

## **Comunidad Antigénica y Reactividad Cruzada: su repercusión en el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Parasitarias. Especial referencia a Esquistosomiasis**

*B Alarcón de Noya<sup>1</sup>, C Colmenares<sup>2</sup> y O Noya<sup>1</sup>.*

1. Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina "Luis Razetti".
2. Sección de Biohelmintiasis, Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

### **RESUMEN**

Las condiciones geográficas, ambientales, culturales y económicas facilitan en algunas áreas las infecciones simultáneas por varios agentes. Parásitos de un mismo género o de diferentes familias o phyla, entre parásitos y sus hospederos, comparten moléculas capaces de despertar respuestas inmunes comunes. Este fenómeno permitiría la reactividad cruzada entre parásitos, que tendría como ventaja la eficacia de un producto de amplio espectro (vacuna o medicamento) al poder atacar varios agentes parasitarios en una población poliparasitada. Por el contrario, como desventaja se destaca la inespecificidad del inmunodiagnóstico reflejada como falsos positivos por reactividad cruzada, detectándose anticuerpos o antígenos compartidos que no pertenecen propiamente al agente sospechado. Adicionalmente, la respuesta inmune a un agente patógeno puede dirigirse contra tejidos del propio huésped, desencadenando fenómenos de autoinmunidad.

En esquistosomiasis se han desarrollado técnicas de inmunoensayo de mejor especificidad que las tradicionales. Sin embargo, siendo Venezuela un país en el cual coexisten áreas endémicas donde se solapan infecciones parasitarias tales como esquistosomiasis, nematodos intestinales y cisticercosis, se presentan inconvenientes de sobreestimación de prevalencias ocasionando limitaciones en el tratamiento masivo con praziquantel y confusión en la definición de verdaderos casos de esquistosomiasis o cisticercosis. Investigaciones tendientes a mejorar el inmunodiagnóstico disminuyendo los falsos positivos, mediante ensayos de captura de anticuerpos y antígenos para ambas parasitosis, se desarrollan en la actualidad.

**Palabras Clave:** Comunidad antigénica, Parásitos, Reactividad cruzada, Inmunodiagnóstico.

### **ABSTRACT**

Geographical, environmental, cultural and economical conditions favor polyparasitism of several agents in tropical areas. Different species of parasites or from different genera, families or phyla, or between parasites and their vectors, usually share molecules that are able to elicit common immune responses, that are defined as

antigenic community, responsible for cross reactivity. This phenomenon may have the advantage of the possible application of an effective product (vaccine or drug) simultaneous against different species of parasites. One of the most deleterious consequences is the inespecific reactions in immunodiagnostic test. Additionally, immune response against some pathogens could be inespecifically directed against host tissues, being responsible for autoimmune reactions.

In certain parasitic diseases like schistosomiasis, there are still some problems of inespecificity with other helminths. In Venezuela where intestinal parasites, schistosomiasis and cysticercosis can overlap, classic immunoenzymatic assays overestimate prevalences, limiting the capacity of the control programme for the application of massive treatment with praziquantel. Research directed to improve immunodiagnosis, reducing false positives with tests based on the demonstration of specific circulating antibodies or antigens, are currently being investigated.

**Key Words:** Community antigenic, Parasites, Cross-reaction, Immunodiagnosis.

## INTRODUCCIÓN

Diferentes organismos pueden concurrir en el mismo hospedador generando una situación de poliparasitismo. Venezuela reúne condiciones geográficas, ambientales, culturales y económicas propicias para esa condición, la cual se refleja en estudios epidemiológicos en los cuales las personas presentan múltiples parásitos intestinales ([Figura 1](#))(1), interactuando unos con otros, desencadenando respuestas inmunológicas complejas. Estadíos evolutivos de organismos de la misma especie, de especies diferentes, cercanas o alejadas filogenéticamente comparten moléculas capaces de despertar respuestas inmunes comunes. Interacciones como éstas dan origen a reacciones cruzadas cuantificables en los ensayos utilizados para el inmunodiagnóstico de muchas enfermedades. Fragmentos peptídicos de agentes patógenos poseen secuencias de aminoácidos relacionadas con proteínas del hospedador que pueden comportarse como mitógenos no específicos, los cuales pueden ocasionar activación policlonal causando fenómenos de autoinmunidad(2), o beneficiar al parásito ayudando a su evasión de la respuesta inmune(3).

Para la vigilancia epidemiológica de enfermedades endémicas, las pruebas de inmunodiagnóstico deben ser altamente sensibles, específicas y fácilmente aplicables en estudios de campo(4,5). Es necesario conocer y estudiar la comunidad antigénica entre los parásitos, las reacciones cruzadas que pueden generarse y las ventajas y desventajas que se desprenden de este hecho, en individuos portadores de más de un agente infeccioso. Constituye un reto la obtención de antígenos con alto grado de pureza lográndose la sensibilidad y especificidad requerida para un ensayo óptimo que refleje la situación real de la infección parasitaria.

**[Figura 1:](#) Distribución de las parasitosis por edad en el municipio Aripao (n = 404)**

## COMUNIDAD ANTIGÉNICA

Comunidad antigénica se refiere al conjunto de moléculas capaces de despertar una respuesta inmune, similar o compartida entre las formas evolutivas de un determinado

agente patógeno, entre éstos y sus vectores, con otras especies del mismo género, con otros géneros, entre organismos cercanos o alejados filogenéticamente.

La literatura reporta numerosas observaciones sobre los hallazgos de comunidad antigénica en parásitos.

### **Nematodos y nematodos**

- Existen relaciones entre antígenos expuestos en la superficie, secretados y somáticos de nematodos como *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum* y *Toxocara canis*. Estos parásitos tienen una significativa similaridad antigénica, detectada por "Western blot"(6).

- Antígenos de *Onchocerca volvulus* son caracterizados usando anticuerpos monoclonales anti-*O. volvulus*, los autores encuentran antígenos compartidos con 13 especies de helmintos usando inmunofluorescencia. Anti-*O. volvulus* reacciona con *A. suum*, *Dirofilaria immitis*, *Brugia pahangi*, *Brugia malayi*, *Anisakis sp.*, *Angiostrongylus cantonensis*(7).

### **Nematodos y trematodes**

- Por inmunoelectroforesis se ha encontrado que *Schistosoma mansoni* comparte dos fracciones antigénicas con *A. suum* y una con *T. canis*. El mismo autor detecta una fracción común entre *A. lumbricoides* y *Schistosoma japonicum*(8).

- Utilizando anticuerpos monoclonales contra glicoproteínas de *S. mansoni* y mapeo de productos de digestión proteolítica se ha encontrado un epítipo de 20 kDa reconocido por un monoclonal contra una glicoproteína de cercaria compartido por adultos de *S. mansoni*, *Fasciola hepatica* y *Trichinella spiralis*(9).

- Anticuerpos monoclonales anti-*O. volvulus* reaccionan con *Paragonimus ohirai*, *S. mansoni*, *S. japonicum*(7).

### **Nematodos y cestodes**

- Anti-*O. volvulus* monoclonales también reaccionan con *Diphyllobothrium erinacei*(plerocercario)(7).

### **Cestodes y cestodes**

- Una proteína de *Taenia crassiceps* reacciona con FC $\gamma$ -IgG y tiene similaridad antigénica con el antígeno B de la *Taenia solium* y de otros Cyclophyllidea, Pseudophyllidea, algunos trematodes y otros(10).

- Caracterizando un antígeno P29 de *Echinococcus granulosus*, González, et al reportan similaridad antigénica entre *E. granulosus*, *E. multilocularis* y *Taenia solium*(11).

### **Cestodes y trematodes**

- Una proteína de *Taenia crassiceps* exhibe secuencias homólogas y similaridad antigénica con la paramiosina de los esquistosomas(10,11).

- Anticuerpos contra *S. japonicum* y *S. mansoni* reconocen de 1 a 5 fracciones antigénicas de *Taenia saginata* y de *Hymenolepis nana*(8).

### **Trematodes y trematodes**

- Tsuji encuentra de 4 a 5 fracciones antigénicas de *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus westermani*, *Paragonimus miyazakii* reconocidas por antisueros contra esquistosomas(8).

- Por el impacto que tiene la esquistosomiasis a nivel mundial y la presencia de varias especies de *Schistosoma* en el mismo territorio, las observaciones de comunidad antigénica son numerosas. Anti-K3 contra K3 de huevos de *S. mansoni* reacciona con la superficie de esquistosómulo no solamente de *S. mansoni* sino también de *S. bovis*, *S. haematobium* y *S. japonicum*(12). Utilizando anticuerpos monoclonales anti-proteínas del tegumento de *S. mansoni* encuentran 5 monoclonales que reaccionan con *S. japonicum*(13). Usando ELISA demuestran homología entre antígenos de huevo de *S. haematobium* y *S. bovis*(14) y similaridad antigénica entre *S. japonicum* y *S. mansoni*(26, 28 kDa)(15). Un antígeno de 22 kDa es reconocido en extractos antigénicos de *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. bovis*, *S. curassoni*, *S. rodhaini*, *S. intercalatum*, *S. margrebowiei* y *S. matthei* por anticuerpos anti-22 kDa(16).

- De la misma manera, otros han encontrado similaridad antigénica entre especies de esquistosomas y otros trematodes como *Fasciola hepatica*(17,18,19) y *Paragonimus westermani*(20).

### **Helmintos y su hospedador vertebrado**

- Sato usando anticuerpos monoclonales anti-filamentos intermedios (IFs) de citoesqueletos de células eucariotas de mamíferos, encuentra reacción con IFs de nematodes como *T. canis*, *Dirofilaria immitis*, *Anisakis sp.*, *Trichinella britovi*(21).

- Los antígenos compartidos entre los parásitos y su hospedador son muy importantes pues son responsables de la evasión de la respuesta inmune protectora y la persistencia del parásito dentro de su huésped(3).

### **Helmintos y su hospedador invertebrado**

- Las primeras evidencias de esta similaridad antigénica es encontrada por Capron quien utilizando inmuno-electroforesis, detecta 5 fracciones comunes entre cercarias de *S. mansoni* y el caracol, 4 de las cuales son también identificadas en el verme adulto(22).

- Un determinante proteico denominado Tropomiosina es homólogo estructural entre *S. mansoni* y *B. glabrata*, ambos Sm39 y Bg39 corresponden a un isomorfo

muscular entre ambos organismos(23). Este determinante también está presente en el miracidio, sugiriendo una relación molecular verme-miracidio e interacción caracol-esporoquiste.

- Bushara, et al(24) reporta supresión de la producción de huevos de *Schistosoma bovis* cuando el ganado es vacunado con una glicoproteína, la cual comparte épitopes glicosilados protectivos con la GP38 glicoproteína de superficie de los esquistosómulos(24). La molécula es una glicoproteína respiratoria de alto PM (Keyhole limet haemocyanin, KLH) del molusco gastrópodo *Megathura crenulata*(25).

- Otra evidencia de estos antígenos compartidos entre verme y caracol es la demostración de que hay detección de anticuerpos anti-*B. glabrata* en humanos y ratones infectados con el parásito(26,27). Por "Western blot" utilizando anti-*B. glabrata* y anti-antígeno de verme adulto de *S. mansoni* obtenidos post-inmunización de ratones blancos heterocigotos se detectó reconocimiento cruzado de moléculas del parásito y su vector(28).

### **Protozoarios y protozoarios**

- Los parásitos apicomplexas tienen una proteína de membrana relacionada con la trombospondina (TRAP), proteína transmembranal que tiene dominios de adhesión comunes, presenta homología entre uno y otro apicomplexa(29).

- Reactividad cruzada de anticuerpos en los sueros de pacientes con enfermedades de Chagas, Kala-azar y leishmaniasis mucocutánea evidencian antígenos compartidos entre sus agentes causales *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* y *Leishmania (viannia) braziliensis*, respectivamente(30).

- Collins haciendo un estudio retrospectivo para determinar parasitemia y episodios de fiebre en pacientes con *Plasmodium malariae*, *P. ovale* y *P. vivax* los cuales se han reinfectado con *P. falciparum*, luego de un riguroso estudio comparativo, concluye que *P. malariae* y *P. falciparum* comparten antígenos comunes capaces de inducir protección clínica y parasitológica cuando la infección con *P. falciparum* ocurre después de la infección con *P. malariae*. Por otra parte, los resultados no sugieren que exista protección a *P. falciparum* luego de infecciones previas con *P. ovale* o con *P. vivax*(31).

### **Protozoarios y su hospedador invertebrado**

- Durante los procesos de coevolución, los parásitos pueden haber compartido y conservado estructuras moleculares equivalentes a las de sus respectivos hospedadores, esto puede reflejar la adaptación para evadir los respectivos mecanismos inmunitarios(32).

- Wide, et al han encontrado reacciones a antígenos compartidos entre *Anopheles albimanus* y *Plasmodium falciparum* utilizando "Western blot". Anticuerpos presentes en los sueros de personas infectadas con *P. falciparum* reconocen moléculas del antígeno de *A. albimanus*(33).

## REACTIVIDAD CRUZADA

Las reacciones antígeno (Ag)-anticuerpo (Ac) muestran altos niveles de especificidad, sin embargo, cuando algunos determinantes o epítomos de un Ag "A" son compartidos por otro Ag "B", una proporción de los anticuerpos dirigidos contra "A" también reaccionarán con "B". Esto se denomina reactividad cruzada(34). La reactividad cruzada influye directamente sobre la especificidad de las pruebas de inmunodiagnóstico.

Las causas de estas reacciones cruzadas pueden ser impurezas presentes en los antígenos, contaminantes provenientes del tejido o cultivo utilizado en la extracción y preparación de dichos antígenos. También se debe a la presencia de grupos funcionales idénticos o similares en antígenos diferentes, de organismos relacionados o no filogenéticamente, involucrando a su vez fenómenos de autoinmunidad.

### Nematodos y nematodes

- Usando sueros de ratones ensayados por ELISA y "Western blot" se ha detectado reacción cruzada entre larvas de tercer estadio (L3) de *Anisakis simplex* y otros nematodos como *A. suum*, *T. canis*, *Hysterothylacium aduncum*, *Trichinella spiralis* y *Trichuris muris*(35).

- El diagnóstico de toxocariasis visceral se basa en serología por la dificultad de la confirmación parasitológica. Este nematode tiene antígenos compartidos con *A. suum*, *A. lumbricoides*, anquilostomideos y otros. Nunes, et al proponen mejorar la especificidad del ELISA utilizando la fracción IgG de sueros hiperinmunes contra antígenos de excreción secreción de *T. canis* después de ser absorbidos con extractos crudos de *A. suum*, mediante un ELISA de competencia indirecta de anticuerpos logrando aumentar la especificidad en el inmunodiagnóstico(36).

### Nematodos, trematodes y cestodes

- Un anticuerpo monoclonal IR162 contra larvas de *Anisakis simplex* detecta antígenos en extractos de larvas de *A. simplex* y extractos de *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus westermani*, plerocercoides de *Spirometra mansoni* y *Toxocara canis*(37), lo que demuestra reacciones cruzadas entre estas especies.

- Sueros de ovejas infectadas experimentalmente con *S. bovis* reaccionan cruzadamente con antígenos de adultos de *Fasciola hepatica*, sin embargo, hay baja reacción cruzada a los antígenos de excreción-secreción(38).

- El antígeno de fluido hidatídico, presenta reacciones falsas positivas por ELISA a sueros de personas con nematodos (60%), cisticercosis (58%), esquistosomiasis (33%), fasciolosis (66%) e hidatidosis por otras especies de equinococos, pudiendo llegar hasta un 95% de falsa positividad. Este hecho, dificulta el diagnóstico y requiere mejora de los antígenos usados. Los autores logran aumentar la especificidad determinando la respuesta por "Western blot" a

las moléculas de 8, 29 y 34 kDa, mantienen reactividad entre especies del mismo género pero no con otros helmintos(39).

- Correa-Oliveira, et al evaluando la respuesta de anticuerpos presentes en el suero de pacientes con anquilostomideos, *A. lumbricoides* y *S. mansoni*, al antígeno soluble de esquistosómulo por "Western blot", encuentra reconocimiento de moléculas por los sueros de personas sin esquistosomiasis y con estas parasitosis. Además, los anticuerpos presentes en los sueros de personas con anquilostomideos son capaces de eliminar larvas de *S. mansoni* en presencia de complemento(40).

- Alarcón de Noya, et al utilizando ELISA y "Western blot" con antígenos solubles de huevo de *S. mansoni*, enfrentados a sueros de personas sin esquistosomiasis pero con otras parasitosis, (45% de anquilostomideos), observan 15% falsos positivos por ELISA y que las moléculas de 80 y 91 kDa son las responsables de estas reacciones cruzadas(1).

- Nuestro grupo de investigación también ha encontrado limitaciones en el diagnóstico en áreas en las cuales coexisten esquistosomiasis y cisticercosis de tal manera que de 12,5% de personas con ELISA positivo para las dos parasitosis solamente el 6,5% tienen esquistosomiasis comprobada por la prueba de precipitación circumoval (PPCO), prueba inmunológica de oro en el diagnóstico de esquistosomiasis. La reactividad cruzada entre estos parásitos dificulta la interpretación de las pruebas, especialmente cuando se utilizan en búsqueda activa de casos y las personas no están sintomáticas(41,42).

- Sueros de ratones infectados con *S. mansoni*, reaccionan cruzadamente a cisteín-proteinasas de *S. mansoni* y de *S. haematobium*, demostrando comunidad antigénica entre organismos del mismo género(43).

- Entre cestodes hay mucha reactividad cruzada detectable por ELISA y observación de moléculas comunes por "Western blot". Es el caso de Larralde, et al cuando enfrentan antígenos de *T. solium*, *E. granulosus* y *T. crassiceps* con sueros de pacientes con neurocisticercosis y con hidatidosis(44).

### **Entre organismos alejados filogenéticamente**

- La posibilidad de reacciones cruzadas es tan amplia que ratones inmunizados con una proteína de *Lumbricus terrestris*, la lombriz de tierra, anélido de vida libre, desarrollan anticuerpos de tipo IgG capaces de reconocer al antígeno soluble de *S. japonicum* por ELISA(45).

- Otro ejemplo es la reactividad por inmunofluorescencia presentada por un anticuerpo monoclonal contra una proteína de 50 kDa localizada dentro de las hendiduras de Maurer, de esquizontes de *Plasmodium falciparum* con los leucocitos humanos, indicando antígenos compartidos entre un protozooario y el humano(46).

## **VENTAJAS DE LA COMUNIDAD ANTIGÉNICA Y LA REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE LOS PARÁSITOS**

Las ventajas que podemos tener a consecuencia de la presencia de antígenos comunes entre los parásitos son las siguientes:

- En cuanto a inmunoprotección, la presencia de antígenos comunes entre varias parasitosis pudiese constituir blancos utilizables para generar una vacuna contra varios agentes parasitarios similares.
- La infección por parásitos de poca patogenicidad puede generar protección (inmunidad humoral o celular) contra parásitos de mayor agresividad.
- Tratamientos útiles en varias parasitosis, drogas con capacidad de afectar varios parásitos, atacando blancos comunes.
- El conocimiento de las interacciones y relaciones existentes entre varios parásitos que pueden estar afectando a un mismo hospedador nos permite a su vez, mejorar las medidas de control dirigidas a evitar la continuidad de estas enfermedades.

## **DESVENTAJAS DE LA COMUNIDAD ANTIGÉNICA Y DE LA REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE LOS PARÁSITOS**

El diagnóstico de las enfermedades parasitarias presenta algunas limitaciones tales como difícil demostración directa e indirecta de los agentes causales, bajas cargas parasitarias con bajos niveles de antigenemia, persistencia de anticuerpos después de la curación, labilidad de los parásitos dificultando la preparación de buenos antígenos y además la presencia de comunidad antigénica entre diferentes organismos.

En algunas parasitosis, el inmunodiagnóstico es el único soporte orientador de la presencia del parásito y de la conducta terapéutica a seguir.

Se requiere contar con pruebas de uso masivo como ELISA que permitan la discriminación seroepidemiológica en poblaciones con gran número de personas expuestas a estas patologías de origen parasitario, lo que implica el logro de antígenos puros lo más específicos posibles especialmente en regiones con poliparasitismo.

Se pueden presentar efectos secundarios de drogas utilizadas para casos determinados, las cuales puede estar contraindicadas en otras parasitosis que concurren en el mismo individuo y están ocultas(47).

Una de las mayores desventajas es la autoinmunidad desarrollada contra antígenos propios del hospedero causando patogenicidad y agresión tisular producidos por anticuerpos contra agentes patógenos. Es el caso tradicionalmente discutido en infecciones por *Trypanosoma cruzi*(48,49,50).

## REACTIVIDAD CRUZADA EN EL INMUNODIAGNÓSTICO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

En Venezuela, el área endémica para esquistosomiasis está ubicada en la región norte central costera del país. La enfermedad tiene una transmisión focal, cursa con baja carga parasitaria dificultándose el diagnóstico parasitológico lo cual ha llevado al desarrollo de técnicas rápidas, sencillas, con alta sensibilidad y especificidad, aplicables en el despistaje seroepidemiológico en estudios de campo(51).

La aplicación del ELISA en estudios seroepidemiológicos ha resultado en diferencias significativas con otras pruebas de diagnóstico(52), sobre-estimando la prevalencia de la infección. Se evaluó el ensayo en áreas no endémicas de esquistosomiasis con el fin de precisar inespecificidad. En un área alejada geográficamente de la zona bilharziana venezolana se practicó una encuesta epidemiológica a 404 personas, todas negativas en heces y en la PPCO. Esta población con alta prevalencia de anquilostomideos (45%) mostró 20,8% de falsos positivos con antígeno soluble de adulto (AVA) y 15,3% con antígeno soluble de huevo (ASH), siendo un 5% falsos positivos para ambas pruebas. Cuando se observan los resultados obtenidos con ASH por "Western blot", los sueros de las personas con anquilostomideos dan mayor reacción, identificándose moléculas de alto peso molecular (> 60 kDa) como las responsables de tal reactividad, mientras que moléculas con PM < 50 kDa son altamente específicas(1).

Como los antígenos de alto peso molecular de los huevos de *S. mansoni* son en su mayoría glicoproteínas, se usó el metaperiodato de sodio (MPS) para eliminar esta reactividad. MPS rompe el anillo glicosídico y lo transforma en aldehídos que por acción del borohidruro de sodio, se convierten en alcoholes. Estos cambios químicos y conformacionales impiden que los anticuerpos puedan unirse a estos epítomos, eliminando cualquier tipo de reacción(53). Con el ASH y MPS en condiciones no reductoras, disminuyó considerablemente la reactividad en "Western blot" de las moléculas de alto PM (Tabla 1). Igualmente, utilizando MPS en ELISA con ASH se alcanzó alta sensibilidad (99%) y alta especificidad (97%)(54). En un estudio seroepidemiológico masivo, en el cual se ensayaron 2236 personas ELISA-MPS reportó una buena sensibilidad y especificidad. En áreas de muy baja transmisión donde las personas tienen otras parasitosis, la especificidad aumenta notablemente indicando una buena detección de los verdaderos negativos que no han tenido contacto con el parásito(42,55).

**Tabla 1: Frecuencia de reconocimiento de sueros de personas con esquistosomiasis y falsos positivos en "Western blot", con antígeno soluble de huevo (ASH) de *S. mansoni* en condiciones no reductoras, sin y con tratamiento con metaperiodato de sodio (MPS)**

kDa	Sueros positivos-personas con esquistosomiasis (n=12)		Sueros falsos positivos-personas sin esquistosomiasis (n=10)	
	Sin tratamiento con MPS (%)	Tratamiento con MPS (%)	Sin tratamiento con MPS (%)	Tratamiento con MPS (%)
14	58,3	4,2	0	0

15	62,5	45,8	0	0
31	87,5	0	0	0
37	8,3	66,6	0	0
41	83,3	83,3	0	0
48	79,2	79,1	0	0
54	66,6	8,3	0	0
59	75	20,8	0	0
72	91,6	83,3	40	0
79	62,5	16,7	0	0
87	75	29,2	20	0
97	95,8	87,5	70	10
112	95,8	95,8	80	30
132	95,8	58,3	40	0
152	70,8	29,1	20	0
161	83,3	54,2	20	70

Otro inmunoensayo que hemos utilizado es IEFA el cual detecta anticuerpos antifosfatasa alcalina del verme adulto de *S. mansoni*(52). Tiene la ventaja de alta especificidad pero su sensibilidad es más baja que ELISA-MPS. De allí que hemos utilizado las dos pruebas para la definición de "casos" en estudios epidemiológicos en áreas de baja transmisión(56,57).

La situación se complica cuando abordamos áreas en las cuales coexisten infecciones como cisticercosis y esquistosomiasis. Utilizando antígeno soluble de cisticercos de *Taenia solium* con sueros de personas con esquistosomiasis, encontramos reactividad a moléculas de alto peso molecular (87, 98, 107 y 144 kDa). Por otra parte, cuando ensayamos los sueros de personas con cisticercosis por la misma técnica pero con el antígeno soluble de verme adulto del esquistosoma mansoni, encontramos reactividad a las moléculas de 69, 84, 87, 98 y 108 kDa, siendo más frecuente e intenso el reconocimiento de las dos últimas fracciones mencionadas(41). De tal manera que existe reactividad cruzada entre ambas entidades y ésta puede estar relacionada con la molécula de PM<sup>a</sup> 97 kDa, la cual probablemente corresponda a la paramiosina(58,59).

La consecuencia de los falsos positivos en cisticercosis, debida a infección por *Schistosoma mansoni* es que, una vez definida la prevalencia se procede a dar tratamiento de manera selectiva o masiva con Praziquantel 40 mg/kg dosis única. Praziquantel a estas dosis es subterapéutico para los cisticercos. Ante un caso de neurocisticercosis puede desencadenarse un cuadro convulsivo con riesgos para el paciente y con inconvenientes para el programa de control(47).

Este es un ejemplo claro de cómo pueden las interacciones entre los parásitos limitar la precisión de la etiología de las afecciones parasitarias, e indica una estrategia útil para mejorar las técnicas disponibles. ELISA es una prueba de diagnóstico rápida y aplicable a estudios epidemiológicos masivos, es un logro su mejora utilizando MPS con el fin de eliminar la falsa reactividad a epítomos glicosilados.

En nuestras áreas endémicas, en los mismos ambientes, coexisten diferentes parásitos y hospedadores invertebrados con los seres humanos, desarrollándose respuestas inmunes que no solamente interfieren en el diagnóstico, sino que pudieran potenciar efectos patógenos o desviar la respuesta inmune por mecanismos aún desconocidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón de Noya B, Colmenares C, Losada S, Fermin Z, Masroua G, Ruiz L, Soto L, Noya O. Do intestinal parasites interfere with the seroepidemiologic surveillance of *Schistosoma mansoni* infection?. *Epidemiol Infect.* 1996; 116: 323-329.
2. Roit IM. *Essential Immunology*. 7ma. Ed. Blackwell Scientific Publications. London. 1991. pp. 116.
3. Noya O. Esquistosomiasis mansoni respuesta inmune en humanos. *Interciencia.* 1990; 15: 86-94.
4. Mott KE, Cline B. Collaborative study on antigens for immunodiagnosis of schistosomiasis. *Bull WHO.* 1982; 60: 729-753.
5. Alarcón de Noya B, Pujol FH. Diagnóstico inmunológico de la esquistosomiasis mansoni. *Interciencia.* 1990; 15: 95-101.
6. Kennedy MW, Quereshi F, Fraser EM, Haswell-Elkins MR, Ekins DB, Smith HV. Antigenic relationships between the surface-exposed, secreted and somatic materials of the nematode parasites *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, and *Toxocara canis*. *Clin Exp Immunol.* 1989; 75: 493-500.
7. Nogami S, Hayashi Y, Tanaka M, Korenaga M, Tada I, Tanaka H. Antigenic similarity of *Onchocerca volvulus* to other helminths examined by monoclonal antibodies against *O. volvulus*. *Japan J Exp Med.* 1986; 56: 177-183.
8. Tsuji M. Comparative studies on the antigenic structure of several helminths by immunoelectrophoresis. *Japan J Parasitol.* 1975; 24: 227-236.
9. Aronstein WS, Lewis SA, Norden AP, Dalton JP, Strand M. Molecular identity of a major antigen of *Schistosoma mansoni* which cross-reacts with *Trichinella spiralis* and *Fasciola hepatica*. *Parasitology.* 1986; 92: 133-151.
10. Kalinna B, McManus DP. An IgG (Fcg)-binding protein of *Taenia crassiceps* (Cestoda) exhibits sequence homology and antigenic similarity with schistosome paramyosin. *Parasitol.* 1993; 106: 289-296.

11. González G, Spinelli P, Lorenzo C, Hellman U, Nieto A, Willis A, Salinas G. Molecular characterization of P-29, a metacestode-specific component of *Echinococcus granulosus* which is immunologically related to, but distinct from, antigen 5. *Mol Biochem Parasitol.* 2000; 105: 177-184.
12. Dunne DW, Bickle QD. Identification and characterization of a polysaccharide-containing antigen from *Schistosoma mansoni* eggs which cross-reacts with the surface of schistosomula. *Parasitol.* 1987; 94: 255-268.
13. Riengrojpitak S, Vojvodic M, Boot C, Wilson RA. Reactivity of anti-tegument monoclonal antibodies with target epitopes in different worm tissues and development stages of *Schistosoma mansoni*. *Parasitol.* 1989; 98: 213-225.
14. Agnew AM, Murare HM, Lucas SB, Doenhoff MJ. *Schistosoma bovis* as an immunological analogue of *S. haematobium*. *Parasite Immunol.* 1989; 11: 329-340.
15. Henkle KJ, Davern KM, Wright MD, Ramos AJ, Mitchell GF. Comparison of the cloned genes of the 26 and 28 kilodalton glutathione-S-transferases of *Schistosoma japonicum* and *Schistosoma mansoni*. *Mol Biochem Parasitol.* 1990; 40: 23-24.
16. Jeffs SA, Hagan P, Allen R, Correa-Oliveira R, Smithers SR, Simpson AJ. Molecular cloning and characterization of the 22 kDa adult *Schistosoma mansoni* antigen recognized by antibodies from mice protectively vaccinated with isolated tegumental surface membranes. *Mol Biochem Parasitol.* 1991; 46: 159-168.
17. Pelley RP, Hillyer GV. Demonstration of a common antigen between *Schistosoma mansoni* and *Fasciola hepatica*. *Am J Trop Med Hyg.* 1978; 27: 1192-1194.
18. Hillyer GV, Serrano AE. Cross protection in infections due to *Schistosoma mansoni* using tegument antigens of *Fasciola hepatica*. *J Infect Dis.* 1982; 145: 728-732.
19. Hanna REB, Hillyer GV. *Fasciola hepatica* and *Schistosoma mansoni*: Immunofluorescent antigen localization and cross-reactivity. *Exp Parasitol* 1984; 57: 1-14.
20. Hillyer GV, Serrano AE. The antigens of *Paragonimus westermani*, *Schistosoma mansoni* and *Fasciola hepatica* adult worms. *Am J Trop Med Hyg.* 1983; 32: 350-358.
21. Sato H, Kamiya H. Immunofluorescent localization of intermediate filaments (Ifs) in helminths using anti-mammalian Ifs monoclonal antibody. *J Parasitol.* 2000; 86: 711-715.
22. Capron A, Biguet J, Rose F, Vernes A. Les antigènes de *Schistosoma mansoni*. Etude immunoelectrophorétique comparée de divers stades larvaires et

des adultes des deux sexes. Aspects immunologiques des relations hôte-parasite de la cercaire et de l'adulte de *S. mansoni*. Ann de L'Inst Pasteur. 1965; 109: 799-811.

23. Dissous C, Torpier G, Duvaux-Miret O, Capron A. Structural homology of tropomyosin from the human trematode *Schistosoma mansoni* and its intermediate host *Biomphalaria glabrata*. Mol Biochem Parasitol. 1990; 43: 245-256.

24. Bushara HO, Bashir MEN, Malik KHE, Mukhtar MM, Trottein F, Capron A, Taylor MG. Suppression of *Schistosoma bovis* egg production in cattle by vaccination with wither glutathione S-transferase or keyhole limpet haemocyanin. Parasite Immunol. 1993; 15: 383-390.

25. Schutz J, Dolashka-Angelova P, Abrashev R, Nicolov P, Voelter W. Isolation and spectroscopic characterization of the structural subunits of keyhole limpet hemocyanin. Biochim Biophys Acta. 2001; 1546: 325-336.

26. Dissous C, Capron A. *Schistosoma mansoni* and its intermediate host *Biomphalaria glabrata* express a common 39 kilodalton acidic protein. Mol Biochem Parasitol. 1989; 32: 49-56.

27. Alarcón de Noya B, Spencer L, Noya O. Comunidad antigénica de *Schistosoma mansoni* y *Biomphalaria glabrata*: su evaluación seroepidemiológica. Acta Cient Venezolana. 1989; 40(Supl 1): 147.

28. Spencer LM, Chacón de Alvarez N, Amario J, Hernandez H, Noya OG, Mejia E, Alarcón de Noya B, Noya O. Estudio de antigenicidad común entre el parásito *Schistosoma mansoni* y su hospedador intermediario *Biomphalaria glabrata* por Western blot. Acta Cient Venezolana. 1998; 49(Supl 2): 295.

29. Kappe S, Bruderer T, Gantt S, Fujioka H, Nussenzweig V, Ménard R. Conservation of a gliding motility and cell invasion machinery in Apicomplexan parasites. J Cell Biol. 1999; 147: 937-943.

30. Vexenat AD, Santana JM, Teixeira AR. Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* and *Leishmania (viannia) braziliensis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1996; 38: 177-185.

31. Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum* in patients previously infected with heterologous species of *Plasmodium*: effect on development of parasitologic and clinical immunity. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61(Sup 1): 36-43.

32. Gillespie JP, Kanost MR. Biological mediators of insect immunity. Ann Rev Entomol. 1997; 42: 611-643.

33. Wide A, Capaldo J, Zerpa N, Pabón R, Noda A, Noya O. Evaluación de la reactividad cruzada de antígenos compartidos entre *Anopheles albimanus* y *Plasmodium falciparum*. XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, Acapulco, Mexico. 1999; 19.
34. Roit IM, Brostoff J, Male D. Immunology. Gower Medical Publishing. 1985; pp. 6.3.
35. Iglesias R, Leiro J, Ubeira FM, Santamarina MT, Navarrete I, Sanmartín ML. Antigenic cross-reactivity in mice between third-stage larvae of *Anisakis simplex* and other nematodes. Parasitol Res. 1996; 82: 378-381.
36. Nunes CM, Tundisi RN, Heinemann MB, Ogassawara S, Richtzenhain LJ. Toxocariasis: serological diagnosis by indirect antibody competition ELISA. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1999; 41: 95-100.
37. Cho JK, Cho SW. Shared epitope for monoclonal IR162 between *Anisakis simplex* larvae and *Clonorchis sinensis* and cross-reactivity between antigens. J Parasitol. 2000; 86: 1145-1149.
38. Rodriguez-Osorio M, Gomez-Garcia V, Rojas J, Ramajo-Martín V. Humoral immune response and antigenemia in sheep experimentally infected with *Schistosoma bovis*. Cross-reactivity with *Fasciola hepatica* antigens. J Parasitol. 1999; 85: 585-587.
39. Poretti D, Felleisen E, Grimm F, Pfister M, Teuscher F, Zuercher C, Reichen J, Gottstein B. Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other cross-reactive pathologies. Am J Trop Med Hyg. 1999; 60: 193-198.
40. Correa-Oliveira R, Dusse LMS, Viana IRC, Colley DG, Carvalho OS, Gazzinelli G. Human antibody responses against schistosomal antigens. Antibodies from patients with *Ancylostoma*, *Ascaris lumbricoides* or *Schistosoma mansoni* infections react with schistosome antigens. Am J Trop Med Hyg. 1988; 38: 348-355.
41. Colmenares C, Bruce A, Wagner C, Alarcón de Noya B. La coexistencia de enfermedades parasitarias: un problema en el diagnóstico de esquistosomiasis y cisticercosis humana. Acta Cient Venezolana. 1999; 50(Supl 2): 333.
42. Colmenares C, Alarcón de Noya B, Losada S, Noya O. La reactividad cruzada entre los helmintos; un problema que limita el inmunodiagnóstico en las áreas tropicales. Jornal Brasileiro de Patologia. XV Congresso Latino-americano de Parasitologia. Brasil. 2001; 37: 20.
43. Rege AA, Wang W, Dresden MH. Cysteine proteinases from *Schistosoma haematobium* adult worms. J Parasitol. 1992; 78: 16-23.
44. Larralde C, Montoya RM, Sciutto E, Diaz ML, Govezensky T, Coltorti E. Deciphering Western blots of tapeworm antigens (*Taenia solium*, *Echinococcus*

*granulosus*, and *Taenia crassiceps*) reacting with sera from neurocysticercosis and hydatid disease patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40: 282-290.

45. Wisnewski AV, Kresina TF. Induction of protective immunity to schistosomiasis with immunologically cross-reactive *Lumbricus* molecules. *Int J Parasitol.* 1995; 25: 503-510.

46. Klotz FW, Cohen SJ, Szarfman A, Aikawa M, Howard RJ. Cross-reactive epitope among proteins in *Plasmodium falciparum* Maurer's clefts and primate leukocytes and platelets. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 54: 655-659.

47. Torres J, Noya O, Alarcón de Noya B, Mondolfi A. Seizures and Praziquantel. A case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1988; 30: 433-436.

48. Cossio PM, Laguens PR, Diez C, Szarfman A, Segal A, Arana RM. Chagasic cardiopathy: Antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation.* 1974; 50: 1252-1259.

49. Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation.* 1974; 49: 13-21.

50. Mahler E, Sepulveda P, Jeannequin O, Liegeard P, Gounom P, Wallukat G, Eftekhari P, Levin MJ, Hoebeke J, Hontebeyrie M. A monoclonal antibody against the immunodominant epitope of the ribosomal P2beta protein of *Trypanosoma cruzi* interacts with the human beta 1-adrenergic receptor. *Eur J Immunol.* 2001; 31: 2210-2216.

51. Alarcón de Noya B, Noya O, Balzan C, Cesari I. New approaches for the control and eradication of schistosomiasis in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1992; 87: 227-231.

52. Alarcón de Noya B, Cesari IM, Losada S, Colmenares C, Balzán C, Hoebeke J, Noya O. Evaluation of alkaline phosphatase immunoassay and comparison with other diagnostic methods in areas of low transmission of schistosomiasis. *Acta Tropica.* 1997; 66: 69-78.

53. Woodward M, Young W, Bloodgood RA. Detection of monoclonal antibodies specific for carbohydrate epitopes using periodate oxidation. *J Immunol Methods.* 1985; 78: 143-153.

54. Alarcón de Noya B, Colmenares C, Lanz H, Caracciolo MA, Losada S, Noya O. *Schistosoma mansoni*: Immunodiagnosis is improved by sodium metaperiodate which reduces cross-reactivity due to glycosylated epitopes of soluble egg antigen. *Exp Parasitol.* 2000; 95: 106-112.

55. Colmenares C, Alarcón de Noya B, Losada S, Noya O. Evaluación del ELISA-ASH con metaperiodato de sodio en estudios seroepidemiológicos en el área endémica para esquistosomiasis en Venezuela. XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, Acapulco, Mexico. 1999; 46.

56. Ruiz R, Alarcón de Noya B, Colmenares C, Losada S, Contreras R, Cesari IM, Noya O. Aspectos parasitológicos, serológicos y clínicos de la esquistosomiasis mansoni en Venezuela. XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, Acapulco, Mexico. 1999; 46.
57. Ruiz R, Alarcón de Noya B, Colmenares C, Losada S, Contreras R, Cesari I, Zerpa B, Utrera E, Sierra C, Toro J, Noya O. El diagnóstico clínico y de laboratorio como criterios en la definición de "casos" de esquistosomiasis en áreas de baja transmisión. Acta Cient Venezolana. 1999; 50(Supl 2): 346.
58. Lacleste JP, Landa A, Arcos L, Willms K, Davis AE, Shoemaker CB. Paramyosin is the *Schistosoma mansoni* (Trematoda) homologous of antigen B from *Taenia solium* (Cestoda). Mol Biochem Parasitol. 1991; 44: 287-295.
59. Muhlschlegel F, Sygulla L, Frosch P, Masseti P, Frosch M. Paramyosin of *Echinococcus granulosus*: cDNA sequence and characterization of a tegumental antigen. Parasitol Res. 1993; 79: 660-666.