



Efectos moduladores de las parasitosis helmínticas en el desarrollo del asma y las enfermedades alérgicas

María Cristina Di Prisco¹.

Isabel Hagel².

Franca Puccio³.

¹Instituto de Biomedicina - UCV mdiprisco@telcel.net.ve

²Instituto de Biomedicina - UCV

³Instituto de Biomedicina - UCV

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 12 de Diciembre del 2005 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

Se estima que en el mundo hay más de 1 billón de individuos infectados con parásitos helmintos que proceden principalmente de las áreas tropicales del globo terráqueo y países menos desarrollados. Más de 130 millones de personas sufren de asma y este número sigue creciendo. El aumento del asma y alergias en los países industrializados ha sido explicado por el control de las enfermedades infecciosas durante la infancia. Sin embargo, las causas de la variabilidad de la frecuencia de las enfermedades alérgicas en el trópico no son bien conocidas. Estudios epistemológicos han apuntado hacia un papel modulador de las helmintiasis en el desarrollo de las alergias; sin embargo, las evidencias de esta asociación no están claramente establecidas. El

propósito de esta revisión es discutir algunos aspectos relevantes de esta interesante asociación, describir nuestra experiencia en Venezuela de más de 20 años de investigación científica en el área y analizar estudios prospectivos que serán necesarios para contribuir a la creación de nuevos conocimientos en el tema. Palabras claves: Parásitos helmintos, asma, alergia, hipótesis de la higiene.

PALABRAS CLAVE: Parásitos helmintos, asma, alergia, hipótesis de la higiene.

SUMMARY

It is estimated that over 1 billion individuals are infected with helminth parasites worldwide. Individuals from tropical environments and underdeveloped countries are the most affected with these parasites. Currently, more than 130 million people suffer from asthma and the numbers are increasing. The increase of allergic diseases in the industrialized world has often been explained by a decline in infections during the childhood. However, the variable frequencies of allergies in the tropics are not well understood. Epidemiologic studies have pointed to a protective role of helminthic infections in the development of allergy and asthma; however, evidence for this inverse association has not been consistently established. The focus of this review is to discuss some of the relevant aspects of this fascinating association and to point out our experience of more than 20 years of research in this area in Venezuela. Also analyze prospective studies that will be necessary to clarify this relationship. Key words: Helminthes parasites, asthma, allergy, hygiene hypothesis.

KEY WORDS: Helminthes parasites, asthma, allergy, hygiene hypothesis.

INTRODUCCIÓN

Las zonas tropicales del globo terráqueo poseen una alta densidad de población. Un porcentaje importante de sus habitantes viven en condiciones precarias con poco acceso a una alimentación adecuada, malas condiciones higiénicas y con mucha frecuencia padecen enfermedades infecciosas producidas por virus, bacterias y parásitos y se estima que más de 1 billón de individuos en el mundo está parasitado con helmintos.

En las últimas tres décadas se ha reconocido un alarmante aumento en la frecuencia de las enfermedades alérgicas. Más de 130 millones de personas sufren de asma y este número sigue creciendo. El aumento del asma y alergias en los países industrializados ha sido explicado por el control de las enfermedades infecciosas durante la infancia (1-3).

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar por qué cada vez un número mayor de niños desarrolla un perfil inmunológico que favorece la síntesis de IgE y el desarrollo de atopia.

Trabajos epidemiológicos realizados en grupos de individuos provenientes de distintos países han mostrado una asociación inversa entre la presencia de infecciones bacterianas y virales y el desarrollo de enfermedades alérgicas (4-6).

En los países desarrollados, la presencia de buenas condiciones sanitarias y las políticas de salud adecuadas han contribuido a disminuir la morbilidad causada por distintos microorganismos y se plantea la hipótesis de que la ausencia de infecciones ocasiona un trastorno en los

mecanismos de regulación de la respuesta inmune que favorecería la aparición de patologías alérgicas (4,7).

Los antígenos de origen viral y bacteriano estimulan la diferenciación selectiva de linfocitos T productores de IFN- γ e IL-12, lo que contrarresta la producción de IL-4 y el cambio de isotipo de los linfocitos B a productores de IgE (6) controlando el desarrollo de las alergias. Por ejemplo, se han demostrado correlaciones inversas entre la presencia de atopia y la inmunización contra hepatitis A, sarampión y *Mycobacterium tuberculosis* (8, 9).



Niños del Delta del Orinoco afectados por parasitosis helmínticas

Estas consideraciones han ocasionado el planteamiento de que la mejoría de las condiciones sanitarias y la prevención oportuna de las enfermedades infecciosas, pudiera estar relacionada con el aumento de la frecuencia con que se presentan las enfermedades alérgicas, y es lo que se ha denominado Hipótesis de la Higiene.

Por el contrario, en algunos países en vías de desarrollo y especialmente en las áreas rurales, tanto de zonas tropicales como templadas, ha sido reportado en estudios poblacionales una menor prevalencia de asma y enfermedades alérgicas (10).

En poblaciones del área tropical la situación es compleja debido a que la frecuencia con que se ven estas patologías no es homogénea ni siquiera entre las zonas rurales de un mismo país, las causas de esta variabilidad no se conocen totalmente (11-14).

Las parasitosis helmínticas, como por ejemplo la ascariasis, son capaces de modular la reactividad alérgica (15,16) y de influir sobre la expresión de síntomas respiratorios asociados con alergias como el síndrome de Loeffler, episodios de broncoconstricción o crisis de asma bronquial (17-19).

Además se ha demostrado una asociación entre la sensibilización contra aeroalergenos comunes del ambiente, la infección por *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*) y mayor riesgo de padecer asma (20).

La atopia se presenta en individuos con predisposición genética para ello y se caracteriza por niveles séricos elevados de inmunoglobulina E (IgE) y una reactividad aumentada en las pruebas cutáneas con extractos alergénicos y mayor susceptibilidad para sufrir enfermedades como asma, rinitis y dermatitis atópica entre otras.

La interacción de alérgenos ambientales con el sistema inmune innato, su captación por las células presentadoras de antígenos y su presentación a las células T con la consecuente sensibilización, lleva a la estimulación de citocinas tales como la IL4, IL5 e IL13, las cuales interactúan con sus receptores, estimulan la producción de IgE y aumentan el número de eosinófilos y mastocitos en el sitio de la reacción inmunológica desencadenándose una inflamación alérgica en el tejido afectado.

Los parásitos helmintos estimulan este mismo tipo de respuesta, con su característico perfil de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 (21). Por ende, este mecanismo mediado por la inmunoglobulina E (IgE) está implicado no solo en la producción de los síntomas y signos de las enfermedades alérgicas sino muy posiblemente en la defensa del huésped contra estas parasitosis.

Los antígenos derivados de los helmintos estimulan específicamente la diferenciación y proliferación de células T productoras de IL-4 las cuales a su vez inducen selectivamente la producción de IgE por las células B (22). Diversos estudios en modelos experimentales han demostrado que la IgE puede tener un papel importante en los mecanismos de defensa contra los helmintos, particularmente a través de la promoción de reacciones inflamatorias locales en el intestino que facilitan la eliminación de las larvas (23).

En biopsias de colon de niños con disentería crónica asociada a la infección por *Trichuris trichuria*, se ha encontrado un aumento en el número de mastocitos degranulados asociado a la inflamación (24), y en experimentos in vitro se ha demostrado además que los eosinófilos pueden destruir las larvas de *Trichuris spiralis* (25). *Las evidencias epidemiológicas del papel protector del sistema IgE en la infección* (25).

Las evidencias epidemiológicas del papel protector del sistema IgE en la infección por helmintos gastrointestinales han sido proporcionadas por estudios de poblaciones altamente parasitadas, en los cuales se ha demostrado que individuos que producen niveles de IgE específica elevados contra el parásito, tienen una menor tasa de reinfección después de recibir tratamiento antihelmántico por un tiempo prolongado (26).

Además de la respuesta inmune específica contra antígenos parasitarios que confiere resistencia frente a estas infecciones, numerosos trabajos han demostrado que los helmintos pueden estimular la síntesis policlonal de IgE, es decir, producción no específica de elevados niveles de IgE frente a antígenos no relacionada con el parásito induciendo mecanismos de evasión del sistema inmunológico del huésped (15, 27).

En la literatura científica internacional existe un creciente interés en cuanto al papel modulador que ejercen las parasitosis intestinales sobre la expresión de síntomas de alergia y asma bronquial. Sin embargo, la naturaleza de estas asociaciones permanece todavía incierta y controversial. En condiciones en donde las parasitosis están presentes pero en una forma esporádica y leve, la reactividad alérgica parece ser elevada; mientras que cuando la infección por parásitos es crónica e intensa, la sobre-estimulación del sistema IgE resultaría en un efecto inhibidor de la reactividad alérgica.

Durante más de 20 años de investigación, nuestro grupo ha obtenido resultados sobre esta asociación en diferentes grupos poblacionales del país. Nuestros estudios indican que existe gran variabilidad en la expresión de síntomas dependiendo de los cambios en parámetros como

intensidad y tipo de parásito, estrato socio-económico y procedencia de los individuos. Describiremos algunas de estas observaciones y analizaremos nuevas perspectivas para tratar de clarificar los mecanismos que intervienen en la modulación de las alergias por los parásitos helmintos.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ASMA MEDIADOS POR LOS HELMINTOS

El mecanismo de hipersensibilidad inmediata inducido por helmintos y desarrollado como un mecanismo de defensa del hospedador, ha sido uno de los propuestos para explicar el incremento de la reactividad alérgica observada en algunas poblaciones tropicales.

La unión de la IgE a sus receptores de alta afinidad en eosinófilos, induce la liberación de mediadores como proteína catiónica del eosinófilo y óxido nítrico contra las larvas (28, 29) lo que produce una respuesta inflamatoria local en las vías respiratorias que se traduce por bronco constricción y otros síntomas característicos del asma bronquial (14, 17).

Individuos con una clara sintomatología alérgica pueden presentar pruebas cutáneas negativas frente a alergenitos ambientales comunes pero ser altamente reactivos a extractos de *A. lumbricoides* (30), parásito que ha sido relacionado con asma (31).

Luego de estudiar pacientes asmáticos crónicos provenientes de regiones donde las parasitosis son endémicas realizamos pruebas de provocación bronquial con extracto de *A. lumbricoides* y comprobamos que con dosis muy bajas de antígenos se disminuía significativamente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo en un 15% de los pacientes y el flujo pico en un 25% de ellos a los 30 minutos de aplicada la prueba (19).

Se demostró así la participación de antígenos parasitarios en la etiología del asma, además de la capacidad de los antígenos parasitarios para inducir bronco constricción. Se detectaron también cambios significativos en el flujo pico entre las 6 y 24 horas después de aplicada la prueba en el 60% de los pacientes, lo que indica la presencia de reacciones tardías que fueron mucho menos frecuentes en el grupo de individuos que no habían tenido contacto previo con el parásito.

Posiblemente estas reacciones tardías, distintas a mecanismos de hipersensibilidad inmediata, indiquen que además existen otros mecanismos inmunológicos que actúan también en la respuesta de defensa contra parásitos helmintos.

En este sentido, existen numerosas evidencias de que la IgE tiene un papel importante en la inducción de otros procesos inflamatorios de la mucosa en respuesta al insulto antigénico. La IgE al interactuar con sus receptores específicos en células pro- inflamatorias, puede inducir la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL-6; así como de sustancias pro-inflamatorias como óxido nítrico y derivados propios del eosinófilo como la proteína catiónica (32, 33), desencadenando procesos inflamatorios crónicos.

La posibilidad de que la infección por helmintos puede inducir un estado de bronco-constricción nos indujo a medir la respuesta a la inhalación de un broncodilatador antes y después de administrar, durante un tiempo prolongado, tratamiento antihelmíntico a niños asmáticos y no asmáticos procedentes de una población de bajas condiciones socio-económicas en un barrio de la ciudad de Caracas (34).

Los resultados indicaron la existencia de una relación directa entre el grado de infección helmíntica y el estado de bronco-constricción. De manera que el estado de hiper-reactividad bronquial inducido por los antígenos parasitarios pudiera predisponer al desarrollo de asma como entidad nosológica en los humanos y posiblemente esta influencia sea muy importante en los individuos atópicos que viven en los países del área tropical (Tabla 1).

Tabla 1. Flujo pico medido como respuesta al broncodilatador en niños con infección helmíntica: efecto del tratamiento antihelmíntico

	Grupo tratado a	Grupo no tratado
Antes del tratamiento ^b		
Infección helmíntica (%) ^c	68	43
Respuesta al broncodilatador (%) ^d	51	25
Flujo pico, (% aumento)	34 ± 8	35 ± 9
Después del tratamiento		
Infección helmíntica (%)	5	70
Respuesta al broncodilatador (%)	29	49
Flujo pico, (% aumento)	25 ± 4	34 ± 9

a 108 niños tratados mensualmente con oxantel/pyrantel por 22 meses y 80 niños no sujetos a tratamiento.

b Evaluación al comienzo y al final del período de 22 meses de tratamiento.

c Porcentaje de infectados por helmintos (principalmente *A. lumbricoides* y *Trichuris trichuria*)

d Porcentaje del grupo que mostró un incremento en el flujo pico ³ 20% después de la inhalación del broncodilatador.

Por otra parte, se han detectado niveles de IgE específica contra helmintos en el suero de individuos infectados con helmintos (35-37). Los pacientes con un fondo atópico intenso pueden demostrar una respuesta particular a los helmintos; entre otros hallazgos se evidencia que ellos producen niveles de IgE específica significativamente más elevados que los individuos no atópicos, tal como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros inmunológicos de alergia, comparación entre niños atópicos y no atópicos infectados con *Ascaris lumbricoides*

	Atópicos (n= 626)	p	No atópicos (n= 187)
Infección por A. lumbricoides			
Prevalencia (%)	54	>0.05	57
Intensidad (h/g h) ^a	1435	<0.001	7621
IgE total ^b (UI/ml)	941	<0.001	2172
IgE anti-Ascaris			
% positividad	61	<0.001	37
Concentración ^c (PRU/ml)	0.91	<0.001	0.30

a Media geométrica de huevos de parásitos por gramo de heces (h/g h)

b Media geométrica

c Porcentaje de positividad en el grupo RAST 2^3 (2^3 0.7 PRU/ml)

La predisposición del sistema inmunológico de estos individuos de establecer mayormente una respuesta IgE, facilita su protección contra los parásitos, sin embargo, esta misma respuesta pudiera incrementar la reactividad alérgica induciendo la aparición de síntomas de asma.

Esta respuesta de los atópicos la hemos estudiado en la Isla de Coche en el oriente venezolano, donde la prevalencia de asma en la población infantil al momento del estudio era de 45% y la comparamos con una población no atópica procedente de tierra firme, de bajas condiciones socio-económicas similares en ambos grupos, pero con una frecuencia de asma menor del 12%.

La reactividad cutánea frente a alérgenos ambientales como polvo casero fue muy baja en ambos grupos, sin embargo, tanto los niveles de IgE específica como la reactividad cutánea frente a *A. lumbricoides* fueron extremadamente más elevados en niños de la Isla de Coche, sugiriendo la influencia de esta parasitosis en la etiología del asma. La carga parasitaria fue

significativamente más baja en los atípicos, aún con una prevalencia de helmintiasis similar en las dos poblaciones, lo que hace pensar que posiblemente el estado atípico es un factor que aumenta las defensas contra el parásito (13).

Las características demográficas de la comunidad de la isla permiten especulación, sugiriendo un enriquecimiento de los genes que determinan atopia. ¿Sería posible que tales genes suministraran una ventaja en la evolución aumentando la resistencia a la infección helmíntica? En este sentido se conocen genes relacionados con la inflamación para los cuales el alelo asociado con enfermedad inflamatoria tiene mayor frecuencia en poblaciones que ancestralmente provienen de zonas tropicales del planeta (38,39).

Estas evidencias nos llevan a pensar que existe una relación entre la reactividad y las manifestaciones alérgicas y la respuesta inmune frente a la infección helmíntica. El estudio de estas asociaciones podría contribuir a resolver la gran controversia que existe alrededor de la frecuencia con que se presentan los problemas alérgicos en regiones tropicales y sugiere además que la presencia de infecciones parasitarias debería ser tomada en cuenta en la evaluación del asma en estas regiones.

En poblaciones donde las parasitosis helmínticas son esporádicas, observamos un incremento de la reactividad alérgica frente a alergenitos ambientales no relacionados con el parásito (12). Uno de los mecanismos que pudiera explicar esta hipótesis proviene de evidencias experimentales de trabajos in vitro en que mediadores parasitarios son capaces de estimular directamente la proliferación de linfocitos B (40) y estimular la proliferación de linfocitos B IgE específicos a otros alergenitos durante el curso de la infección.

En cultivos de células B, la anti-tripsina 1, en presencia de IL 4, induce inespecíficamente la producción de IgE in vitro, a través de su capacidad de estimular la expresión del receptor de baja afinidad para la IgE (CD23) y la molécula CD21 (41).

Así, enzimas con actividad proteolítica y anti-proteolítica, abundantes tanto en el cuerpo como en las secreciones de los helmintos, estimulan la producción de IgE en una forma no específica y potencian respuestas IgE pre-existentes. Otro aspecto importante de evaluar es el comportamiento de distintos antígenos en forma simultánea y la posibilidad de reacción cruzada entre epítopes celulares que pueden transformar una respuesta protectora del hospedador contra el parásito en una respuesta de hipersensibilidad frente a alergenitos inocuos del medio ambiente.

Otro aspecto importante de evaluar es el comportamiento de distintos antígenos en forma simultánea y la posibilidad de reacción cruzada entre epítopes celulares que pueden transformar una respuesta protectora del hospedador contra el parásito en una respuesta de hipersensibilidad frente a alergenitos inocuos del medio ambiente. Encontramos la presencia de esta reactividad cruzada al estudiar sueros de niños de la etnia warao, en el Delta del Orinoco, quienes habían presentado reactividad cutánea y respuesta humoral IgE específica a *D. pteronyssinus* y a *A. lumbricoides*. Con extractos de *A. lumbricoides* y de *D. pteronyssinus* encontramos una disminución de los niveles de IgE específica frente a estos antígenos después de la incubación con el antígeno contrario (datos no publicados). Otros autores han demostrado

que estos antígenos comparten proteínas comunes como las tropomiosinas y la glutathion transferasa (^{42, 43}).

En otro tipo de infecciones por algunos protozoarios, bacterias o virus, se evidencia la presencia de anticuerpo tipo IgE, sugiriendo que esta inmunoglobulina juega también un papel importante en la producción de mecanismos inflamatorios destinados a eliminar a agentes infecciosos distintos a los helmintos (⁴⁴⁻⁴⁶). De manera que la presencia de estas infecciones a edades tempranas podría asociarse con el desarrollo de alergias

EFFECTO SUPRESOR DE LAS PARASITOSIS HELMÍNTICAS EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES

Distintos grupos de investigadores han planteado que en comunidades rurales de países en vías de desarrollo donde las parasitosis intestinales son endémicas y crónicas, existe una relación inversa entre reactividad alérgica y la prevalencia de estos parásitos (21, 46).

Estudios iniciales de nuestro grupo en individuos provenientes de distintos niveles socio-económicos, han demostrado una asociación entre la prevalencia de parasitosis helmínticas y la frecuencia de asma y alergias (47).

En poblaciones con una alta prevalencia de infecciones helmínticas se observa bloqueo de la reactividad alérgica y disminución de la expresión de los síntomas de alergia al ser comparadas con poblaciones de un nivel socio-económico medio-alto donde la infección por estos parásitos es esporádica o menos frecuente (36).

Existen evidencias de que estos parásitos desarrollan mecanismos de evasión de la respuesta inmune establecida por el hospedador, evitan así el desencadenamiento de reacciones de hipersensibilidad inmediata locales que crearían un ambiente inhóspito para el establecimiento de las larvas en el intestino.

Se han planteado diversas hipótesis para explicar estos mecanismos de evasión. Los helmintos pueden estimular la producción de IgE de manera inespecífica y policlonal. Trabajos de diversos autores demuestran que en poblaciones humanas donde las parasitosis helmínticas son endémicas, los niveles de IgE sérica total son extremadamente elevados y no correlacionan con la respuesta específica efectora contra el parásito.

Estos altos niveles de IgE pueden suprimir la respuesta alérgica mediante un mecanismo funcional a través de la saturación de los receptores de los mastocitos y basófilos, que evita la respuesta inflamatoria que conduce a la expulsión de las larvas.

En Venezuela, comprobamos -a través de estudios epidemiológicos de poblaciones de bajos recursos- el efecto supresor de estas parasitosis mediante pruebas de hipersensibilidad cutánea frente a distintos aeroalergenos y encontramos además una fuerte correlación inversa entre los niveles de IgE total y la positividad cutánea frente a aeroalergenos y a la positividad de la prueba de Prausnitz Kústner, indicando que la saturación mastocitaria podría estar asociada a la baja reactividad alérgica (37).

Otro mecanismo que inhibe la reactividad alérgica en los individuos altamente parasitados es la dificultad que exhiben para responder con niveles adecuados de IgE específica contra el parásito y frente a otros antígenos ambientales (26).

Estudios experimentales más recientes indican que los helmintos estimulan las células T CD4+CD25+, productoras de IL-10 y TGFβ, capaces de inhibir la respuesta inflamatoria protectora, lo que favorece la persistencia de la infección. Trabajos en ratones parasitados con *Heligomoides polygyrus* muestran que el efecto de estimulación de las vías respiratorias inducido por antígenos parasitarios es suprimido por un mecanismo dependiente de IL-10. Otros trabajos en humanos han confirmado estos resultados (48).

Este efecto protector puede ser revertido utilizando un tratamiento con anticuerpos anti CD25+, inactivando así la producción de citocinas supresoras (49).

Trabajos recientes en nuestro laboratorio demuestran que niños provenientes de comunidades indígenas en alto riesgo de infección, mostraron una relación inversa de IL -10 y de IgE específica anti-*Ascaris*. (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros inmunológicos asociados a la infección por *A.lumbricoides* en niños venezolanos de la etnia Warao, de acuerdo a la presencia de hiper- reactividad bronquial

*p<0.05 **p<0.01	Con hiper- reactividad bronquial(n= 37)	Sin hiper- reactividad bronquial (n= 128)
IL-10 pg/ml (x ± DS)	95 ± 76*	185 ± 110
% de positividad en pruebas de hipersensibilidad frente a <i>D.</i> <i>pteronysinus</i>	6	8
% de positividad en pruebas de hipersensibilidad frente a <i>A.</i> <i>lumbricoides</i>	46,8*	27,5
Niveles séricos de IgE anti- <i>D.</i> <i>pteronysinus</i> (x ± DS)	0,450 ± 0,22	0,36 ± 0,18
Niveles séricos de IgE anti- <i>A.</i> <i>lumbricoides</i> (x ± DS)	4,750 ± 2,914**	1,75 ± 0,66
Huevos de <i>A.lumbricoides</i> /gr heces. (xg + 1 DS)	3370 (7637)	2572 (4752)

Además de la carga parasitaria, otros factores relacionados con la pobreza como malnutrición, afectan la producción de IgE específica y el desarrollo de alergias y asma en poblaciones socio-económicamente desfavorecidas (³⁹). En niños clínicamente desnutridos se ha demostrado una disminución en la capacidad de establecer respuestas de linfocitos T memoria CD4+CD45 RO+ (⁵⁰)

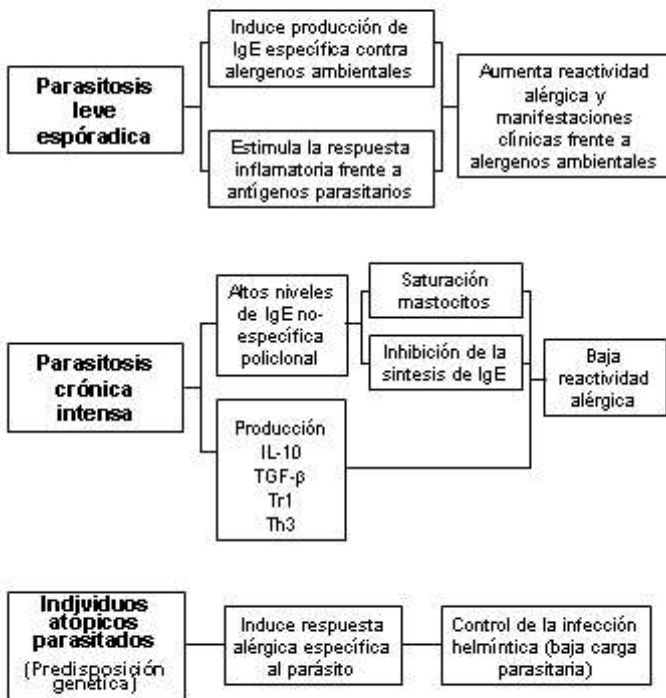
Por otra parte, las infecciones virales y bacterianas y las producidas por protozoarios, podrían estimular la producción de citocinas reguladoras (³). Por lo tanto, otros factores asociados al riesgo continuo de infecciones en niños provenientes de comunidades en estado de extrema pobreza podrían influir en la baja reactividad alérgica descrita en estos grupos humanos. De hecho, en Venezuela hemos encontrado una estrecha asociación entre los niveles de pobreza, la disminución de la reactividad alérgica y la baja frecuencia de enfermedades atópicas (⁵¹). Las bajas condiciones higiénicas, falta de agua potable y mala disposición de excretas se asocian frecuentemente con la disminución de la reactividad alérgica (⁵²). Similarmente, en un amplio estudio realizado en Ecuador se encontró que entre los factores que influían en disminuir la reactividad alérgica eran la falta de agua potable, una disposición inadecuada de excretas y el hacinamiento independientemente de la carga parasitaria (⁵³).

En resumen, el análisis de la información derivada de diversos trabajos experimentales y de distintos grupos poblacionales, indica que el papel modulador de los helmintos depende de la prevalencia, intensidad y posiblemente la cronicidad de estas infecciones.

En condiciones en donde las parasitosis están presentes pero en una forma esporádica y leve, la reactividad alérgica parece ser elevada debido posiblemente a la respuesta inflamatoria específica desarrollada frente a antígenos del parásito y, por otra parte, a la potenciación no específica de la síntesis de IgE contra alérgenos ambientales. En cambio, cuando la infección por parásitos es crónica e intensa, la sobre-estimulación del sistema IgE resultaría en un efecto inhibidor de la reactividad alérgica, debido a la saturación de los receptores de los mastocitos y a la posible inhibición de la síntesis de IgE específica.

Por otra parte, algunos mediadores parasitarios pueden estimular también la síntesis de citoquinas reguladoras, inhibiendo así la función mastocitaria que promueve la reactividad alérgica. Existe un punto en el cual los efectos estimulantes de la infección parasitaria pudieran estar contrarrestados por señales inhibitorias y así la reactividad alérgica sería equivalente a la encontrada en los individuos no infectados. Más allá de este punto, con una carga parasitaria alta la supresión predominaría produciendo una reactividad extremadamente baja aún con una alta sensibilización a los ácaros del polvo de casa o a algún otro alérgeno ambiental (Figura 1).

FIGURA 1. MODULACION DE LOS MECANISMOS INMUNOLOGICOS DE ALERGIA POR LOS PARASITOS HELMINTOS



Todas estas reflexiones nos llevan a pensar que la asociación entre alergia e infecciones, particularmente las infecciones helmínticas, es compleja. Cada población, con sus características ambientales propias, predisposición genética y experiencia inmunológica, determina una relación distinta, por lo que la posibilidad de establecer una hipótesis general está limitada debido a la dinámica real del fenómeno en las distintas zonas del globo terráqueo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; 350:1015-20.
2. Kemp A, Bjorkstán B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: A review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:74-80.
3. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004; 112:352-63.
4. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance?. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:53-8.
5. Erb KJ. Atopic disorders: a default pathway in the absence of infection? *Immunol Today* 1999; 20:317-22.
6. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:399-408.
7. Strachan D. Socioeconomic factors and the development of allergy. *Toxicol Lett* 1996; 86:199-203.

8. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nissini N, Raoucetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314:999-1003.
9. Shirawaka T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkins J. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997; 275:77-9.
10. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
11. Gregg I. Epidemiological research in asthma: the need for a broad perspective. *Clin Allergy* 1986; 16:17-23.
12. Di Prisco MC, Lynch NR, L?pez R. Allergy in the tropical environment with special reference to the Venezuelan population. *Interciencia* 1987; 12:300-3.
13. Lynch NR, Hagel I, Palenque M, Di Prisco MC, Escudero J, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:217-21.
14. Ide F, Matsubara T, Kaneko M, Ichiyama T, Mukouyama T, Furukawa S. *Staphylococcal* enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis. *Pediatr Int* 2004; 46:337-41.
15. Lynch NR. Influence of socio-economic level on helminthic infection and allergic reactivity in tropical countries. In: Moqbel R, editor. *Allergy and Immunity to Helminths: Common Mechanisms or Divergent Pathways?* London: Taylor & Francis; 1992. p. 51-62.
16. Pritchard D, Hewitt C, Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. *Parasitology* 1997; 115:S33-44.
17. Zvaifler NJ. Immediate hypersensitivity (type I) reactions. In: Cohen S, Saden E, editores. *Immunology of Parasitic Infections*. Oxford: Blackwell; 1976. p. 419-30.
18. Jarrett EE, Miller HR. Production and activities on IgE in helminth infection. *Prog Allergy* 1982; 31:178-233.
19. Lynch NR, Ist?riz G, S?nchez Y, P?rez M, Mart?nez A, Castes M. Bronchial challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2:97-105.
20. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1489-93.
- 21.
22. Hayes K, Bancroft A, Grencis R. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunol Rev* 2004; 201:75-88.
23. Else KJ, Finkelman FD, Maliszewski CR, Grencis RK. Cytokine mediate regulation of chronic intestinal helminth infection. *J Exp Med* 1994; 179:347- 51.
24. Bell RG. IgE, allergies and *helminth* parasites: A new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol* 1996; 74:337-45.
25. Cooper ES, Spencer J, Whyte-Alleng CA, Cromwell O, Whitney P, Venugopal S, et al. Immediate hypersensitivity in colon of children with chronic *Trichuris trichiura* dysentery. *Lancet* 1991; 338:1104-7.
26. Bass DA, Szejda P. Eosinophils versus neutrophils in host defense. Killing of newborn larvae of *Trichinella spiralis* by human granulocytes in vitro. *J Clin Invest* 1979; 64:1415-22.

27. Hagel I, Lynch NR, Di Prisco MC, Rojas E, Pérez M, Álvarez N. *Ascaris* reinfection of slum children: relation with the IgE response. Clin Exp Immunol 1993; 94:80-3.
28. Lynch N, Medouze L, Di Prisco M, Verde O, López R, Malavé C. Incidence of atopic disease in a tropical environment: partial independence from intestinal helminthiasis. J Allergy Clin Immunol 1984; 73:229-33.
29. Capron M, Grangette C, Torpier G, Capron A. The second receptor for IgE in eosinophil effector function. Chem Immunol 1989; 47:128-78.
30. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. High-Affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. Nature 1994; 367:183-6.
31. Lynch NR, Palenque M, Hagel I, Di Prisco MC. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:50-4.
32. Aderole WI, Oduwole O. Skin sensitivity reactions in Nigerian children with bronchial asthma. Trans R Soc Trop Med Hyg 1981; 75:675-9.
33. Kita H y Gleich GJ. Eosinophils and IgE receptors: a continuing controversy. Blood 1997; 89:3497-501.
34. Holgate ST. The bronchial epithelial origins of asthma. Chem Immunol 2000; 78:62-71.
35. Lynch NR, Hagel I, Pérez M, Di Prisco MC, Alvarez N, Rojas E. Bronchoconstriction in helminthic infection. Int Arch Allergy Immunol 1992; 98:77-9.
36. Lynch NR, Pérez M, López RI, Turner KJ. Measurement of anti-*Ascaris* IgE antibody levels in tropical allergic patients, using modified ELISA. Allergol Immunopathol 1987; 15:19-24.
37. Lynch NR, López RI, Di Prisco MC, Hagel I, Medouze L, Viana G, et al. Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment. Clin Allergy 1987; 17:199-207.
38. Lynch NR, Hagel I, Pérez M, Di Prisco MC, López R, Álvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. J Allergy Clin Immunol 1993; 92:404-11.
39. Le Souef PN, Goldblatt J, Lynch NR. Genome screen and candidate gene studies in parasitized populations. Clin Exp Allergy 1999; 29:31-4.
40. Hagel I, Di Prisco MC, Goldblatt J, Le Souef P. The role of parasites in genetic susceptibility to allergy: IgE, helminthic infection and allergy, and the evolution of the human immune system. Clin Rev Allergy Immunol 2004; 26:75-83.
41. Lee T, Xie C. IgE regulation by nematodes: the body fluid of *Ascaris* contains a B cell mitogen. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:1246-54.
42. Jeannin P, Lecoanet-Henchoz S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. Alpha-1 antitrypsin up-regulates human B cell differentiation selectively into IgE and IgG4 secreting cells. Eur J Immunol 1998; 28:1815-22.
- 43.
44. Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. Clin Exp Allergy 1999; 29:1583-7.
45. Arruda LK, Santos AB. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:399-402.
46. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Jiménez JC, Rojas R, Gil M, Mata E. Association between giardiasis and allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:261-5.
47. Vouldoukis I, Riveros V, Dugas B, Ouaz F, Becherel P, Debre P, et al. The killing of *Leishmania* major by human macrophages is mediated by nitric oxide induced after ligation of the Fc epsilon RII/CD23 surface antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:7804-8.

48. Perlmann P, Perlmann H, ElGhazali EL, Blomberg MT. IgE and tumor necrosis factor in malaria infection. *Immunol Lett* 1999; 65:29-33.
49. Weiss ST. Parasites and asthma / allergy: What is the relationship?. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:205-10.
50. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356:1723-7.
51. Maizels R, Balic A, Gómez N, Nair M, Taylor M, Allen J. *Helminth* parasites - masters of regulation. *Immunol Rev* 2004; 201:89-116.
52. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Cortes E, Betancourt M, et al. CD45RA and CD45RO isoforms in infected malnourished and infected well-nourished children. *Clin Exp Immunol* 2001; 126:461-5.
53. Lynch NR, Hagel I, Di Prisco MC, López R, García N, Pérez M. Serum IgE levels, helminth infection and socioeconomic change. *Parasitol Today* 1991; 8:166-7.
54. Hagel I, Lynch NR, Puccio F, Rodríguez O, Luzondo R, Rodríguez P, et al. Defective regulation of the protective IgE response against the intestinal helminth *Ascaris lumbricoides* in malnourished children. *J Trop Pediatr* 2003; 49:136-42.
55. Cooper J, Chico M, Rodríguez L, Strachan D, Anderson H, Rodríguez E, et al. Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:845-52.