

## INTERACCIONES ENTRE EL ESTRÉS, EL PARÁSITO Y EL HOSPEDADOR:

### ¿UN TRIÁNGULO VICIOSO?

Beldomenico PM<sup>1\*</sup>, Begon M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Laboratorio de Ecología de Enfermedades, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral, Universidad Nacional del Litoral - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNL-CONICET), Argentina*

<sup>2</sup> *Institute of Integrative Biology, University of Liverpool, United Kingdom*

\* *Correspondencia:* PM Beldomenico. Laboratorio de Ecología de Enfermedades. Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET Litoral), Universidad Nacional del Litoral - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNL-CONICET). RP Kreder 2805, 3080 Esperanza, Santa Fe, Argentina. E-mail: [pbeldome@fvc.unl.edu.ar](mailto:pbeldome@fvc.unl.edu.ar)

*Recibido: 1 Diciembre 2015. Aceptado: 27 Enero 2016. Disponible en línea: 15 Febrero 2016.  
Editor: R. Sobrero.*

**SUMMARY. Stress-host-parasite interactions: a vicious triangle?** The potential for synergy between host physiological condition & infection has recently been recognised. Here we review the evidence to support the idea that stress may play a key role in the interplay between host & parasite, integrating a three-way circular synergistic interaction between stressors, infections & host response: chronic stress can elicit responses that impoverish the host's physiological condition (including its immune function), which predisposes to infection, which results in more stress, & so on. We argue that this introduces additional explanatory power to previous ideas posited by the authors, by including stress as a third interacting factor that intervenes in the synergy between condition & infection. This in turn, may have important implications. In nature, evolutionary forces appear to select against stress-related disease or exacerbated parasite virulence. Nonetheless, under certain circumstances, parasites & (other) stressors interact generating a vicious spiral that may affect host fitness & survival. At high host densities, this becomes a mechanism of population regulation. Also, anthropogenic stressors may cause this mechanism to misfire, with significant implications for biological conservation & public health.

**RESUMEN.** El potencial sinergismo entre la condición fisiológica del hospedador y la infección ha sido recientemente reconocido. Aquí revisamos la evidencia que da sustento a la noción que el estrés puede jugar un papel clave en la interacción entre el hospedador y el parásito, integrando una interacción circular sinérgica de tres vías que comprende al factor estresante, las infecciones y la respuesta del hospedador: el estrés crónico desencadena respuestas que empobrecen la condición fisiológica del hospedador (incluyendo su función inmune), lo cual predispone a infecciones, lo cual resulta en más estrés, y así sucesivamente. Sostenemos que esta noción introduce capacidad adicional para explicar las ideas previas propuestas por los autores, mediante la incorporación del estrés como un tercer factor interactuante que interviene en el sinergismo entre condición e infección. A su vez, esto puede tener importantes implicancias. En la naturaleza, fuerzas evolutivas parecen remover a enfermedades relacionadas al estrés o a la virulencia exacerbada. No obstante, bajo ciertas circunstancias, los parásitos y (otros) factores estresantes interactúan generando círculos viciosos que pueden afectar la sobrevivencia del hospedador. A altas densidades, este se vuelve un mecanismo de regulación poblacional. Asimismo, factores estresantes antropogénicos pueden causar que este mecanismo se dispare en falso, con implicancias significativas para la conservación de la biodiversidad y la salud pública.

*Key words: stress-dependent prophylaxis, disease ecology, ecoimmunology, wildlife health*

*Palabras clave: profilaxis dependiente del estrés, ecología de enfermedades, ecoinmunología, salud de la fauna*

### Introducción

El concepto de un círculo vicioso que relaciona la infección con la condición fisiológica del hospedador elaborado por Beldomenico y Begon (2010) -en el que aquellos en condición más pobre son más susceptibles a las infecciones, lo que disminuye más su condición, haciéndolos aún más vulnerables a infecciones, etc.- está en la actualidad ampliamente reconocido en la literatura, con cerca de 100 citas que lo avalan desde 2010. Sin embargo existen omisiones o supuestos no

establecidos en la elaboración de aquel concepto, específicamente en términos de conexiones mecanísticas o fisiológicas entre infección y condición. En particular, los orígenes de las diferencias iniciales en la condición que podrían iniciar el círculo vicioso no han sido exploradas en detalle; se asumió implícitamente que los parásitos son el único determinante de variaciones en la condición del hospedador; y los mecanismos por los que la infección puede llevar a mayor o menor deterioro en la condición del hospedero no fueron examinados.

Aquí proponemos que, incorporando un tercer elemento, el estrés, y construyendo un potencial triángulo vicioso, puede derivar al menos de alguna manera a abordar esas omisiones, proveyendo una imagen más completa de como la infección puede tener efectos fuertemente diferenciales entre los individuos y entre las poblaciones.

## Interacciones hospedador-parásito dependientes del contexto

Por definición, los parásitos son perjudiciales para la aptitud física del hospedador. Sin embargo parece que el resultado de las interacciones entre hospedador y parásito depende ampliamente del contexto (Brown et al., 2003; Thomas et al., 2002; Wolinska & King, 2009). El riesgo y la severidad de una infección reflejan frecuentemente una interacción entre el ambiente y los factores intrínsecos del parásito y del hospedador. Las condiciones ambientales óptimas para un parásito determinado (e.g. humedad y temperatura adecuadas para su desarrollo) pueden favorecer su aptitud física, resultando en densidad parasitaria incrementada e infecciones que son más probables y más severas (e.g. Manzoli et al., 2013). De manera similar, los rasgos de historia de vida relevantes para el hospedador, como comportamiento y función inmunitaria, son altamente dependientes de las condiciones ambientales (Wolinska & King, 2009).

Particularmente, una modificación en respuesta a cambios ambientales podría determinar directa o indirectamente su nivel de exposición a los parásitos. Por ejemplo, las reducciones actuales de hielo marítimo están llevando a las morsas a ser más pelágicas y a preñar más sobre focas y menos sobre invertebrados. Esto, a su vez, puede incrementar la prevalencia de triquinosis en las morsas (Rausch et al., 2007; Utaaker & Robertson, 2015). La capacidad del hospedador de contrarrestar a una infección también está influenciada por las condiciones ambientales, y en consecuencia su predisposición a contraer infecciones puede variar mucho en el curso de su vida (Lange et al., 2014; Lochmiller, 1996). Por ejemplo, luego de períodos de alta densidad poblacional de topillos agrestes (el roedor *Microtus agrestis*), la escasez de alimentos compromete la condición fisiológica de los topillos (Beldomenico et al., 2008b; Huitu et al., 2007). Los sistemas fisiológicos están interconectados en una red de relaciones reguladoras que median la homeostasis y de esa manera el rendimiento del organismo, incluyendo su capacidad de resistir o tolerar infecciones (Martin et al., 2015). Así, los topillos agrestes en condición fisiológica pobre (conteos eritrocitarios bajos y baja condición corporal) son sustancialmente más susceptibles a infectarse con el virus cowpox que individuos en buena condición (Beldomenico et al., 2009b). Además, los topillos con

bajos conteos linfocitarios, un indicativo de inversión inmunológica pobre, son mucho más proclives a desarrollar altas intensidades de infección con el protozoario *Trypanosoma microti* que los topillos con niveles linfocitarios normales (Beldomenico et al., 2009a).

La condición fisiológica de un animal, y por lo tanto su capacidad de lidiar con una infección, puede verse empobrecida como resultado de respuestas fisiológicas y comportamentales a demandas ambientales. Es probable que estas respuestas hayan evolucionado para aumentar la probabilidad de que el animal mantenga la estabilidad del organismo de cara al cambio ambiental, y su costo acumulativo para el animal es comúnmente referido como "estrés" (McEwen, 1998). En la actualidad, el estrés constituye una línea de investigación bien desarrollada en las ciencias biomédicas. En las siguientes secciones examinaremos como influye el estrés en las interacciones hospedador-parásito en poblaciones silvestres, particularmente en el contexto de sinergismo entre condición e infección.

## Estrés en la naturaleza

El concepto de estrés ha sido utilizado en varias disciplinas científicas, pero frecuentemente con ambigüedad y con falta de consistencia. Por lo tanto, con el objetivo de evitar posibles conceptos erróneos y confusiones trataremos inicialmente el concepto de estrés, enfocándonos principalmente en su aplicación en el contexto de las poblaciones silvestres.

### *Definiendo estrés (en contexto biomédico)*

En 1936, Hans Selye describió un síndrome que seguía a la exposición de diversos agentes nocivos y que estaba caracterizado por la alarma, resistencia y agotamiento (Selye, 1936). Él denominó a este fenómeno como "Síndrome general de adaptación", pero convenientemente utilizó el término "estrés" para describir sus manifestaciones, y lo definió como "la respuesta inespecífica del organismo a cualquier demanda" (Selye, 1975). El trabajo que prosiguió reconoció que la ruta al estrés consiste en tres elementos: 1) la exposición a la condición o estímulo (i.e. un "estresor"), 2) la percepción y procesamiento de esa exposición, y 3) la respuesta comportamental y fisiológica (i.e. la "respuesta al estrés") (Levine y Ursin, 1991). Cuando la respuesta al estrés parece ser demostrablemente beneficiosa en anular, tal vez enteramente, los efectos del estresor, puede describirse como "eustrés"; mientras que el término "distrés" describe el estado de un organismo incapaz de adaptarse completamente a uno o más estresores y

por lo tanto tiene comprometido el bienestar. Por su puesto, aún con un aparente eustrés, un organismo puede estar pagando un precio oculto por la respuesta al estrés, por ejemplo en términos energéticos.

En investigación biomédica, es de interés diferenciar las respuestas fisiológicas y comportamentales exitosas a estímulos nocivos (eustrés) de las demandas que exceden la capacidad regulatoria de los organismos (distrés). Pero además se ha sugerido que el término estrés debería ser reservado para los casos en que haya una percepción cognitiva de las condiciones que son impredecibles (no acompañadas por una respuesta anticipatoria) e incontrolables (seguidas por una recuperación retardada o muerte) (Koolhaas et al., 2011). Así, el estrés es igualado con “distrés”, como se definió anteriormente, y “eustrés” no se utiliza más. Siguiendo esta línea de razonamiento, el estrés es definido en un contexto biomédico como “la respuesta fisiológica y comportamental a demandas impredecibles y/o incontrolables que exceden la capacidad regulatoria de un organismo” (Koolhaas et al., 2011).

#### *Mecanismos de la respuesta al estrés*

Aunque en vertebrados se ha demostrado que diferentes estresores activan diferentes biomarcadores de estrés y diferentes regiones en el cerebro (Pacak & Palkovits, 2001), es aceptado que para la mayoría de los estresores hay al menos alguna superposición en la respuesta (Fink, 2009; Wingfield, 2013a). Esta respuesta de consenso a los estresores consiste en una cascada de eventos adaptativos iniciada cuando un animal percibe sensorialmente a un estresor. Estos eventos incluyen, por un lado, reacciones comportamentales, y por el otro, la activación de los sistemas simpático-adreno-medular (SAM) e hipotálamo-pituitaria-adrenal/interrenal (HPA o HPI). Los cambios fisiológicos asociados con la respuesta aguda al estrés resultan en la preparación para la lucha o huida. No obstante, si el estresor persiste, la producción de glucocorticoides reorganiza la economía fisiológica, induciendo el catabolismo para proveer al cuerpo de energía (Tempel & Leibowitz, 1994) y restringiendo al sistema inmune, previniendo de esa manera efectos deletéreos de los factores inflamatorios (Munck et al., 1984). La exposición continua al agente perjudicial puede resultar en habituación y en una disminución gradual de la respuesta (Grissom & Bhatnagar, 2009), o en el agotamiento y eventualmente en la muerte (Fink, 2009).

#### *Definiendo estrés en poblaciones naturales*

Los ecofisiólogos han adoptado generalmente la definición utilizada en investigación médica para estudiar al estrés en la naturaleza, pero, como arguyó Boonstra (2013) recientemente, esta influencia a veces

ha obstaculizado el reconocimiento apropiado del contexto ecológico y evolutivo en el que viven los animales silvestres. En nuestra opinión, los principales conflictos se encuentran en los conceptos de “predictibilidad” y “controlabilidad” aplicados a sistemas naturales. Cuando la respuesta al estrés es precedida por una respuesta anticipatoria, el estímulo que la causó es clasificado como “predecible”. Esta habilidad para predecir demandas sobre un animal permite una preparación que incrementa las opciones de éxito, y por lo tanto es menos probable que los estímulos aversivos predecibles resulten en consecuencias patológicas que aquellos impredecibles. En investigación biomédica, la “predictibilidad” de un estresor está asociada frecuentemente con la anticipación por medio de procesamiento cognitivo resultante de exposiciones repetidas al mismo estímulo (predictibilidad de curso de vida) (Koolhaas et al., 2011), pero los ecofisiólogos también aplican el término “predecible” a desafíos ambientales que tienen ocurrencia regular en la historia de vida de una especie (predictibilidad ancestral) (McEwen & Wingfield, 2003; Wingfield, 2013b), aún si los individuos experimentan este desafío sólo una vez en toda su vida (como se elabora más abajo en el ejemplo de salmones). Las demandas desafiantes, que son una parte predecible del ciclo de vida de una especie, frecuentemente pueden estar acompañadas por una serie de ajustes anticipatorios que ayudan al éxito de la respuesta al estrés, clasificando a esa respuesta como “eustrés”; pero algunas veces aquellas demandas pueden ser tan severas que pueden llevar a “distrés” (i.e. estrés verdadero). Por ejemplo, los salmones deben soportar una larga migración río arriba para desovar (un estresor predecible). Esto se acompaña por un incremento en los glucocorticoides, anorexia y atrofia del tracto digestivo (Carruth et al., 2014), y luego de que se fertilizan los huevos, la condición deteriorada del salmón es incompatible con la supervivencia. Sin embargo, este sacrificio habrá asegurado el éxito reproductivo del salmón. A pesar de que las predictibilidades ancestrales y del curso de vida generan una respuesta anticipatoria, ambas tienen orígenes diferentes y utilizan distintos caminos neuroendócrinos. Por consiguiente, es importante que sean diferenciadas y reconocidas apropiadamente. En esta revisión, el uso de “predecible” o “impredecible” se refiere a predictibilidades ancestrales.

Retomando el concepto de controlabilidad, los estresores que sólo resultan en una recuperación parcial o en una falla en la recuperación subsiguiente a la reacción neuroendócrina son conocidos como “incontrolables” (Koolhaas et al., 2011). Como se discutió anteriormente, es más probable que los estresores impredecibles sean también incontrolables. Sin embargo, en una población natural, los estresores predecibles también pueden ser incontrolables, especialmente como un estímulo aversivo puede ser percibido sólo como una leve demanda con consecuencias menores por una proporción de los

individuos, pero como un severo estresor por los otros. Esta distribución de las percepciones puede depender no sólo del tipo de estresor (e.g. predecible o impredecible), sino también de las diferencias en las intensidades de exposición, frecuencias y duraciones, y heterogeneidades en los genotipos/fenotipos del hospedador, así como de las interacciones con otros estresores. Por ejemplo, las poblaciones de algunas especies de roedores enfrentan, todas las primaveras, demandas predecibles relacionadas con la necesidad de crecer y de desarrollar su sistema reproductivo durante un período de escasez alimentaria, y experimentan un número de ajustes estacionales en su fisiología para sobreponerse a ellos (Beldomenico et al., 2008b); pero estos estresores aún tienen el potencial de afectar los cursos de vida y las dinámicas poblacionales. De hecho, la combinación de estas demandas e infecciones parasitarias son la principal causa de colapsos poblacionales (Pedersen & Greives, 2008), conocidos como “declinaciones primaverales” (Krebs & Boonstra, 1978). Algunas veces, estos estresores primaverales predecibles son incontrolables para una gran proporción de los individuos de la población, porque son más fuertes de lo usual y/o porque los animales están en condición fisiológica pobre, lo que resulta en años de drásticos colapsos poblacionales. En otros años, los estresores pueden ser percibidos como leves, siendo controlables para la mayoría de los individuos, sin conllevar a una declinación primaveral.

Por lo tanto, aquí, “estrés” será utilizado para describir la interacción entre los estresores y la respuesta al estrés que excede la capacidad regulatoria de un organismo, pero que no necesariamente resulta de la exposición a estímulos considerados a priori como impredecibles y/o incontrolables.

### *La evolución de la respuesta al estrés*

A pesar de que en humanos y animales domésticos el estrés está asociado con enfermedad, la respuesta al estrés puede también ser vista como un útil mecanismo adaptativo. Es una consecuencia de fuerzas evolutivas actuantes en la aptitud física de los individuos (reproducción y supervivencia) por medio de una apropiada alostasis. Los ajustes alostáticos tienen ventajas obvias, pero pueden ser fisiológicamente costosos (McEwen, 2002). Por lo tanto, si un estímulo aversivo es insignificante para la aptitud física, los individuos podrían mejor ignorarlo e invertir en su lugar en procesos fisiológicos más necesarios (McNamara & Buchanan, 2005). En el curso de la evolución de cada especie, la respuesta al estrés se ha conformado inevitablemente por ‘trade-offs’ especie-específicos que determinaron un balance entre los costos y beneficios en momentos en que se enfrentaron a eventos desafiantes predecibles (e.g. migración estacional) o impredecibles (e.g. tormentas). Así, aunque dos especies de vertebrados emparentados

filogenéticamente pueden compartir un conjunto común de mecanismos y mediadores de respuesta al estrés, aún pueden tener respuestas contrastantes ante estresores, lo que se origina en gran parte de las diferencias en sus historias de vida (Reeder & Kramer, 2005). Boonstra y colaboradores (2000; 2001) propician un buen ejemplo contrastando ardillas rojas americanas (*Tamiasciurus hudsonicus*) y ardillas terrestres del Ártico (*Spermophilus parryii*). Estas especies pueden estar emparentadas filogenéticamente (i.e. ambas son Sciuridae), pero tienen historias de vida muy diferentes y ocupan distintos nichos. El sistema HPA de los machos de ardilla terrestre del Ártico es mucho más sensible que el de los machos de ardilla roja americana (Boonstra et al., 2000), por lo que las funciones asociadas con el eje HPA están comprometidas cuando se reproducen los machos de ardilla terrestre del Ártico, pero no cuando lo hacen los machos de ardillas rojas americanas. Las ardillas rojas han evolucionado con un sistema social estable basado en animales longevos con territorios individuales necesarios para hacer frente a la impredecible oferta alimentaria invernal, pero las ardillas terrestres escapan a los rigores invernales por hibernación y su eje HPA ha evolucionado en machos de vida corta en el contexto de una intensa competencia intrasexual (Boonstra et al., 2000). En tales circunstancias, puede ser que los machos de ardilla terrestre tengan que invertir todos sus recursos a maximizar la reproducción a expensas de la supervivencia (Boonstra et al., 2001).

La evolución de la respuesta al estrés también puede favorecer estrategias contrastantes para afrontar al estrés entre conoespecíficos (Koolhaas, 2008). Se ha generado un marco teórico que describe la existencia de dos estrategias evolutivas estables en particular, con soporte empírico en especies de aves y mamíferos (Koolhaas, 2008; Korte et al., 2005): individuos proactivos, “tipo halcón”, caracterizados por comportamiento agresivo, que toman altos riesgos y con alta sensibilidad del SAM, e individuos pasivos, “tipo paloma”, con comportamientos no agresivos y cautos, con exploración completa del ambiente y con alta sensibilidad del HPA.

### **La interacción entre estrés y parasitismo**

En esta sección, discutimos la conexión entre estrés y las interacciones hospedador-parásito, enfatizando los efectos recíprocos entre ellos y el establecimiento de una interacción circular de tres vías entre estresores, la condición fisiológica del hospedador, y la infección.

#### *Efectos colaterales del estrés: impacto sobre el riesgo de infección*

Los efectos del estrés incluyen alteraciones en procesos que influyen directamente en la interacción hospedador-parásito: el comportamiento del hospedador y la función inmunológica. Mientras que el comportamiento puede afectar directamente la etapa inicial de la interacción hospedador-parásito, i.e. exposición, la función inmunológica modula las etapas restantes: establecimiento, desarrollo, y proliferación o reproducción sexual de los parásitos.

Los cambios en el comportamiento en respuesta a un estresor pueden resultar en mayor o menor exposición a los parásitos. Por ejemplo, en muchas especies silvestres los glucocorticoides promueven la actividad de forrajeo (e.g. Belthoff & Dufty jr, 1998; Crossin et al., 2012). Esta decisión comportamental puede ser apropiada cuando es necesaria para incrementar la ingesta alimentaria, pero acarrea, potencialmente, la consecuencia de una mayor exposición a parásitos transmitidos tróficamente. Por otro lado, el estrés predatorio puede reducir la actividad de forrajeo, reduciendo de esa manera el riesgo de infección (e.g. Giles, 2006). Además, se ha encontrado que muchos parásitos manipulan el comportamiento del hospedador para incrementar su transmisión (Lafferty & Shaw, 2013). Por lo tanto, parece existir la oportunidad para el desarrollo de interacciones entre estrés, comportamiento del hospedador e infección; aunque la influencia del estrés en esta interacción de tres vías parece no haber sido explorada todavía.

Se ha realizado mucho más trabajo para investigar el rol del estrés sobre la inmunidad del hospedador y la susceptibilidad a la infección. Es bien sabido que en los animales las hormonas de estrés modulan el sistema inmune, tanto en vertebrados como en invertebrados (Adamo, 2008). Mientras que niveles basales de glucocorticoides parecen ser necesarios para la activación inmunológica, se generalmente aceptado que la mayoría de las acciones de los glucocorticoides en las respuestas inmune e inflamatoria son supresoras (Sapolsky et al., 2000). Sin embargo, el efecto del estrés en la respuesta inmunológica depende ampliamente de la duración de la exposición a los estresores. En respuesta a los estresores que duran minutos a días, la función inmunitaria es incrementada (particularmente por medio de procesos inflamatorios innatos), mientras que si los estresores persisten por períodos más prolongados el sistema inmune generalmente se suprime (Martin, 2009). El incremento temprano de las defensas innatas representa una adaptación para tolerar o recuperarse de los estresores. Si el estresor persiste, subsigue una supresión inmunológica, que ha sido diversamente interpretada como el resultado de un 'trade-off' en el que los recursos son redirigidos a actividades prioritarias para la supervivencia (Sapolsky et al., 2000), y/o como un esfuerzo para minimizar el daño autoinmune (Raberg et al., 1998) o los efectos perjudiciales de factores inflamatorios (Munck et al., 1984); aunque simplemente puede reflejar una falla para hacer frente

a la totalidad de las demandas (y por lo tanto ser maladaptativas) (McEwen & Wingfield, 2003).

En gran parte, los estudios en fauna silvestre demuestran que, a largo plazo, las interacciones entre estrés y el sistema inmune modulan la función inmunológica. Se ha demostrado, por ejemplo, que el estrés nutricional en roedores silvestres causa una reducción en la celularidad y en la masa esplénica y que disminuye los números de células productoras de anticuerpos (Martin et al., 2008; Vestey et al., 1993). Similarmente, las interacciones sociales negativas en roedores están asociadas consistentemente con una reducción en la proliferación linfocitaria y con una disminución en la producción de anticuerpos (Bartolomucci, 2007). Uno de los principales estresores que enfrentan las larvas de anfibios es la desecación de los cuerpos de agua en donde se desarrollan. Una respuesta a este estresor es acelerar el desarrollo para una metamorfosis temprana, lo que es beneficioso para la supervivencia en el corto plazo, pero compromete el tiempo de maduración, (Smith, 1987), fecundidad (Howard, 1980), y también la función inmunológica (Gervasi & Foufopoulos, 2008).

#### *¿La selección natural remueve las respuestas maladaptativas de estrés?*

En términos de adaptación evolutiva, tiene poco sentido para individuos bajo estrés crónico suprimir al sistema inmune completo, ya que la inmunidad podría ser crítica para enfrentar estresores (Martin, 2009). Si la reducción de la función inmunológica asociada con el estrés tuvo un impacto neto significativamente negativo en la aptitud del individuo y finalmente en las dinámicas poblacionales, la selección natural podría tender a remover esta respuesta maladaptativa. Por ejemplo, mientras que los gorriones domésticos (*Passer domesticus*) de regiones templadas sufren supresión inmunológica como respuesta a los incrementos de glucocorticoides, el sistema inmune de los gorriones que habitan áreas tropicales, y que están por lo tanto más expuestos a patógenos, es insensible a los glucocorticoides, asegurando así que los individuos mantengan defensas competentes aún en momentos de estrés (Martin et al., 2005). De igual manera, si cambios de comportamiento inducidos por estrés resultan en la exposición aumentada a un grupo de determinados parásitos de significancia suficiente para la historia de vida de individuos de una especie determinada, esperaríamos que la selección natural haya encontrado vías para minimizar sus consecuencias. Respecto a esto, los estilos para enfrentar al estrés tipo halcón y tipo paloma descritos anteriormente en términos comportamentales/fisiológicos son acompañados por respuestas inmunes aparentemente apropiadas (Koolhaas et al., 1999). Evidencia de roedores de laboratorio sugiere que los estilos extremos de respuesta están caracterizados por un

balance opuesto entre diferentes células T helper mediados por una reactividad del eje HPA diferenciada (Koolhaas, 2008). Se podría decir que los halcones están más en riesgo de lesionarse e infectarse con bacterias durante luchas, ya que son más agresivos e intrépidos. Su sistema inmune está dominado por respuestas inflamatorias (con tendencia Th1). En contraste, la naturaleza exploratoria de las palomas las somete a mayor riesgo de exposición a propágulos de parásitos. La respuesta de su sistema inmune es más antihelmíntico (con tendencia Th2) (Korte et al., 2005; Martin, 2009).

En relación a esto, como el sistema inmune consiste en una red compleja de componentes que interactúan (Raberg et al., 1998), y como la respuesta de cada uno al estrés varía (El-Lethey et al., 2003), podemos esperar que cualquier respuesta diferencial refleje la necesidad de preservar componentes particulares de la función inmune durante el estrés crónico. Así, aquellas especies de hospedadores cuya historia natural esté caracterizada por períodos de mayor riesgo de infección por parte de su comunidad parasitaria podrían haber desarrollado una respuesta al estrés que incremente el componente del sistema inmunológico que controla a ese grupo de parásitos. Los capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) parecen proveer un ejemplo de esto (Eberhardt et al., 2013). La exposición experimental prolongada, tanto a restricción física o alimentaria, resultó en un incremento en los niveles de eosinófilos circulantes, un leucocito asociado con las respuestas Th2; y en efecto, al final del experimento, los capibaras estresados tuvieron intensidades de infección de coccidios (que requieren de respuesta Th1) mucho mayores, pero con cargas similares o significativamente menores de nematodos (que requieren de respuesta Th2). Los capibaras se alimentan de pastos (Moreira et al., 2013), y cuando queda poco pasto (estrés nutricional) se deben alimentar cerca del suelo, siendo así más proclives a ingerir propágulos de parásitos (Figura 1). Es bien conocido, ciertamente, que el pastoreo a bajas alturas en ganado contribuye con una ingesta aumentada de parásitos, ya que los estadios inmaduros de helmintos se concentran en la porción más baja de la pastura (Sykes, 1987). Por lo tanto los eosinófilos aumentados en capibaras estresados pueden reflejar una respuesta inmunitaria Th2 aumentada en estos individuos, y una preparación anticipándose a un mayor riesgo de exposición a helmintos: una "profilaxis dependiente del contexto", o un cambio en su estrategia de defensa contra helmintos dependiente de la condición del hospedador, cambiando de tolerancia a resistencia.

#### *Efectos recíprocos entre estrés y parasitismo*

En una variedad de sistemas hospedador-parásito se ha documentado que es más probable que se infecten los individuos en condición fisiológica pobre, y que es

más probable que estas infecciones sean severas. La infección, por su parte, reduce aún más la condición fisiológica de un hospedador, resultando en mayor predisposición a nuevas infecciones, y así sucesivamente, causando un espiral vicioso que eventualmente puede llevar a la muerte (revisado en Beldomenico & Begon, 2010; Blanchet et al., 2009). El estrés y el parasitismo tienen similares características de reciprocidad. Como se elaboró anteriormente, el estrés crónico puede disparar respuestas que modulan el sistema inmunológico, incrementando el riesgo y severidad de infecciones, mientras que los mismos parásitos actúan como estresores crónicos. En vertebrados, la infección estimula la producción de citoquinas que activan el sistema HPA (Turnbull & Rivier, 1999). Experimentos en diversos taxones han demostrado que la infección puede causar un incremento en las hormonas de estrés (e.g., St Juliana et al., 2014; Sures et al., 2001). Por lo tanto, estos efectos recíprocos pueden llevar a una interacción circular de tres vías, complementando el espiral vicioso y mejorando nuestro entendimiento mecánico del mismo: la respuesta al estrés empobrece la condición fisiológica del hospedador, afectando sus defensas, lo que predispone a infección, que resulta en más estrés, y así sucesivamente (Figura 2).



**Figura 1.** La forma en que forrajean los capibaras los expone a ingestión de huevos o larvas de parásitos, especialmente en escasez alimentaria, ya que tienen que pastorear más cerca del suelo, donde se encuentra la mayor densidad de propágulos de parásitos. (Crédito de fotografía: Ayelen T. Eberhardt).

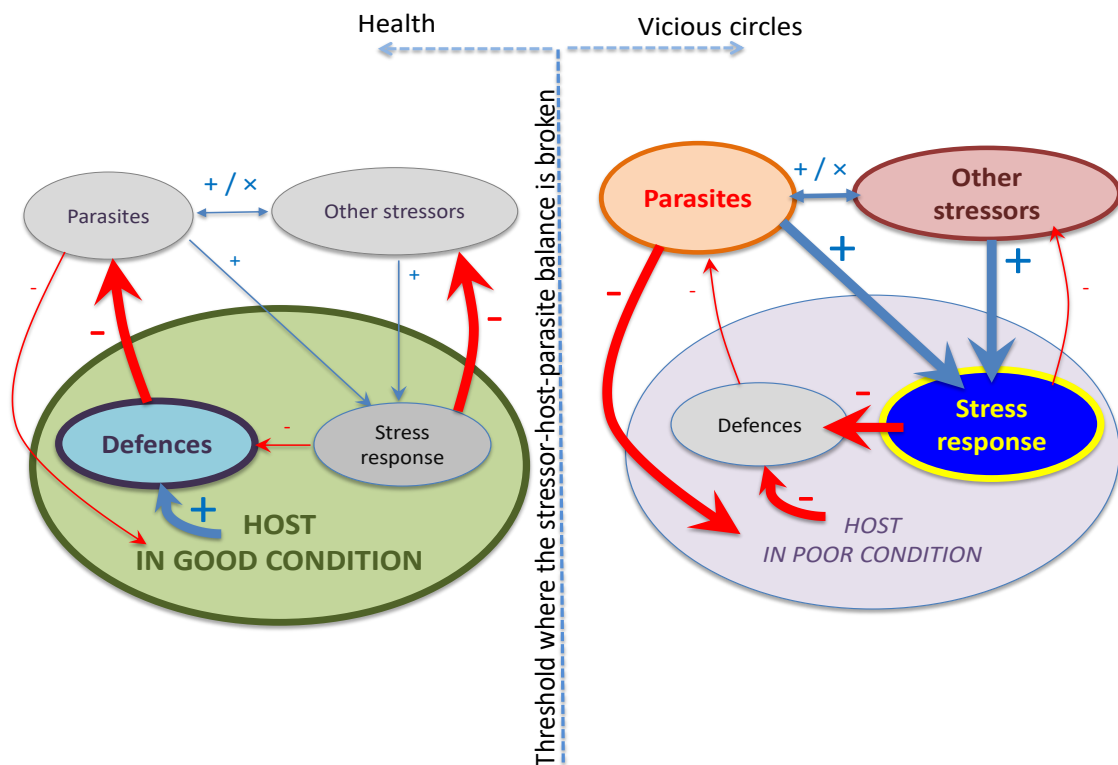
Una implicancia de esto es que la infección parasitaria puede ser tanto causa como consecuencia de la respuesta al estrés. Un número de estudios transversales en diferentes taxones ha demostrado correlaciones positivas entre carga parasitaria y hormonas de estrés (e.g. Brown & Fuller, 2006; Raouf et al., 2006). Sin embargo, por las razones expuestas no es posible establecer a partir de estos estudios si los parásitos causaron el incremento en las hormonas de estrés, o si el estrés facilitó la infección parasitaria, o si la asociación fue el resultado de efectos recíprocos y círculos viciosos. Por consiguiente el establecimiento de inte-

racciones causa-efecto entre estrés y parasitismo requiere de abordajes longitudinales y experimentales.

Un número limitado de estudios longitudinales y experimentales apoya la noción del sinergismo entre estrés y parasitismo. Un trabajo pionero, realizado por Ould y Welch (1980), demostró que patos experimentalmente estresados (ya sea por hacinamiento o por inyección de glucocorticoides) e infectados por el nematode *Echinuria uncinata* mostraron signos de una función inmunitaria deprimida (involución de la bolsa de Fabricio y del timo, y reducción del infiltrado eosinofílico en granulomas), lo que a su vez resultó en mayor número y tamaño de nematodos. Ese experimento no aportó evidencia de sinergismo (no se siguió la secuencia detallada de los eventos), pero demostró parte del conjunto de mecanismos subyacentes postulados anteriormente.

Un estudio experimental en roedores más reciente estudió en profundidad los diferentes componentes claves de la interacción estrés-hospedador-parásito y sus consecuencias. Pedersen y Greives (2008) condujeron un ensayo de comunidad en el que poblaciones

replicadas de ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) y de ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*) recibieron suplementación alimentaria, o una droga antiparasitaria de amplio espectro de larga duración, o ambos tratamientos, o ninguno. Inmediatamente antes de la “declinación primaveral” los niveles de cortisol fecal estaban significativamente reducidos tanto en las poblaciones que recibieron la suplementación alimentaria como en las que se removieron sus parásitos. Esas poblaciones no declinaron, mientras que las poblaciones de los otros tratamientos sí lo hicieron. Las drogas antihelmínticas o suplementación alimentaria tuvieron un efecto significativo en la supervivencia cuando se administraron por separado, pero ambas juntas tuvieron un impacto mucho mayor que la suma de cada efecto individual. Esto sugiere fuertemente que el círculo vicioso está operando: la combinación de la escasez alimentaria con la infección parasitaria actúa sinérgicamente causando un impacto en la aptitud física y en las dinámicas poblacionales por medio de un mecanismo que involucra a la respuesta al estrés, como se evidenció en los niveles de glucocorticoides fecales.



**Figura 2. Interacciones estresor-hospedador-parásito balanceadas y desbalanceadas.** Cada diagrama representa a un individuo. El de la izquierda, saludable; el de la derecha, uno que tiene su capacidad regulatoria sobrepasada por los estresores. Los diagramas están expuestos diariamente a diferentes estresores interactuantes (incluyendo parásitos), que son superados por sus redes fisiológicas regulatorias (incluyendo la respuesta al estrés y la función inmunológica), resultando en una interacción estrés-hospedador-parásito. Cuando la carga parasitaria y otros estresores están en niveles bajos o moderados y los hospedadores están en buena condición fisiológica hay un balance en la interacción estrés-hospedador-parásito. Una disrupción significativa en uno o más componentes de esta interacción puede romper este balance, disparando un círculo vicioso. La infección afecta la condición fisiológica de los individuos, incluyendo sus barreras y defensas contra la infección. La infección también afecta la inmunidad estimulando una respuesta al estrés. La respuesta al estrés de otros estresores crónicos también afecta la función inmunológica, haciendo en consecuencia a los individuos más susceptibles a la infección. Los parásitos pueden interactuar aditivamente o sinérgicamente con otros estresores, alimentando el ciclo. El tamaño de las flechas representa la magnitud del efecto. Las flechas azules indican efectos positivos y las rojas efectos negativos.

Estudios recientes en invertebrados aportan más evidencia de la interacción sinérgica entre estrés y parasitismo y su impacto en las dinámicas poblacionales del hospedador. En el molusco bivalvo *Mesodesma donacium*, se encontró que el efecto combinado de estrés ambiental y carga parasitaria (especialmente del anélido espionido *Polydora biocipitalis*) explicaba los colapsos poblacionales (Riascos et al., 2011). En particular, en este trabajo se observó que la población colapsa luego de fuertes cambios en las condiciones de la playa. Durante esos colapsos poblacionales, las almejas que murieron estaban generalmente infestadas por *P. biocipitalis*, mientras que las almejas que sobrevivieron eran casi exclusivamente no infestadas. Nazi et al. (2012), estudiando abejas, integraron los resultados de investigaciones empíricas y teóricas y encontraron que los colapsos de colonias son causados por factores estresantes que interactúan afectando el balance entre los patógenos y la inmunidad del hospedador. Por otro lado, las infecciones generalmente subclínicas con el “virus deformador de alas” (DWV) se hacen incontrolables y matan a las abejas cuando están acompañadas por infección con el ácaro *Varroa destructor*, por la respuesta al estrés y por una supresión en el sistema inmune.

### **Interacciones estrés-hospedador-parásito y dinámicas poblacionales de los hospedadores**

Aunque recientemente se ha argumentado que no hay evidencia de que los efectos patológicos del estrés crónico sobre la aptitud física individual tengan un impacto en las dinámicas poblacionales de fauna silvestre (Boonstra, 2013), los círculos viciosos aquí propuestos, resultantes de la interacción de tres vías entre estrés-hospedador-parásito, invitan a una reconsideración de aquella negación. Un estresor en sí mismo podría no resultar en un impacto sustancial en las dinámicas poblacionales de fauna, las razones evolutivas para ello han sido elaboradas anteriormente, pero sí podría afectar las dinámicas poblacionales si actúa en combinación con las infecciones parasitarias. De igual manera, los parásitos endémicos sólo pueden contribuir en disminuciones poblacionales si se presenta el contexto estresante necesario (como en el anterior ejemplo de DWV). Así, la salud de un animal silvestre podría ser definida como su estado de balance entre los estresores (incluyendo a los parásitos) y la red fisiológica reguladora del hospedador (incluyendo la respuesta al estrés y la función inmunológica). Sintéticamente, la salud es el balance entre la interacción estrés-hospedador-parásito (Figura 2). Los individuos saludables generalmente son resilientes a los estresores, tienen cargas parasitarias relativamente bajas y están en buena condición fisiológica.

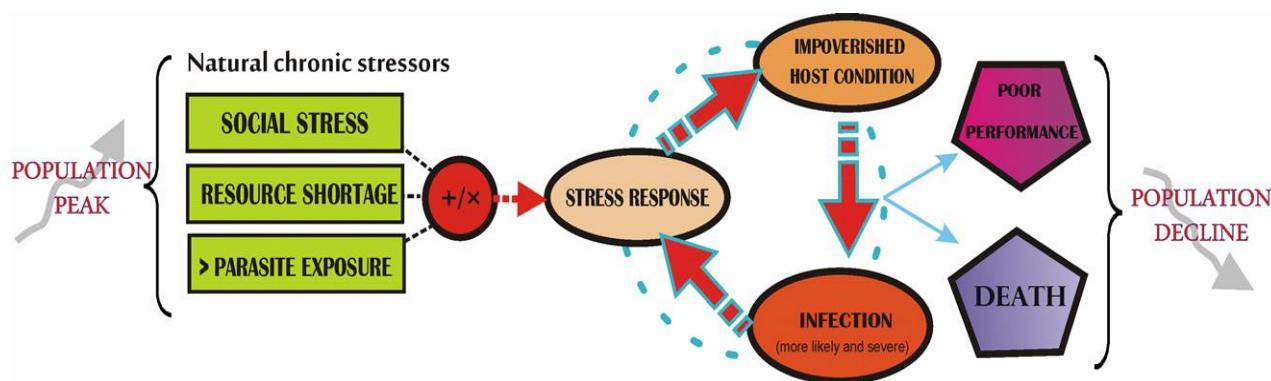
Por encima del umbral en los niveles de exposición al estresor, densidad parasitaria y/o deterioro en la condición del hospedador, se gatilla el círculo vicioso y se rompe el balance. Un estresor solo (e.g. infección por un parásito) podría ser superado con poco esfuerzo, pero, por medio de este mecanismo, la interacción de varios estresores podría ser abrumadora. En una población de fauna silvestre, los individuos podrían estar entonces polarizados en los “saludables” y los “enfermos”, pero los últimos serían menos visibles ya que no podrían sobrevivir mucho tiempo. A pesar de ello, cuando los individuos “enfermos” son particularmente visibles y abundantes (o detectados de alguna manera) deberían estar anunciando un drástico colapso poblacional (e.g. Alford et al., 2007; Batzli & Pitelka, 1971; Gordon et al., 1988; Gulland, 1992; Yang et al., 2007).

En la naturaleza, esta interacción de tres vías se podría tornar en un mecanismo de regulación poblacional, ya que se podría disparar cuando las abundancias poblacionales han sido elevadas. La alta densidad de población está asociada con un incremento en la secreción de glucocorticoides en un amplio rango de taxones, incluyendo mamíferos, aves, peces y reptiles (Creel et al., 2013). A altas densidades de hospedadores, los dos estresores a los que se enfrentan comúnmente muchas especies de fauna silvestre en simultáneo son el conflicto social (e.g. territorialidad, dominancia) y la escasez alimentaria. Estos estresores pueden interactuar de manera aditiva o sinérgica para incrementar el riesgo de infección. Por ejemplo, se ha observado que la restricción alimentaria en ratas afecta su comportamiento social (Govic et al., 2009). Esta interacción podría tener implicancia en las dinámicas de infección: a medida que se incrementa la restricción alimentaria lo mismo sucede con las interacciones intraespecíficas y la exploración ambiental, haciendo más probable la exposición a los parásitos. Además, la baja disponibilidad de alimento que sucede a altas densidades poblacionales resulta en estrés crónico y condición deteriorada (Huitu et al., 2007), lo que contribuye a un incremento en el riesgo de infección y a elevada producción parasitaria. Los resultados consisten en sistemas inmunológicos progresivamente deteriorados enfrentados con exposiciones parasitarias cada vez más elevadas. Por lo tanto, los parásitos endémicos pueden ser patogénicos sólo en raras ocasiones, pero por este mecanismo podrían causar un impacto sustancial en la salud de los hospedadores en circunstancias de estrés crónico. Esta vulnerabilidad del hospedador dependiente del estrés puede ser el mecanismo por el que los parásitos ejercen un control en las poblaciones de sus hospedadores, ya que cuando sus densidades han sido altas, los hospedadores tienden a estar estresados, con condición pobre, y con una exposición parasitaria aumentada (Figura 3). Una vez que descienden las densidades, los estresores disminuyen, desciende la exposición parasitaria y los hospedadores mejoran su condición.



Esta hipótesis necesita ser probada para diferentes sistemas, requiriendo investigación que examine concomitantemente la relación entre parásitos, fisiología del hospedador (incluyendo la respuesta al estrés y la función inmunitaria) y las dinámicas poblacionales. Estudios de este tipo han sido raros, pero los pocos que existen apoyan la relación entre estrés, infección y regulación poblacional. Existen ejemplos de roedores, ovejas Soay, y primates. En el experimento conducido por Pedersen y Greives (2008) anteriormente descrito, los colapsos estacionales de poblaciones de roedores sólo se suprimieron cuando se removió la acción combinada de dos estresores, escasez alimentaria e infección helmíntica. De manera similar, un experimento más reciente en topillos demostró que sólo las poblaciones con suplementación alimentaria y que no estaban expuestas a la bacteria *Bordetella bronchiseptica* exhibieron un crecimiento poblacional consistentemente positivo a finales de invierno. Las poblaciones experimentalmente infectadas con *B. bronchiseptica* y/o sin suplementación disminuyeron en tamaño (Forbes et al. 2015). Además, evidencia experimental reciente demostró que el estrés materno combinado con el estrés adulto a altas densidades resulta en efectos sinérgicos negativos en rasgos inmunológicos de los topillos, lo que llevó a mayores infecciones de coccidios (Du et al. 2015). En el archipiélago de Saint Kilda, Escocia, las ovejas Soay experimentan ciclos multianuales con mortandades periódicas masivas de hasta el 50% de la población (Coulson et al., 2001). Se ha determinado que la causa proximal de muerte es la malnutrición proteica y energética asociada con inviernos severos (estrés nutricional), pero se han implicado a los parásitos como un factor contribuyente clave (Grenfell et al., 1995). Un estudio experimental evidenció que la administración de drogas anti-helmínticas en el momento del colapso poblacional redujo considerablemente la mortandad (Gulland et

al., 1993), lo que apoyó el vínculo entre parásitos y muerte. El estrés ambiental parece mediar el incremento en las cargas parasitarias observadas en ovejas Soay, influyendo en la supervivencia. Las ovejas que experimentaron más estrés a lo largo de sus vidas han tenido mayores cargas parasitarias, sugiriendo un impacto acumulativo del estrés en la función inmunitaria (Hayward et al., 2009). Además, datos recientes sugieren que las ovejas que sobreviven a los períodos estresantes pueden haber invertido más en defensas contra los helmintos (Nussey et al., 2014). La abundancia poblacional de colobos rojos (*Ptilocolobus tephrosceles*) también está afectada por efectos sinérgicos de disponibilidad alimentaria e infección parasitaria (Chapman et al., 2006a). Una disminución en la disponibilidad de alimento tuvo un impacto negativo directo en la abundancia poblacional de los colobos, y un efecto indirecto por medio de infecciones parasitarias. Un estudio llevado a cabo al otro lado del océano Atlántico arrojó resultados similares. Seis grupos de mono aullador negro (*Alouatta pigra*) del sur de Belice fueron seguidos por un período de 5 años, y se recolectaron los datos de glucocorticoides fecales, infección parasitaria y dieta (Behie & Pavelka, 2013). La densidad poblacional de monos estuvo correlacionada positivamente con el consumo de frutas, pero asociada negativamente con infecciones parasitarias multispecíficas y con los niveles de cortisol. Éste último fue alto en individuos con bajo consumo alimentario y con altas cargas parasitarias. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que la baja disponibilidad alimentaria, el parasitismo incrementado y la respuesta al estrés interactúan influyendo en las dinámicas poblacionales de los primates.



**Figura 3. El efecto sinérgico de estrés y parasitismo como mecanismo hipotético de regulación poblacional.** La interacción estrés-hospedador-parásito como mecanismo de regulación poblacional: Siguiendo a altas densidades poblacionales de hospedadores, estresores crónicos tales como escasez de recursos, estrés social, y una mayor exposición parasitaria pueden interactuar aditivamente o sinérgicamente (+/x), causando una respuesta al estrés que afecta la condición e inmunidad de los hospedadores individuales. Un individuo con una condición empobrecida es más propenso a desarrollar infecciones, que también es más probable que sean severas, lo que causa más estrés con un incremento en el deterioro de la condición, y se crea un círculo vicioso. A nivel poblacional, una gran proporción de individuos en condición pobre causará tanto un gran número de infecciones como infecciones más severas, resultando en una mayor exposición a patógenos, con aptitud física y supervivencia disminuida así como una reducción en la abundancia poblacional de los hospedadores. El mismo mecanismo puede fallar cuando los estresores antropogénicos interactúan con los estresores naturales, perturbando la interacción estresor-hospedador-parásito e induciendo declinaciones poblacionales, aun cuando sus abundancias no son altas.

## Estresores antropogénicos que perturban el balance estrés- hospedador-parásito

Se podría decir que, en la naturaleza, estas interacciones sinérgicas que involucran a estresores naturales que contribuyen con las disminuciones poblacionales de fauna silvestre no son una amenaza para la conservación de esas poblaciones, aun cuando puedan resultar en drásticos colapsos poblacionales. Predecibles o no, la gran mayoría de los estresores naturales han sido parte del ambiente natural a lo largo de la trayectoria evolutiva de una especie, siendo uno de los determinantes de selección natural. Como para algunas especies de fauna es habitual que enfrenten, esporádica o regularmente, el efecto combinado de estos estresores (incluyendo a los parásitos), ellas habrán tenido la oportunidad de desarrollar las estrategias apropiadas para hacerles frente y que les permitan superar el período dificultoso. Este no es el caso, sin embargo, para los estresores antropogénicos.

El cambio global antropogénico actual supone disturbios dramáticos que actúan como estresores. Entre las actividades humanas que demandan adaptaciones ecológicas y evolutivas se encuentran la degradación del hábitat, contaminación, extracción irracional de recursos naturales, translocación de especies (que conducen a invasiones), y el cambio climático antropogénico. Estos estresores antrópicos pueden interactuar con estresores naturales o con otros estresores antropogénicos, resultando en efectos aditivos o sinérgicos (Parmesan et al., 2013). Por ejemplo, el estrés predatorio (exposición a predadores, un estresor natural) causó un incremento en la susceptibilidad a pesticidas comunes (insecticidas y herbicidas, como estresores antropogénicos) en renacuajos de algunas especies de anfibios (Relyea, 2004). Es relevante aclarar que, en general, más allá de estimular una respuesta al estrés convencional, un estresor puede influir en otros procesos fisiológicos. Consecuentemente, los efectos de un determinado estresor reflejan aquellos de la respuesta al estrés más otros procesos acompañantes, que varían dependiendo del estresor en particular. Por consiguiente, los estresores antrópicos pueden interrumpir el balance entre las interacciones entre estrés-hospedador-parásito en más de una forma. Por ejemplo, los contaminantes antropogénicos desencadenan frecuentemente una respuesta al estrés (e.g. Franceschini et al., 2008; Laws et al., 2009), pero inducen concomitantemente una perturbación fisiológica por medio de su efecto tóxico específico.

El rápido cambio originado por los humanos, en relación con la historia evolutiva de las especies, ha tenido una entrada repentina y explosiva. Así, la selección natural ha tenido pocas generaciones que actúen en la conformación de una respuesta óptima al estrés. A pesar de que algunos estresores naturales también

pueden ser repentinos e incontrolables (e.g. terremotos, tsunamis), en general son factores lábiles (i.e. eventualmente desaparecen), mientras que los estresores antropogénicos tienden a ser permanentes y de crecimiento continuo (Wingfield, 2013a). El mecanismo regulador anteriormente descrito podría fallar en presencia de estresores antropogénicos que estén afectando la salud de la fauna silvestre, con potenciales implicancias dramáticas para la conservación biológica.

Esta hipótesis tiene amplio apoyo empírico. En muchos Phyla se ha demostrado que, en general, la aptitud física y supervivencia de organismos expuestos a estresores antropogénicos es menor en individuos infectados que en los no infectados (revisado en Marcogliese & Pietrock, 2011). También, mientras que la pérdida y fragmentación de hábitat se identifican como una de las principales causas de extinción de animales terrestres (Laurance et al., 2012), y mientras que se podría decir que es obvio el mecanismo por el cual la drástica destrucción de hábitat causa extinciones locales, alteraciones más sutiles en hábitats naturales también pueden afectar las dinámicas poblacionales interfiriendo con la interacción estrés-hospedador-parásito. Por ejemplo, la prevalencia y riqueza de parásitos gastrointestinales son mayores en cercopitecos de cola roja (*Cercopithecus ascanius*) que ocupan hábitats perturbados (bosques talados), que en individuos de bosques sin disturbios (Gillespie et al., 2005). Se ha sugerido que esto está relacionado con el estrés dietario resultante de la explotación forestal (Chapman et al., 2006b).

Los contaminantes pueden ejercer per se un efecto patológico en la fauna silvestre, pero también pueden interactuar con otros estresores y parásitos para empobrecer la salud del animal e incrementar su mortalidad (Marcogliese & Pietrock, 2011). Por ejemplo, se encontró que el glifosato, el herbicida más ampliamente utilizado a nivel mundial, utilizado solo no tiene impacto en la supervivencia de un pez (*Galaxias anomalus*) (Kelly et al., 2010). A su vez, un parásito trematode común de ese pez (*Telogaster opisthorchis*) no afecta la supervivencia en ausencia del herbicida. Sin embargo, la exposición combinada a glifosato y al parásito redujo significativamente la supervivencia de los peces (Kelly et al., 2010). El mismo fenómeno, con otros pesticidas, se demostró en vertebrados (Coors & De Meester, 2008; Coors et al., 2008).

El impacto potencial en la conservación resultante de alteraciones en interacciones estrés-hospedador-parásito puede contribuir a nuestro entendimiento de la crisis global de los anfibios. La disminución mundial de anfibios ha sido relacionada con la infección con un patógeno fúngico (*Batrachochytrium dendrobatidis*) (Lotters et al., 2009). Sin embargo, la evidencia indica que este patógeno no es una causa necesaria ni suficiente para las declinaciones actuales. La presencia

del hongo no siempre lleva a la mortandad de ranas, y en las poblaciones en disminución donde está ausente el hongo, se encontraron a otros macro y micro-parásitos en altas prevalencias (Di Rosa et al., 2007). También se ha reportado que el calentamiento global puede degradar la condición de sapos (Reading, 2007), que es más probable que sapos con menor masa corporal (un signo de poco vigor) mueran de infección por *B. dendrobatidis* (Garner et al., 2009), y que los colapsos poblacionales de ranas por *B. dendrobatidis* estuvieron precedidos por períodos de aumento de estrés (evidenciado por el incremento en la asimetría de los miembros) (Alford et al., 2007). Dos estudios independientes recientes encontraron nueva evidencia fuerte de la relación entre la respuesta al estrés y la infección por *B. dendrobatidis*. Las proporciones de liberación de glucocorticoides fueron mayores en poblaciones silvestres de dos especies de rana infectadas con *B. dendrobatidis* que las de las poblaciones no infectadas (Gabor et al., 2013). Un experimento llevado a cabo con otra especie de rana en condiciones de laboratorio comparó a ranas infectadas con *B. dendrobatidis* con y sin signos clínicos de enfermedad, encontrando que las ranas enfermas tuvieron niveles basales de glucocorticoides elevados y condición corporal más pobre que aquellas con infecciones subclínicas (Peterson et al., 2013). Así, como se ha hipotetizado previamente (Beldomenico et al., 2008a; Kiesecker, 2010), la causa subyacente de estas declinaciones podría ser una interacción estrés-hospedador-parásito alterada debido a estresores antropogénicos (i.e. cambio climático global, contaminantes, cambio en el uso de la tierra, etc.).

Se puede inferir que esta interacción entre estrés y parasitismo puede tener implicancias negativas para la salud pública y medicina veterinaria. Aunque por el momento hay una escasez de datos que apoyen esta afirmación, hay varias razones para considerarla altamente probable, y algunos estudios ya han producido evidencia que la apoya. Por ejemplo, los murciélagos son la fuente de un número de patógenos emergentes de significancia para la salud pública y animal, siendo el virus Hendra uno de ellos (Plowright et al., 2015). El estrés nutricional se encontró como uno de los principales factores de riesgo para la infección por el virus Hendra en zorros voladores (*Pteropus scapulatus*) (Plowright et al., 2008). Las seroprevalencias más elevadas se observaron cuando los murciélagos mostraron signos de estrés nutricional. Además, las poblaciones de murciélagos que eliminaban virus Hendra cerca de los eventos de 'spillover' de 2011 y 2013 experimentaban escasez de recursos y mostraban signos de estrés nutricional (Plowright et al., 2015).

## Observaciones finales

Entender cómo varían las interacciones hospedador-parásito en casos en que el hospedador está sometido

a otros estresores es de central importancia para la parasitología, epidemiología y ecología de enfermedades. La interacción estrés-hospedador-parásito implica un sistema complejo, e inmerso en una red de interacciones más amplia, no es sorprendente que existan excepciones a los patrones aquí postulados. Los efectos recíprocos entre la condición del hospedador y los parásitos podría ir en la dirección opuesta a la propuesta (e.g. para los parásitos transmitidos tróficamente, la condición puede estar asociada positivamente con la infección) (Blanchet et al., 2009), y los efectos de las interacciones entre los estresores pueden ser antagónicos (Coors & De Meester, 2008). Sin embargo, la información aquí resumida nos permite establecer y explicar algunos patrones dominantes. La exposición a estresores naturales es parte de la historia de vida de las especies silvestres, que han desarrollado estrategias para soportarlas. Por lo tanto, en la naturaleza, las consecuencias patológicas del estrés tienden a ser corregidas gradualmente por procesos evolutivos. De igual manera, para una asociación hospedador-parásito determinada, las presiones selectivas, especialmente en el hospedador, conllevarán trayectorias coevolutivas hacia niveles de virulencia moderados a bajos (Leggett et al., 2013). Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, los parásitos y (otros) estresores interactúan generando un efecto sinérgico que resulta en efectos patológicos e impactan sobre la aptitud física y supervivencia del hospedador. Cuando esto ocurre a altas densidades de hospedadores, se produce un mecanismo efectivo de control poblacional. Cuando este mecanismo es disparado por estresores antropogénicos, podría tener implicancias negativas para la conservación biológica, manejo de fauna silvestre, la producción pecuaria y salud pública.

Los estudios de las interacciones estrés-hospedador-parásito aún están en su infancia y existe la necesidad de dirigir iniciativas de investigación en varias direcciones, integrando las disciplinas emergentes de ecología de enfermedades, eco-inmunología y eco-fisiología. Este conocimiento aumentará nuestra capacidad para entender mejor la influencia de los estresores antrópicos en la epidemiología de las enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes, predecir y reducir su impacto en la conservación, y también permitir un entendimiento mejorado de las dinámicas de infección y de la historia natural de las especies silvestres más generalmente.

## Referencias

- Adamo S. 2008. Norepinephrine & octopamine: linking stress & immune function across phyla. *Invertebrate Survival Journal*, 5, 12-19.
- Alford RA, Bradfield KS, Richards SJ. 2007. Ecology: global warming & amphibian losses. *Nature* 447, E3-E4.

- Bartolomucci A. 2007. Social stress, immune functions & disease in rodents. *Frontiers in Neuroendocrinology* 28, 28-49.
- Batzli G, Pitelka F. 1971. Condition & Diet of Cycling Populations of the California Vole, *Microtus californicus*. *Journal of Mammalogy* 52, 141-163.
- Behie A, Pavelka M. 2013. Interacting roles of diet, cortisol levels, & parasites in determining population density of Belizean howler monkeys in a hurricane damaged forest fragment. In: *Primates in Fragments. Complexity & Resilience* (eds. L. Marsh & C. Chapman), pp. 447-456. New York: Springer.
- Beldomenico PM, Begon M. 2010. Disease spread, susceptibility & infection intensity: vicious circles? *Trends in Ecology & Evolution* 25, 21-27.
- Beldomenico PM, Telfer S, Gebert S, Lukomski L, Bennett M, Begon M. 2008a. Poor condition & infection: a vicious circle in natural populations. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 275, 1753-1759.
- Beldomenico PM, Telfer S, Gebert S, Lukomski L, Bennett M, Begon M. 2008b. The dynamics of health of wild field vole (*Microtus agrestis*) populations: a haematological perspective. *Journal of Animal Ecology* 77, 984-997.
- Beldomenico PM, Telfer S, Gebert S, Lukomski L, Bennett M, Begon M. 2009a. The vicious circle & infection intensity: the case of *Trypanosoma microti* in field vole populations. *Epidemics* 1, 162-167.
- Beldomenico PM, Telfer S, Gebert S, Lukomski L, Bennett M, Begon M. 2009b. Host condition & individual risk of cowpox virus infection: cause or effect? *Epidemiology & Infection* 137, 1295-1301.
- Belthoff JR, Dufty jr AM. 1998. Corticosterone, body condition & locomotor activity: a model for dispersal in screech-owls. *Animal Behaviour* 55, 405-415.
- Blanchet S, Thomas F, Loot G. 2009. Reciprocal effects between host phenotype & pathogens: new insights from an old problem. *Trends in Parasitology* 25, 364-369.
- Boonstra R. 2013. Reality as the leading cause of stress: rethinking the impact of chronic stress in nature. *Functional Ecology* 27, 11-23.
- Boonstra R, McColl C. 2000. Contrasting stress response of male arctic ground squirrels & red squirrels. *Journal of Experimental Zoology* 286, 390-404.
- Boonstra R, McColl C, Karels T. 2001. Reproduction at all costs: the adaptive stress response of male arctic ground squirrels. *Ecology* 82, 1930-1946.
- Brown M, Schmid-Hempel R, Schmid-Hempel P. 2003. Strong context-dependent virulence in a host-parasite system: reconciling genetic evidence with theory. *Journal of Animal Ecology* 72, 994-1002.
- Brown T, Fuller C. 2006. Stress & parasitism in white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) in dry & floodplain environments. *Canadian Journal of Zoology* 84, 1833-1839.
- Carruth L, Jones R, Norris D. 2014. Cortisol & Pacific salmon: a new look at the role of stress hormones in olfaction & home-stream migration. *Integrative & Comparative Biology* 42, 574-581.
- Chapman CA, Wasserman MD, Gillespie TR, Speirs ML, Lawes MJ, Saj TL, Ziegler TE. 2006a. Do food availability, parasitism, & stress have synergistic effects on red colobus populations living in forest fragments? *American Journal of Physical Anthropology* 131, 525-534.
- Chapman C, Wasserman M, Gillespie T. 2006b. Behavioural patterns of colobus in logged & unlogged forests: the conservation value of harvested forests. In: *Primates of Western Uganda* (eds. E. Newton-Fisher, H. Notman, V. Reynolds & J. Patterson), pp. 373-390. New York: Springer.
- Coors A, De Meester L. 2008. Synergistic, antagonistic & additive effects of multiple stressors: predation threat, parasitism & pesticide exposure in *Daphnia magna*. *Journal of Applied Ecology* 45, 1820-1828.
- Coors A, Decaestecker E, Jansen M, De Meester L. 2008. Pesticide exposure strongly enhances parasite virulence in an invertebrate host model. *Oikos* 117, 1840-1846.
- Coulson T, Catchpole EA, Albon SD, Morgan BJ, Pemberton JM, Clutton-Brock TH, Crawley MJ, Grenfell BT. 2001. Age, sex, density, winter weather, & population crashes in Soay sheep. *Science* 292, 1528-1531.
- Creel S, Dantzer B, Goymann W, Rubenstein D. 2013. The ecology of stress: effects of the social environment. *Functional Ecology* 27, 66-80.
- Crossin G, Trathan P, Phillips R, Gorman K, Dawson A, Sakamoto K, Williams T. 2012. Corticosterone predicts foraging behavior & parental care in Macaroni Penguins. *American Naturalist* 180, E31-E41.
- Di Rosa I, Simoncelli F, Fagotti A, Pascolini R. 2007. Ecology: the proximate cause of frog declines? *Nature* 447, E4-E5.
- Du, S.Y., Cao, Y.F., Nie, X.H., Wu, Y., Bian, J.H. (2015). The synergistic effect of density stress during the maternal period & adulthood on immune traits of root vole (*Microtus oeconomus*) individuals—a field experiment. *Oecologia* DOI 10.1007/s00442-015-3445-9.
- Eberhardt A, Costa S, Marini R, Racca A, Baldi C, Robles R, Moreno P, Beldomenico P. 2013. Parasite load & physiological trade-offs in stressed capibaras. *PLoS One* 8, e70382.
- El-Lethey H, Huber-Eicher B, Jungi TW. 2003. Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant & stress-susceptible antigen responses. *Veterinary Immunology & Immunopathology* 95, 91-101.
- Fink G. 2009. Stress: definition & history. In *Encyclopedia of Neuroscience* (ed. L. Squire), pp. 549-555. Oxford: Elsevier Ltd.
- Forbes KM, Henttonen H, Hirvelä-Koski V, Kipar A, Mappes T, Stuart P, Huitu O. 2015. Food provisioning alters infection

- dynamics in populations of a wild rodent. *Proceedings of the Royal Society B* 282, 20151939.
- Franceschini MD, Custer CM, Custer TW, Reed JM, Romero LM. 2008. Corticosterone stress response in tree swallows nesting near polychlorinated biphenyl- & dioxin-contaminated rivers. *Environmental Toxicology & Chemistry* 27, 2326-2331.
- Gabor CR, Fisher MC, Bosch J. 2013. A non-invasive stress assay shows that tadpole populations infected with *Batrachochytrium dendrobatidis* have elevated corticosterone levels. *PLoS One* 8, e56054.
- Garner T, Walker S, Bosch J, Leech S, Rowcliffe J, Cunningham AA, Fisher M. 2009. Life history tradeoffs influence mortality associated with the amphibian pathogen *Batrachochytrium dendro-batidis*. *Oikos* 118, 783-791.
- Gervasi S, Foufopoulos J. 2008. Costs of plasticity: responses to desiccation decrease post-meta-morphic immune function in a pond-breeding amphibian. *Functional Ecology* 22, 100-108.
- Giles N. 2006. Predation risk & reduced foraging activity in fish: experiments with parasitized & non-parasitized three-spined sticklebacks, *Gasterosteus aculeatus* L. *Journal of Fish Biology* 31, 37-44.
- Gillespie T, Chapman C, Greiner E. 2005. Effects of logging on gastrointestinal parasite infections & infection risk in African primates. *Journal of Applied Ecology* 42, 699-707.
- Gordon G, Brown A, Pulsford T. 1988. A koala (*Phascolarctos cinereus* Goldfuss) population crash during drought & heatwave conditions in south-western Queensland. *Austral Ecology* 13, 451-461.
- Govic A, Levay EA, Kent S, Paolini AG. 2009. The social behavior of male rats administered an adult-onset calorie restriction regimen. *Physiology & Behavior* 96, 581-585.
- Grenfell BT, Wilson K, Isham VS, Boyd HE, Dietz K. 1995. Modelling patterns of parasite aggregation in natural populations: trichostrongylid nematode-ruminant interactions as a case study. *Parasitology* 111 Suppl, S135-S151.
- Grissom N, Bhatnagar S. 2009. Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiology of Learning & Memory* 92, 215-224.
- Gulland FM. 1992. The role of nematode parasites in Soay sheep (*Ovis aries* L.) mortality during a population crash. *Parasitology* 105, 493-503.
- Gulland FM, Albon SD, Pemberton JM, Moorcroft PR, Clutton-Brock TH. 1993. Parasite-associated polymorphism in a cyclic ungulate population. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 254, 7-13.
- Hayward AD, Wilson AJ, Pilkington JG, Pemberton JM, Kruuk LE. 2009. Ageing in a variable habitat: environmental stress affects senescence in parasite resistance in St Kilda Soay sheep. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 276, 3477-3485.
- Howard R. 1980. Mating behavior & mating success in wood frogs, *Rana sylvatica*. *Animal Behaviour* 28, 705-716.
- Huitu O, Jokinen I, Korpimäki E, Koskela E, Mappes T. 2007. Phase dependence in winter physiological condition of cyclic voles. *Oikos* 116, 565-577.
- Kelly DF, Poulin R, Tompkins D, Townsend C. 2010. Synergistic effects of glyphosate formulation & parasite infection on fish malformations & survival. *Journal of Applied Ecology* 47, 498-504.
- Kiesecker J. 2010. Global stressors & the global decline of amphibians: tipping the stress immunocompetency axis. *Ecological Research* 26, 897-908.
- Koolhaas JM. 2008. Coping style & immunity in animals: making sense of individual variation. *Brain Behavior & Immunity* 22, 662-667.
- Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P et al. 2011. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35, 1291-1301.
- Koolhaas JM, Korte SM, de Boer SF, Van Der Vegt BJ, Van Reenen CG, Hopster H, De Jong IC, Ruis MA, Blokhuis HJ. 1999. Coping styles in animals: current status in behavior & stress-physiology. *Neuro-science & Biobehavioral Reviews* 23, 925-935.
- Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. 2005. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis & costs of allostatic load & the trade-offs in health & disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29, 3-38.
- Krebs C, Boonstra R. (1978). Demography of the spring decline in populations of the vole, *Microtus townsendii*. *Journal of Animal Ecology* 47, 1007-1015.
- Lafferty KD, Shaw JC. 2013. Comparing mechanisms of host manipulation across host & parasite taxa. *Journal of Experimental Biology* 216, 56-66.
- Lange B, Reuter M, Ebert D, Muylaert K, Decaestecker E. 2014. Diet quality determines interspecific parasite interactions in host populations. *Ecology & Evolution* 4, 3093-3102.
- Laurance WF, Useche DC, Rendeiro J, Kalka M, Bradshaw CJ, Sloan SP, Laurance SG, Campbell M, Abernethy K, Alvarez P et al. 2012. Averting biodiversity collapse in tropical forest protected areas. *Nature* 489, 290-294.
- Laws S C, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinfo N, Fraitas M, Stoker T, Cooper R. 2009. Chlorotriazine herbicides & metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicological Sciences* 112, 78-87.
- Leggett HC, Buckling A, Long GH, Boots M. 2013. Generalism & the evolution of parasite virulence. *Trends in Ecology & Evolution* 28, 592-596.
- Levine S, Ursin H. 1991. What is stress? In: *Stress: Neurobiology & Neuroendocrinology* (eds. M. Brown, G. Koob & C. Rivier), pp. 3-21. New York: Marcel Dekker Inc.

- Lochmiller RL. 1996. Immunocompetence & animal population regulation. *Oikos* 76, 594-602.
- Lotters S, Kielgast J, Bielby J, Schmidtlein S, Bosch J, Veith M, Walker SF, Fisher MC, Rodder D. 2009. The link between rapid enigmatic amphibian decline & the globally emerging chytrid fungus. *Ecohealth* 6, 358-372.
- Manzoli DE, Antoniazzi LR, Saravia MJ, Silvestri L, Rorhmann D, Beldomenico PM. 2013. Multi-level determinants of parasitic fly infection in forest passerines. *PLoS One* 8, e67104.
- Marcogliese DJ, Pietrock M. 2011. Combined effects of parasites & contaminants on animal health: parasites do matter. *Trends in Parasitology* 27, 123-130.
- Martin LB, Ghahambor C, Woods A. 2015. Integrative Organismal Biology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Martin LB. 2009. Stress & immunity in wild vertebrates: Timing is everything. *General & Comparative Endocrinology* 163, 70-76.
- Martin L, Gilliam J, Han P, Lee K, Wikelski M. 2005. Corticosterone suppresses cutaneous immune function in temperate but not tropical house sparrows, *Passer domesticus*. *General & Comparative Endocrinology* 140, 126-135.
- Martin L, Navara K, Bailey M, Hutch C, Powell N, Sheridan J, Nelson R. 2008. Food Restriction Compromises Immune Memory in Deer Mice (*Peromyscus maniculatus*) by Reducing Spleen-Derived Antibody-Producing B Cell Numbers. *Physiological & Biochemical Zoology* 81, 366-372.
- McEwen BS. 1998. Stress, adaptation, & disease. Allostasis & allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 840, 33-44.
- McEwen BS. 2002. Protective & damaging effects of stress mediators: the good & bad sides of the response to stress. *Metabolism* 51, 2-4.
- McEwen BS, Wingfield JC. 2003. The concept of allostasis in biology & biomedicine. *Hormones & Behavior* 43, 2-15.
- McNamara J, Buchanan K. 2005. Stress, resource allocation, & mortality. *Behavioural Ecology* 16, 1008-1017.
- Moreira J, Ferraz K, Herrera E, McDonald D. 2013. *Capybara: Biology, Use & Conservation of an Exceptional Neotropical Species*. Verlag: Springer.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress & their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews* 5, 25-44.
- Nazzi F, Brown SP, Anno scia D, Del PF, Di PG, Varricchio P, Della VG, Cattonaro F, Caprio E, Pennacchio F. 2012. Synergistic parasite-pathogen interactions mediated by host immunity can drive the collapse of honeybee colonies. *PLoS Pathogens* 8, e1002735.
- Nussey DH, Watt KA, Clark A, Pilkington JG, Pemberton JM, Graham AL, McNeilly TN. 2014. Multivariate immune defences & fitness in the wild: complex but ecologically important associations among plasma antibodies, health & survival. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 281, 20132931.
- Ould P, Welch H. 1980. The effect of stress on the parasitism of mallard ducklings by *Echinuria uncinata* (Nematoda: Spirurida). *Canadian Journal of Zoology* 58, 228-234.
- Pacak K, Palkovits M. 2001. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews* 22, 502-548.
- Parmesan C, Burrows MT, Duarte CM, Poloczanska ES, Richardson AJ, Schoeman DS, Singer MC. 2013. Beyond climate change attribution in conservation & ecological research. *Ecology Letters* 16, 58-71.
- Pedersen AB, Greives TJ. 2008. The interaction of parasites & resources cause crashes in a wild mouse population. *Journal of Animal Ecology* 77, 370-377.
- Peterson JD, Steffen JE, Reinert LK, Cobine PA, Appel A, Rollins-Smith L, Mendonca MT. 2013. Host stress response is important for the pathogenesis of the deadly amphibian disease, Chytridiomycosis, in *Litoria caerulea*. *PLoS One* 8, e62146.
- Plowright RK, Eby P, Hudson PJ, Smith IL, Westcott D, Bryden WL, Middleton D, Reid PA, McFarlane RA, Martin G et al. 2015. Ecological dynamics of emerging bat virus spillover. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 282: 20142124.
- Plowright RK, Field HE, Smith C, Divljan A, Palmer C, Tabor G, Daszak P, Foley JE. 2008. Reproduction & nutritional stress are risk factors for Hendra virus infection in little red flying foxes (*Pteropus scapulatus*). *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 275, 861-869.
- Raberg L, Grahm M, Hasselquist D, Svensson E. 1998. On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 265, 1637-1641.
- Raouf S, Smith L, Bomberger-Brown M, Wingfield JC, Brown C. 2006. Glucocorticoid hormone levels increase with group size & parasite load in cliff swallows. *Animal Behaviour* 71, 39-48.
- Rausch RL, George JC, Brower HK. 2007. Effect of climatic warming on the Pacific walrus, & potential modification of its helminth fauna. *Journal of Parasitology* 93, 1247-1251.
- Reading CJ. 2007. Linking global warming to amphibian declines through its effects on female body condition & survivorship. *Oecologia*. 151, 125-131.
- Reeder D, Kramer K. 2005. Stress in free-ranging mammals: integrating physiology, ecology, & natural history. *Journal of Mammalogy* 86, 225-235.
- Relyea RA. 2004. Synergistic impacts of malathion & predatory stress on six species of North American tadpoles. *Environmental Toxicology & Chemistry* 23, 1080-1084.

- Riascos J, Heilmayer O, Oliva M, Laudien J. 2011. Environmental stress & parasitism as drivers of population dynamics of *Mesodesma donacium* at its northern biogeographic range. *ICES Journal of Marine Science* 68, 823-833.
- Sapolsky R, Romero L, Munck A. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, & preparative actions. *Endocrine Reviews* 21, 55-89.
- Selye H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138, 32.
- Selye H. 1975. Confusion & controversy in the stress field. *Journal of Human Stress* 1, 37-44.
- Smith D. 1987. Adult recruitment in chorus frogs - effects of size & date at metamorphosis. *Ecology* 68, 344-350.
- St Juliana J, Khokhlova I, Wielebnowski N, Kotler B, Krasnov B. 2014. Ectoparasitism & stress hormones: strategy of host exploitation, common host-parasite history, & energetics matter. *Journal of Animal Ecology* 83, 1113-1123.
- Sures B, Knopf K, Kloas W. 2001. Induction of stress by the swimbladder nematode *Anguillicola crassus* in European eels, *Anguilla anguilla*, after repeated experimental infection. *Parasitology* 123, 179-184.
- Sykes A. 1987. Endoparasites & herbivore nutrition. In *Nutrition of Herbivores* (eds. J. Hacker & J. Ternouth), pp. 211-232. Harickvale: Academic Press Australia.
- Tempel DL, Leibowitz SF. 1994. Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake & metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* 6, 479-501.
- Thomas F, Brown SP, Sukhdeo M, Renaud F. 2002. Understanding parasite strategies: a state-dependent approach? *Trends in Parasitology* 18, 387-390.
- Turnbull A, Rivier C. 1999. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions & mechanisms of action. *Physiological Reviews* 79, 1-71.
- Utaaker K, Robertson L. 2015. Climate change & foodborne transmission of parasites: A consideration of possible interactions & impacts for selected parasites. *Food Research International* 68, 16-23.
- Vestey MR, McMurry ST, Lochmiller RL. 1993. Influence of dietary protein on selected measures of humoral & cellular immunity in the cotton rat, *Sigmodon hispidus*. *Canadian Journal of Zoology* 71, 579-586.
- Wingfield J. 2013a. Ecological processes & the ecology of stress: the impacts of abiotic environmental factors. *Functional Ecology* 27, 37-44.
- Wingfield J. 2013b. The comparative biology of environmental stress: behavioural endocrinology & variation in ability to cope with novel, changing environments. *Animal Behaviour* 85, 1127-1133.
- Wolinska J, King KC. 2009. Environment can alter selection in host-parasite interactions. *Trends in Parasitology* 25, 236-244.
- Yang S, Ruuhola T, Rantala M. 2007. Impact of starvation on immune defense & other life-history traits of a n outbreaking geometrid, *Epirrita autumnata*: a possible causal trigger for the crash phase of population cycle. *Annales Zoologici Fennici* 44, 89-96.
-