

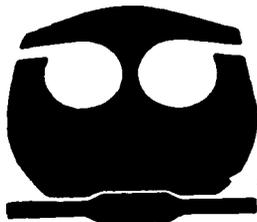


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**RESPUESTA INMUNOLOGICA FRENTE A LAS
INFECCIONES PRODUCIDAS POR
*Ascaris Lumbricoides.***

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
PRESENTA:
LILIA ANGELICA ROBLES ESPINOSA**



MÉXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

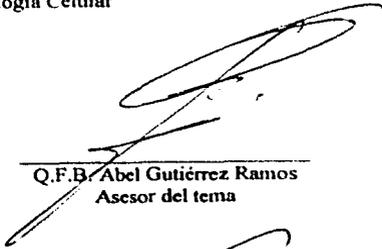
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Prof. Lastra Aspilicueta Maria Dolores
Vocal	Prof. Pastelin Palacios Rodolfo
Secretario	Prof. Gutiérrez Ramos Abel
1er. Suplente	Prof. Astigarraga Zavaleta Maite
2do. Suplente	Prof. Paniagua Solis Jorge Fernando

SITIOS DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

- Instituto Nacional de Pediatría
- Hospital siglo XXI (CENAIDS)
- Hospital Infantil
- Unidad de Biomédicas (U.N.A.M.)
- Instituto de Fisiología Celular



Q.F.B. Abel Gutiérrez Ramos
Asesor del tema



Lilia Angélica Robles Espinosa
Sustentante

**RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A INFECCIONES PRODUCIDAS POR
*Ascaris lumbricoides***

OBJETIVOS.....	1
I. INTRODUCCIÓN	
1.1 Generalidades	
1.1.1 Morfología, biología y ciclo de vida.....	2
1.1.2 Epidemiología	
1.1.3 Patología	
1.1.4 Diagnóstico y tratamiento	
2. FILOGENIA DE LA RESPUESTA	
2.1 Mecanismo inmunológico.....	9
2.2 IL-12 como modulador de la respuesta.....	10
3. RESPUESTA DE ANTICUERPOS	
3.1 Producción de IgE/Helminthos como potenciadores de la respuesta	
3.1.1 Helminthos como potenciadores de la respuesta.	
3.1.2 La pobreza como factor crítico	11
3.1.3 IgE y desnutrición	12
3.1.4 IgE, Procesos inflamatorios e Inmunidad	13
3.2 Producción de IgG	
3.2.1 IgG ₄ como inmunoglobulina dominante	
3.2.2 Diferencias en la respuesta.....	14
3.2.3 IgG ₄ específica contra <i>Ascaris lumbricoides</i>	15
3.3 Usos y aplicaciones	
3.3.1 IgE específica	
3.3.2 IgG específica	16

4. MECANISMOS DE RESPUESTA Y PRESENCIA DE EOSINOFILIA	
4.1 Eosinófilos involucrados en la respuesta contra parásitos	
4.2 Componentes eosinofílicos	17
4.3 Respuesta eosinofílica	18
4.4 Eosinófilos como células efectoras	19
5. HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA	
5.1 Desnutrición como influencia de la respuesta inmune y su relación con la carga parasitaria	23
6. DAÑO CAUSADO POR LA RESPUESTA	
6.1 Reactividad alérgica	
6.1.1 Síntesis policlonal de IgE como un inhibidor de la reactividad alérgica	
6.1.2 Saturación de receptores para IgE en la respuesta nula	25
6.1.3 Aumento de la reactividad alérgica como causa de elevados niveles de IgE total	
6.2 Atopia	
6.2.1 Relación entre IgE y atopia	27
6.2.2 Atopia y respuesta antiparasitaria	
6.3 Reactividad cruzada	
6.3.1 Adyuvantes en la inducción de IgE	29
7. EVASIÓN Y REGULACIÓN	
7.1 Generalidades	31
7.2 Inmunidad en helmintiasis	32
7.3 Modulación y estrategias	33
8. RELACIÓN ENTRE HIPERSENSIBILIDAD Y ASMA EN ASCARIASIS	
8.1 Contribución helmíntica	36
8.2 Anafilaxia y eosinofilia en ascariasis y asma	37
8.3 Síndrome de Löeffler	38
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41

AGRADECIMIENTOS

A MI DIOS Y A SU "VERDAD" POR TODAS SUS BENDICIONES

A MIS HERMANOS FOY Y PEPE:

Por su compañía de tantos años, por la vida y todos los grandiosos momentos que por los mágicos azares del destino nos ha tocado compartir y de los cuales no me arrepiento.

A MIS ENTRAÑABLES AMIGOS DE TODA LA VIDA:

* Incluyendo amigos que jamás he vuelto a ver pero que día a día recuerdo con gran nostalgia y singular alegría - *Acened Mendoza y Andrés Tolentino.*

* Los queridos "titiches" - *Lulú Vieyra, Alejandro Angeles, David Solorzano y Yazmln Hernández.*

AL JURADO ASIGNADO:

Por su disposición y ayuda, las cuales contribuyeron para la culminación de este trabajo.

A LOS VERDADEROS AMIGOS DE LA FACULTAD:

Mismos que espero siempre conservar por ser todos personas invaluable. - *Lulú Durán, Hilda Ortiz, Yolanda Hernández, Eduardo Barrena, Enrique García, Alfonso Alvarez, Alberto Aguilar, Miguel Rosales y Jesús Romano.*

Nunca al último sino aparte, por su apoyo constante e incondicional, infinita paciencia, pero sobre todo por ser mi corazón y mi compañero de siempre.-

< *Gracias Noé Israel* >

A LA U.N.A.M

A LA FACULTAD DE QUIMICA

DEDICATORIAS

A TI ABUELITA MARÚ:

Por ser un gran pilar para mi familia, por tu incansable amor y sabios consejos, porque en nuestras vidas has sido un maravilloso regalo del cielo y no hay nadie que se compare contigo en bondad y entrega...

...para ti todo mi agradecimiento y admiración.

A MARILYN:

Porque eres la persona por la cual pude "materialmente" lograr este sueño que hoy te comparto, ya que fuiste y serás mi ejemplo de perseverancia, fortaleza y valentía, pero sobre todas las cosas...

...porque me diste la vida y has sido mi madre y amiga.

A MI PADRE:

No solo porque llevo tu sangre y tus genes, sino también porque me heredaste muy felices recuerdos de tantos ayer.

< A nuestro "Angelito" tan esperado con todo mi amor >

*"Recibid enseñanza y no plata;
y ciencia antes que el oro selecto.
Porque mejor es la sabiduría
que las piedras preciosas;
y todas las cosas que se pueden desear,
no son de comparar con ella".*

Proverbios 8: 10-11

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer la importancia de las infecciones provocadas por el parásito *Ascaris lumbricoides*, mediante el conocimiento de los diferentes tipos de respuesta inmunológica que se desencadenan por la presencia del parásito, a fin de determinar el grado de eficiencia de la actividad inmunológica, y el daño provocado por las secuelas secundarias producidas por dicha respuesta inmune.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Estudiar los mecanismos de respuesta inmunológica provocados por el nemátodo *Ascaris lumbricoides*, así como los efectos secundarios e indeseables que se presentan en los diversos tipos de respuesta inmune.
 - Conocer cuales son los mecanismos de respuesta inmune para contrarrestar las infecciones provocadas por el parásito.
 - Proponer cual sería la posible estrategia para controlar la respuesta inmune en beneficio total del hospedero, y en contra del parásito.
-

1.1 GENERALIDADES

El *Ascaris lumbricoides* es el nemátodo intestinal de mayor tamaño que afecta al hombre por causar la ascariasis. El nombre específico de este gusano redondo proviene del griego *askaris* que significa gusano y *lumbricoides* por la gran semejanza en cuanto a su apariencia externa con la común lombriz intestinal, *Lumbricus*

Desde la antigüedad, muchos pueblos ya habían considerado a este gusano como parásito del hombre. Los griegos se referían a él como *élmix straggyle*, los romanos le llamaron *lumbricus teres*, lo que indica que era confundido con la lombriz de tierra

Ascaris lumbricoides es el más cosmopolita y común de todos los helmintos debido a su amplia distribución mundial, preferentemente en regiones húmedas, tropicales y templadas en donde las condiciones del medio ambiente y la higiene personal se combinan para favorecer la embrionación de los huevos parasitarios en el suelo contaminado. Se sabe que en situaciones de mala higiene, prácticamente el 100% de la población albergará al parásito y la cantidad de gusanos percapita puede alcanzar cifras asombrosas, inclusive cientos y hasta miles en un solo individuo

1.1.1 Morfología, Biología y ciclo vital

Este nemátodo es alargado, cilíndrico y terminado en punta roma por delante, y es más delgado en su extremo posterior. Dos líneas laterales que se notan como rayas blanquecinas recorren todo su cuerpo longitudinalmente. Ambos sexos tienen un color blanco cremoso, en ocasiones con un tinte rosáceo nacarado, y la cutícula tiene finas estrias circulares. La cabeza está provista con tres labios bien diferenciados, uno de los cuales es amplio, localizado en la porción dorsal media, y los dos restantes en posición ventral lateral, todos los cuales están finamente denticulados. Cada labio tiene en sus márgenes laterales papilas pequeñas gemelas y existe una pequeña cavidad bucal de forma triangular localizada centralmente. Los machos miden de 15 a 31 cm de longitud por 2 a 4 mm de diámetro; las hembras miden de 20 a 35 cm, y con menos frecuencia, más de 49 cm de longitud, por

3 a 6 mm de diámetro. El macho presenta su extremo posterior enroscado ventralmente, a diferencia de la hembra que termina en forma recta. Los órganos genitales del macho consisten en un tubo largo formado sucesivamente por los testículos, el vaso deferente y el conducto evacuador, este tubo está enrollado irregularmente en la mitad posterior del gusano y se abre en la cloaca, que es subterminal. Hay un par de espiculas copuladoras cilíndricas, desiguales y sencillas, que miden de 2 a 3.5 mm de longitud con sus extremos terminales en punta y situados en una bolsa dorsal del tubo genital. Alrededor de la región pericloacal del macho hay un numeroso grupo de papilas pre y postanales dispuestas simétricamente. La vulva de la hembra tiene localización media-ventral, cerca de la unión de los tercios anteriores y medio del cuerpo. Existe una vagina cónica que se bifurca para formar un par de tubos genitales, cada uno de los cuales consta de útero, receptáculo seminal, oviducto y ovario. Estos tubos están enrollados en los tercios medio y posterior del gusano. Su longitud es varias veces la longitud total del gusano.

Se calcula que puede contener 27,000,000 huevos con una oviposición diaria entre 200,000 y 240,000 huevos. Los huevos fecundados o fertilizados son anchos y ovoides, miden de 45 a 75 μ de largo y 35 a 50 μ de ancho y no están sedimentados, presentan una gruesa cubierta protectora transparente compuesta por tres capas, la más interna es la capa vitelina, de composición lipídica, inerte y relativamente impermeable, encargada de impedir un ingreso de sustancias tóxicas que puedan lesionar al embrión; luego presenta una capa media, gruesa y transparente, derivada del glicógeno y finalmente, una capa externa albuminoidea, de superficie mamelonada y teñida de color café dorado por los pigmentos biliares.

Las hembras no fecundadas o aquellas que están fecundadas pero que se encuentran en la etapa temprana de la oviposición ponen huevos infértiles, que son más largos que los fecundados (90 X 40 μ). Su estructura interna consiste en una masa de gránulos desorganizados, altamente refractivos y de varios tamaños; carecen de membrana vitelina. Tanto los huevos fértiles como los infértiles, en ocasiones carecen de la capa externa albuminoidea. Los huevos fertilizados al ser eliminados en las deposiciones, no están aún segmentados y salen al medio externo en forma inmadura; por lo cual requieren un periodo de incubación antes de ser infectantes. El porcentaje y la rapidez del

desarrollo de los huevos totalmente embrionados dependen de las características y condiciones ambientales. Los huevos son resistentes a sequedad, bajas temperaturas, putrefacción del medio y a la acción de sustancias químicas fuertes, permaneciendo en un estado de latencia, si se regresa a condiciones favorables, pueden estimularse y embrionar en forma acelerada. Las temperaturas bajas retardan o retienen el desarrollo. Los lugares de escasa humedad y excesivo calor, matan al huevo por desecación. Un hábitat húmedo y sombreado con temperaturas de 22 a 33 grados favorecen el rápido desarrollo del embrión hasta el de larva móvil del primer estadio (se requiere un tiempo mínimo de 9 a 13 días). La larva sufre una muda antes de la eclosión, y la larva del primer estadio se transforma en otra del segundo estadio de tipo rhabditoide, generándose así un huevo larvado o infectante.

La calidad del suelo juega un papel importante, ya que los arcillosos facilitan el desarrollo del huevo, mientras que los ricos en humus vegetal son menos favorables y los arenosos le son adversos.

El hombre se infecta al ingerir los huevos totalmente embrionados, los cuales pasan al duodeno, en donde los jugos intestinales ablandan la cápsula protectora y estimulan la actividad de la larva encerrada, la cual emerge a través de una hendidura de la cápsula, ahora como una larva vigorosa que mide de 0.2 a 0.3 mm de longitud por 13 a 15 μ de diámetro.

La larva penetra activamente la mucosa intestinal, alcanza los linfáticos mesentéricos o las vénulas mesentéricas portohepáticas y es llevada a través de las cavidades derechas del corazón hacia los pulmones, donde las larvas continúan su maduración y crecimiento mudando dos veces (la primera muda es después del quinto o sexto día y la segunda después del décimo día), alcanzando entonces una longitud de 1 a 2.1 mm de largo.

Después la larva se abre paso mediante el rompimiento del endotelio capilar y tabique alveolar. Entre el noveno y quinceavo día de la infección cae al interior del alvéolo e inicia una migración ascendente por el árbol bronqueal hasta llegar a la tráquea, franquea la epiglotis y al pasar a la faringe es deglutida dicha larva, y llega al duodeno resistiendo esta vez el jugo gástrico estomacal. Las larvas que llegan al intestino delgado continúan su crecimiento hasta el estado adulto,

sobreviviendo únicamente aquellas que han sufrido metamorfosis hasta el cuarto estadio, entonces, los machos fecundaran a las hembras y éstas iniciaran la postura de los huevos. En el hombre el periodo de incubación (tiempo comprendido entre el momento de la infección y la primera oviposición de las hembras maduras) es aproximadamente de 60 a 75 días.

En individuos expuestos a la ingestión de muchos huevos en estadio infectante, algunas de las larvas pueden pasar de los capilares pulmonares a las cavidades izquierdas del corazón, y de aquí a la circulación sistémica, pudiendo infiltrarse en varios órganos y tejidos del cuerpo, como los ganglios linfáticos, tiroides, timo, bazo, cerebro y médula espinal, también pueden acumularse en los riñones y ser eliminadas en la orina. En su hábitat, el lumen del intestino delgado, el parásito adulto se mantiene en constante movimiento para no ser arrastrado por el peristaltismo intestinal.

El hombre se infecta generalmente con huevos de origen humano. El *Ascaris* de cerdo (conocido como *A. suum*), es fisiológicamente diferente, por lo que pocas veces ocurren infecciones de humanos por *Ascaris* del cerdo, o viceversa.

1.1.2 Epidemiología

La ascariasis afecta a más personas que cualquier otra parasitosis, debido a su amplia distribución geográfica, afectando a más de mil millones de individuos (20% de la población mundial). Alcanza mayor prevalencia en poblaciones de menor edad, especialmente en los preescolares, comprometiendo a ambos sexos por igual. La presencia de ascariasis en un territorio se relaciona fundamentalmente con sus características biogeográficas, teniendo especial importancia las condiciones climáticas, la calidad de los suelos y la contaminación fecal del ambiente, ligada esta última a factores socioculturales y económicos. Es bien conocido, que la presencia e intensidad de la infección con críticas situaciones de higiene se debe en mucho a las escasas facilidades sanitarias, costumbres nutrimentales, desnutrición, etc. En Sudamérica se estima que hay más de 100 millones de personas infectadas por *Ascaris*. Brasil muestra altas tasas de infección en todo su territorio, especialmente en la región amazónica, donde se han observado frecuencias de 65% a 97%. Algunos

países con buen saneamiento y alto nivel de vida como Inglaterra, Suecia y Canadá, presentan casos esporádicos de infección.

1.1.3 Patología

La patología puede ser de dos tipos 1) la producida por larvas migratorias, es decir, las manifestaciones respiratorias y 2) la producida por los gusanos adultos

1. Larvas migratorias. A pesar de que puede haber trastorno hepático como resultado de la migración simultánea de muchas larvas a través de las vénulas portahepáticas, son los pulmones los órganos más afectados, lo cual se debe a que las larvas pasan de los capilares a los alvéolos causando trauma y hemorragia petequeal. En infecciones masivas, el daño del tejido pulmonar es considerable, pueden acumularse pequeños derrames sanguíneos en los alvéolos y bronquios pequeños, desarrollándose edema pulmonar. Se observan además infiltrados linfoplasmocitarios y eosinofílicos en tabiques y alvéolos así como eosinofilia periférica, con congestión y exudado seroso, taponando los espacios aéreos y produciendo una condensación de los lóbulos afectados, lo que se agrava por la actividad de las larvas y las bacterias presentes en vías aéreas. Como resultado de todo ello, la respiración se dificulta seriamente. En casos extremos, puede originarse una condensación absoluta de los lóbulos. Esta situación es conocida como neumonitis por *Ascaris*. Por otra parte se desarrolla una respuesta toxialérgica que será proporcional al número de larvas en migración y a la existencia de infecciones anteriores que hayan sensibilizado al paciente.

2. Gusanos adultos. Existe por causa de los gusanos alojados en el intestino una disminución de la incorporación del nitrógeno proteico aportado en la dieta, pérdida fecal de nitrógeno aumentada, disminución de peso, menor absorción de grasas y pérdidas aumentadas de éstas en las deposiciones sin llegar a esteatorrea, déficit sintomático de vitamina A, actividad lactásica disminuida y menor tolerancia a la lactosa. Las personas sensibilizadas a las proteínas extrañas que se han absorbido presentan toxemia generalizada o síntomas nerviosos específicos, tales como insomnio, contracciones e inquietud, y aún presentan analogías a una meningitis y a una paraplejía. Los síntomas más frecuentes relacionados con la presencia de *Ascaris* en el intestino, son molestias

vagoabdominales y dolor tipo cólico en la región epigástrica. En los niños la presencia y actividad de los gusanos se asocian de forma característica con la fiebre. Los ascáridos erráticos que llegan a focos anormales provocan síntomas agudos, entre los que cabe mencionar el íleo, que resulta de la obstrucción mecánica por masa de gusanos entrelazados, la perforación intestinal, apendicitis aguda; diverticulitis, bloqueo de la ampolla de Vater o del conducto biliar común, establecimiento de gusanos en el parénquima del hígado, pancreatitis hemorrágica, empiema pleural, gangrena pulmonar; obstrucción de la laringe; perforación esofágica, implicación del aparato genitourinario por hembras y machos, e invasión al corazón. También pueden atravesar la pared intestinal por sitios de menor resistencia como son las suturas operatorias y divertículos causando una peritonitis. Además se ha descrito un ascenso por el tubo digestivo, pasando a la vía respiratoria y producir asfixia. No es infrecuente la eliminación de *Ascaris* por la boca o la nariz, además del ano.

Cabe mencionar que este parásito tiende a migrar bajo ciertos estímulos como son el alcohol, fiebre elevada, medicamentos y sobrepoblación de helmintos.

1.1.4 Diagnóstico y tratamiento

Durante la migración pulmonar de las larvas de *Ascaris*, existe un moteado irregular en los pulmones (Síndrome de Löeffler), acompañado de eosinofilia periférica y bronquitis leve. En aquellos casos donde además existe disnea de tipo asmático, fiebre superior a los 40 grados, accesos de tos ocasionalmente acompañados de esputo hemoptoico y estertores no crepitantes, lo que en ausencia de tuberculosis sugiere una neumonía por *Ascaris*. Posteriormente, cuando los gusanos han alcanzado la región duodenoyeyunal del intestino delgado, el diagnóstico se establece por lo general al encontrar los huevos característicos (fértils o infértils) en las heces o en ocasiones por el examen del parásito adulto que ha sido vomitado. Otra forma de diagnosticar infestaciones es mediante la toma de radiografías, en las que se ven como zonas radiolúcidas en forma de gusanos dentro del intestino lleno de bario o, de una manera más espectacular, con su propio aparato digestivo delimitado por el bario que ingirieron.

El medicamento más eficaz con que se cuenta en la actualidad para tratar la ascariasis es el Pamoato de Pirantel (Antiminth) a una dosis bucal única de 11 mg/Kg. También es útil el Citrato de Piperacina (Antepar) empleando 75 mg/Kg dos veces diarias por dos días.

Otro fármaco empleado para la ascariasis intestinal no complicada es el Trabendazol (Mintezol), el cual se utiliza a 25 mg/Kg dos veces diarias por dos días. Todavía más eficaz que los medicamentos mencionados es el Tetramisol (Ievamisol) a dosis bucal única de 2.5-5.0 mg/Kg.

2. FILOGENIA DE LA RESPUESTA

2.1 MECANISMO INMUNOLÓGICO

Las infecciones de nemátodos presentes en humanos o animales de laboratorio, conducen a un marcado incremento en los niveles de IgE circulante, la mayoría de los cuales no son específicos para antígenos del gusano. Este fenómeno es dependiente de IL-4, pero poco se conoce acerca de los mecanismos que activan esta respuesta ^{24,35,36}

Por otro lado, también se ha demostrado, que antígenos parasitarios prefieren expandir poblaciones celulares (semejantes a TH2) secretoras de IL-4 e IL-5 en humanos ⁴⁵

En base a lo anterior, es posible hipotetizar que los productos excretorios y secretorios del parásito, que consisten de metabolitos solubles extrañamente presentados, al igual que enzimas y componentes cuticulares, pueden tener habilidad para de alguna manera seleccionar la IL-4 (y la IL-5) produciendo así clones de células T (TH2CD4+), dirigidas para expandir poblaciones de células B productoras de IgE. Estos productos son benéficos para el parásito ya que pueden fijar los efectos mitogénicos de las enzimas parasitarias en poblaciones linfocíticas. Por lo tanto se han registrado los efectos mitogénicos de proteasas exógenas en las células B en una forma independiente de antígeno. ³⁷

No obstante, los mecanismos empleados por el parásito favorecen la síntesis de IgE en muy alto grado. Se ha demostrado que una inyección del cuerpo fluido de *Ascaris* (ABF) ocasiona lo anterior. En un intento para elucidar estos mecanismos, se han usado productos del gusano en lugar de infección activa. Se conoce que el cuerpo fluido contiene un mitógeno de células B, lo anterior se observa por medio de la incubación de células B purificadas (esplénicas) con cuerpo fluido aislado del pseudoceloma de *Ascaris* adulto; ocasionando marcada proliferación de células B. Estas determinaciones se hicieron utilizando timidina tritiada y midiendo la radioactividad en un contador de centelleo. De manera similar, el cuerpo fluido de *Ascaris* estimula células B (Go) para que entren al ciclo celular.

Las células T no son afectadas por el mitógeno y la respuesta es dependiente de células accesorias viables (obtenidas de cavidad peritoneal)

Por lo tanto, se sugiere que el mitógeno de células en el cuerpo fluido de *Ascaris* estimula la actividad policlonal de células B y que otros factores del nematodo o ambos estimulan la liberación de IL-4 o actúan de manera semejante a IL-4 para causar un clásico switch para IgE.¹⁶

2.2 IL-12 COMO MODULADOR

Se sabe que la IL-12 recombinante (rIL-12), inhibe la síntesis de IgE mediante regulación de linfocitos secretores o estimulantes de IL-4 en personas sanas, e influye en los linfocitos Th involucrados para la selección del isotipo de inmunoglobulinas. No se conoce si la producción de IL-12 endógena modula la síntesis de IgE en pacientes con elevados niveles de IgE en suero.

Para examinar esta interrogante, se han estudiado los efectos de anti-IL-12 neutralizada o de rIL-12 en la producción de IgE policlonal dirigida contra antígenos del parásito y en la síntesis de INF- γ e IL-4, por medio de emplear cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de individuos infectados con helmintos.

El efecto de IL-12 endógena en la producción de IgE ocurre en parte por la supresión de IL-4 inducida por antígeno, ocasionando un aumento en la producción de INF- γ . La IL-12 no suprime la síntesis de IgE en células B purificadas.^{16,17}

Esto demuestra que la IL-12 modula la producción de IgE dirigida contra el antígeno helmíntico, en parte por regulación de cantidades relativas de INF- γ e IL-4 generadas por linfocitos antígeno específicos.¹⁸

3. RESPUESTA DE ANTICUERPOS

3.1 PRODUCCION DE IgE

3.1.1 Helmintos como potenciadores de la respuesta

Los parásitos helmintos son invariablemente inmunogénicos y particularmente expertos en estimular la síntesis del anticuerpo IgE.²⁷ Lo anterior está bien ilustrado por la habilidad de las infecciones helmínticas para potenciar respuestas de IgE para antígenos no relacionados, y para elevar desproporcionadamente los niveles en suero de IgE no específica a parásitos. Así, la producción de IgE específica contra parásitos helmintos se ha ligado recientemente con la protección del hospedero. En cambio la perturbación en el control de la síntesis de IgE podría parecer suministrar una estrategia ideal para protección del parásito.³⁷

3.1.2 La pobreza como factor crítico

En los últimos años se ha demostrado la relación existente entre la pobreza y condiciones de higiene, con la prevalencia de infecciones helmínticas.^{3,15} Se ha observado que niños con alta prevalencia de infección por helmintos, muestran concordancia con elevados niveles de IgE total y eosinofilia sanguínea en suero, lo cual se relaciona directamente con el grado de pobreza y carencia de facilidades sanitarias.

En contraste con lo anterior, los patrones opuestos se han observado por la respuesta alérgica específica a estos parásitos. Por lo tanto, los niveles en suero de anticuerpo IgE específicos a *Ascaris*, así como la reactividad de la prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata para antígenos de *Ascaris*, son más bajos en los niños extremadamente pobres, mismos que presentaron la más alta prevalencia de infección helmíntica y los mayores niveles de IgE total, ocasionando una saturación de receptores Fcε de las células mastocíticas, suprimiendo por tanto la reactividad alérgica.^{5,40}

Es así como las reacciones de tipo alérgico pueden participar en mecanismos protectores contra helmintos.^{30,51,53} Por lo anterior, se sugiere que la pobreza y condiciones sanitarias deficientes pueden influenciar la respuesta de la IgE, comprometiendo la resistencia de individuos infectados.²³

Se ha determinado la relación entre una respuesta inmunogénica para *Ascaris* mediada por IgE y respuestas similares para alérgenos comunes inhalados. En el suero el anticuerpo IgE específico se detecta por radioinmunoensayos, obteniéndose que los niveles de esta inmunoglobulina en suero para *Ascaris* y 3 alérgenos comunes inhalados, correlacionaron bien con las reacciones de piel inducidas por los mismos. Por otra parte, los niveles totales de IgE en suero para los 3 alérgenos inhalados fueron más altos en pacientes con resultados positivos en las pruebas de piel a antígenos de *Ascaris*, que aquellos con resultados negativos. No hay asociación similar entre *Dermatophagoides pteronyssinus* y 6 alérgenos comunes inhalados.

Se conoce entonces que una respuesta inmune inducida por *Ascaris* esta asociada con reactividad aumentada (mediada por IgE) para alérgenos comunes inhalados, en sujetos alérgicos y no alérgicos.²⁹ Entendiéndose por alergias (hipersensibilidad de tipo inmediata) al resultado de una inhabilidad para distinguir "alérgenos comunes" de ciertos antígenos de parásitos metazoarios, debido a que el polen, caspa de animales y el polvo del piojo, comparten determinantes antigénicos con helmintos.³¹

3.1.3 IgE y Desnutrición

La infección por helmintos, puede estimular la síntesis policlonal de IgE dependiente de IL-4 en niños endémicamente expuestos a estos parásitos. Se ha considerado por tanto, la posible influencia de desnutrición en los niveles de IL-4 en suero y la respuesta de IgE en la infección helmíntica.

Se ha encontrado que los niveles de IL-4 evaluados por el método de ELISA, así como los de IgE total en suero, son altamente significativos en niños desnutridos en comparación con los bien nutridos. Además, se observa que en el grupo de niños desnutridos la respuesta de anticuerpos IgE específica contra *Ascaris* disminuye significativamente.

Después del tratamiento antihelmíntico por 12 meses con 20mg/Kg. de Oxantel/ Pirantel, los niños bien nutridos muestran disminución en los niveles de IgE total y de IL-4 en suero, mientras que la respuesta IgE específica contra *Ascaris* se incrementa. En el grupo de niños desnutridos no se detecta un significativo cambio de lo anterior. Los resultados anteriores sugieren que el estado de

desnutrición, potencia la estimulación policlonal en la síntesis de IgE inducida por parásitos helmínticos. Por lo anterior, se ha implicado a los anticuerpos IgE específicos en la resistencia a infecciones helmínticas y al estímulo policlonal como depletor de esta respuesta.²²

Otro estudio que refuerza lo anterior, en el que también se aplicó tratamiento antihelmíntico a niños pobres con una duración de 22 meses, dio como resultado una significativa disminución en los niveles de IL-4 y de IgE total en suero. Sin embargo, se detectó que tanto la reactividad de la prueba de piel para hipersensibilidad inmediata, así como los niveles en suero de IgE específica contra alérgenos del medio ambiente presentaron un marcado incremento en los niños tratados. Este análisis indica y confirma que la estimulación policlonal en la síntesis de IgE por parásitos helmínticos, resulta en la ya mencionada saturación de receptores Fcε de células cebadas y supresión en la síntesis de anticuerpos IgE específicos. Esta inhibición de reactividad alérgica es reversible por tratamiento antihelmíntico.⁴²

3.1.4 IgE- Procesos inflamatorios - Inmunidad

En Nigeria, la infección por helmintos es superendémica, y se encontró a niños supuestamente inmunes contra *Ascaris lumbricoides*.⁶⁴ En diversos estudios se ha encontrado que la inmunidad está asociada con niveles altos de ferritina, proteína C reactiva y proteína eosinofílica catiónica, indicando lo anterior la existencia de un proceso inflamatorio o de fase aguda, caso contrario al que presentaron los niños susceptibles a la infección, que presentaron poca evidencia serológica de inflamación a pesar de su alta carga parasitaria. Aunque se han encontrado niveles excepcionalmente altos de IgE total, no hay evidencia de que las respuestas atópicas para alérgenos locales comunes estén asociadas con inmunidad natural para *Ascaris*. Por lo anterior, se reporta que las respuestas de anticuerpos tipo IgE en conjunción con procesos inflamatorios innatos, parecen estar asociadas con inmunidad natural para *Ascaris*.^{46,49}

3.2 PRODUCCION DE IgG

3.2.1 IgG₄ como inmunoglobulina dominante

Es de particular interés extender que la regulación de anticuerpos IgG₄ esta ligada a la regulación de anticuerpos IgE. Circunstancial soporte para esta noción origina el conocer que los antígenos/alergenos inductores de IgE están fundados para ser potentes inductores de anticuerpos IgG₄.³³ Además de los alérgenos inhalantes, himenoptera venom y particularmente antígenos parásitos, pueden ser mencionados.¹¹

Más directo soporte para similitudes en la regulación inmune de anticuerpos IgE e IgG₄, proviene de experimentos *in vitro* para la producción de inmunoglobulinas. Primeros experimentos indicaron que mitógenos, los cuales estimularon las inmunoglobulinas IgM e IgG, pero no estimularon la producción de IgE, dando muy baja estimulación en la producción de IgG₄. Recientes datos sugieren que la síntesis de IgG₄ semejante a la de IgE, es mucho más dependiente de IL-4 que en los casos de IgM o IgG₁.¹

3.2.2 Diferencias en la respuesta

No obstante, marcadas diferencias entre las respuestas de IgE e IgG también existen. Las respuestas de IgE son disparadas a bajos niveles de exposición, frecuentemente en forma inmediata después del contacto con el antígeno. En contraste, los anticuerpos IgG son producidos principalmente después de prolongada estimulación por relativamente altas dosis de antígeno.²

Se ha sugerido que la IgG es producida primordialmente por células B de memoria que depende de la activación en la vía clásica del complemento para su diferenciación en células plasmáticas.¹

3.2.3 IgG₄ específica contra *Ascaris lumbricoides*

Mediante el empleo de la Cromatografía en gel de Sepharosa de 12 columnas, fue posible fraccionar en 10 partes los antígenos secretorios/ excretorios de 10 gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides*, empleando para ello una solución salina balanceada donde se colectaron dichos antígenos. Por medio de un proceso de ultracentrifugación, la tercera fracción (AI III) de las 10 observadas mostró actividad ligada con anticuerpos IgE e IgG, que se encontraban en sueros de

pacientes infestados con este parásito. La fracción AI III fue dividida en dos fracciones (AI IIIa y AI IIIb) de un solo paso en una columna Q. Mediante la Técnica de Inhibición por ELISA, se encontró que el más potente antígeno era la fracción AI IIIb debido a su alta afinidad de unión con anticuerpos IgE e IgG de pacientes infectados con *Ascaris*.

Se detectó IgE específica a AI IIIb en el suero de todos los pacientes infectados con *Ascaris*, indicando lo anterior un 100% de reactividad, en cambio para pacientes infectados con *Anquilostoma* la reactividad fue solamente del 40%.

También se observó que cuando AI IIIb fue probado con el suero de pacientes infectados con *Ascaris*, *Anquilostoma*, *Strongiloides* y *Trichuris*, se presentó una fuerte unión de esta fracción con los anticuerpos IgE e IgG de todos los pacientes infectados con *Ascaris*, no obstante, hubo reactividad cruzada con IgG en el suero de personas infectadas con los otros parásitos, mostrando los siguientes porcentajes de reactividad cruzada 50% anquilostoma, 128.65% *Trichuris trichura* y 22% *Strongiloides*. Para el caso de IgE solo se presentó reactividad cruzada del 40% en el suero de pacientes infectados con anquilostoma.

Otro estudio mostró que todos los sueros de 65 pacientes infectados con *Ascaris* presentaron detección específica de IgG4, cuando al antígeno AI IIIb se le permitió reaccionar con subclases diferentes de IgG mediante la Técnica de ELISA, obteniendo con esto actividades del 100%. Los porcentajes de reactividad de la fracción antigénica AI IIIb con IgG1 e IgG3 fueron únicamente de 47.6% y 11.8% respectivamente. No se presentó reactividad con la subclase IgG2.

Una no substancial reactividad de IgG4 contra AI IIIb fue detectada en el suero de pacientes infectados con anquilostoma, *Trichuris* o *Strongiloides*, reactividad que fue similar a la observada en el grupo control, obteniéndose así un 100% de efectividad para este sistema de prueba.

De este modo, es posible considerar a este estudio como base para innovar una técnica en la serodiagnóstico de *Ascaris*, mediante la medición de IgG4 específica para este parásito.¹²

3.3 USOS Y APLICACIONES

3.3.1 IgE específica

La prueba de radioalergoabsorción (RAST) es bastante útil para la detección de IgE sérico específico del alérgeno parasitario. El alérgeno (por ejemplo extracto de *Ascaris*) se acopla en forma covalente con un inmunoabsorbente como lo es un disco de papel, al que luego se trata con el suero del paciente. Posteriormente es posible estimar la cantidad de IgE específico ligado al papel, por medio del agregado de anti-IgE marcado

3.3.2 IgG específica

La IgG específica puede también ser detectada de la misma manera a lo anteriormente planteado, solo que en este caso, tal anticuerpo se encuentra elevado en suero en menor grado que el anticuerpo IgE, y además se ha mencionado ya una técnica nueva para la serodiagnos de *Ascaris*, mediante la particular medición de la inmunoglobulina IgG₄ específica al parásito.¹⁷

4. MECANISMOS DE RESPUESTA Y PRESENCIA DE EOSINOFILIA

4.1 EOSINÓFILOS INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA CONTRA PARÁSITOS

La lista de malestares humanos asociados con un exceso de eosinófilos en la sangre, tejidos y secreciones es grande, pero pueden clasificarse en enfermedades asociadas con hipersensibilidad (asma bronquial inducida por alérgenos, rinitis alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, etc.), infecciones con parásitos metazoarios (particularmente helmintos), ciertas reacciones con medicamentos, etc.

Se cree que los eosinófilos tienen un especializado papel en defender al hospedero contra ciertos parásitos. Aunque esta observación no es aceptada universalmente, hay evidencia firme de estudios realizados *in vitro* donde larvas helmínticas en presencia de anticuerpos y/o complemento son preferentemente dañadas por eosinófilos.³⁰

4.2 COMPONENTES EOSINOFÍLICOS INVOLUCRADOS EN EL ATAQUE

En todas las especies, los eosinófilos están caracterizados por la presencia de grandes gránulos intracitoplásmicos (en humanos aproximadamente 200 gránulos). El alto contenido de una peroxidasa y la presencia de al menos otras 3 proteínas básicas son el principal rasgo distinguible de los gránulos. La Principal Proteína Básica (MBP) - es una proteína que puede actuar como ligando para facilitar la adherencia de eosinófilos a la superficie de larvas parasitarias, lo cual representa un importante mecanismo de aniquilación larvaria.⁹ Proteína Eosinofílica Cationica (ECP) - entre sus propiedades se incluyen alteraciones en la vía de la coagulación y ciertas respuestas de células T. Peroxidasa - ha mostrado ser descargada dentro de los fagosomas después de la fagocitosis y en la superficie de ciertos gusanos helmintos.³⁶ Neurotoxina Eosinofílica (EDN) - Su significado biológico o patológico es desconocido aunque este puede ayudar a explicar las anomalías neurológicas observadas ocasionalmente en el síndrome hipereosinofílico y ciertas enfermedades parasitarias. Cristales Charcot-Leyden (CLC) - la presencia de esta proteína en esputo de pacientes asmáticos es indicativa de una respuesta eosinofílica. Otras Enzimas Asociadas a Gránulos - además de las

proteínas básicas, los gránulos eosinófilos contienen otras enzimas hidrolíticas y pteolíticas, entre las que se incluyen: arilsulfatasa B (tipo II), fosfolipasa D, histaminasa, fosfatasa ácida, β -glucuronidasa, β -glicerofosfatasa ácida, ribonucleasa y catepsina

4.3 RESPUESTA EOSINOFÍLICA

La membrana plasmática de los eosinófilos posee numerosas unidades de reconocimiento en donde se incluyen receptores Fc para IgG e IgE. Un gran número de investigadores demostro que eosinófilos humanos preferentemente generan leucotrienos sulfidopeptidos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) después de estimulación con ionóforos de calcio. También se observo que estímulos fisiológicos como por ejemplo partículas cubiertas con IgG, estimularon eosinófilos para producir leucotrienos.²⁹

Los eosinófilos son células móviles capaces de responder en casos de quimiotaxis (migración por gradiente) y/o quimioquinesis (relación incrementada de movimiento al azar)

Los factores quimiotácticos para eosinófilos se pueden dividir en aminas, péptidos ácidos y metabolitos del ácido araquidónico. Particularmente la amina histamina o uno de los principales catabolitos ácido imidazolacético, son ambos quimiotácticos y quimioquénéticos para eosinófilos humanos.¹³ El Factor Quimiotáctico Eosinofílico (ECF-A) esta relacionado con péptidos ácidos los cuales están preformados dentro de los gránulos de células cebadas y poseen gran número de actividades biológicas para eosinófilos. Dichas propiedades inducen además de quimiotaxis y quimioquinesis la acumulación de eosinófilos *in vivo*, desactivación quimiotáctica y aumento de receptores para complemento.

Material derivado de parásitos metazoarios tiene propiedades quimiotácticas para eosinófilos. Se han descrito varios factores quimiotácticos para eosinófilos derivados de linfocitos T. Ellos pueden ser relevantes para la eosinofilia que algunas veces acompaña reacciones de hipersensibilidad tardía y granulomas asociados con parásitos.³⁰

Varios investigadores han demostrado que los eosinófilos son también heterogéneos en términos de su densidad. Recientemente existe debate en saber si las células de alta densidad son

verdaderamente activadas como resultado en los procesos de enfermedad, o solo representan meramente un estadio de maduración.

Existe una asociación bien conocida entre infecciones helmínticas y eosinófilos. A pesar de las dificultades para estudiar el papel exacto de eosinófilos en las enfermedades parasitarias, es posible hacer varias generalizaciones. Animales sensibilizados por vez primera, presentaron intensa eosinofilia cuando la larva se encontraba migrando en los tejidos, pero mientras la infección se vuelve crónica los eosinófilos tienden usualmente a volverse poco prominentes, aunque en esquistosomiasis por ejemplo, se ha encontrado un gran número de eosinófilos en asociación con un granuloma alrededor de huevos.

Parte de la respuesta inmune para gusanos involucra la producción de IgE¹⁵ así como otra clase de inmunoglobulinas. Muy incrementados niveles de IgE son característicos de eosinofilia tropical y verdaderamente más infecciones helmínticas están acompañadas por una respuesta IgE sostenida. Esto demostrado experimentalmente en ratas, donde hubo una directa relación entre la respuesta de anticuerpos IgE y resistencia a la infección, ya que supresión selectiva en la producción de IgE disminuyó tanto la resistencia como la respuesta de eosinófilos para infecciones con *Trichinella spiralis*.¹⁶ En este sentido el hospedero ha sido sensibilizado o "alérgico" al parásito, como es mostrado por ejemplo, en la reacción asmática intensa que frecuentemente acompaña a la ascariasis pulmonar.³⁰

4.4 EOSINÓFILOS COMO CÉLULAS EFECTORAS

En la actualidad, los eosinófilos son conocidos como rasgo característico de muchas condiciones clínicas, particularmente en reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediata e infecciones con parásitos helmínticos. Se ha sugerido que en el primer caso las células actúan para contener y eventualmente terminar la respuesta alérgica aguda; por otra parte, en las enfermedades helmínticas la evidencia parece dirigir a los eosinófilos como principales células efectoras en el aniquilamiento dependiente de anticuerpos, de varios gusanos parásitos.

Los productos quimiotácticos para eosinófilos de células cebadas, son liberados mediante la IgE como un resultado del contacto con antígenos de superficie específicos de estado, debido a la migración parasitaria²¹ Así lo anterior podría dirigir el reclutamiento e infiltración de células inflamatorias y el contacto directo de eosinófilos y neutrófilos en regiones superficiales del parásito. Histológicamente se observaron eosinófilos en contacto íntimo con la superficie cuticular de fragmentos de larva muerta. Esta evidencia presta soporte adicional a la noción de que estas células pueden volver a activarse en animales inmunes, dañando y/o matando larvas migratorias *in vivo*.

Un tópico de particular interés es el papel especial de los eosinófilos como células citotóxicas en el aniquilamiento de larvas parasitarias y gusanos adultos (*in vitro*) dependiente de complemento y/o anticuerpos⁴ (Ver diagrama 1) Reportándose entonces que eosinófilos y neutrófilos humanos aniquilaron a la esquistosoma cubierto con IgG y/o complemento (C3), pero los eosinófilos parecieron ser mejores células citotóxicas cuando el complemento estaba presente, solo o en combinación con anticuerpos.

Se ha demostrado mediante la realización de técnicas de rosetas o inmunofluorescencia, que eosinófilos y neutrófilos humanos tienen receptores para IgE humana, IgG de conejo y para componentes del complemento (C4, C3b y C3d humanos), además el grado de adherencia de estas células a schistosoma cubierto con anticuerpo y/o complemento es proporcional al porcentaje de parásito muerto. La expresión de receptores de complemento en eosinófilos humanos, podría estar aumentada por factores quimiotácticos. El factor quimiotáctico anafiláctico de eosinófilos (ECF-A) del cual se propone que sus tetrapéptidos ácidos (Val-Gly-Ser-Glu y Ala-Gly-Ser-Glu), así como el ácido imidazol-acético que es uno de sus principales catabolitos, intervienen en la membrana celular de los eosinófilos a través de un receptor, no obstante, la relación entre estas unidades de reconocimiento quimiotáctico y receptores para IgG y complemento, los cuales se presume que están involucrados en reacciones apropiadas de adherencia es desconocida.

Por tanto, es posible decir que los agentes que promueven la migración celular pueden también aumentar los receptores para complemento y así poder implicar a los tetrapéptidos de ECF-A y a la

histamina en: 1) la movilización de eosinófilos, 2) aumento de receptores de complemento, y 3) aceleración en la muerte del parásito dependiente de complemento y mediada por eosinófilos

Se ha observado que mediadores de hipersensibilidad pueden jugar un papel importante en la inmunidad a helmintos por reclutamiento y activación de células efectoras de toxicidad, principalmente eosinófilos, ya que la adherencia de eosinófilos via receptores de complemento resulta en un principal y más severo daño para el parásito que la adherencia a través de receptores Fc. La fusión de los gránulos con formación de las vacuolas y la secreción de enzimas en la superficie del gusano son rasgos característicos del ataque eosinofílico. Se menciona también una asociación entre altas concentraciones de leucotrienos enterales y parenterales (especialmente LTC₄/D₄) así como, aumento en el número de eosinófilos en tejido y células cebadas en mucosas de animales. El mecanismo preciso de aniquilamiento larvario por eosinófilos es todavía incierto. Se ha observado que proteínas básicas como MBP y ECP se encuentran activas en sistemas *in vitro*. No obstante, el papel de procesos oxidativos tales como aquellos que involucran productos del oxígeno parcialmente reducidos y peroxidasa eosinofílica son controversiales.⁵⁶

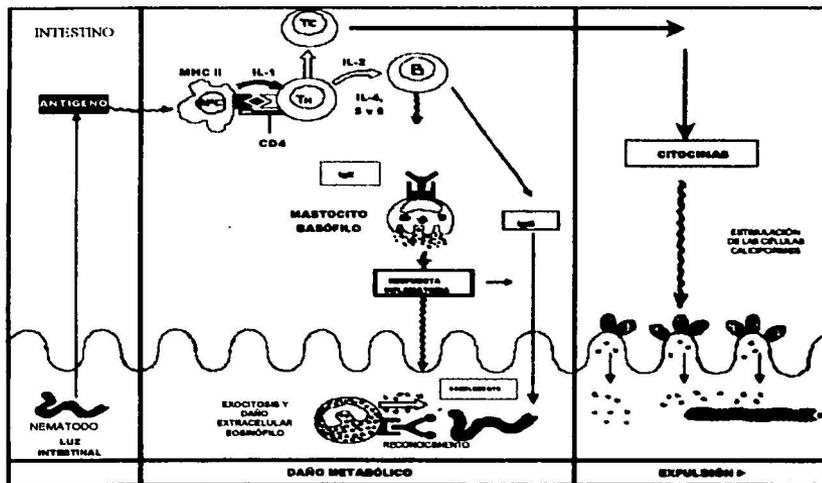


Diagrama 1

Debido a conocimientos previos los cuales nos indican que en infecciones helmínticas, alérgicas y enfermedades atópicas se encuentran involucrados tanto los linfocitos Th2 así como la aparición dérmica de eosinófilos (EOS).^{6,39} y porque los linfocitos Th2 aparentemente no liberan atrayentes de eosinófilos, se dirigió la pregunta de si cabría la posibilidad para que una citocina Th2 como lo es la IL-4, indujera la producción de atrayentes eosinofílicos en fibroblastos dérmicos. Por lo tanto, los investigadores estimularon fibroblastos dérmicos.

El cultivo de dichos fibroblastos se obtuvo mediante remoción quirúrgica de piel humana (ante piel), misma que se incubó con una mezcla de tripsina y EDTA toda la noche a 4 grados centígrados, posteriormente la dermis fue cortada en fragmentos de aproximadamente 2mm de diámetro y se suplementaron con MEM, penicilina, estreptomina, glutamina y FCS. Cuando los fibroblastos dérmicos comenzaron su desarrollo se trataron nuevamente con tripsina y EDTA a 37 grados centígrados y el cultivo confluyente de fibroblastos humanos se estimuló por 48 horas con 20 ng/ml de IL-4 recombinante (rIL-4).

Mediante un mapeado peptídico y secuenciación de aminoácidos, se encontró una quimiotaxina selectiva para eosinófilos (eotaxina) que consiste de una mezcla de formas con N-terminal truncado y O-glicosiladas. Este purificado se realizó con variantes de eotaxina purificada o con eotaxina recombinante, las cuales se trataron con diferentes endoproteinasas y una posterior separación se les ejecutó por micro PHPLC RP-18; los picos se analizaron con U.V., por masas moleculares o por la presencia de carbohidratos. Mediante la Técnica de PCR por transcriptasa reversa, se encontró que dosis de IL-4 inducen mRNA de eotaxina en fibroblastos dérmicos.

La estimulación con IL-4 y TNF- α , provoca incrementos de 10 a 20 veces en la liberación de las tres formas de eotaxina (α , β , y γ) bioquímicamente diferentes, consistiendo cada una de una mezcla de residuos N-terminal truncados y variantes O-glicosiladas, dando la misma secuencia de aminoácidos pero diferente actividad específica.

Los conocimientos anteriores, soportan la hipótesis de que el reclutamiento eosinofílico observado en reacciones de piel mediado por IL-4, pueden en parte deberse a la inducción de eotaxina en fibroblastos humanos implicando a citocinas Th2.⁵²

5. HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

5.1 DESNUTRICIÓN COMO INFLUENCIA DE LA RESPUESTA INMUNE Y SU RELACIÓN CON LA CARGA PARASITARIA

Para buscar la relación existente entre la carga de gusanos de *Ascaris lumbricoides*, estado de desarrollo y respuesta general en la hipersensibilidad cutánea tardía, fue necesario investigar a un grupo de 663 niños entre los 4 y 10 años de edad que pertenecen a 18 comunidades en el Sur Este de Madagascar. Los niños se examinaron dos veces en un intervalo de 12 meses. En el primer estudio se les realizaron pruebas parasitarias, antropométricas, análisis clínicos, evolución en el tratamiento antihelmíntico y pruebas cutáneas. Para el segundo estudio los niños se examinaron de igual forma que en el caso anterior, pero además se realizó la recolección de gusanos intestinales. Las muestras fecales se recolectaron y después de tratarlas por un método de sedimentación se leyeron microscópicamente; los huevecillos contados se reportaron por gramo de heces. Para el primer tratamiento antihelmíntico, los niños recibieron una dosis única de 500 mg de mebendazol con la posterior recolección de heces.

Los primeros análisis realizados a las muestras fecales mostraron prevalencia de 93% para *Ascaris*, 55% para *Trichuris trichura* y 27% de *Anquilostoma*.

Después del tratamiento antihelmíntico y doce meses después de reinfección, solo 428 niños participaron en la expulsión de gusanos utilizando para ello una dosis (11mg/Kg de peso) de Pamoato de Pyrantel.

Las pruebas cutáneas se realizaron inyectando intracutáneamente los siguientes antígenos *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* y papepas, presentando inmunorrespuesta de 84% para *Candida albicans* y 94% en papepas. Se midieron 48 horas después los diámetros de las pápulas de endurecimiento en el sitio de reacción; diámetros < 2.0mm de *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* así como diámetros < 5.0mm para papepas, se consideraron energéticos.

Se observa una significativa disminución de la respuesta inmune de hipersensibilidad cutánea tardía (HCT) en niños desnutridos, aunque la HCT no disminuyó en relación al incremento de la

intensidad de gusanos. La carga de gusanos de *Ascaris lumbricoides* no vario significativamente en relación al estado de desarrollo, velocidad de desarrollo y grosor de la piel en triceps de los niños en estudio. Esto nos indica que en comunidades humanas donde los niños están predominantemente atrofiados en su desarrollo, el parásito *Ascaris lumbricoides* no esta acumulado en la mayoría de los niños desnutridos o inmunosuprimidos ¹⁴

6. DAÑO CAUSADO POR LA RESPUESTA

6.1 REACTIVIDAD ALÉRGICA

6.1.1 Síntesis policlonal de IgE como un inhibidor de la reactividad alérgica

Se sabe, que una respuesta inmune a infecciones donde se ven involucrados parásitos helmintos, se inducen componentes asociados con hipersensibilidad de tipo inmediata que se caracteriza por la elevación de IgE en suero, eosinofilia e hiperplasia de mastocitos los cuales tienen receptores Fcε para IgE y liberan mediadores farmacológicamente activos, particularmente en la mucosa del tejido intestinal parasitado. Esta mastocitosis es promovida por IL-3 y otras citoquinas.

Aunque el anticuerpo IgE está claramente involucrado en reacciones alérgicas para alérgenos del medio ambiente, esta inmunoglobulina es también un importante componente de la respuesta inmune protectora del huésped contra parásitos helmínticos que son endémicos en la mayoría de la población mundial. No obstante, esta infección además de estimular la producción de anticuerpo IgE antiparasitario también puede inducir síntesis policlonal de IgE no específica, resultando lo anterior en muy elevados niveles de IgE total en suero. Tal estimulación policlonal puede disminuir respuestas específicas del anticuerpo IgE y causar saturación de receptores Fcε en mastocitos, inhibiendo así la reactividad alérgica.^{22,28}

6.1.2 Saturación de receptores para IgE en la respuesta nula

Se ha observado que fragmentos de pulmón humano sensibilizados pasivamente, liberan mediadores de hipersensibilidad cuando se retan con antígenos apropiados. La liberación de mediadores puede ser poco probable si las moléculas IgE específicas se encuentran distribuidas de forma esparcida o escasa en las superficies celulares, como ocurre en gente normal no alérgica, o si los receptores de superficie están densamente ocupados por moléculas IgE con otras especificidades.

Los humanos que alojan ciertos parásitos desarrollan altos niveles de IgE; las evidencias epidemiológicas sugieren que los desórdenes alérgicos tales como la fiebre del heno, o asma provocado por polen son raros en poblaciones altamente parasitadas.¹⁹

No se conoce si la IgE inducida por infección parasitaria esta dirigida especificamente contra antígenos parasitarios, o si esto representa una potenciación no especifica en la producción de IgE contra diferentes antígenos. Se ha demostrado que los fragmentos de pulmón humano primeramente expuestos a suero rico en IgE, se vuelven resistentes al bloquear sensibilizaciones pasivas adicionales en las que se utilizaron sueros de alérgicos que contenian IgE especifica a polen de hierbas; observándose además liberación de histamina que se supone la provocaria el alergeno principal. Para confirmar que el efecto de bloqueo estaba relacionado especificamente con el anticuerpo IgE, se manejó un segundo experimento en el cual se utilizó un inhibidor de la actividad de esta inmunoglobulina. La inhibición consistió en el calentamiento del suero rico en IgE a una temperatura de 55 C° por 30 minutos. Fue así como los fragmentos de pulmón expuestos a suero tratado con calor y posteriormente sensibilizados con sueros alérgicos, presentan resultados opuestos al caso anterior.

Finalmente se analizó el efecto donde se invirtió la secuencia experimental. Se obtuvo que cuando el pulmón era primeramente sensibilizado pasivamente con suero que contenia anticuerpo específico al polen, exposiciones subsecuentes a suero rico en IgE fallaron para bloquear la respuesta alérgica e interferir con la histamina liberada después del desafío.

Estos resultados soportan la hipótesis de que los receptores para IgE (aproximadamente arriba de 100,000 receptores por célula)²⁶ pueden ser saturados y ocasionar la respuesta nula de estas células para adicionales intentos de sensibilización pasiva. Necesario e interesante seria conocer si la IgE producida activamente por influencia parasitaria o por administración de antígenos derivados de parásitos, puede desplazar o sustituir la IgE contra alérgenos del medio ambiente ya existente en un paciente alérgico.²⁰

6.1.3 Aumento en la reactividad alérgica como causa de elevados niveles de IgE total

Es importante mencionar que las infecciones helmínticas de baja intensidad, favorecen la síntesis de IgE no especifica contra alérgenos del medio ambiente y así aumentar la reactividad alérgica. En contraste, el estímulo policlonal excesivo para IgE que es ocasionado por una infección helmíntica

más intensa, puede suprimir la respuesta alérgica por producir la saturación de células cebadas e inhibir la síntesis de IgE específica.^{17,28,44}

Las células cebadas (mastocitos) poseen receptores FcεRI de alta afinidad para IgE. Los antígenos son los encargados de disparar la liberación de mediadores de inflamación que se encuentran en las células cebadas por acoplamiento de moléculas IgE vecinas en la superficie, las cuales comparten la misma especificidad antigénica.²⁰

Como ejemplo de lo anterior, se observaron individuos que son seropositivos a IgE *Ascaris*-específica, los cuales presentaron 10-veces más altos niveles de IgE total y alta prevalencia de seropositividad para IgE alérgico-específica. Estos individuos muestran además alta incidencia de rinitis alérgica y asma.

Aquellos sujetos que son seronegativos a *Ascaris*, pero posteriormente se hacen seropositivos, presentan un marcado incremento de IgE total y específica. En este grupo la sensibilización a *Dermatophagoides pteromyssinus* se incrementa casi 3 veces en comparación con los individuos que son seronegativos a *Ascaris* y que presentan disminución en la IgE total y específica. Conociendo entonces, que el contacto con bajas dosis de antígeno helmíntico está asociado con un incremento en la producción de IgE total y específica.^{29,44,63}

6.2 ATOPIA

6.2.1 Relación entre IgE y atopia

Algunos investigadores usan el término "atopia" como sinónimo de alergia mediada por IgE. De acuerdo a una observación más restringida, la atopia es una condición hereditaria frecuentemente expresada por excesiva producción de anticuerpo IgE. Además de factores genéticos, los factores del medio ambiente son esenciales para la expresión del fenotipo atópico, aunque ninguno de los dos factores se ha caracterizado.¹

La producción de anticuerpos IgE no está limitada para individuos con antecedentes atópicos, ya que estas inmunoglobulinas son componentes normales de la respuesta inmune para antígenos. La relación existente entre IgE y atopia no es muy clara, ya que en pacientes con obvia atopia muchas

ramas del sistema inmune están activas, mientras que la síntesis de IgE puede ser activada en individuos no atópicos. Bajo condiciones de estimulación antigénica normal tanto células específicas y no específicas a antígeno son activadas, lo cual produce anticuerpos específicos y no específicos a dichos antígenos. En adición, esto ocasiona que varios tipos de células T se activen, algunas de las cuales son muy efectivas en suprimir la diferenciación/activación de precursores de células plasmáticas productoras de IgE. En el proceso de activación de células B, un factor de crecimiento es liberado de la superficie de estas células B; esta proteína es un producto de división o separación de la molécula CD23 que tiene remarcada actividad de unión a IgE. Posiblemente la generación del factor soluble de crecimiento es inhibida por IgE celular de manera autocrina y mediante este proceso el desarrollo de células plasmáticas puede ser bloqueado. En condiciones de estimulación antigénica de bajo grado, difícilmente algunas células T están activadas y solo de manera estricta las células plasmáticas específicas a antígenos son producidas únicamente en gente atópica. Posiblemente un particular tipo de contacto estrecho célula-célula es requerido para lograr la activación de células B bajo estas condiciones. Por otro lado, en condiciones de estimulación antigénica fuerte por infección parasitaria notable, se cree que la IgE bloqueada es rodeada por grandes cantidades de IL-4 producida. Bajo estas condiciones, la respuesta IgE puede volverse menos específica a antígenos. Esto resultará en la existencia de IgE no específica a antígenos, en adición a la IgE específica. Por lo tanto esto conducirá a la potenciación de respuesta IgE progresiva contra antígenos no relacionados.¹

6.2.2 Atopia y respuesta antiparasitaria

Se sabe entonces, que una disposición atópica se reconoce por estar asociada con elevada síntesis de IgE contra alérgenos ambientales. Se elaboró un estudio con la finalidad de evaluar la influencia de estados atópicos en la respuesta antiparasitaria. Para este fin, se examinaron dos grupos de niños en los cuales la infección con el helminto *Ascaris lumbricoides* es endémica pero que difieren grandemente en sus niveles de atopia, en un grupo prevalecen las enfermedades alérgicas. El otro

grupo consiste de niños no atópicos, de nivel socioeconómico comparable y con infección helmíntica similar al del primer grupo, pero con una expresión relativamente baja de enfermedades alérgicas

Aunque las condiciones de vida y prevalencia de infección con *Ascaris* de los dos grupos fueron comparables, la intensidad de la infección parasitaria se considero mas alta en los niños no atópicos, en donde la media geométrica evaluada para huevecillos por gramo de heces era de 7621, mientras que para los de la Isla de Coche el valor fue de 1435. Cabe mencionar, que las muestras de heces colectadas se examinaron por el método de Kato

Concluyendo así, que niños con una fuerte atopía generalizada, demostraron concordante respuesta de IgE para una protección aumentada contra parásitos helmintos y baja intensidad de infección a comparación de sus contrapartes no atópicos. Estas observaciones soportan el concepto de que estados atópicos tienen conferida una ventajosa evolución selectiva, que podría compensarse por estar involucrada en una enfermedad alérgica ⁴¹

6.3 REACTIVIDAD CRUZADA

6.3.1 Adyuvantes en la inducción de IgE

Un mecanismo hipotético que describe la actividad adyuvante de una reacción célula cebada-IgE, muestra que la activación de células cebadas ocasiona una respuesta IgE contra alérgenos que estén presentes en ese momento. Evidencia para lo anterior se tomó de la observación donde sensibilizaciones simultáneas a diferentes alérgenos de una misma fuente antigénica son comunes. Pues anticuerpos IgE para un componente del ácaro, incremento el riesgo por desarrollar anticuerpos para otros alérgenos de ácaro diferente estructuralmente. Por lo anterior es que se menciona la teoría de que "IgE crea IgE". La posible explicación a lo anterior es que la respuesta inflamatoria local inducida por el primer alérgeno, incrementa la entrada de otros alérgenos ⁴¹. Otra explicación es la producción de IL-4 por la estimulación de células cebadas y/o la activación de células presentadoras de antígeno para IgE y receptor IgE de baja afinidad para alérgeno.⁷ El fenómeno descrito arriba, obviamente no explica el proceso por el cual el primer anticuerpo para el alérgeno inhalado fue inducido. Recientes observaciones sugieren que este primer anticuerpo bien pudo haberse originado

de estimulación antigénica en el intestino del animal con el que se experimento, mas bien que en las vias aéreas. Algunas cepas bacterianas (*B. pertussis*) son conocidas por ser potentes adyuvantes para la síntesis de IgE. Es probable que similar actividad sea encontrada en algunos miembros de la flora intestinal. Alternativamente, actividad adyuvante en el intestino puede ser generada por parásitos. De acuerdo con esta hipótesis, el antígeno iniciador de la respuesta IgE originado de alimentos o de flora bacteriana, inducen anticuerpos IgE que reaccionan en forma cruzada con un alérgeno inhalado.¹

7.1 GENERALIDADES

Los parásitos helmintos prevalecen grandemente en comunidades humanas de países en desarrollo. En regiones endémicas, gusanos parásitos pueden refugiarse en un individuo la mayoría de su vida y la habilidad de estas infecciones para sobrevivir al ataque inmunológico ha sido por mucho tiempo un enigma. Pero nuevas técnicas están iniciándose para exponer diversos mecanismos por los cuales estos agentes modulan o evaden defensas del hospedero, creando una dinámica interacción entre el sistema inmune humano y la población parasitaria ⁴⁶

Las especies de helmintos tienen complejos genomas y elaborados ciclos de desarrollo, no obstante esto sería sorprendente si ellos no tuvieran mecanismos involucrados para combatir las defensas del huésped. La interacción del desarrollo entre el laboratorio y campos de estudio indican que hay una amplia colección de mecanismos con los cuales el parásito evade o modula el ataque inmunológico del hospedero. Una faceta clave de la persistencia del parásito, parece ser el aumento en la depresión regulatoria del sistema inmune encargado de proteger, para con esto inducir tolerancia o anergia en la mira de infecciones repetidas.

En humanos, los rasgos más característicos de parásitos helmintos son la persistencia por largo tiempo dentro del hospedero, la habilidad para quitar la inmunidad protectora solo después de muchos años o aún en décadas de exposición, ciclos de desarrollo complejo a menudo involucran antígenos específicos de estado, distribución agregada en comunidades humanas donde una minoría de gente alberga la mayoría de gusanos, y la ocurrencia de predisposición a infecciones agudas en los individuos.⁸

Los helmintos causan más bien morbilidad que mortalidad, con severas enfermedades típicamente relacionadas a la carga de gusanos. La persistente naturaleza de la infección, con acumulación progresiva de parásitos puede inducir crónicas secuelas. La larga duración de la infección particularmente si esta asociada con pobre nutrición, puede dirigir a deterioro físico y desarrollo deficiente en niños con alta carga de gusanos. Enfermedades pueden resultar en ellos por el daño que

causa la respuesta inmunológica del hospedero a sitios donde el gusano esta acumulado La transmisión entre hospederos es un proceso incierto, pero lo que es cierto es que un *Ascaris* hembra madura puede producir 200,000 huevos por día)

7.2 INMUNIDAD EN HELMINTIASIS

Tres conceptos de importancia en inmunidad a infecciones de helmintos son adquisición de resistencia relacionada con la edad, inmunidad concomitante y predisposición a infección

- 1) Hay fuerte evidencia de adquisición de inmunidad en humanos dependiente de la edad para la principal enfermedad helmíntica de esquistosomiasis, un patrón similar es visto en filariasis humana. La exposición es un principal determinante de cambios relacionados con la edad en esquistosomiasis (la cual depende del contacto con agua) pero no en filariasis (es transportada en el mosquito)⁸ En todas las edades, anticuerpos específicos y respuestas celulares contra antígenos parasitarios abundan, lo cual de alguna forma correlaciona con la carga de gusanos
- 2) En la inmunidad concomitante, el hospedero es protegido contra un nuevo periodo de invasión larvaria, mientras que tolera una carga ya establecida de gusanos adultos. La inmunidad concomitante podría implicar la expresión de antígenos específicos de estado por larvas helmínticas y/o una habilidad del gusano adulto a derribar o frustrar estos mecanismos efectores inmunes que aniquilan formas inmaduras. En ambos casos, las formas infectivas parecen ser blancos válidos para el desarrollo de vacunas, en base a sistemas inmunes humanos que parecen ser capaces de reducir su velocidad de establecimiento, dando alguna considerable experiencia a exposiciones pasadas. La incrementada vulnerabilidad de los helmintos maduros puede contribuir hacia la operación de inmunidad concomitante.
- 3) La predisposición a ligeras o agudas infecciones es un importante factor epidemiológico, ahora establecido para *Ascaris* y *Trichuris* entre otros, por estudios de reinfección después de inmunoterapias. La genética, comportamiento, medio ambiente o factores

nutricionales pueden singularmente o en combinación causar este efecto. La predisposición es más fácilmente demostrable en niños que en adultos y es típicamente evidente entre el 20-40% de individuos que mostraron una significativa correlación positiva entre carga de gusanos pre y post-tratamiento. La distribución altamente agregada del número de parásitos por persona puede reflejar diferencias en exposición, en susceptibilidad a infección o en la habilidad para montar respuesta inmunológica efectiva. Recientes trabajos teóricos en la dinámica de interacción de células Th1-Th2 en infecciones helmínticas y en los efectos de modulación mediada por parásitos de mecanismos efectores, sugieren que exposiciones primarias en la infancia (o aún en la matriz) pueden determinar predisposición a pesada o ligera infección, donde alta exposición genera anergia con elevada respuesta Th2 concomitante con altas cargas.⁴⁶

7.3 MODULACIÓN Y ESTRATEGIAS

Los helmintos han involucrado un orden de modulación y estrategias de interferencia para enfrentar el sistema de defensa de su hospedero favorito y hay un considerable traslape funcional entre los independientes tipos celulares inmunes.

Las células Th1 y Th2 se caracterizan por las citocinas que secretan. Los productos de células Th1 (incluyen INF- γ e TNF- β) son mediadores de inflamación, y activan macrófagos selectivamente, mientras que las citocinas Th2 (tales como IL-4, IL-5 e IL-10) estimulan a las células B, desarrollan eosinofilia y producen anticuerpos. No obstante, estos tipos celulares presentan inhibición cruzada recíprocamente,⁵⁴ esto puede explicar el profundo desbalance en la relación Th1/Th2 que sucede en la mayoría de infecciones helmínticas. Se sabe que la población crítica de células T puede diferir en cada parásito y en cada tejido. Aún no hay evidencia de un común mecanismo inmune contra helmintos, tales parásitos han involucrado múltiples caminos evadiendo así varias cascadas inmunes.

Los organismos infecciosos han involucrado un orden diverso de adaptaciones específicas y generales para evadir el sistema inmune del hospedero. Las estrategias de defensa usadas por helmintos mediante replicaciones forzadas en ratas y lugares extracelulares, pueden ser divididas en

tres clases: 1) evitando inducción inicial de respuestas de daño inmune, 2) comprometiendo armas de ataque seleccionadas por el sistema inmune, 3) incapacitando el corto rango ofensivo montado por varios mecanismos efectores.

- Algunos dispositivos explotados por helmintos para bloquear la inducción han sido descritos. Imitación molecular y adoptar antígenos del hospedero son dos medios por los cuales un helminto puede conferir condición propia en sí mismo,⁶⁰ no obstante, la secreción del hapteno fosforilcolina puede ser una buena táctica. Los esquistosomas absorben MHC del hospedero, consiguiendo defensa contra las células NK (las cuales reaccionan a la expresión aberrante de MHC), con tripsina (un inhibidor antitrombótico serina proteasa) y lipoproteínas de baja densidad (posiblemente causan la pérdida progresiva de sitios de unión a anticuerpos). Porque estas estrategias proponen solo ámbitos limitados en la expresión de productos necesarios para la forma de vida del parásito, medios más dirigidos a la regulación de inmunidad son requeridos. El nicho extracelular de los helmintos hace al sistema inmune dependiente de la vía exógena para la presentación de antígenos. Posiblemente la cantidad de polisacáridos producidos pueden interferir con el procesamiento de antígenos: secreciones de fosforilcolina de nemátodos pueden actuar para inhibir la activación. El procesamiento de antígenos generalmente requiere cisteína y aspartil proteasas, tales como catépsina B y D. Gusanos de filaria liberan una molécula semejante a cistatina que puede bloquear a la catépsina B. No obstante, antígenos procesados en células B pueden ser bloqueados por una proteasa aspártica que es un inhibidor utilizado por *Ascaris lumbricoides*. Interferencias con señalizaciones y presentación de antígenos pueden no solamente bloquear una respuesta, sino también pueden inducir un estado de no respuesta inmunológica o de tolerancia, en el cual la asimilación del parásito puede suceder durante mucho tiempo dentro del medio ambiente del hospedero. La dinámica de una infección crónica y antígenos persistentes podría favorecer el mantenimiento del estado de tolerancia.⁵⁸
- Una estrategia igualmente efectiva puede ser el neutralizado de solo aquellos componentes del sistema inmune que ocasionan un daño real. Hay parásitos que pueden bloquear directa o indirectamente los efectos de anticuerpos con proteasas de superficie o secretadas, capaces de

degradar inmunoglobulinas del hospedero, mientras que la función del complemento esta comprometida en quistes de solitaria por aumento de proteoglicanos sulfatados que activan complemento en la fase fluida.²⁴

- La tercera estrategia de los helmintos involucra defensas de corto tiempo encaminadas a proteger las muchas formas de ataque intenso que pueden ser montadas por el sistema inmune del hospedero. Efectos físicos como el engrosamiento del tegumento en esquistosoma durante su maduración y la correspondiente inaccesibilidad de la membrana plasmática hipodérmica nemátoda que se encuentra debajo de una gruesa cutícula extracelular son algunos ejemplos. Para contrarrestar el estallido oxidativo de leucocitos activados en el hospedero, los helmintos expresan enzimas antioxidantes de superficie o secretadas tales como superóxido-dismutasa, glutatión-peroxidasa y glutatión-S-transferasa. El principal papel de estas enzimas puede ser proteger las membranas superficiales contra la peroxidación.^{10,46}

8. RELACIÓN ENTRE HIPERSENSIBILIDA Y ASMA EN ASCARIASIS

8.1 CONTRIBUCIÓN HELMÍNTICA

El asma es una enfermedad crónica y debilitante, causa hinchazón e inflamación de las vías aéreas que están expuestas a repentina y violenta vasoconstricción. Los asmáticos tienen ataques de falta de respiración que pueden ser una amenaza para la vida o aun ocasionar fatal desenlace. La prevalencia de asma en sociedades occidentales ha aumentado constantemente en este siglo y se duplicaron las cifras en los últimos 20 años. El asma en la actualidad afecta a uno de cada siete niños en la Gran Bretaña y en U.S.A causa una de tres emergencias pediátricas. La búsqueda del amplio genoma por varios investigadores, ha mostrado que muchos loci genéticos predisponen a la enfermedad. Esto no soporta el hecho de que la composición genética de poblaciones estables pueda cambiar significativamente dentro de un siglo, si la probable causa de la epidemia puede orientarse al medio ambiente.¹⁴

En estudios previos se ha demostrado una relación directa entre infección helmíntica y funcionamiento pulmonar. Así, desafíos bronquiales con extractos de helmintos pueden inducir broncoconstricción en niños clínicamente asmáticos, en áreas donde infecciones helmínticas son endémicas.⁴³ Se evaluó el efecto del tratamiento antihelmíntico regular con albendazol por un año en pacientes asmáticos. Las crisis asmáticas se cuidaron mediante el uso de esteroides inhalados y el uso de agonistas β_2 , comparados ambos con aquellos pacientes tratados un año anterior al estudio y con un grupo de sujetos asmáticos evaluados en paralelo, pero en quienes la infección parasitaria no fue controlada. Significante mejoría en todos los indicadores del estado clínico se observaron en el grupo tratado y no solo durante el periodo de administración antihelmíntica, sino también en el año siguiente. No obstante, dos años después sin tratamiento, la severidad del asma revirtió al estado inicial. En los pacientes, los niveles de IgE total en suero que al principio del estudio estaban elevados, disminuyeron significativamente por la administración del tratamiento. Lo mismo que el

caso anterior se observó con los niveles de IgE específica y la positividad en la prueba de piel para hipersensibilidad inmediata a *Dermatophagoides sp* (un alérgeno común del medio ambiente) En cambio, la respuesta específica para *Ascaris lumbricoides* (un helminto común en el área), se mantuvo a pesar del tratamiento. Estos resultados indican que infecciones intestinales helmínticas pueden contribuir a los síntomas clínicos de asma en una región endémica ⁴⁴

Existe una relación importante entre asma bronquial y parásitos intestinales, la cual se conoce desde 1962. Davis y Tullis realizaron un estudio a 201 pacientes con asma bronquial, de los cuales el 93% tenía *Ascaris lumbricoides*, 6% *Strongyloides stercoralis* y el 1% *Necator americanus* ¹²

Un estudio aplicado a 50 pacientes con asma bronquial y 50 pacientes controles, mostró que el 40% con asma bronquial y el 14% de los controles tenían ascárides en sus excretas examinadas. La significativa diferencia entre estos dos grupos indica que los parásitos intestinales podrían ser buscados en pacientes con asma bronquial ³²

8.2 ANAFILAXIA Y EOSINOFILIA EN ASCARIASIS Y ASMA

Algo común entre infecciones de *Ascaris* y el asma es un incremento de eosinófilos en sangre. Goldschmidt observó que trabajadores de laboratorio quienes disecaban *Ascaris*, desarrollaron ataques asmáticos que se incrementaron con repeticiones del manejo de material. Fue entonces como se sugirió que el asma y muchos de los síntomas observados en ascariasis, podrían ser clasificados como fenómenos anafilácticos. ²¹

Primero, los parásitos helmínticos pueden estimular la producción de grandes cantidades de IgE específica contra sus propios antígenos, lo cual sensibiliza las células cebadas del hospedero. Esto acoplado con el hecho de que muchos de estos parásitos tienen fases migratorias al pulmón y que antígenos solubles del parásito circulan en la sangre, por lo que se sugiere que de esta forma las infecciones podrían afectar la fisiología del pulmonar. Además, la presencia en sangre de dichos productos derivados de helmintos o durante la migración larval pueden producir inflamación y de este modo incrementar la irritabilidad de las vías aéreas. ⁴⁴

La eosinofilia se encontró en varias infecciones de parásitos metazoarios incluyendo ascariasis, teniasis, triquinosis, filariasis y esquistosomiasis. Mientras que eosinófilos también han sido encontrados en asmáticos, Müller en 1889 observó muchos eosinófilos en esputo de pacientes con asma. Al año siguiente Fink describió incrementado número de eosinófilos en la sangre de asmáticos.

Infiltrados pulmonares con eosinofilia pueden ocurrir durante la fase migratoria de infecciones con ciertos gusanos, especialmente *Ascaris lumbricoides* y *S. Stercoralis*. Se sabe que los eosinófilos residentes en células pulmonares de pacientes con eosinofilia pulmonar, son del tipo de alta densidad.²¹

8.3 SÍNDROME DE LÖEFFLER

La larva que migra desde el intestino hasta los pulmones puede causar síntomas en el sistema respiratorio así como asma y síndrome de Löeffler. Síntomas alérgicos como la urticaria, fiebre del heno y asma son más frecuentes en niños con ascariasis.³⁰ Se ha observado que cuando se ejecutan pruebas de piel con antígenos preparados de ascárides, pueden causar ataques semejantes al asma en algunos pacientes.

El Síndrome de Löeffler se caracteriza por múltiples infiltrados moteados de ambos pulmones en las radiografías, eosinofilia periférica, repetidos exudados pulmonares transitorios acompañados de tos, que muchas veces producen un esputo que contiene eosinófilos. El síndrome se produce en individuos que han tenido una sensibilización previa a los antígenos de *Ascaris*. El síndrome rara vez se diagnostica, incluso en áreas endémicas.

Como se ha comprobado a lo largo de este trabajo, existen muchos mecanismos mediante los cuales el parásito *Ascaris lumbricoides* origina respuesta inmunológica en los hospederos definitivos

Uno de los mecanismos más citados, es aquel en el que el parásito expande preferentemente clonas de poblaciones celulares secretoras de IL-4, ocasionando con esto la proliferación de células B productoras de IgE así como un incremento en la síntesis de esta inmunoglobulina en muy alto grado, el nivel de respuesta de la IgE ante infecciones como la de *Ascaris*, tiene gran relevancia ya que esta puede desencadenar la protección contra el helminto, o bien beneficiar al parásito para su supervivencia.

Una situación que es importante remarcar, es el hecho de que existen además otros factores tales como la edad, la pobreza, la carencia de higiene y facilidades sanitarias, intensidad de la infección, la predisposición genética (atopia), desnutrición y la inmunosupresión entre otras, los cuales intervienen en mucho para que la respuesta inmune contra el parásito sea o no favorable. Para ilustrar lo anterior, extraemos de las revisiones en estudio los siguientes ejemplos:

POBREZA → Prevalencia de infección helmíntica → Elevados niveles de IgE total → Saturación de receptores Fc en mastocitos → Supresión de reactividad alérgica → Respuesta nula contra el parásito

ATOPIA → Reacción de tipo alérgico → Síntesis de IgE específica → Mecanismo protector contra el helminto.

DESNUTRICIÓN → Aumento en la estimulación policlonal para la síntesis de IgE → Disminución en la respuesta IgE específica contra parásitos.

Se hace mención también de otros moduladores de la respuesta inmune, como son la IL-12 y el INF- γ en los niveles de IgE en suero, así como de los mecanismos de respuesta donde intervienen

los eosinófilos por la presencia de anticuerpos y/o complemento, sin perder de vista que los productos quimiotácticos para eosinófilos son liberados de las células cebadas, mediante la intervención de la IgE como resultado del contacto con antígenos de superficie, ocasionando el reclutamiento e infiltración de células inflamatorias y el contacto directo de eosinófilos en regiones superficiales del parásito.

Con lo mencionado anteriormente, cabe hacer notar que los mecanismos que originan la respuesta inmune contra parásitos y más específicamente contra *Ascaris lumbricoides*, se encuentran bien interrelacionados entre sí, ya que uno origina que el otro se desencadene de manera sucesiva, conllevando todo a un fin que es la protección y eliminación del parásito, pero aquí es importante no perder de vista que la inmunoglobulina IgE juega un papel principal en todo esto y por ello, consideramos la importancia que tendría investigar de que manera se pueden regular los niveles de IgE "in vivo", para de alguna forma controlar la respuesta inmune contra parásitos y lograr con esto su erradicación, ya que la ascariasis además de ser un problema de salud mundial provoca diversos trastornos en el organismo, como son las obstrucciones intestinales, migraciones al conducto colédoco, abscesos piógenos del hígado, obstrucción biliar, respuesta inflamatoria toxialérgica, síndrome de Löeffler, etc.

1. Aalberse R.C. The IgE response and atopy. Eur. Respir J., 1991, Vol 4, Suppl 13, 78s-84s.
2. Aalberse R.C., Vander Gaag R., van Leeuwen J. Serology aspects of IgG₄ antibodies I. Prolonged immunization results in an IgG₄-restricted response J. Immunol., 1983, Vol 130, 722s-726s.
3. Anderson R.M. & May R.M. Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. Nature, 1982, Vol 287, 557s-563s
4. Anwar A.R.E., Smithers S.R. & Kay A.B. Killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni* coated with antibody and/or complement by human leucocytes in vitro: requirement for complement in preferential killing by eosinophils J. Immunol., 1979, Vol 124, 1122
5. Bazaral M., Orgel H. & Hamburger R.N. The influence of serum IgE levels of selected recipients including patients with allergy, helminthiasis and tuberculosis, on the apparent titres of a reaginic serum. Clinical and Experimental Immunology, 1973, Vol 14, 117s-125s
6. Bell R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum Immunol Cell Biology, 1976, Vol 74, 337.
7. Bruynzeel-Kuomen, Van Wichem P.F., Toonstra J., Berrens L., Bruynzeel P.L. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cell in patients with atopic dermatitis Arch Dermatol Res, 1986, Vol 278, 199s-205s.
8. Butterworth A.E., Fulford A.J.C., Dunne D.W., Onma J.H. & Sturrock R.F. Phil Trans R Soc., 1988, Vol 321, 495s-511s
9. Butterworth A.E., Vadas M.A., Wassom D.L., Desein A., Hogan M., Sherry B., Gleich G.S. & David J.R. Interaction between human eosinophils and schistosomula of *Schistosoma mansoni*. II. The mechanism of irreversible eosinophil adherence J. Exp Med, 1976b, Vol 150, 1456
10. allahan H.L., Crouch R.K. & James E.R. Parasit. Today, 1988, Vol 4, 218s-225s
11. Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. Measurement Of IgG, IgA and IgE antibodies to *Dermatofagoides pteronyssinus* by antigen-binding assay, using a partially purified fraction of mite (F4P1). Clin. Exp. Immunol 1978, Vol 34, 126s-136s.
12. Chatterjee B.P., A.Santra, P. Roy Karnakar and D.N., Guha Mazumder. Evolution de IgG₄ response in ascariasis by ELISA for serodiagnosis. Tropical Medicine and International Health, 1996, Vol. 1, 633-639.
13. Clark R.A.F., Gallin J.I. & Kaplan A.P. The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. J. Exp. Med, 1975, Vol 142: 1462.
14. Cookson W.O and Miriam F. Moffatt. Asthma: an epidemic in absence of infection? Science, 1977, Vol 275, 41s-42s.
15. Cooper E. Intestinal parasitosis and the modern description of diseases of poverty. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Higiene, 1991, Vol 85, 168s-170s.

16. Dessein A.J., Parker W.L., James S.L. & David J.R. IgE antibody and resistance to infection I Selective suppression of the IgE antibody response in rats diminishes the resistance and the eosinophil response to *Trichinella spiralis* infection J Exp Med 1981, Vol 153 423
17. Dold Sigrid, Joachim Heinrich, Heinz-Erich Wichmann and Matthias Wjst *Ascaris*-Specific IgE, and allergic sensitisation in a cohort of school children in the former East Germany.
18. Estes D.M, Prasad S.D. Turaga, Kimberly M Sievers, and Judy M Teale. The Journal of Immunology, 1993, Vol. 150, 1846-1856
19. Godfrey R.C. Clin. Allergy, 1975, Vol 5, 201s-207s
20. Godfrey R.C., and Gradidge C. F Allergic sensitisation of human lung fragments prevented by saturation of IgE binding sites Nature, 1976, Vol. 259, 484-486
21. Grove D. I., What is the relationship between asthma and Worms? Allergy, 1982, Vol - 37, 13-148.
22. Hagel Isabel, Neil R. Lynch, Maria Cristina Di Prisco, Jinny Sanchez, and Mireya Perez. Nutritional status and the IgE response against *Ascaris lumbricoides* in children from a tropical slum. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1995, Vol. 89, 562-565.
23. Hagel Isabel, Neil R. Lynch, Mireya Perez, Maria C Di Prisco, Reina Lopez, and Edward Rojas Relationship between the degree of poverty and the IgE response to *Ascaris* infection in slum children. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1993, Vol. 87, 16-18.
24. Hammerberg B. & Williams J.F. Immunol, 1978, Vol 120, 1033s- 1037s
25. Ishizaka Teruko, Joseph Urban, Jr., Kiyoshi Tokatsu, and Kimishige Ishizaka. Immunoglobulin E synthesis in parasite infection. J. Allergy Clin. Immunol., 1976, Vol. 58, 523-538.
26. Ishizaka Teruko., Soto C.S., and Ishizaka K. J. Immun., 1973, Vol 111, 500s-511s.
27. Jarrett E.EE. & Bazain H. Elevation of total serum IgE in rats following helminth parasite infection. Nature, 1974, Vol 349: 243.
28. Joubert J.R., H C. de Klerk, C. Malan. *Ascaris lumbricoides* and allergic asthma. S Afr. Med. J., 1979, Vol. 56, 599-602.
29. Joubert J. R., D.J. Van Schalwyk, K.J. Turner. *Ascaris lumbricoides* and the human immunogenic response. S. Afr. Med. J., 1980, Vol. 57, 409-412.
30. Kay A. B. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders. Clin. Exp. Immunol., 1985, Vol. 62, 1-12.
31. Kay A.B. The role of the eosinophil. J.Allergy Clin. Immunol., 1979, Vol 64, 90-104.
32. Kayhan B., H Telatar, and S. Karacadag. Bronchial asthma associated with intestinal Parasites. American Journal Gastroenterology, Vol. 69, 605-606.

33. Kemeny D.M., Urbaneck R, Ewan P., Mehugh S, Richards D, Patel S, Lessof M.H. the subclass of IgG antibody in allergic disease II The IgG subclass of antibodies produced following natural exposure to dust mite and grass pollen in atopic and non-atopic individuals Clin. Allergy. 1989, Vol 19, 545s-549s
34. Kightlinger L.K., J Richard Seed, and Myrna Boodhoo Kightlinger. *Ascaris lumbricoides* aggregation in relation to child growth status, delayed cutaneous hypersensitivity, and plant anthelmintic use in Madagascar. J Parasitol, 1996. Vol 82(1), 25-33
35. King Christopher L., John Hakami, Mohamed T Shata, and Ahmed Medhat. IL-12 regulation of parasite antigen-driven IgE production in human helminth infections. The J of Immunology, 1995, Vol. 155, 454-461.
36. King Christopher L, Cecilia C Low, and Thomas B. Nutman. IgE Production in human Helminth infection. The J of Immunology, 1993, Vol 150, 1873-1879
37. King C.L., Ottesen E.A. and Nutman T.B. Cytokine regulation of antigen-driven immunoglobulin production in filarial parasite infections in humans J Clin Invest. 1990, Vol 85: 458
38. Lee Timothy D.G., and Chang Yue Xie. IgE regulation by nematodes. The body fluid of *Ascaris* contains a B-cell mitogen. J. Allergy Clin Immunol., 1995, Vol 95, 1246-1254
39. Locksley R.M. Th2 cells: her for helminths. J. Exp. Med. 1994, Vol 179 1405
40. Lynch N.R. Influence of socio-economic level on helminth infection and allergic reactivity in tropical countries. In: Allergy and Immunity to helminth infection. Common Mechanism or Divergent Pathways. Moquel R. Editor. London. 1992.
41. Lynch Neil R., Isabel A. Hagel, Miguel E. Palenque, Maria C. Di Prisco, Jaime F. Escudero, L. Alejandra Corao, Mireya Perez, and Peter N. Le Souef. Relationship between helminth infection and IgE response in a tropical environment. J. Allergy Clin. Immunol., 1998, Vol 101, 217-221.
42. Lynch Neil R, Isabel Hagel, Mireya Perez, Maria C Di Prisco, Reina Lopez, and Norka Alvarez. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. J. Allergy Clin Immunol., 1993, vol. 92, 404-411.
43. Lynch N.R., Istúriz G., Sánchez Y., Pérez M., Martínez A y Castés M. Bronchial Challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol, Vol 2, 97s-105s.
44. Lynch Neil R, Miguel Palenque, Isabel Hagel, and Maria C Di Prisco. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. Am J. Respir. Crit. Care. Med., 1997, Vol 156, 50-54.
45. Mahantly S, C.L. King, V. Kumaraswami, J. S. Abrams, E.A. Ottesen, and T. B. Nutman. IL-4- and IL-5- secreting lymphocyte populations are preferentially stimulated by parasite-derived antigens in human tissue invasive nematode infections. The Journal of Immunology, 1993, Vol 151, 3704- 3711.
46. Maizels Rick M, Don A. P. Bundy, Murray E. Selkirk, Deborah F. Smith, and Roy M Anderson. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. Nature, 1993, Vol. 365, 797-805.

47. Masters Steven and Elizabeth Barrett-Connor Parasites and asthma-protective or protective? *Epidemiologic Reviews*, 1985, Vol 7, 49-58
48. McLaren D J, Mackenzie C D & Ramalho-Pinto F J Ultrastructural observations on the in vitro interaction between rat eosinophils and some parasitic helminths (*Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis* and *Nippostrongylus brasiliensis*) *Clin Exp Immunol*, 1977, Vol 30 105
49. Mesharry Charles, Yu Xia, Celia V Holland, and Malcom W Kennedy Natural Immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 allergen and inflammation indicators in children *Infection and Immunity*, 1999, Vol 67, 484-489
50. Mercer R.D., Lund H.Z., Bloomfield R.A. et al Larval ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations *Am J Med Dischild*, 1950, Vol 80 46
51. Miller H.R.P., Huntley J.F. & Wallace G.R. Immune exclusion and mucus trapping during the rapid expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from primed rats *Immunology*, 1981, Vol 49, 419s-429s.
52. Mochizuki Mitsuru, Joachim Bartels, Anthony I Mallet, Enno Christophers, and Jens-M Schröder. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. *The Journal of Immunology*, 1998, Vol 160, 60-68
53. Moqbel R. Helminth- induced intestinal inflammation *Transaction of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, Vol 80, 719s-727s
54. Mosmann T.R. & Coffman R.L.A *Rev Immun*, 1989, Vol 9, 145s-173s
55. Pearlman Eric, James W Kazura, Fred E Hazlett Jr., and W Henry Boom Modulation of murine myeloid responses to mycobacterial antigens by helminth-induced T helper 2 cell responses. *Journal of Immunology*, 1993, Vol. 151, 4857-4864
56. Pincus S.H., Butterworth A.E., David J.R., Robbins M & Vadas M.A. Antibody-dependent eosinophil-mediated damage to schistosomula of *Schistosoma mansoni*: lack of requirement for oxidative metabolism. *J. Immunol*, 1979, Vol 126 1794
57. Pritchard D.I. Immunity to helminths: is too much IgE parasite-rather than host-protective? *Parasite Immunology*, 1993, Vol. 15, 5-9.
58. Ramsdell F. & Fowlkes B.J. *Science* 1992, Vol 267, 1130s-1134s
59. Shaw R.J., Walsh G. M., Cromwell O., Moqbel R., Spry C.J.F. & Kay A.B Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes after physiological (IgG-dependent) stimulation *Nature*, 1985, Vol 316: 150.
60. Sher A. & Moser G. *Am. J. Phath.*, 1981, Vol 102, 121s-126s.
61. Steinberg P., Ishizaka K., Norman P.S. possible role of IgE-mediated reactions in immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, Vol 54, 559s-566s.
62. Svetic Antanela, Kathleen B. Madden, Xia di Zhou, Pin Lu, Ildy M. Katona, Fred D Finkelman, Joseph F. Urban, Jr, and William C. Gause. *The Journal of Immunology*, 1993, Vol. 150, 3434-3441.

63. Turner Keven J., Leonie Feddem, and Elizabeth H Quinn Non specific potentiation of IgE
By parasitic infections in man. *Int Archs. Allergy Appl Immun* , 1979, Vol 58, 232-236
64. Zakroff S.G.H., Beck L., Platzer E.G , Spiegelberg H L. The IgE and IgI: subclass responcees of
mice to four helminth parasites. *Cell Immunol* , 1989, Vol 119, 193s-201s