

Efecto de las parasitosis intestinales helmínticas en el desarrollo del asma

MARÍA CRISTINA DI PRISCO, ISABEL HAGEL, FRANCA PUCCIO

■ INTRODUCCIÓN

La atopia, caracterizada por niveles séricos elevados de inmunoglobulina E (IgE) y una reactividad aumentada en las pruebas cutáneas con extractos de alérgenos, enmarca a las enfermedades alérgicas. 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 IL-4, IL-5 e IL-13, las cuales interactúan con sus receptores, estimulan la producción de IgE y aumentan el número de eosinófilos y mastocitos. Todos estos componentes son capaces de precipitar una inflamación alérgica en el tejido afectado. Este mecanismo inmunológico denominado Tipo I o Hipersensibilidad Inmediata es el que desencadena la expresión de los signos y síntomas característicos de las enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis y dermatitis atópica.

En las últimas tres décadas se ha reconocido en varios países un alarmante aumento en la frecuencia de las enfermedades alérgicas. Actualmente más de 130 millones de personas sufren de asma y el número de los afectados sigue creciendo anualmente (1, 2, 3). Se han propuesto diferentes hipótesis que podrían explicar por qué cada vez un número mayor de niños en estos países desarrolla un perfil inmunológico que favorece la estimulación 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, 5, 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 agentes virales y bacterianos. Algunos grupos de investigación, han planteado la hipótesis de que la ausencia de estas infecciones, ocasiona un

trastor
de la r
aparici
Es con
bacteri
tiva de
IL-12.
ción d
linfoci
forma
ducció
contro
ducto
desari
dades
estud
corre
atopi
A, sa
(8, 9

a pla
sanit
tuna
terís
desa
el at
des
den
con
sarr
tan
por
enf
se
val
gér
un
pai
tol
(1
di
pc
to
es

trastorno en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune que favorecería la aparición de enfermedades alérgicas (4, 7). Es conocido que antígenos de origen viral y bacteriano estimulan la diferenciación selectiva de linfocitos T productores de IFN- γ e IL-12, lo que puede contrarrestar la producción de IL-4 y el cambio de isotipo de los linfocitos B a productores de IgE (6). De esta forma, en ausencia de infecciones, la producción de citocinas tipo Th1 capaces de controlar la expansión de las células T productoras de IL-4, es baja, favoreciendo así el desarrollo de la respuesta IgE y las enfermedades alérgicas (5). En este sentido, algunos estudios epidemiológicos han demostrado correlaciones inversas entre la presencia de atopia y la inmunización contra hepatitis A, sarampión y *Mycobacterium tuberculosis* (8, 9).

Todas estas consideraciones han llevado a plantear que la mejoría en las condiciones sanitarias y la atención y prevención oportuna de las enfermedades bacterianas, características de los sistemas de salud en los países desarrollados, pudiera estar relacionada con el aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas en estos países, 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 tropicales como templadas, ha sido reportada una menor prevalencia de asma y enfermedades alérgicas (10). Esta situación se complica aún más debido a que la prevalencia de estas enfermedades no es homogénea ni siquiera entre las zonas rurales de un mismo país y no todas las poblaciones de países tropicales demuestran que estas patologías se presentan con baja frecuencia (11, 12, 13, 14). Factores adicionales muy diversos como los ambientales y genéticos podrían modular la manifestación de síntomas de alergia, particularmente asma, en estos países.

Las parasitosis helmínticas, como por ejemplo las 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 Löefler, episodios de broncoconstricción o crisis de asma bronquial (17, 18, 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). Adicionalmente las helmintiasis se han asociado también con urticaria crónica (21).

La respuesta alérgica es quizás de poca utilidad para los humanos en los países desarrollados, sin embargo, su permanencia durante la evolución de las especies indica que debe tener un papel protector y posiblemente es beneficiosa para una gran proporción de la población mundial que vive en zonas donde las parasitosis son endémicas, como algunas zonas tropicales del globo terráqueo.

Sin embargo, los parásitos pueden sin lugar a dudas inducir mecanismos de evasión de esta respuesta como es por ejemplo, la síntesis policlonal de IgE, la producción de citocinas reguladoras como la IL-10 y la supresión de la respuesta IgE específica. La presencia de una respuesta policlonal de IgE, que bloquea la reactividad alérgica podría adicionalmente proteger al huésped de episodios de anafilaxis sistémica durante el tratamiento antiparasitario, aún produciendo daño al parásito.

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 de asma bronquial. Sin embargo, la naturaleza de estas asociaciones permanece todavía incierta y controversial. Comentaremos en este capítulo algunos aspectos relacionados con la interesante asociación entre

infección parasitaria, asma y reactividad alérgica. Durante más de 20 años de investigación en Venezuela, nuestro grupo ha obtenido resultados sobre esta asociación en diferentes grupos poblacionales. También analizaremos nuevas perspectivas que ayudarán a clarificar los mecanismos que intervienen en la asociación de parasitosis y la expresión clínica de asma y alergia en el humano.

■ RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR HELMINTOS Y SU POSIBLE PAPEL MODULADOR DE LA REACTIVIDAD ALÉRGICA

Los helmintos, como los alérgenos ambientales que causan alergia, inducen la estimulación preferencial de células T cooperadoras del tipo Th2, productoras de IL-4, IL-5 e IL-13 (22). De igual manera, la infección helmíntica se caracteriza por un aumento significativo en la proliferación y activación de células efectoras como mastocitos y eosinófilos (23, 24, 25). Los antígenos derivados de estos parásitos 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 (26). Los estudios realizados en individuos parasitados, han proporcionado evidencias de que lo anterior, cuando la infección es por *Ascaris*, está asociado al aumento de la expresión de moléculas de co-estimulación tales como B7-2, en células presentadoras de antígenos (27).

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 (28). 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 (29). Se ha demostrado además en experimentos *in vitro* que tanto los neutrófilos como los eosinófilos pueden destruir las larvas de *Trichuris spiralis* (30). Las evidencias epidemiológicas del papel protector del sistema IgE en la infección por helmintos gastrointestinales han sido proporcionadas por estudios en poblaciones altamente parasitadas, en los cuales se ha demostrado que niños con niveles de IgE específica elevados contra el parásito, tienen una menor tasa de reinfección después de recibir tratamiento antihelmíntico mensual a largo plazo (31). También la presencia de elevados niveles de IgE específica frente a *Necator americanus* se ha relacionado con una menor fecundidad del parásito (32).

Además de la respuesta específica frente a antígenos parasitarios, que podría conferir resistencia frente a estas infecciones, numerosos trabajos han demostrado que los helmintos pueden estimular la producción no específica de elevados niveles de IgE frente a antígenos no relacionados al parásito (15, 33). Miller y Jarret en 1971 (34), demostraron que la infección activa de ratones con *Nippostrongylus brasiliensis*, pre-estimulados con ovoalbúmina, aumentaba significativamente los niveles de IgE específica frente a este alérgeno alimentario. A partir de estas observaciones iniciales, se comenzó a trabajar en las posibilidades de interacción entre el desarrollo de enfermedades alérgicas y la presencia de infecciones helmínticas gastrointestinales, particularmente en poblaciones humanas donde estas infecciones coexisten con las enfermedades alérgicas. Como ya hemos mencionado, los resultados sobre prevalencia de enfermedades alérgicas en poblaciones parasitadas son contradictorios; mientras en algunos grupos se ha observado una elevada reactividad alérgica comparada con la descrita en poblaciones donde son

poco
otra
una
alérg
do g
dula
reac

tos
vid:
ató:
nór
gic
tral
cha
cia
niv
fre
niv
he
y s
se:
pc
de
vi
te
m
no
rr
fr
e
g
p
d
r
e
c
l
c
1
1

poco frecuentes las infecciones helmínticas, otras poblaciones parasitadas demuestran una muy baja frecuencia de enfermedades alérgicas. Estas divergencias han ocasionado grandes controversias sobre el papel modulador que ejercen las helmintiasis sobre la reactividad alérgica.

Mediante pruebas cutáneas con extractos alérgicos, se ha determinado la reactividad alérgica en individuos atópicos y no atópicos pertenecientes a grupos socioeconómicos distintos, en estudios epidemiológicos desarrollados en Venezuela. Estos trabajos han demostrado una relación estrecha entre el nivel socioeconómico, la frecuencia de parasitosis helmínticas, los elevados niveles de IgE total y la reactividad cutánea frente a antígenos ambientales. Así, en el nivel socioeconómico alto, las parasitosis helmínticas son prácticamente inexistentes y se observa que los pacientes alérgicos presentan niveles de IgE total y específica para polvo de casa significativamente más elevados que los no alérgicos, tal y como se ha visto en los pobladores de países de zonas templadas. Estos resultados correlacionan muy estrechamente con su reactividad cutánea. En el grupo de nivel socioeconómico medio, las parasitosis intestinales son más frecuentes y los niveles de IgE sérica total se encontraron elevados tanto en el grupo alérgico como en el no alérgico. Así mismo, la positividad de IgE específica y la reactividad cutánea medida mediante pruebas cutáneas, eran elevadas tanto en los alérgicos como en los no alérgicos. Estos resultados indican que las infecciones helmínticas esporádicas y leves, pueden potenciar la reactividad alérgica frente a antígenos ambientales. Por el contrario, el grupo de nivel socioeconómico bajo, con una prevalencia de parasitosis muy alta, muestra muy poca diferencia entre alérgicos y no alérgicos. Sin embargo, la reactividad cutánea a los alérgenos comunes fue extremadamente baja, sugiriendo que posible-

mente la elevada prevalencia de helmintiasis induce un aumento exagerado de la producción de IgE policlonal con una expresión de la reactividad alérgica suprimida (35).

Otros autores han encontrado que la modulación de la reactividad alérgica y la aparición o supresión de síntomas de asma relacionados con parasitosis dependen también de la cronicidad de las infecciones. Así, en zonas donde la transmisión del parásito se ve interrumpida por razones climáticas, como zonas desérticas en donde los huevos no pueden sobrevivir durante todo el año, la infección es más aguda y estacional, promoviendo la sintomatología de asma asociada a la infección. En áreas donde las condiciones climáticas favorecen la reinfección constante, la reactividad alérgica y la sintomatología respiratoria pareciera estar suprimida (36). A continuación analizaremos las diferentes hipótesis y las respectivas evidencias del papel modulador de la infección helmíntica en la reactividad alérgica asociadas tanto al efecto inductor de asma como a las condiciones que podrían conducir a una supresión de las manifestaciones de alergia.

■ 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 la reactividad alérgica observada en algunas poblaciones tropicales. La larva del *A. lumbricoides* migra a través de los pulmones, y se han demostrado antígenos parasitarios solubles en la sangre de los individuos infectados (37). 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 que ejercen un efecto tóxico contra las larvas (38, 39), produciendo así una respuesta

inflamatoria local en las vías respiratorias que se asocia a la presencia de broncoconstricción y desarrollo de cuadros clínicos característicos del asma bronquial (14, 17). Estudios poblacionales en Venezuela han indicado además que algunos pacientes con clara sintomatología de alergia pueden presentar pruebas cutáneas negativas frente a alérgenos ambientales comunes, pero ser altamente reactivos a extractos de *A. lumbricoides* (40), parásito que ha sido relacionado, en otro estudio, con la etiología del asma (41).

Nuestros estudios en asmáticos crónicos provenientes de zonas donde las parasitosis intestinales son endémicas, utilizando pruebas de provocación bronquial con extracto de *A. lumbricoides* parcialmente purificado, aportaron fuertes evidencias de la participación de antígenos parasitarios en la etiología de esta enfermedad. Los resultados mostraron que fueron suficientes dosis muy bajas de antígenos de *A. lumbricoides* (6×10^{-7} g de proteína) para disminuir significativamente (>20%) el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) en un 15% de los pacientes y el flujo pico en un 25% de los pacientes a los 30 minutos de aplicada la prueba (19). Estos resultados demuestran la capacidad alérgica de las proteínas del parásito al inducir broncoconstricción y posiblemente hiperreactividad bronquial. Además, se detectaron cambios significativos en el flujo pico entre las 6 y las 24 horas en el 60% de los pacientes, indicando la presencia de reacciones tardías. El reto antigénico administrado a individuos de la misma zona endémica pero sin enfermedad respiratoria, no produjo cambios notables en su función pulmonar, y aunque los asmáticos sin evidencia de contacto previo con el parásito mostraron cierto grado de reactividad bronquial ante el reto antigénico, las respuestas tardías fueron significativamente menos frecuentes que en el grupo infectado. Posiblemente estas reacciones tardías podrían ser

un reflejo de la exposición del tejido pulmonar a distintos antígenos parasitarios, debido a la migración de las larvas del parásito o a la circulación de antígenos solubles (42), lo que significaría que mecanismos inmunológicos distintos a los involucrados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata pudieran también cumplir una función en la respuesta contra los helmintos. En ese 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. Esta inmunoglobulina, 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 tales como óxido nítrico y derivados propios del eosinófilo como la proteína catiónica (43, 44), desencadenando procesos inflamatorios crónicos distintos a las clásicas reacciones de hipersensibilidad inmediata. Por otro lado, no se encontró asociación entre la respuesta bronquial y la reactividad cutánea al extracto de *A. lumbricoides*, lo que podría deberse a las diferencias funcionales entre los mastocitos de la mucosa bronquial y los de la piel (45).

Para analizar más a fondo si la infección por helmintos pudiera estar asociada con un estado de broncoconstricción, se evaluó la respuesta a la inhalación de un broncodilatador antes y después de administrar tratamiento antihelmíntico durante un tiempo prolongado a niños no asmáticos procedentes de una población de bajas condiciones socioeconómicas en un barrio de la ciudad de Caracas (46). Estos resultados se muestran en la tabla 15-1, donde se puede apreciar la proporción de niños que experimentaron un aumento de 20% o más en el flujo pico después de la inhalación del broncodilatador y el porcentaje de aumento de los valores absolutos de flujo pico en cada uno de

F
Antes
In
R
Fl
Despu
In
R
Fl

^a 108 ni
^b Evalua
^c Porcen
^d Porcen

los gr
propo
de bro
po tra
porcié
contra
tado c
tratad
mostr
rasita
ramie
result
laciór
helmi
ción,
codilá
bronc
sitari
predi
entid
sibler
tante
en lo
F
puest
paras
de ni

Tabla 15-1
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 $\geq 20\%$ después de la inhalación del broncodilatador.

los grupos. Al inicio del estudio, una alta proporción de los niños mostró un estado de broncoconstricción ($p < 0,001$) en el grupo tratado. Al finalizar el estudio, esta proporción disminuyó significativamente, pero contrariamente, hubo un aumento del estado de broncoconstricción en el grupo no tratado. Así mismo, el grupo no tratado mostró mayor frecuencia de infección parasitaria, probablemente debido al empeoramiento de sus condiciones de vida. Estos resultados indican la existencia de una relación directa entre el grado de infección helmíntica y el estado de broncoconstricción, medido mediante la respuesta al broncodilatador. Un estado de hiperreactividad bronquial inducido por los antígenos parasitarios en los individuos infectados, pudiera predisponer al desarrollo del 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.

Por otra parte, además de la fuerte respuesta a las pruebas cutáneas con extracto parasitario, se ha comprobado la presencia de niveles elevados de IgE contra helmintos

en el suero de la mayoría de los grupos de niños infectados (35, 47, 48). Una predisposición atópica se reconoce generalmente por su asociación con una elevada síntesis de IgE contra alérgenos ambientales. Los pacientes con un fondo atópico intenso pueden demostrar también una respuesta inmunológica particular a los parásitos helmintos. Esto se evaluó comparando una población atópica procedente de la Isla de Coche en el oriente venezolano, donde la prevalencia de asma es extremadamente elevada (la padece el 45% de las poblaciones preescolar y escolar), con una población no atópica procedente de tierra firme, de bajo nivel socioeconómico y con una frecuencia de asma menor del 12%. La reactividad cutánea frente a alérgenos ambientales como polvo casero fue muy baja en ambos grupos, posiblemente debido a la poca exposición a estos antígenos en el medio rural, 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 antígenos parasitarios en la etiología del asma en este grupo. Es importante anotar que la carga parasita-

ria fue significativamente más baja en los atópicos, aun con una prevalencia de parasitosis similar en las dos poblaciones, lo que hace pensar que posiblemente el estado atópico es un factor que aumenta las defensas contra el parásito. El modo de respuesta inmunológica del atópico, genéticamente predispuesto a la respuesta IgE, pudo haber influido en determinar los resultados obtenidos que indicaron mayores niveles de anticuerpos IgE específicos contra el *Ascaris* (tabla 15-2). Las características demográficas de la comunidad de la isla permiten especulación, sugiriendo un enriquecimiento de los genes que determinan la 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 inflamación para los cuales el alelo asociado con enfermedad inflamatoria tiene mayor frecuencia en poblaciones que ancestralmente provienen de zonas tropicales del planeta (49, 50).

Como una prueba adicional del efecto modulador que ejercen los helmintos sobre la reactividad alérgica, hemos encontrado que pacientes asmáticos con infecciones parasi-

tarias leves, disminuyeron la frecuencia y la intensidad del asma después de recibir drogas antihelmínticas (40), sin embargo, los individuos no tratados y con alto riesgo de intensificar sus infecciones debido, por ejemplo, a que vivían en zonas endémicas parasitarias, aumentaron su reactividad alérgica (40, 48). La tabla 15-3 muestra que durante el año en que recibieron el tratamiento antihelmíntico (año 1) se constató una disminución significativa en el número de meses en que fue necesario mantener el tratamiento con beclometasona, el número de dosis de salbutamol inhalado, así como el número de crisis de asma que no respondieron adecuadamente al β_2 agonista.

Un trabajo más reciente realizado en niños provenientes de una provincia rural de China, estudió las posibles asociaciones entre la presencia de atopia y asma a través de datos provenientes de las historias clínicas de los niños parasitados y de estudios espirométricos. Los autores encontraron una asociación positiva entre el riesgo de sufrir asma y la infección por *A. lumbricoides*. Esta asociación fue independiente de la sensibilización cutánea frente a antígenos ambientales, indicando nuevamente que la infección *per se*

Tabla 15-2

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 <i>A. lumbricoides</i>			
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- <i>Ascaris</i>			
% 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 ($\geq 0,7$ PRU/mL).

G₁
G₁
a Af
Año
b M
pue
cos
(20
y la
cio:
puc
la r
mír
trov
con
cos
pre
ser
asn
bla
tica
fren
cat
la j
fec
esti
IgE

Tabla 15-3

Efecto del tratamiento antihelmíntico en el control del asma

	Control del asma	
	Tratamiento permanente con inhaladores bronquiales (meses) ^b	Número de ataques de asma/año
Grupo tratado con antihelmínticos (n=39)		
Año ^a 0	5,5 ± 0,8	4,3 ± 1,0
1	3,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8
2	2,4 ± 0,7	1,9 ± 0,8
3	5,6 ± 0,8	4,3 ± 1,0
Grupo no tratado (n=50)		
Año 0	6,7 ± 0,8	3,8 ± 0,9
1	6,6 ± 0,8	3,8 ± 0,9
2	7,1 ± 0,8	3,6 ± 0,6
3	7,0 ± 0,8	3,6 ± 0,5

a Año 0: Año antes del comienzo de la evaluación. Año 1: Año de la administración del tratamiento antihelmíntico. Año 2 y 3: Primer y Segundo año después del tratamiento.

b Media ± SEM número de meses con tratamiento permanente.

puede asociarse a mecanismos inmunológicos relacionados con la etiología de asma (20). El hecho de que la reactividad alérgica y las manifestaciones de asma de las poblaciones que habitan en regiones tropicales pudieran estar relacionadas directamente a la respuesta inmune frente a la infección helmíntica contribuiría a resolver la gran controversia que existe alrededor de la frecuencia con que se presentan los problemas alérgicos en esas regiones y sugiere además que la presencia de infecciones parasitarias debería ser tomada en cuenta en la evaluación del asma en los países tropicales.

Por otra parte, el hecho de que en poblaciones en donde las parasitosis helmínticas son esporádicas, la reactividad alérgica frente a alérgenos ambientales es significativamente mayor, ha llevado a plantear la posibilidad de que la presencia de infecciones leves pero persistentes pudiera estimular la producción no específica de IgE frente a antígenos ambientales no re-

lacionados al parásito (12). Uno de los mecanismos que pudiera explicar esta hipótesis proviene de evidencias experimentales de trabajos *in vitro* en que mediadores parasitarios pueden estimular directamente la diferenciación y proliferación de los linfocitos B. De hecho, el fluido celómico de *A. lumbricoides* contiene actividad mitogénica y es capaz de estimular la proliferación de linfocitos B en cultivo, en ausencia de linfocitos T (51). Además esos mediadores podrían estimular la proliferación de linfocitos B IgE-específicos a otros alérgenos durante el curso de la infección. Por otro lado, en cultivos de linfocitos B provenientes de amígdalas humanas se ha observado que 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 el CD21 (52). Estos resultados sugieren que enzimas con actividad pro-

teolítica y anti proteolítica, las cuales abundan tanto en el cuerpo como en las secreciones de los helmintos, estimulan la producción de IgE en una forma no específica, potenciando así respuestas IgE preexistentes en individuos sensibilizados.

Otro aspecto importante a 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 frente al parásito en una respuesta de hipersensibilidad frente a alérgenos inocuos del medio ambiente. Al evaluar las manifestaciones alérgicas y la reactividad cutánea en un grupo no seleccionado de niños indígenas del Estado Delta Amacuro en Venezuela, población con altas tasas de enfermedades infecciosas gastrointestinales y de infecciones helmínticas, encontramos que la positividad en pruebas cutáneas fue el 43% frente a antígenos de *A. lumbricoides* y de un 23% para *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*). El 50% de los niños presentaron niveles de IgE específica con valores de 17,5 UI/mL frente a *A. lumbricoides* y un 40% frente a *D. pteronyssinus*. El 67% de los niños indígenas Warao evaluados manifestaron alergia clínica y esto se relacionaba con la reactividad cutánea encontrada, así como con los niveles de IgE específica. Al analizar la presencia de reactividad cruzada entre extractos de *A. lumbricoides* y *D. pteronyssinus* encontramos una disminución en los niveles de IgE específica frente a *D. pteronyssinus* o *A. lumbricoides*, después de la preincubación con el antígeno contrario en fase soluble, lo que sugiere la presencia de reactividad cruzada entre ambos organismos (datos no publicados). Otros autores han demostrado que *A. lumbricoides* y *D. pteronyssinus* comparten proteínas comunes que inducen reacciones cruzadas. Entre estas proteínas se encuentran algunas tropo-

miosinas y la glutathion transferasa. La presencia de reacciones cruzadas entre determinantes antigénicos de los ácaros domésticos y los de los helmintos pudiera ser un factor contribuyente que ayude a entender con más profundidad la asociación entre asma y parasitosis (53).

La presencia de anticuerpos IgE en distintas infecciones que comprometen las mucosas, tales como giardiasis (54), leishmaniasis (55), malaria (56), enfermedades bacterianas (57), sugiere que esta inmunoglobulina tiene también un papel importante en los mecanismos inflamatorios destinados a eliminar otros agentes infecciosos, de manera que la presencia de estos mecanismos a tempranas edades podrían asociarse con el desarrollo de alergias. Así, la infección viral respiratoria es una entidad considerada como causa de crisis de asma siendo la infección por virus sincitial respiratorio (VSR) más importante en la asociación con asma que el virus A de la influenza (58). En un estudio, el número de eosinófilos en la secreción nasofaríngea fue mayor en los niños con infección por VSR. Por otra parte, Resh y col. (2004) (54) demuestran, con los resultados de la historia de alergia de 4.262 individuos y mediante análisis de regresión, que la infección viral está asociada con la presencia de rinitis alérgica y con la sensibilización a alérgenos, no así las infecciones bacterianas. Por el contrario, otros autores afirman que las endotoxinas del estafilococo, un prototipo de superantígeno, induce *in vitro* la síntesis de IgE total. La toxina 1 del estafilococo aumentó la producción de IgE específica al alérgeno al cual el paciente estaba sensibilizado y justamente después de una exposición reciente a ese alérgeno (60). En ese mismo orden de ideas Breuer y col. (2000) (61) demuestran que la sensibilización a la enterotoxina B del estafilococo está asociada a un aumento de la severidad de la dermatitis atópica.

■ EFECTO SUPRESOR DE LAS PARASITOSIS HELMÍNTICAS EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Distintos grupos de investigadores han planteado que en comunidades rurales de países en vía de desarrollo, donde las infecciones parasitarias gastrointestinales son endémicas y crónicas, existe una relación inversa entre reactividad alérgica y la prevalencia de estos parásitos (22, 62). Ya hemos mencionado que estudios iniciales de nuestro grupo en individuos provenientes de distintos niveles socioeconómicos, han demostrado una asociación entre la prevalencia de las parasitosis helmínticas y la frecuencia de enfermedades alérgicas particularmente de asma. Así, en comunidades con una alta prevalencia de infecciones helmínticas gastrointestinales, la reactividad alérgica y la sintomatología asociada a la presencia de enfermedades atópicas son significativamente menores, comparadas con individuos de nivel socioeconómico medio y alto donde la infección por estos parásitos es esporádica (47, 15).

A pesar de que los helmintos inducen una respuesta inmune de defensa del hospedador, las infecciones persisten, particularmente en los niños. Existen muchas evidencias de que estos parásitos desarrollan mecanismos de control sobre la respuesta inmune establecida por el hospedador, evitando el desencadenamiento de reacciones de hipersensibilidad inmediata locales que crea un ambiente inhóspito para el desarrollo de las larvas en el intestino. Estos mecanismos de evasión, podrían estar involucrados también en la supresión de la reactividad alérgica contra otros antígenos ambientales, en individuos potencialmente alérgicos. Se han planteado diversas hipótesis para explicar la forma en la que estos parásitos evaden la respuesta inmune.

Los helmintos pueden estimular la producción de IgE de manera inespecífica y

policlonal. En poblaciones humanas donde estas parasitosis son endémicas, los niveles de IgE sérica total son extremadamente elevados y no siempre correlacionan con la respuesta específica efectora contra el parásito (48, 63). Los resultados obtenidos en modelos experimentales, arrojaron fuertes evidencias de que los altos niveles de IgE total no específica estimulados por mediadores de estos parásitos podían inhibir la reactividad alérgica, mediante un mecanismo funcional, a través de la saturación de los receptores FcεRI en los mastocitos y basófilos impidiendo la sensibilización de estas células por la IgE específica, evitando así la respuesta inflamatoria local que conduce a la expulsión de las larvas (64). En Venezuela se realizaron varios estudios epidemiológicos en escolares provenientes de comunidades rurales y de zonas marginales de Caracas, con el fin de estudiar los posibles mecanismos involucrados en el efecto supresor de las parasitosis intestinales. En los grupos de niños con una alta prevalencia de *A. lumbricoides* y *Trichuris trichuria* (*T. trichuria*), se demostró una baja reactividad alérgica en pruebas de hipersensibilidad cutánea frente a distintos aeroalergenos. Además, se encontró una fuerte correlación inversa entre los niveles de IgE total y la positividad cutánea en pruebas de Praustnitz Küstner, indicando que el mecanismo de saturación mastocitaria, podría estar asociado a la baja reactividad alérgica observada (48). Otros estudios realizados en poblaciones parasitadas en Gambia, demostraron también una asociación negativa entre la reactividad alérgica cutánea observada frente a alérgenos ambientales como *D. pteronyssinus* y la presencia de helmintos gastrointestinales en muestras de heces (65).

Hay evidencias de que otros mecanismos inmunológicos podrían influir en la baja prevalencia de enfermedades alérgicas. Una de ellas ha sido la observación, en diferentes grupos de niños parasitados, de niveles muy

bajos de IgE específica contra el parásito y frente a otros antígenos ambientales en contraste con los elevados niveles de IgE total. Estos resultados sugieren que también la disminución de la capacidad de producir IgE específica podría ser importante en el establecimiento de una respuesta de hipersensibilidad cutánea inadecuada (31).

Posteriormente, otros estudios realizados en la población infantil de distintas co-

munidades rurales de Venezuela, han indicado que la intensidad de la carga parasitaria tiene un papel muy importante en la modulación de la reactividad alérgica y la presencia de signos y síntomas de asma en la población. En la tabla 15-4 se pueden observar los resultados de estudios epidemiológicos en una población de 1.120 niños escolares. La intensidad de la infección por *A. lumbricoides*, el parásito más frecuente en

Tabla 15-4

Intensidad de la infección por *Ascaris lumbricoides*, niveles de IgE anti-*Ascaris*, reactividad alérgica cutánea y prevalencia de hiperreactividad bronquial en niños escolares de diferentes localidades rurales de Venezuela

	23 de Enero	San Daniel	Guiria,	Isla de Coche	Caños Areaguao y Mánamo	Las Cocuizas
	Distrito Federal (n=140)	Edo. Miranda (n=105)	Edo. Sucre (n=230)	Edo. Nueva Esparta (n=340)	Edo. Delta Amacuro (n=220)	Edo. Trujillo (n=120)
(h/g h) ^a (× g +1ds)	300* (1200)	6700 (19100)	5000 (19100)	1470** (3600)	3800*** (7600)	6300 (18700)
IgE anti <i>A. lumbricoides</i> PRU/mL	0,85±0,40*	0,45±0,20	0,55±0,25	1,25±0,7**	1,40±0,65***	0,35±0,16
IgE anti <i>D. pteronyssinus</i> PRU/mL	1,8±0,95*	0,30±0,17	0,25±0,36	0,95±0,70**	0,7±0,56***	0,2±0,25
% de niños con pruebas de hipersensibilidad cutánea positiva a <i>A. lumbricoides</i>	23*	16	22	66**	57***	16
% de niños con pruebas de hipersensibilidad cutánea positiva a <i>D. pteronyssinus</i>	32*	12	10	25**	18	6
% de niños con hiperreactividad bronquial	17	8	11	35**	26***	7

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

* p<0,001 entre Distrito Federal y los demás Estados

** p<0,05 entre Nueva Esparta y los Estados Miranda, Sucre y Trujillo

*** p<0,05 entre Delta Amacuro y los Estados Miranda, Sucre y Trujillo

el m
mer
los 1
to y
jos.
de l
mir
sigr
dos
se a
resq
par:
te e
en
pue

obt
me:
la r
rasi
hel
Tr
cito
TC
ma
ter
mc
son
est
rio
los
dej
tor
mi
ina
pre
Ot
do
Sci
est
10
Sci
Di
nu
re:

el medio rural venezolano, fue significativamente mayor en las comunidades en donde los niveles de IgE específica frente al parásito y a antígenos ambientales eran muy bajos. La dramática disminución de los niveles de IgE específica se acompañó de una disminución significativa en la frecuencia de signos y síntomas de atopia. Estos resultados indican que la intensidad de la infección se asocia fuertemente a la modulación de la respuesta específica desarrollada frente al parásito, pudiendo ser un factor determinante en la supresión de la reactividad alérgica en individuos potencialmente atópicos expuestos crónicamente a estos parásitos (66).

Algunos conocimientos más recientes obtenidos de estudios en modelos experimentales en nemátodos, sobre el control de la respuesta inmune frente a la infección parasitaria, han aportado evidencias de que los helmintos estimulan la activación de células T reguladoras CD4+CD25+, que producen citocinas supresoras tales como IL-10 y TGF β , capaces de inhibir la respuesta inflamatoria protectora, favoreciendo la persistencia de la infección. Los trabajos en modelos experimentales empleando *Heligossomoides polygyrus* muestran que el efecto de estimulación de las vías respiratorias superiores inducida por antígenos parasitarios en los ratones, es suprimido por un mecanismo dependiente de IL-10. Este efecto protector puede ser revertido utilizando un tratamiento con anticuerpos anti CD25+, inactivando así la producción de citocinas supresoras por estas células T reguladoras (67). Otros trabajos, en humanos, han confirmado estos resultados. En niños infectados con *Schistosoma haematobium* se demostró una estrecha relación entre niveles elevados de IL-10, estimulados por antígenos derivados de *Schistosoma*, y baja reactividad alérgica (68). De igual manera, resultados recientes de nuestro laboratorio, provenientes de estudios realizados en niños de comunidades indí-

genas en alto riesgo de infección, han mostrado una relación inversa entre los niveles séricos de IL-10 y los de IgE específica anti-*Ascaris*, así como con la positividad de las pruebas cutáneas frente al parásito (tabla 15-5).

Además de la carga parasitaria, otros factores importantes relacionados con la pobreza, tales como la malnutrición, podrían afectar la producción de IgE específica y el desarrollo de atopia en comunidades socioeconómicamente desfavorecidas. En niños clínicamente desnutridos se ha demostrado una disminución en la capacidad de establecer respuestas de linfocitos T de memoria CD4+CD45 RO+ (69). Esto afecta significativamente los niveles de IgE específica frente al parásito y podría influir también en la capacidad de establecer respuestas IgE específicas frente a alérgenos ambientales (50, 70).

Por otra parte, las infecciones virales y bacterianas así como las causadas por protozoarios, podrían estimular también 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 estas comunidades. De hecho, en Venezuela hemos encontrado una estrecha asociación entre los niveles de pobreza, la disminución en la reactividad alérgica y la baja frecuencia de enfermedades atópicas (71). Entre los distintos factores asociados a la disminución de la reactividad alérgica, la ausencia de agua potable y disposición de excretas fueron los más relevantes entre los investigados (31). Igual, en un amplio estudio realizado recientemente en el Ecuador en comunidades rurales de muy bajo nivel socioeconómico, se encontró que entre los factores protectores de la reactividad alérgica, la falta de agua potable y de una disposición adecuada de excretas, así

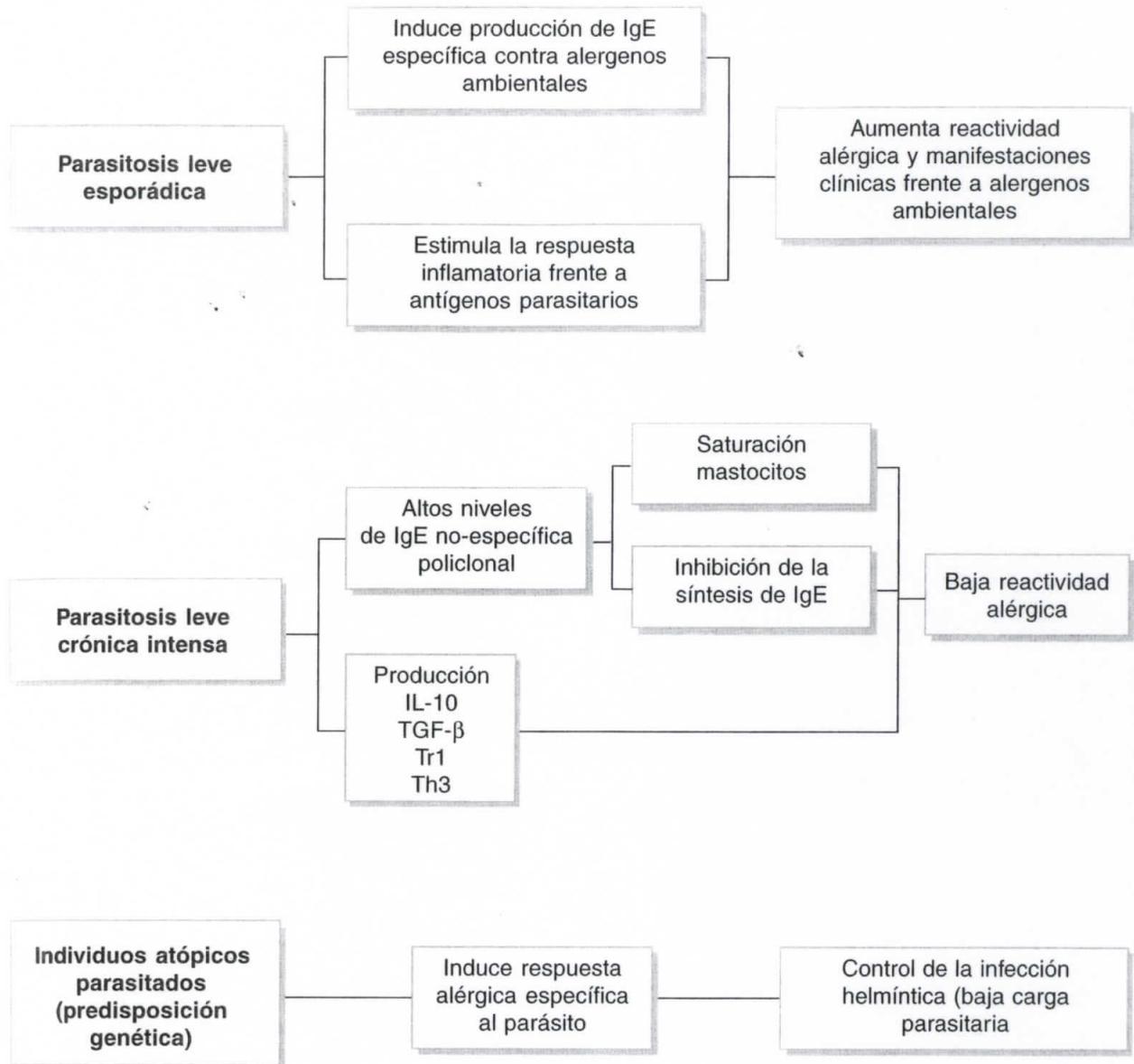


Figura 15-1 Modulación de los mecanismos inmunológicos de alergia por los parásitos helmintos.

Todas estas reflexiones nos llevan a pensar que la asociación entre alergia e infecciones, particularmente a 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.

■ AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a todo el equipo de trabajo del grupo de Inmunoalergia y de los laboratorios de Inmunoquímica e Inmuno-patología del Instituto de Biomedicina por su colaboración en los trabajos realizados. Agradecemos especialmente a la TSU Emperatriz Mata por su paciencia, dedicación y eficiencia en la transcripción del trabajo. Hacemos un especial reconocimiento al Dr.

Tabla 15-5

Parámetros inmunológicos asociados a la infección por *A. lumbricoides* en niños venezolanos de la etnia Warao, de acuerdo a la presencia de hiperreactividad bronquial

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

* p<0,05

** p<0,01

como el hacinamiento, influían de manera independiente de la carga parasitaria en la baja reactividad alérgica (72).

En resumen, el análisis de la información derivada de diversos trabajos experimentales y en 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 de 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 mastocitos y 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 15-1).

Par
ePr
c

In

Fig

pe
in:
ne
ci
pr
ci
di
co
d
d

- 1987;15:19-24.
36. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease?. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:398-404
 37. Tanaka K, Kawamura H, Tohgi N, Tsuji M, Miyachi Y, Miyoshi A. The measurement of *Ascaris suum* protein by radioimmunoassay in sera from patients with helminthiasis and with gastrointestinal diseases. *Parasitology* 1983;86:291-300.
 38. Capron M, Grangette C, Torpier G, Capron A. The second receptor for IgE in eosinophil effector function. *Chem Immunol* 1989;47:128-78.
 39. Gounni AS, Lamkhioed 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.
 40. 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.
 41. Aderele WI, Oduwole O. Skin sensitivity reactions in Nigerian children with bronchial asthma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:675-9.
 42. Greenspon LW, White J, Shields RL, Fugner A, Gold WM. Purification of *Ascaris suum* antigen: its allergenic activity *in vitro* and *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:443-51.
 43. Kita H y Gleich GJ. Eosinophils and IgE receptors: a continuing controversy. *Blood* 1997;89:3497-501.
 44. Holgate ST. The bronchial epithelial origins of asthma. *Chem Immunol* 2000;78:62-71.
 45. Bradding P, Okayama Y, Howarth P, Church M, Holgate S. Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J Immunol* 1995;155:297-307.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Lynch NR, Hagel I, Pérez M, Di Prisco MC, López R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-11.
 49. Le Souef PN, Goldblatt J, Lynch NR. Genome screen and candidate gene studies in parasitized populations. *Clin Exp Allergy* 1999;29:31-4.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1583-7.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Perlmann P, Perlmann H, ElGhazali EL, Blomberg MT. IgE and tumor necrosis factor in malaria infection. *Immunol Lett* 1999;65:29-33.
 57. Kjaergard LL, Larsen FO, Norn S, Clementsen P, Skov PS, Permin H. Basophil-bound IgE and serum IgE directed against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in patients with chronic bronchitis during acute exacerbations. *APMIS* 1996;104:61-7.
 58. Zhao J, Takamura M, Yamaoka A, Odajima Y, Iikura Y. Altered eosinophil levels as a result of viral infection in asthma exacerbation in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:47-50.
 59. Resch A, Schlipkötter U, Crispin A, Behrendt H, Heinrich J, Wichmann H, et al. Atopic disease and its determinants—a focus on the potential role of childhood infection. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1184-91.
 60. Hofer M, Harbeck R, Schlievert P, Leung D. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999; 112:171-6.
 61. Breuer K, Wittmann M, Bösch B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55:551-5.
 62. Weiss ST. Parasites and asthma/allergy: What is the relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:205-10.
 63. King CL, Nutman TB. IgE and IgG subclass regulation by IL-4 and IFNγ in human helminth infections. Assessment by B cell precursor frequencies. *J Immunol* 1993; 151:458-65.
 64. Godfrey RC, Gradidge CF. Allergic sensitization of human lung fragments prevented by saturation of IgE binding sites. *Nature* 1976;259:484-6.
 65. Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, Milligan P, Van Der Sande M, Ceesay SM, et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1672-8.
 66. Hagel I, Salgado A, Rodríguez O, Ortiz D, Hurtado M, Puccio F, et al. Factores que influyen en la prevalencia e intensidad de las parasitosis intestinales en Venezuela. *Gac Med Caracas* 2001;109:82-90.
 67. Maizels R, Balic A, Gómez N, Nair M, Taylor M, Allen J. Helminth parasites – masters of regulation. *Immunol Rev* 2004;201:89-116.
 68. 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.
 69. 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.

Neil R. Lynch quien formó parte de este equipo de trabajo durante muchos años.

REFERENCIAS

1. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; 350:1015-20.
2. Kemp A, Björkstén 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, Björkstén 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, López 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, Isturiz G, Sánchez Y, Pérez M, Martínez 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. Mehta RK, Shah N, Scott DG, Grattan CE, Barker TH. Case 4. Chronic urticaria due to strongyloidiasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:84-5.
22. Hayes K, Bancroft A, Grecnis R. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunol Rev* 2004;201:75-88.
23. Miller TA. Hookworm infection in man. *Adv Parasitol* 1979, 17:315-84.
24. Moqbel R, Walsh GM, Nagakura T, Mac Donald AJ, Wardlaw AJ, Likura Y, et al. The effect of platelet activating factor on IgE binding to, and IgE dependent biological properties of, human eosinophils. *Immunology* 1990; 70:251-7.
25. Mc Donald AJ, Cromwell O, Moqbel R. Allergic mediators in immediate-type hypersensitivity and immune reaction against helminths. In: *Allergy and immunity to helminths. Common mechanisms or divergent pathways?* Taylor and Francis. London. 1992. p.249-263.
26. Else KJ, Finkelman FD, Maliszewski CR, Grecnis RK. Cytokine mediate regulation of chronic intestinal helminth infection. *J Exp Med* 1994;179:347-51.
27. Jiang GZ, Kato Y, Sugiyama T, Koide N, Chakravorty D, Kawai M, et al. Role of CD86 (B7-2) in triggering of antigen-specific IgE antibody response by lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998;21:303-11.
28. Bell RG. IgE, allergies and helminth parasites: A new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol* 1996; 74:337-45.
29. 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.
30. 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.
31. Hagel I, Lynch NR, Di Prisco MC, Rojas E, Pérez M, Alvarez N. *Ascaris* reinfection of slum children: relation with the IgE response. *Clin Exp Immunol* 1993;94:80-3.
32. Pritchard DI, Quinnell RJ, Walsh EA. Immunity in humans to *Necator americanus*: IgE, parasite weight and fecundity. *Parasite Immunol* 1995;17:71-5.
33. 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.
34. Miller HRP, Jarret WFH. Immune reactions in mucous membranes. I. intestinal mast cell response during helminth expulsion in the rat. *Immunology* 1971;20:277-88.
35. Lynch NR, Pérez M, López RI, Turner KJ. Measurement of anti-*Ascaris* IgE antibody levels in tropical allergic patients, using modified ELISA. *Allergol Immunopathol*

19
36. C
m
m
17
37. T
y
re
si
17
38. C
c
C
39. C
te
n
1
40. L
ir
a
1
41. F
C
M
42. C
F
v
-
43. F
t
44. I
t
45. I
:
46.
47.
48.
49.
50.
51.
52.
53.

70. 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.
71. 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.
72. Cooper J, Chico M, Rodrigues L, Strachan D, Anderson H, Rodriguez E, et al. Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:845-52.