, Dr. Luis Zaror Cornejo

Nº de vacantes:

Teórico: 60

Práctico: 40

Costo del Curso:

Teórico: \$25.000

Teórico-Práctico: \$150.000

Lugar del evento:

Teórico: Facultad de Medicina - Universidad Austral de Chile – Isla Teja - Valdivia

Práctico: Laboratorio de Microbiología - Instituto de Microbiología Clínica Universidad Austral de Chile

Inscripciones hasta el día 10 de enero de 2013

Mayores informes: Patricio Godoy ([pgodoymartinez@gmail.com](mailto:pgodoymartinez@gmail.com));

Luis Zaror ([lzaror@yahoo.es](mailto:lzaror@yahoo.es));

Ana Carolina Mazzarolo ([cursotaxonomia@gmail.com](mailto:cursotaxonomia@gmail.com))