

## Blastocistosis y urticaria, una asociación poco conocida

### Blastocystosis and urticaria, a little-known association

Luis Fonte Galindo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435>

Yamilé Aleaga Santiesteban<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1688-0412>

Yosiel Molina Gómez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3146-0785>

<sup>1</sup> Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología Clínica, IPK. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Sección de Organización y Relaciones Internacionales, IPK. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [luisfonte@infomed.sld.cu](mailto:luisfonte@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** Globalmente, *Blastocystis* spp. es el protozoo más frecuentemente encontrado en las heces de humanos y otros animales. En Cuba, la Encuesta Nacional de Parasitismo Intestinal de 2009 demostró que la infección por *Blastocystis* spp. era la parasitosis más prevalente. La asociación entre blastocistosis y urticaria ha sido reportada de manera creciente en la literatura

internacional. Esa asociación, poco conocida entre los profesionales de la salud cubanos, no ha sido estudiada en nuestro país.

**Objetivos:** Describir la asociación entre blastocistosis y urticaria.

**Métodos:** Mediante búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Medline y Google Scholar, se realizó una revisión de los artículos publicados durante el período 2003-2023 sobre las evidencias y los mecanismos de asociación entre blastocistosis y urticaria. Puntualmente, también fueron consultados monografías y artículos originales fechados con anterioridad al intervalo mencionado.

**Resultados:** Se expone y analiza, con un enfoque académico y asistencial, la información actualizada sobre los temas seleccionados.

**Conclusiones:** Evidencias epidemiológicas, clínicas y terapéuticas demuestran asociación entre la infección por *Blastocystis* spp. y el desarrollo de urticaria. Trabajos recientes, insuficientes aún, describen los mecanismos que explicarían esa asociación. Algunos de esos mecanismos son similares a los relacionados con el desarrollo de lesiones urticarianas en el curso de otras infecciones parasitarias. Por ese motivo, el diagnóstico y tratamiento de lesiones urticarianas de posibles etiologías parasitarias debe hacerse desde un enfoque que tenga en cuenta no solo las condiciones socioeconómicas y sanitarias comunes que las propician, sino también el posible efecto potenciador de los mecanismos de las de una causa sobre los de otras.

**Palabras clave:** *blastocystis* spp; blastocistosis; urticaria; evidencias; mecanismos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Globally, *Blastocystis* spp. is the protozoan most frequently found in the feces of humans and other animals. In Cuba, the 2009 National Survey of Intestinal Parasitism demonstrated that infection by *Blastocystis* spp. was the most

prevalent parasitism. The association between blastocystosis and urticaria has been increasingly reported in the international literature. This association, little known among Cuban health professionals, has not been studied in our country.

**Objectives:** To describe the mechanisms of the association between blastocystosis and urticaria.

**Methods:** Through an electronic search in PubMed, Medline and Google Scholar databases, a review was carried out of the articles published during the period 2003-2023 on the evidence and mechanisms of association between blastocystosis and urticaria. Purposely, monographs and original articles dated prior to the aforementioned interval were also consulted.

**Results:** Updated information on the selected topics is presented and analyzed with an academic and healthcare approach.

**Conclusions:** Epidemiological, clinical and therapeutic evidence demonstrates an association between infection by *Blastocystis* spp. and the development of urticaria. Recent works, still insufficient, describes the mechanisms that would explain this association. Some of these mechanisms are similar to those related to the development of urticarial lesions during other parasitic infections. For this reason, the diagnosis and treatment of urticarial lesions of possible parasitic etiologies must be done from an approach that takes into account not only the common socioeconomic and health conditions that promote them, but also the possible enhancing effect of the mechanisms of those of a cause on those of others.

**Keywords:** *blastocystis* spp., blastocystosis, urticaria, evidence, mechanisms.

Recibido: 29/10/2023

Aceptado: 27/11/2023

## Introducción

Las infecciones parasitarias intestinales continúan siendo un importante problema de salud pública, especialmente en los países de medianos y bajos ingresos.<sup>(1,2)</sup> En estos, las carencias derivadas de la escasez de recursos financieros, las malas prácticas higiénicas y la vida en condiciones de hacinamiento incrementan los riesgos de transmisión.<sup>(1,3)</sup> Se estima que las parasitosis intestinales afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo.<sup>(1,2)</sup> *Blastocystis* spp. es el protozoo más frecuentemente encontrado en las heces de humanos y otros animales.<sup>(4-6)</sup> Dependiendo de la presencia de los factores que propician su transmisión, la prevalencia de la infección por *Blastocystis* spp. varía entre países y entre comunidades en cada país.<sup>(6)</sup> Se considera que la prevalencia del parásito oscila entre 30 y 60 % en los países de medianos y bajos ingresos situados en la franja tropical del planeta y entre 5 y 20 % en los restantes.<sup>(6-8)</sup>

En Cuba, resultado de políticas públicas que promueven condiciones y estilos de vida más saludables, la prevalencia de infecciones por parásitos intestinales ha disminuido durante las últimas décadas. Ello quedó demostrado por los resultados de dos Encuestas Nacionales de Parasitismo Intestinal (ENPI). Desde la primera, realizada en 1984, a la segunda, llevada a cabo 25 años después, se produjo una notable disminución de las prevalencias de infección por la casi totalidad de las especies parasitarias, siendo la excepción más notable la correspondiente a la infección por *Blastocystis* spp.<sup>(9)</sup> La pesquisa de 2009 demostró, además, que las infecciones por *Blastocystis* spp. y *Giardia lamblia* eran las parasitosis intestinales más prevalentes en nuestro país (8,89 y 6,02 %, respectivamente).<sup>(9)</sup> Una tercera encuesta de carácter nacional, actualmente en curso, permitirá disponer de

información más actualizada sobre la presencia de estas parasitosis en la población cubana.

Un evento frecuente en la práctica médica universal es la atención a pacientes de urticaria, definida esta como una erupción cutánea caracterizada por protuberancias evanescentes de color rojo oscuro, generalmente pruriginosas, que pueden acompañarse de angioedema.<sup>(10)</sup> Como se detalla más adelante en este documento, una amplia variedad de factores, en ocasiones superpuestos, pueden dar lugar a lesiones urticarianas. El primer informe de asociación entre infección parasitaria (un paciente de giardiasis) y urticaria data de 1949.<sup>(11)</sup> Desde entonces, numerosos estudios han reportado esa asociación.<sup>(12-15)</sup> Una revisión sistemática relativamente reciente informó prevalencias de infecciones parasitarias en pacientes de urticaria de 5,4 y 37,8 % en adultos y niños, respectivamente.<sup>(15)</sup> En Cuba, un estudio de 2008 demostró que la urticaria era la manifestación cutánea más frecuentemente encontrada en pacientes de giardiasis.<sup>(16)</sup>

La asociación entre infección por *Blastocystis* spp. y manifestaciones cutáneas, principalmente urticaria, ha sido reportada de manera creciente en la literatura internacional.<sup>(17-21)</sup> Esa asociación, poco conocida entre los profesionales de la salud cubanos, no ha sido estudiada en nuestro país. Revisar lo publicado sobre la asociación entre blastocistosis y urticaria y, hasta donde la información disponible lo permita, incursionar en los mecanismos por los cuales *Blastocystis* spp. podría dar lugar a lesiones urticarianas es el objetivo de este documento.

### ***Blastocystis* spp. y blastocistosis**

La denominación blastocistosis, en su más amplia acepción, designa la infección del hombre por *Blastocystis* spp., con independencia de que esta de lugar o no a manifestaciones clínicas.<sup>(22)</sup> Como en los casos de otras infecciones, el desarrollo de signos y síntomas atribuibles a esta parasitosis está supeditado a la interacción

de factores relacionados con el hospedero, el protozoo y el medio ambiente, aspectos estos sometidos hoy a intenso escrutinio. A la expresión clínica de la infección por *Blastocystis* spp. también se le ha denominado enfermedad de Ziert-Garavelli.<sup>(23,24)</sup>

*Blastocystis* spp., protozoo anaeróbico que pertenece al phylum Stramenopiles, incluye un conjunto heterogéneo de subtipos (ST) que presentan un amplio pleomorfismo y diferentes estrategias de replicación.<sup>(24-26)</sup> Cuatro formas clásicas del microorganismo han sido descritas en heces y cultivos *in vitro*: vacuolar, granular, ameboide y quística.<sup>(27)</sup> Otras formas más raras también han sido reportadas: avacuolar y multivacuolar.<sup>(6)</sup> El quiste es la forma infectante y la transmisión ocurre fundamentalmente por la vía fecal-oral en aguas y alimentos contaminados.<sup>(6,28)</sup>

El carácter patógeno de *Blastocystis* spp. ha sido objeto de debate durante mucho tiempo.<sup>(6,7,27,29)</sup> El hallazgo de este protozoo en las heces de individuos asintomáticos ha sido uno de los argumentos en contra de la aceptación de su patogenicidad.<sup>(27,30-32)</sup> Sin embargo, evidencias clínicas, fenotípicas y genotípicas acumuladas durante los últimos años permiten asumir, de conjunto, que *Blastocystis* spp. designa un grupo de microorganismos indistinguibles morfológicamente, constituido por numerosos STs que, en dependencia de la relación que establezcan con sus respectivos hospederos, muestran diferentes grados de virulencia.<sup>(7,18,21,33,34)</sup> La prevalencia de blastocistosis, entidad que apenas se reportaba hace cuatro décadas, se ha incrementado rápidamente durante los últimos años.<sup>(6,29)</sup> La creciente certeza acerca de la patogenicidad de *Blastocystis* spp., que obviamente ha conducido a que se preste más atención a su detección, pudo haber contribuido al incremento de las cifras de prevalencia de esta parasitosis. A ello se agrega la comprobación, también de manera creciente, de que el humano no es el hospedero exclusivo de *Blastocystis* spp. Blastocistosis

es considerada una zoonosis en tanto varios STs del parásito han sido detectados en otros mamíferos, aves, reptiles, anfibios e insectos.<sup>(35,36)</sup>

Según el análisis de secuencia del gen del ácido ribonucleico de la subunidad menor del ribosoma, se han reportado, al menos, 26 STs de *Blastocystis* spp. en humanos y en otros animales.<sup>(37,38)</sup> Estos STs, definidos con más precisión, son unidades taxonómicas operativas presentes en cada muestra con una identidad de 98 %.<sup>(39,40)</sup> En humanos se han encontrado los STs1-9 y ST12;<sup>(41,42)</sup> algunos de los cuales también se han observado en animales, como ST3 en primates no humanos, ST5 en bovinos y porcinos, ST7 en aves y ST8 en primates no humanos y aves.<sup>(43,44)</sup> Por el contrario, algunos STs como ST10 y ST14 circulan en otros animales y nunca se han descrito en infecciones humanas.<sup>(45)</sup> La colonización simultánea con diferentes STs no es infrecuente.<sup>(46)</sup> Sobre la existencia de los STs del 18 al 26, y otros reportados con posterioridad, no se dispone de evidencias definitivas y algunos investigadores creen que, al menos en parte de ellos, podría tratarse de quimeras moleculares.<sup>(47-49)</sup>

## Urticaria

A la definición de urticaria, vocablo derivado de la palabra latina *urtica* (quemar), ya nos referimos en los párrafos introductorios de este documento. Las lesiones urticarianas, aún aquellas que se presentan de manera reiterada, son de corta duración (horas o, a lo sumo, pocos días) y, excepto que medie rascado, no suelen dejar cicatrices u otra alteración en la piel.<sup>(21)</sup> Se estima que aproximadamente 20 % de la población mundial ha padecido alguna vez de urticaria.<sup>(50)</sup> Por la duración de los episodios, las urticarias se clasifican en agudas y crónicas: (i) urticarias agudas, de menos de seis semanas de duración, generalmente producidas en respuestas a alimentos, medicamentos, picaduras de insectos, estímulos físicos, algunas infecciones y stress, y (ii) urticarias crónicas, de seis o más semanas de

duración, que pueden ser desencadenadas por estímulos específicos (tal como ocurre con las agudas) o pueden desarrollarse en ausencia de estímulos conocidos, por lo que se les denomina urticarias crónicas espontáneas (UCE).<sup>(51,52)</sup>

La incidencia global de UCE oscila entre 0,5 y 1,5 %.<sup>(52)</sup> La determinación en cada paciente del origen de la esta dolencia es una tarea difícil y, en ocasiones, prácticamente imposible. Esta limitante, reto heredado por la práctica médica moderna, dificulta el manejo específico de la causa y genera frustración, tanto al paciente como al médico que lo asiste. Se estima que en 90 % de los casos no se llega a definir la causa de la UCE.<sup>(52)</sup> Trastornos sistémicos autoinmunes, intolerancias alimentarias e infecciones, fundamentalmente la producidas por parásitos intestinales, han sido sugeridos como causas de UCE.<sup>(21,52,53)</sup>

La asociación entre urticaria, tanto aguda como crónica, y entidades de carácter infeccioso ha sido reportada y no siempre categóricamente demostrada. De ellas, las mejor documentadas son: entre los virus, con los de la hepatitis B y herpes simple;<sup>(10,54)</sup> entre las bacterias, con *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus* spp., y *Mycoplasma* spp.;<sup>(10,54,55)</sup> entre los hongos, con onicomycosis, la tinea pedis y *Candida* spp.;<sup>(10,56)</sup> entre los helmintos, con *Strongyloides stercoralis*;<sup>(10,57)</sup> y entre los protozoos, con *G. lamblia* y *Entamoeba histolytica* y, más recientemente, con *Blastocystis* ssp.<sup>(6,10,16,18,21,29,57)</sup>



## Asociación entre blastocistosis y urticaria. Evidencias

Los datos provenientes de la literatura revisada permiten afirmar que la urticaria es la manifestación cutánea más frecuentemente asociada a la infección por *Blastocystis* spp.<sup>(6,21,29,52,58-67)</sup> La mayoría de los trabajos realizados para demostrar la asociación entre padecer de blastocistosis y desarrollar urticaria, sobre todo los llevados a cabo en series con tamaños muestrales adecuados, lograron demostrar el vínculo.<sup>(6,21,29,52,61-63,65,66)</sup> Otros estudios, generalmente reportes de casos individuales o de series muy pequeñas, no pudieron confirmar la asociación.<sup>(58-60)</sup>

Cuando se intentó demostrar la asociación mediante el estudio de la respuesta de las lesiones urticarianas al tratamiento contra el protozoo, numerosos trabajos encontraron la desaparición de esas manifestaciones tras la administración del medicamento correspondiente,<sup>(21,68,69)</sup> y solo dos mencionan la continuación y/o la reaparición de las mismas en parte de los pacientes tratados.<sup>(67,70)</sup> A nuestro criterio, estos dos resultados no niegan la mencionada asociación, sino que alertan a tener en cuenta otras causas de urticaria en pacientes de blastocistosis. Por ejemplo, en escenarios epidemiológicos donde es frecuente la infección por *Blastocystis* spp. también lo es la infección por *G. lamblia*, que similarmente se asocia al desarrollo de lesiones urticarianas.<sup>(16)</sup>

Durante los últimos cinco lustros, la posible relación entre STs de *Blastocystis* y algunas manifestaciones patológicas ha sido tema de intensa polémica. Clark, en paradigmático trabajo publicado en 1997, fue pionero en sugerir ese tipo de vínculo.<sup>(71)</sup> Desde entonces, numerosas publicaciones han informado sobre la asociación entre STs de *Blastocystis* y manifestaciones clínicas, tanto digestivas como extraintestinales.<sup>(6,65,72,73)</sup> Los primeros estudios que abordaron la asociación con lesiones urticarianas encontraron que esta tenía lugar con los STs 2, 3 y 4.<sup>(58,59,61,62,74,75)</sup> Los autores de algunos de estos trabajos observaron, además, que

determinados STs se asocian a urticaria solo en ciertos grupos de pacientes. Entonces, varias explicaciones fueron dadas a aquella observación: (i) que era consecuencia de diferencias en la actividad de las proteasas (muy vinculadas con los mecanismos de patogenicidad) de *Blastocystis* dentro de cada ST,<sup>(65,74)</sup> (ii) que obedecía a variaciones de la microbiota intestinal de los hospederos,<sup>(65,76)</sup> y (iii) que la actividad simbiótica asociada a virus de *Blastocystis* introducía cambios en su virulencia.<sup>(65)</sup>

Stensvold y Clark, en artículo de revisión publicado en 2016, informaron que los STs 1, 2 y 3 eran los más frecuentemente encontrados en humanos.<sup>(77)</sup> Sin diferir de esa consideración general, trabajos realizados antes y después de esa publicación encontraron que solo la forma ameboide de esos STs estaba relacionada con el desarrollo de lesiones urticarianas.<sup>(18,21,61)</sup>

Un estudio muy reciente, que incursionó en los alelos de los STs presentes, demostró que el ST3, y en menor medida los STs 2 y 1, en ese orden, eran los más frecuentemente encontrados en los individuos infectados por *Blastocystis* spp. que padecían de lesiones urticarianas. Sin embargo, y este fue el hallazgo más novedoso de ese trabajo, solo el alelo 34 del ST3 mostró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de urticaria cuando se le comparó con un grupo control.<sup>(6)</sup> Los autores de esta investigación concluyen que el alelo 34 del ST3 está relacionado con los mecanismos patogénicos que caracterizan la reacción alérgica de las lesiones urticarianas, a los que haremos referencia en el próximo acápite de este documento.

Corresponde comentar que también ha sido reportada la asociación entre infección por *Blastocystis* spp. y manifestaciones cutáneas no urticarianas; por ejemplo, con pápulas, salpullido, prurito palmoplantar o difuso y dermatitis atópica.<sup>(5,18,21,61,63-65)</sup> Sobre esas asociaciones la documentación disponible es muy escasa y

mayoritariamente anecdótica. La casi totalidad de los trabajos que las informan han sido reportes de casos individuales, o de series muy pequeñas, en los que la cura de las lesiones tras el tratamiento de la infección por *Blastocystis* spp. ha sido el principal elemento arguido. En nuestra opinión, esas posibles asociaciones están aún por ser demostradas.

### **Asociación entre blastocistosis y urticaria. Mecanismos**

En relación con los procesos por los cuales la infección por *Blastocystis* spp. conduciría al desarrollo de lesiones urticarianas la información disponible no es concluyente y, en no pocos aspectos, demasiado especulativa. Tres mecanismos, no excluyentes y posiblemente interactuantes, son los más aludidos:

- **Desarrollo de fenómenos de hipersensibilidad tipo I:** según este mecanismo, también descrito para las manifestaciones urticarianas asociadas a la infección por *G. lamblia*, mastocitos en el lugar de las lesiones se degranularían al interactuar con las regiones Fc de anticuerpos IgE dirigidos contra antígenos de *Blastocystis* spp., o contra otros provenientes del lumen intestinal, que llegarían a la circulación sanguínea por los trastornos de la permeabilidad intestinal que se producen en esta parasitosis. Mediadores solubles liberados por la degranulación de los mastocitos, histamina en primer lugar, serían los responsables finales de las lesiones dermatológicas. Evidencias de varios tipos favorecen la aceptación de este mecanismo como desencadenante de urticaria en pacientes de blastocistosis: (i) la forma ameboide de los ST3, la más frecuentemente relacionada con el desarrollo de lesiones urticarianas, es la que mejor se adhiere al epitelio intestinal y, en consecuencia, la que más podría dañar su permeabilidad;<sup>(15,65,78,79)</sup> (ii) la entrada de antígenos del parásito a través de la mucosa intestinal induce la activación de clones de linfocitos Th2 y con ello la producción de citoquinas como interleuquina 3 (IL-3), IL-4, IL-5 e IL-13,<sup>(6,15)</sup> títulos

altos de IgE totales y específicas,<sup>(6,58)</sup> y cifras incrementadas de eosinófilos circulantes;<sup>(58,65,80)</sup> (iii) la interacción de los receptores FcεR1 de los mastocitos con los extremos Fc de los complejos IgE-antígenos de *Blastocystis* circulantes induce la degranulación de estas células.<sup>(65,66,81)</sup>

- **Modificaciones en la composición del microbioma intestinal:** En la literatura revisada, el posible involucramiento del microbioma intestinal en el desarrollo de enfermedades es un tema de aparición relativamente reciente.<sup>(82)</sup> Dando continuación a esa consideración general, Nabizadeh y cols., en 2017, y Stensvold y van der Giezen, en 2018, adelantaron que el microbioma pudiera desempeñar un papel patogénico en la infección del humano por *Blastocystis* spp.<sup>(83,84)</sup> En favor de ello, una evaluación de la composición del microbioma digestivo en las muestras de heces de pacientes de urticaria crónica e individuos sanos reveló que la cantidad relativa de bacterias de la familia Enterobacteriaceae en los primeros era mayor que la de los segundos; en cambio, las frecuencias de *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium leptum* y *Faecalibacterium prausnitzii* en los individuos sanos fueron significativamente mayores que las registradas en pacientes de urticaria crónica.<sup>(84)</sup> Otro estudio, este realizado en China, demostró mayor frecuencia de la bacteria patógena *Escherichia coli* que las de las bacterias *F. prausnitzii*, *Prevotella copri*, y *Bacteroides* spp. en pacientes de urticaria que en controles sanos.<sup>(85)</sup>

- **Cambios en los perfiles de expresión de los micro ácidos ribonucleicos circulantes:** Los micro ácidos ribonucleicos (miARNs) son moléculas de ARN de pequeño tamaño (20 a 23 nucleótidos), endógenas y no codificantes, que regulan la expresión génica en el nivel postranscripcional. Los miARNs circulantes se pueden encontrar en diversos fluidos corporales como suero, plasma, saliva, etc. y pueden mostrar perfiles de expresión modificados en muchos procesos biológicos, incluidas enfermedades.<sup>(21)</sup> Algunos estudios han incursionado en los cambios de perfiles de miARNs, y su posible significación patogénica, en enfermedades de la

piel.<sup>(86)</sup> Un trabajo muy reciente investigó esos perfiles en pacientes de urticaria, que fueron agrupados en infectados o no por *Blastocystis spp.* y en personas sanas, que igualmente fueron agrupadas en infectadas o no por este parásito. El estudio encontró que los pacientes de urticaria infectados por *Blastocystis spp.* tenían niveles disminuidos de algunos miARNs en relación con los miembros de los otros grupos. Esta investigación también halló que las personas que no padecían de urticaria y estaban infectadas por el protozoo mostraban niveles elevados de otros miARNs en relación con los miembros de los otros grupos. Los autores de esta investigación, además de demostrar la ocurrencia de cambios específicos en los perfiles de expresión de miARNs circulantes en personas infectadas por *Blastocystis spp.* que padecen de lesiones urticarianas, sugieren profundizar en los mecanismos moleculares por los que la elevación de los niveles de determinados miARNs circulantes se vincularían con las lesiones dermatológicas.<sup>(29)</sup>

### A modo de epílogo

*Blastocystis spp.* es el protozoo más frecuentemente encontrado en las heces de humanos y otros animales.<sup>(4-6)</sup> La ENPI de 2009, la última pesquisa parasitológica de alcance nacional realizada en Cuba, demostró que la infección por *Blastocystis spp.* es la parasitosis intestinal más prevalente en nuestro país.<sup>(9)</sup>

Numerosos estudios han encontrado asociación entre infección por algunas especies de parásitos intestinales y urticaria.<sup>(12-15)</sup> Previa revisión de lo publicado sobre el tema, en este documento exponemos los hallazgos que evidencian la asociación entre infección por *Blastocystis spp.* y urticaria y, hasta donde la información disponible lo permite, describimos los mecanismos que la explicarían.

En Cuba, un estudio de 2008 demostró que la urticaria era la manifestación cutánea más frecuentemente asociada a la infección por *G. lamblia*.<sup>(16)</sup> En nuestro país, a pesar de existir evidencias de alta prevalencia de blastocistosis, la revisión

realizada no encontró estudios de asociación de esta parasitosis con lesiones urticarianas. Investigaciones en ese sentido, cuyos resultados permitan un mejor manejo de las lesiones urticarianas asociadas a parasitosis, deben ser asumidas en el futuro cercano.

Por compartir factores de riesgo y vías de transmisión, entre las parasitosis intestinales hay una marcada coincidencia espacial. De hecho, el poliparasitismo es un fenómeno frecuente en países de bajos y medianos ingresos de África Subsahariana, Asia, América Latina y el Caribe donde las infecciones por protozoos y helmintos intestinales son endémicas.<sup>(3)</sup> En esas circunstancias, como ya ha sido sugerido para otras enfermedades infecciosas en otros escenarios,<sup>(87)</sup> el abordaje del diagnóstico y tratamiento de lesiones urticarianas de posibles etiologías parasitarias debe tener en cuenta no solo las condiciones socioeconómicas y sanitarias comunes que las propician, sino también el posible efecto potenciador de los mecanismos de las de una causa sobre los de las otras. En Cuba, por ejemplo, las dos parasitosis más universalmente asociadas a lesiones urticarianas (*G. lamblia* y *Blastocystis* spp.) son las más prevalentes según la última ENPI,<sup>(9)</sup> y ambas incrementan la permeabilidad intestinal y son generadoras de fenómenos de hipersensibilidad tipo I.<sup>(16,65,78,79)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Bisetegn H, Debash H, Ebrahim H, Erkihun Y, Tilahun M, Feleke DG. Prevalence and determinant factors of intestinal parasitic infections and undernutrition among primary school children in North-Central Ethiopia: A school-based cross-sectional study. J Parasitol Res 2023; 2023:1-10.

<https://doi.org/10.1155/2023/2256910>

2. World Health Organization. Global report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO; 2023 [acceso 2/08/2023]. Disponible en: [https://reliefweb.int/report/world/global-report-neglected-tropical-diseases-2023?gclid=EAlaIQobChMIstdqV8sJlgAMVis\\_jBx1YMAYQEAAAYiAAEgIVffD\\_BwE](https://reliefweb.int/report/world/global-report-neglected-tropical-diseases-2023?gclid=EAlaIQobChMIstdqV8sJlgAMVis_jBx1YMAYQEAAAYiAAEgIVffD_BwE)
3. Hailu GG, Ayele ET. Assessment of the prevalence of intestinal parasitic infections and associated habit and culture-related risk factors among primary schoolchildren in Debre Berhan town, Northeast Ethiopia. BMC Public Health 2021; 21: 112. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10148-y>
4. Stensvold CR, Kevin SW, Tan C, Clark G. *Blastocystis*. Trends Parasitol 2020; 36:315-6. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.008>.
5. Deng L, Wojciech L, Gascoigne NRJ, Peng G, Tan KSW. New insights into the interactions between *Blastocystis*, the gut microbiota, and host immunity. PLoS Pathog 2021; 17:e1009253. <https://doi:10.1371/journal.ppat.1009253>.
6. Aykur M, Camyar A, Türk BG, Sin AZ, Dagci H. Evaluation of association with subtypes and alleles of *Blastocystis* with chronic spontaneous urticaria. Acta Trop 2022; 231:106455. <https://doi:10.1016/j.actatropica.2022.106455>.
7. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev 2008; 21:639-65. <https://doi:10.1128/CMR.00022-08>.
8. Khorshidvand Z, Khazaei S, Amiri M, Taherkhani H, Mirzaei A. Worldwide prevalence of emerging parasite *Blastocystis* in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis 2021; 152:104615. <https://doi:10.1016/j.micpath.2020.104615>.
9. Rojas L, Núñez FA, Aguiar H, Silva LC, Álvarez D, Martínez R, *et al*. Segunda encuesta nacional de infecciones parasitarias intestinales en Cuba, 2009. Rev

Cubana Med Trop 2012; 64: 15-21. [acceso 9/03/2023]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602012000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000100002)

10. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M. Chronic urticaria. Indian J Dermatol 2011;56:622-8. <https://doi:10.4103/0019-5154.91817>

11. Harris RH, Mitchell JH. Chronic urticaria due to *Giardia lamblia*. Arch Dermatol Syphilol 1949; 59:587-9. <https://doi10.1001/archderm.1949.01520300097013>.

12. Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, et al. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. J Parasitol 2003; 89:490-2. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2003\)089\[0490:POIPA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2003)089[0490:POIPA]2.0.CO;2)

13. Bakiri AH, Mingomataj EC. Parasites induced skin allergy: a strategic manipulation of the host immunity. J Clin Med Res 2010; 2:247-55. <https://doi.10.4021/jocmr456w>.

14. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. Acta Derm Venereol 2013; 93:268-72. <https://doi.10.2340/00015555-1511>.

15. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. Allergy 2016; 71:308-22. <https://doi.10.1111/all.12818>.

16. Almannoni SA, Pupo D, Rodríguez ME, Cordoví R, Domenech I, Fonte L, et al. Manifestaciones cutáneas de la giardiasis. Sobredimensión de un problema de salud. Rev Cub Med Trop 2008; 60:183-8. [acceso 20/10/2023]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=55235>



17. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. *Blastocystis*: to treat or not to treat. Clin Infect Dis 2012; 54:105-10. <https://doi.10.1093/cid/cir810>.
18. Casero RD, Mongi F, Sanchez A, Ramirez JD. *Blastocystis* and urticaria: Examination of subtypes and morphotypes in an unusual clinical manifestation. Acta trop 2015; 148:156-61. <https://doi.10.1016/j.actatropica.2015.05.004>.
19. Andersen LO, Stensvold CR. *Blastocystis* in health and disease: are we moving from a clinical to a public health perspective? J Clin Microbiol 2016; 54:524-8. <https://doi.10.1128/JCM.02520-15>.
20. Cifre S, Gozalbo M, Ortiz V, Soriano JM, Merino JF, Trelis M. *Blastocystis* subtypes and their association with irritable bowel syndrome. Med Hypotheses 2018; 116:4-9. <https://doi.10.1016/j.mehy.2018.04.006>.
21. Bahrami F, Babaei E, Badirzadeh A, Riabi TR, Abdoli A. *Blastocystis*, urticaria, and skin disorders: review of the current evidences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39:1027-42. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03793-8>
22. Boorom K, Smith H, Nimri L, Viscoglios E, Spanakos G, Parkar U. Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, *Blastocystis*, and asymptomatic infection. BMC Parasit Vectors 2008; 1:40. <https://doi:10.1186/1756-3305-1-40>.
23. Cavalier-Smith T. Kingdom Chromista and its eight phyla: a new synthesis emphasizing periplastid protein targeting, cytoskeletal and periplastid evolution, and ancient divergences". Protoplasma 2018; 255:297-357. <https://doi.10.1007/s00709-017-1147-3>
24. Cazorla-Perfetti D. El reino chromista. Saber 2018; 30:171-5. [acceso 20/10/2023]. Disponible en: <http://saber.udo.edu.ve/index.php/saber/article/view/2991>

25. Ruggiero MA. A Higher Level Classification of All Living Organisms. PLoS ONE 2015; 10: e0119248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119248>
26. Deng L. Epidemiology of *Blastocystis* sp. infection in China: a systematic review. Parasite 2019; 26:41. <https://doi.10.1051/parasite/2019042>.
27. Meloni D, Sanciu G, Poirier P, El Alaoui H, Chabé M, Viscoglios E. Molecular subtyping of *Blastocystis* sp. Isolates from symptomatic patients in Italy. Parasitol Res 2011; 109:613-9. <https://doi.10.1007/s00436-011-2294-7>.
28. Tan TC, Suresh KG, Smith HV. Phenotypic and genotypic characterization of *Blastocystis hominis* isolates implicates subtype 3 as a subtype with pathogenic potential. Parasitol Res 2008; 104:85-93. <https://doi.10.1007/s00436-008-1163-5>.
29. Örsten S, Baysal İ, Akdoğan N, İnal N, Bostan E, Çiftçi SY, *et al.* Possible microRNA-based mechanism underlying relationship between chronic spontaneous urticaria and *Blastocystis*. Exp Parasitol 2023; 245:108453. <https://doi:10.1016/j.exppara.2022.108453>.
30. Dogruman-Al F, Dragci H, Yoshikawa H, Kurt Ö, Demirel M. A possible link between subtype 2 and asymptomatic infections of *Blastocystis hominis*. Parasitol Res 2008; 103:685-9. <https://doi.10.1007/s00436-008-1031-3>.
31. Eroglu F, Genc A, Elgun G, Koltas IS. Identification of *Blastocystis hominis* isolates from asymptomatic and symptomatic patients by PCR. Parasitol Res 2009; 105:1589-92. <https://doi.10.1007/s00436-009-1595-6>.
32. Souppart L, Sanciu G, Cian A, Wawrzyniak I, Delbac F, Capron M, *et al.* Molecular epidemiology of human *Blastocystis* isolates in France. Parasitol Res 2009; 105:413-21. <https://doi.10.1007/s00436-009-1398-9>.
33. Fonte L, González Z, Fong A, Méndez Y, Moreira Y. Patogenicidad de *Blastocystis* spp. Evidencias y mecanismos. Rev Cubana Med Trop 2014; 66.

[acceso 20/10/2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56227>

34. Clark CG, van der Giezen M, Alfellani MA, Stensvold CR. Recent developments in *Blastocystis* research. *Adv Parasitol* 2013; 82:1-32. <https://doi:10.1016/B978-0-12-407706-5.00001-0>.

35. Mohammadpour I, Bozorg-Ghalati F, Gazzonis AL, Manfredi MT, Hossein M, Motazedian H, et al. First molecular subtyping and phylogeny of *Blastocystis* spp. isolated from domestic and synanthropic animals (dogs, cats and brown rats) in southern Iran. *Parasite Vectors* 2020; 13:365. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04225-9>

36. Audebert C, Gantois N, Ducrocq S, Darras M, Merlin S, Martel S, et al. Animal, herd and feed characteristics associated with *Blastocystis* prevalence and molecular diversity in dairy cattle from the north of France. *Parasitologia* 2022; 2:45-53. <https://doi.org/10.3390/parasitologia2010005>

37. Deng L, Yao JX, Liu HF, Zhou ZY, Chai YJ, Wang WY, et al. First report of *Blastocystis* in giant pandas, red pandas, and various bird species in Sichuan province, southwestern China. *IJP. Parasites and Wildlife* 2019; 9:298-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2019.06.007>.

38. Maloney JG, Lombard JE, Urie NJ, Shivley CB, Santin M. Zoonotic and genetically diverse subtypes of *Blastocystis* in US pre-weaned dairy heifer calves. *Parasitol Res* 2019; 118:575-82. <https://doi.10.1007/s00436-018-6149-3>.

39. Blaxter ML. The Promise of DNA taxonomy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359:669-79. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2003.1447>

40. Scicluna SM, Tawari B, Clark CG. DNA barcoding of *Blastocystis*. *Protist* 2006; 157:77-85. <http://dx.doi.10.1016/j.protis.2005.12.001>.

41. Ramírez JD, Sánchez A, Hernández C, Flórez C, Bernal MC, Giraldo JC, *et al.* Geographic distribution of human *Blastocystis* subtypes in South America. *Infect Genet Evol* 2016; 41:32-5. <http://dx.doi.10.1016/j.meegid.2016.03.017>.
42. Zhang W, Ren G, Zhao W, Yang Z, Shen Y, Sun Y, *et al.* Genotyping of *Enterocytozoon bieneusi* and subtyping of *Blastocystis* in cancer patients: relationship to diarrhea and assessment of zoonotic transmission. *Front Microbiol* 2017; 8:1835. <http://dx.doi.10.3389/fmicb.2017.01835>.
43. Moosavi A, Haghighi A, Mojarad EN, Zayeri F, Alebouyeh M, Khazan H, *et al.* Genetic variability of *Blastocystis* sp. isolated from symptomatic and asymptomatic individuals in Iran. *Parasitol Res* 2012; 111:2311-5. <http://dx.doi.10.1007/s00436-012-3085-5>.
44. Cian A, El Safadi D, Osman M, Moriniere R, Gantois N, Benamrouz-Vanneste S, *et al.* Molecular epidemiology of *Blastocystis* sp. in various animal groups from two French zoos and evaluation of potential zoonotic risk. *PLoS One* 2017; 12:e0169659. <http://dx.doi.10.1371/journal.pone.0169659>.
45. Stensvold CR, Clark CG. Molecular identification and subtype analysis of *Blastocystis*. *Curr Protoc Microbiol* 2016; 43:20A.2.1-20A.2.10. <https://doi.org/10.1002/cpmc.17>
46. Scanlan PD, Stensvold CR, Cotter PD. Development and application of a *Blastocystis* subtype-specific PCR assay reveals that mixed-subtype infections are common in a healthy human population. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81:4071-6. <https://doi.10.1128/AEM.00520-15>.
47. Stensvold CR, Clark CG. Pre-empting pandora's box: *Blastocystis* subtypes revisited. *Trends Parasitol* 2020; 36:229-32. <https://doi:10.1016/j.pt.2019.12.009>.

48. Salehi R, Rostami A, Mirjalali H, Stensvold CR, Haghighi A. Genetic characterization of *Blastocystis* from poultry, livestock animals and humans in the southwest region of Iran-Zoonotic implications. *Transbound Emerg Dis* 2022; 69:1178-85. <https://doi:10.1111/tbed.14078>.
49. Maloney JG, Molokin A, Seguí R, Maravilla P, Martínez-Hernández F, Villalobos G, *et al.* Identification and molecular characterization of four new *Blastocystis* subtypes designated ST35-ST38. *Microorganisms* 2023; 11:46. <https://doi.org/10.3390/microorganisms1101004>
50. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M. Chronic urticaria. *Indian J Dermatol* 2011; 56:622-8. <https://doi.10.4103/0019-5154.91817>.
51. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:645-57. <https://doi.10.1067/mjd.2002.122759>.
52. Vezir S, Kaya F, Vezir E, Karaosmanoğlu N, Adiloğlu AK. Evaluation of intestinal parasites in patients with chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2019; 13:927-32. <https://doi.10.3855/jidc.11552>.
53. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, *et al.* Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268-72. <https://doi.10.2340/00015555-1511>.
54. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:387-96. <https://doi.10.1097/00130832-200410000-00010>.
55. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007; 12:567-71. <https://doi.10.1111/j.1523-5378.2007.00522.x>.

56. Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, Maurer M. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses* 2009; 52:334-8. <https://doi.10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x>.
57. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:147-69. <https://doi.10.1385/CRIAI:23:2:147>.
58. Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A. Chronic urticaria and *blastocystis hominis* infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:117-20. [acceso 9/03/2023]. Disponible en <https://europepmc.org/article/med/15368795>
59. Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N. Acute urticaria associated with amoeboid forms of *Blastocystis* sp. subtype 3. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:80-1. <https://doi.10.2340/00015555-0338>.
60. Vogelberg C, Stensvold CR, Monecke S, Ditzen A, Stopsack K, Heinrich-Gräfe U, et al. *Blastocystis* sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms. *Parasitol Int* 2010; 59:469-71. <https://doi.10.1016/j.parint.2010.03.009>.
61. Hameed DM, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM. Association of *Blastocystis hominis* genetic subtypes with urticaria. *Parasitol Res* 2011; 108:553-60. <https://doi.10.1007/s00436-010-2097-2>.
62. Zuel-Fakkar NM, Abdel Hameed DM, Hassanin OM. Study of *Blastocystis hominis* isolates in urticaria: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:908-10. <https://doi.10.1111/j.1365-2230.2011.04127.x>.

63. Zagloul DA, Khodari YA, Othman RA, Farooq MU. Prevalence of intestinal parasites and bacteria among food handlers in a tertiary care hospital. Niger Med J 2011; 52:266-70. <https://doi.10.4103/0300-1652.93802>.
64. Bálint A, Dóczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szűcs M, Farkas K, et al. Do not forget the stool examination!-cutaneous and gastrointestinal manifestations of *Blastocystis* sp. infection. Parasitol Res 2014; 113:1585-90. <https://doi.10.1007/s00436-014-3805-0>.
65. Lepczyńska M, Chen WC, Dzika E. Mysterious chronic urticaria caused by *Blastocystis* spp.? Int J Dermatol 2016; 55:259-66. <https://doi.10.1111/ijd.13064>.
66. Kantardjiev V, Galev A, Broshtilova V. Urticaria associated with amoeboid forms of *Blastocystis* spp. Asian J Res Infect Dis 2019; 2:1-4. <https://doi.10.9734/AJRID/2019/v2i330105>.
67. Vezir S, Kaya F, Vezir E, Karaosmanoğlu N, Adiloğlu AK. Evaluation of intestinal parasites in patients with chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey. J Infect Dev Ctries 2019; 13:927-932. <https://doi.10.3855/jidc.11552>.
68. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14:59. <https://doi.10.1186/s13223-018-0288-z>.
69. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. Allergol Immunopathol 2016; 44:286-91. <https://doi:10.1016/j.aller.2015.10.004>.
70. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:1270-7. <https://doi.10.1016/j.jaci.2014.02.036>.
71. Clark CG. Extensive genetic diversity in *Blastocystis hominis*. Mol Biochem Parasitol 1997; 87:79-83. [https://doi.10.1016/s0166-6851\(97\)00046-7](https://doi.10.1016/s0166-6851(97)00046-7).

72. Kaneda Y, Horiki N, Cheng XJ, Fujita Y, Maruyama M, Tachibana H. Ribodemes of *Blastocystis hominis* isolated in Japan. Am J Trop Med Hyg 2001; 65:393-6.

<https://doi.10.4269/ajtmh.2001.65.393>.

73. Poirier P, Wawrzyniak I, Vivarès CP, Delbac F, El Alaoui H. New insights into *Blastocystis* spp.: a potential link with irritable bowel syndrome. PLoS Pathog 2012; 8:e1002545.

<https://doi.10.1371/journal.ppat.1002545>.

74. Abdel-Hameed DM, Hassanin OM. Protease activity of *Blastocystis hominis* subtype3 in symptomatic and asymptomatic patients. Parasitol Res 2011;

109:321-7. <https://doi.10.1007/s00436-011-2259-x>.

75. Vassalos CM, Spanakos G, Vassalou E, Papadopoulou C, Vakalis N.

Differences in Clinical Significance and Morphologic Features of *Blastocystis* sp Subtype 3. Am J Clin Pathol 2010; 133:251-88.

<https://doi.org/10.1309/AJCPDOWQSL6E8DMN>

76. Berrilli F, Di Cave D, Cavallero S, D'Amelio S. Interactions between parasites and microbial communities in the human gut. Front Cell Infect Microbiol 2012;

2:141. <https://doi.10.3389/fcimb.2012.00141>.

77. Stensvold CR, Clark CG. Current status of *Blastocystis*: A personal view.

Parasitol Int 2016; 65:763-71. <https://doi.10.1016/j.parint.2016.05.015>.

78. Yan Y, Su S, Lai R, Liao H, Ye J, Li X, et al. Genetic variability of *Blastocystis hominis* isolates in China. Parasitol Res 2006; 99:597-601.

<https://doi.10.1007/s00436-006-0186-z>.

79. Valsecchi R, Leghissa P, Greco V. Cutaneous lesions in *Blastocystis hominis* infection. Acta Derm Venereol 2004; 84:322-3.

<https://doi.10.1080/00015550410025949>.



80. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003; 30:777-81. <https://doi.10.1111/j.1346-8138.2003.tb00477.x>.
81. Deng L, Wojciech L, Gascoigne NRJ, Peng G, Tan KSW. New insights into the interactions between *Blastocystis*, the gut microbiota, and host immunity. *PLoS Pathog* 2021; 17:e1009253. <https://doi.10.1371/journal.ppat.1009253>.
82. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2369-79. <https://doi.10.1056/NEJMra1600266>.
83. Nabizadeh E, Jazani NH, Bagheri M, Shahabi S. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119:48-53. <https://doi.10.1016/j.anai.2017.05.006>.
84. Stensvold CR, van der Giezen M. Associations between gut microbiota and common luminal intestinal parasites. *Trends Parasitol* 2018; 34:369-77. <https://doi.10.1016/j.pt.2018.02.004>.
85. Lu T, Chen Y, Guo Y, Sun J, Shen W, Yuan M, et al. Altered gut microbiota diversity and composition in chronic urticaria. *Dis Markers* 2019; 2019:6417471. <https://doi.10.1155/2019/6417471>.
86. Mannucci C, Casciaro M, Minciullo PL, Calapai G, Navarra M, Gangemi S. Involvement of microRNAs in skin disorders: A literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38:9-15. <https://doi.10.2500/aap.2017.38.4013>.
87. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet* 2017; 389:941-50. [https://doi.10.1016/S0140-6736\(17\)30003-X](https://doi.10.1016/S0140-6736(17)30003-X)

## Conflictos de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses.