

Helmintosis y eventos alérgicos

Helminth infections and allergic events

Luis Fonte Galindo*, Yuliet Méndez Sutil, Jorge Sarracent Pérez, Jessica Baldriche Acosta, Dania Fabré Ortiz

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Autopista Novia del mediodía, km 6, La Lisa. La Habana. Cuba.

*luisfonte@infomed.sld.cu

Artículo de revisión

Área: Parasitología

Recibido: 13 de julio, 2016

Aceptado: 19 de septiembre, 2016

Resumen

En las últimas tres décadas se ha reconocido un alarmante aumento en la frecuencia de las enfermedades alérgicas, asociadas con cuadros de parasitismos, y este número sigue creciendo. Se realizó una revisión del tema, en cuanto a características clínicas, epidemiológicas y factores inmunológicos que identifican a esta asociación. El objetivo de esta revisión es exponer, algunos aspectos relevantes de estas patologías. Se destaca la importancia del papel modulador de las helmintiasis, en el desarrollo de las alergias; sin embargo, las evidencias de esta asociación no están claramente establecidas, por lo que existe todavía en la comunidad científica, la controversia y el debate, acerca de este tema y específicamente de los mecanismos que intervienen en la modulación de las alergias por los parásitos helmintos.

Palabras clave: Geohelmintosis, helmintiasis, alergia.

Abstract

In the last three decades an alarming increase in the frequency of allergic diseases associated with symptoms of parasitism has been recognized, and this number continues to grow. A review of the topic was conducted regarding clinical, epidemiological and immunological factors that identify this association. The objective of this review is to present some important aspects of these pathologies. The importance of modulatory helminthiasis, in the development of allergies is highlighted; however, the evidence of this association is not clearly established, so there is still, in the scientific community, controversy and debate about this issue and specifically of the mechanisms involved in the modulation of allergies by helminth parasites.

Key words: Geohelmintosis, helminth infections, allergies.

Introducción

Aproximadamente seis décadas atrás, las infecciones producidas por geohelminthos eran comunes en la mayor parte del mundo¹. Los favorables cambios ocurridos en el nivel de vida de la población que habita en algunas regiones del planeta (Europa, Norteamérica, entre otras), han reducido las áreas de alta prevalencia de estas parasitosis a África subsahariana, Asia y América Latina^{2,3}. Se estima que alrededor de 2000 millones de personas, mayoritariamente habitantes de esas áreas, están infectadas por uno o más de estos parásitos⁴⁻⁹.

Se calcula que alrededor de 1400 millones de personas, aproximadamente la quinta parte de la población mundial, padece de enfermedades alérgicas (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica). A nivel de individuo, para la aparición y desarrollo de las alergias es necesaria una predisposición genética. Esta condición, sin embargo, no es suficiente. Otros factores ambientales deben entrar en juego. Entre estos, ha ganado particular importancia durante los últimos años la menor exposición a agentes infecciosos, particularmente helmintos¹⁰.

Las prevalencias de los eventos alérgicos se han incrementado durante las últimas décadas, fundamentalmente en los países industrializados^{11,12}. Según la hipótesis de la higiene, a la cual se hace referencia detallada más adelante, las razones de ese incremento son varias: mayor proporción de personas viviendo en áreas urbanas, familias más pequeñas, mejores condiciones sanitarias que entre otras consecuencias, disminuye la transmisión fecal-oral de agentes patógenos y, finalmente, la menor frecuencia o ausencia de infecciones por helmintos¹⁰.

Las reacciones alérgicas y las respuestas inmunitarias a los geohelmintos son genéricamente similares. Ambas, como se abordará con más detalles en otros acápites de esta revisión, pueden ser moduladas por la inmunosupresión inducida por estos parásitos. De manera general, dos tipos de asociaciones entre geohelmintosis y eventos alérgicos han sido observadas: (1) en zonas libres de geohelmintosis, la ausencia de la inmunomodulación realizada por estos parásitos incrementa el desarrollo de eventos alérgicos y (2) en áreas con alta prevalencia de geohelmintosis, la inmunoregulación inducida por estos parásitos inhibe la presentación de eventos alérgicos. Al interior de las áreas endémicas de geohelmintosis, la asociación entre infección por las diferentes especies de este grupo y eventos alérgicos, no es homogénea y éste ha sido un factor de confusión en muchos estudios, de manera particular en aquellos trabajos que encontraron infección por más de un parásito.

En la revisión y metanálisis de los estudios realizados al respecto hasta 2006 por Leonardi y col.,¹³ aseveraron que la ascariosis es un factor de riesgo de padecer de enfermedades alérgicas. Por la polémica aún vigente en relación con este resultado, a ella se regresa en el acápite "Influencia de la ascariosis sobre la prevalencia de asma" del presente artículo. Las infecciones por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* se asocian a un menor riesgo de padecer de alergias, mientras que las infecciones por *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis* aparentemente no guardan relación con riesgo de padecer eventos alérgicos.

El creciente conocimiento acerca de la regulación de las respuestas inmunitarias del hospedero ejercida por los helmintos ha conducido a una mejor comprensión de complejos fenómenos clínicos y epidemiológicos, así como al desarrollo de numerosos ensayos de administración de helmintos vivos como herramienta terapéutica. A los éxitos, fracasos y perspectivas de esta aproximación terapéutica se hace referencia detallada en el acápite final de este documento.

1. Similitudes y diferencias entre las respuestas inmunitarias en las atopias y las respuestas inmunitarias a la infección por helmintos

El sistema inmunitario debe distinguir entre patógenos dañinos y alérgenos ambientales, y ha evolucionado para montar adecuadas respuestas defensivas contra los primeros y tolerar o ignorar a los segundos. Sin embargo, una pequeña proporción de individuos no logra tolerar los alérgenos ambientales y desarrolla enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica¹⁴. Estas enfermedades resultan de una excesiva sensibilización a una exposición ordinaria a alérgenos¹⁵. En la patogénesis de estos eventos, como se verá a continuación, anticuerpos de la clase IgE son las moléculas efectoras clásicas¹⁶.

La atopia es la predisposición genética a producir altos niveles de IgE sérica total o de IgE específi-

ca. La alergia es el desarrollo de manifestaciones clínicas sobre una base atópica, dicho de la forma más simple, la alergia es la atopia con más manifestaciones clínicas. Solo una pequeña parte de los individuos atópicos de una población cualquiera desarrollan enfermedad alérgica. Este hecho sugiere que al desarrollo de las alergias predisponen factores genéticos adicionales¹⁴.

En sus componentes básicos, la respuesta alérgica puede describirse de la siguiente manera: sustancias alergénicas como cisteína proteasas, estimulan la producción de IL-25, IL-33 y TSLP (del inglés *thymic stromal lymphopoietin*) por células epiteliales. Estos mediadores inician la polarización de las respuestas a un patrón Th2 y, con ello, a un incremento en la secreción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13¹⁷. Las citoquinas Th2 promueven la producción de inmunoglobulinas de la clase IgE y el reclutamiento de mastocitos, basófilos y eosinófilos. Las IgE, por su región Fc, se enlazan con el receptor correspondiente en mastocitos, basófilos y eosinófilos (receptor FcεRI de alta afinidad), lo que resulta, previo enlazamiento cruzado por el alérgeno, en la activación y degranulación de éstas, con la liberación de mediadores preformados, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2¹⁸. Finalmente, estos mediadores son los responsables de las manifestaciones clínicas que caracterizan a las enfermedades alérgicas antes mencionadas.

La mayoría de los mecanismos de las reacciones alérgicas son comunes con las respuestas inmunitarias a los helmintos^{13,14,18}. Sin embargo, dos importantes diferencias deben ser comentadas:

(i) La inmunomodulación inducida por las helmintosis es más intensa que la provocada por las reacciones alérgicas.

La inmunomodulación promovida por las helmintosis es más intensa y se incrementa con la carga parasitaria y con la severidad de la enfermedad. Esta es inducida por productos del parásito (algunos de los cuales ya han sido identificados y otros predichos a partir de datos de secuenciación del genoma¹⁹) y mediada por varias vías que incluyen la acción de células reguladoras (macrófagos de activación alternativa, células dendríticas, Células Treg y células Breg) y citoquinas (IL-10 y TGF-β)^{20,21}. A diferencia de lo que ocurre en las reacciones alérgicas, donde las IgE totales están elevadas como factor predisponente, en las helmintosis los niveles séricos totales de estas inmunoglobulinas están incrementados como consecuencia de la infección, aunque el mecanismo preciso no se conoce. La producción policlonal de IgE totales durante la infección severa por helmintos inhibe los efectos proinflamatorios de la IgE específica, disminuyendo la frecuencia e intensidad de los eventos alérgicos potencialmente inducibles por la infección en individuos normales y, lo que es más interesante, en personas alérgicas generalmente caracterizadas por una hiperreactividad Th2 no controlada²².

A lo anterior se agrega que la inmunoregulación del hospedero inducida por helmintos da lugar a un aumento en la producción de anticuerpos del isotipo IgG4²³⁻²⁷. Este isotipo, diferente al IgE, no puede enlazar los receptores Fc sobre mastocitos, basófilos y eosinófilos y, diferente a otras subclases de IgG, no activa el sistema del complemento y no actúa como opsonina. Entonces, un mayor nivel de anticuerpos IgG4 es un marcador de un estado Th2 modificado no inflamatorio en el que están bloqueados los anticuerpos citofílicos como la IgE y disminuida la posibilidad de daño por inflamación²⁸.

(ii) El papel efector de la IgE específica en las helmintosis es menos relevante que en las reacciones alérgicas.

Aunque la IgE específica está involucrada en la protección contra helmintos²⁹⁻³¹, estudios recientes sugieren que la red de células y citoquinas provenientes tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, desempeña un rol más importante en la defensa contra estos parásitos³²⁻³⁵. Por el contrario, la respuesta IgE específica contra alérgenos es un componente clave en el desarrollo de los eventos alérgicos, imprescindibles para la cadena de sucesos que terminan con la degranulación

de mastocitos, basófilos y eosinófilos y, con ello, la liberación de las sustancias vasoactivas que dan lugar a las manifestaciones clínicas de las alergias¹⁴.

2. Ascariosis y eventos alérgicos

Existe una gran cantidad de datos epidemiológicos y experimentales, tanto en humanos como en otros animales, que dan soporte a la idea de que la ascariosis puede modificar las respuestas alérgicas y, en consecuencia, la frecuencia e intensidad de las enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica^{36,37}. Los estudios realizados han demostrado que, dependiendo de aspectos relacionados con el hospedero (por ejemplo, fondo genético y edad de la primera infección), tiempo de exposición, intensidad de la infección y algunos factores ambientales (por ejemplo, desarrollo de reacciones cruzadas entre moléculas de *Ascaris* y componentes del polvo doméstico), la infección por *Ascaris* puede inducir supresión o ampliación de las respuestas Th2. La ampliación de las respuestas Th2 inducida por la ascariosis es también una característica de las reacciones alérgicas y, como aquellas, depende fuertemente del fondo genético del hospedero³⁸.

A lo anterior se agrega que la ascariosis puede ser causa directa de manifestaciones alérgicas, incluido el síndrome de Loeffler³⁹⁻⁴¹. En correspondencia con esto último, varios trabajos en humanos y en modelos experimentales han demostrado la capacidad de antígenos de *Ascaris* de inducir respuestas IgE específicas al parásito y algunos síntomas alérgicos⁴¹⁻⁴⁴.

3. Influencia de la ascariosis sobre la prevalencia de asma

Como se indicó anteriormente, la ascariosis ha sido asociada a un significativo aumento de la probabilidad de enfermedades alérgicas¹³. Sin embargo, este es un tema polémico porque los estudios realizados al respecto han arribado a resultados aparentemente contradictorios. En algunas poblaciones, la infección es un factor que predispone a sensibilización por IgE y a asma^{13,45-52}. En otras, en cambio, la parasitosis es un factor protector⁵³⁻⁵⁶. Los estudios que concluyen que la ascariosis está asociada con mayor prevalencia de asma se realizaron en escenarios urbanos sobre poblaciones con baja prevalencia y baja carga parasitaria^{13,45-52}. La mayoría de los trabajos que encuentran que la parasitosis está asociada con baja prevalencia de eventos alérgicos (o resultados negativos a pruebas cutáneas frente a antígenos comunes) se llevaron a cabo sobre poblaciones intensamente infectadas⁵⁷. Actualmente, es tema de intenso debate si estos resultados aparentemente contradictorios son el reflejo de diferentes intensidades de exposición al parásito o son evidencias de interacciones genéticas y ambientales más complejas.

4. Efectos de alérgenos de *Ascaris* sobre la evolución de pacientes asmáticos

El polvo doméstico, por ser la principal fuente de alérgenos que sensibiliza a la población con predisposición genética a desarrollar eventos alérgicos, es uno de los más importantes factores de riesgo de asma en países tropicales. Por otro lado, el potencial alergénico de numerosas moléculas de *Ascaris* ha sido extensamente estudiado durante los últimos años⁵⁸⁻⁶⁵. Dos de éstas, Asc s 1, también conocida como ABA-1, y Asc 1 3, igualmente denominada *Ascaris* tropomiosina, ya han sido reconocidas como alérgenos⁶⁶. Recientemente, se demostró la existencia de reactividad cruzada entre alérgenos presentes en el polvo doméstico y moléculas de *Ascaris* con actividad alergénica, entre estas Asc I 3⁶⁶. Esta demostración da sustento a la idea de que la infección por *Ascaris lumbricoides* podría conducir a un aumento de la respuesta de IgE a varios alérgenos del polvo doméstico⁶⁷.

La identificación y caracterización de alérgenos de *A. lumbricoides* ha permitido estudiar los efectos

que podrían tener estas moléculas y la propia infección parasitaria sobre la evolución de pacientes asmáticos. En ese sentido, los resultados más interesantes son los siguientes:

La temprana exposición a alérgenos del polvo doméstico y de *Ascaris*, sobre todo si ocurre al unísono, puede amplificar las respuestas alérgicas³⁷. Un estudio relativamente reciente demostró la relevancia clínica de respuestas de IgE a alérgenos del polvo y de *Ascaris* desarrolladas a muy temprana edad⁶⁸.

Durante los últimos lustros, en numerosas áreas endémicas de geohelmintosis se ha realizado desparasitación periódica masiva en los niños en edad escolar. Dado que las condiciones socioeconómicas que propician la infección no son eliminadas, los niños se reinfectan en múltiples oportunidades y las respuestas secundarias a *Ascaris* pueden estimular la producción de IgE con reactividad cruzada contra alérgenos de otras fuentes por ejemplo, el polvo doméstico. Ha sido demostrado que el tratamiento periódico de larga duración en áreas endémicas a varias helmintiasis, incluida la ascariosis, está asociado a un incremento en la reactividad a pruebas cutáneas con alérgenos⁶⁹.

5. La hipótesis de la higiene

Hacia finales de la década de 1980, un hallazgo epidemiológico ganó notoriedad: la menor prevalencia de fiebre del heno en aquellos lugares donde las condiciones higiénicas eran desfavorables⁷⁰. Ese fue el punto de partida para la formulación de la hipótesis de la higiene, la que en su primera acepción planteaba que las enfermedades alérgicas eran más frecuentes en aquellos lugares donde el mejoramiento de las condiciones higiénicas había hecho menos frecuentes las infecciones microbianas durante la infancia^{70,71}.

Una desviación de las respuestas inmunitarias a patrones Th1 debido a las infecciones bacterianas y virales, muy frecuentes en condiciones de higiene deficiente fue el mecanismo argüido por los postulantes de esa primera acepción. Sin embargo, la posterior comprobación de que la infección por micobacterias, importantes inductoras de respuestas Th1, se asociaba a alergia, restó fuerza a esta explicación⁷².

Dos observaciones más recientes han llevado a una formulación más precisa de la hipótesis de la higiene: (1) en algunos países tropicales con moderado desarrollo socioeconómico y donde las infecciones por virus y bacterias durante la infancia aún son frecuentes, la prevalencia de enfermedades alérgicas es alta^{36,73-79}, (2) de acuerdo con la enunciación inicial de la hipótesis de la higiene, es de esperar, que las enfermedades alérgicas tengan una baja prevalencia en aquellas áreas donde las condiciones higiénicas sean deficientes y, consecuentemente, las infecciones microbianas muestren una elevada prevalencia. Sin embargo, la menor prevalencia de enfermedades alérgicas se observa en las áreas endémicas de helmintiasis⁸⁰⁻⁸².

De este modo, una formulación más actual de la hipótesis de la higiene, permitiría plantear que las enfermedades inflamatorias, incluidas las alérgicas, son más frecuentes en aquellos lugares donde el mejoramiento de las condiciones higiénicas ha hecho menos frecuentes las infecciones por helmintos. Por lo tanto, las helmintosis no solo explicarían porqué las condiciones de higiene deficiente están asociadas a baja frecuencia de alergias^{83,84}, sino también porqué la creciente tendencia al incremento de la prevalencia de los eventos alérgicos es más general y no restringida a los países desarrollados con adecuadas condiciones higiénicas⁸⁵.

El efecto regulador de las infecciones helmínticas sobre las respuestas Th2/IgE parece ser el mecanismo que explicaría los postulados de la hipótesis de la higiene en su acepción más actual⁴⁹. Obviamente, la relación entre eventos alérgicos e infecciones por helmintos no es homogénea en todas las áreas endémicas. Ello dependerá de factores relacionados con el hospedero (fondo gené-

tico), el parásito (especies implicadas, frecuencia e intensidad de la infección) y el medio ambiente (clima, higiene). En los países tropicales, por ejemplo, la infección por helmintos puede dar lugar a efectos inmunosupresores (las más de las veces) e inmunopotenciadores (por ejemplo, las infecciones de baja intensidad por *A. lumbricoides*).

De manera general, tres tipos de relaciones entre helmintos y sistema inmunitario del humano pueden ser distinguidas: (1) infecciones crónicas, con alta carga parasitaria y con efectos fundamentalmente inmunosupresores (propias de áreas rurales en países económicamente subdesarrollados). En estas circunstancias, los eventos alérgicos serían menos frecuentes, (2) infecciones intermitentes, con baja carga parasitaria y estimulantes de respuestas IgE (asociadas a urbanizaciones en países económicamente subdesarrollados). En estas condiciones, sobre todo si se trata de infecciones por *A. lumbricoides*, las alergias serían más frecuentes que en el caso anterior, y (3) la ausencia de infección y, en consecuencia, sin inmunoregulación inducida por parásitos (propias de países económicamente desarrollados). En esta situación, los eventos alérgicos serían más frecuentes que en las dos circunstancias primeramente descritas.

6. Utilización de helmintos en el tratamiento de enfermedades alérgicas

Evidencias epidemiológicas, clínicas e inmunológicas devenidas de estudios en humanos, y datos obtenidos mediante experimentos en modelos animales, han ofrecido suficiente soporte al criterio de que las infecciones por helmintos tienen un efecto benefactor sobre entidades patológicas que transcurren con desregulación del sistema inmunitario, tales como: alergias, desórdenes autoinmunes y enfermedades inflamatorias intestinales. Ese criterio, condujo al desarrollo de numerosos ensayos de administración de helmintos vivos como herramienta terapéutica^{71,86-88}. El primero de ellos data de 2003, cuando Summers y col.,⁸⁹ reportaron el empleo exitoso de huevos de *Trichuris suis* en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. Desde entonces, además de los huevos de *T. suis*, también se han utilizado con fines terapéuticos el desarrollo de infecciones por *N. americanus*. Aunque esta aproximación terapéutica ha sido relativamente exitosa en el control de algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, no ha tenido similares resultados en el tratamiento de eventos alérgicos. Algunos ejemplos así lo demuestran:

Bager P y col.,⁹⁰ realizaron un estudio de rinitis inducida por polen en 100 pacientes, agrupados de manera aleatoria de modo que unos recibieran huevos de *T. suis* (a 8 dosis) y otros placebo, en todos los casos a intervalos de 21 días, no mostró efectos del tratamiento con el parásito sobre síntomas de rinitis, niveles de anticuerpos IgE específicos a polen y reactividad a pruebas cutáneas, a pesar de inducir respuestas de anticuerpos específicas a *T. suis* y síntomas gastrointestinales. En otro estudio, también aleatorizado, realizado por Feary J y col.,⁹¹ los individuos que padecían de retinoconjuntivitis fueron tratados con larvas de *N. americanus* o placebo y seguidos durante 12 semanas, no se evidenciaron efectos sobre funciones pulmonares, síntomas de retinoconjuntivitis y reactividad a pruebas cutáneas, a pesar de la inducción de respuestas al parásito, tales como síntomas gastrointestinales y eosinofilia. Por otra parte, en un ensayo llevado a cabo por Feary y col.,⁹² en el que pacientes de asma fueron tratados con larvas de *N. americanus*, no demostró mejoras en las manifestaciones clínicas, ni cambios significativos en reactividad bronquial y en las pruebas cutáneas.

En principio, existen varias razones por las cuales los resultados de los estudios en humanos no han generado los resultados esperados. Entre ellas, destacan las siguientes:

1. Numerosos trabajos han demostrado la capacidad de las infecciones por helmintos para reducir la reactividad alérgica en ratones y ratas⁹³. Sin embargo, la mayoría de esos estudios han mostrado esa capacidad cuando la exposición a los helmintos se produce antes del desarrollo de la reac-

tividad alérgica y solo un número mínimo de ensayos ha evidenciado que la infección helmíntica puede impactar una reactividad alérgica ya establecida.

2. La repercusión sistémica de la infección terapéutica y las dosis empleadas en los ensayos en humanos son otros dos factores a tener en cuenta. La infección por huevos de *T. suis* está totalmente restringida al intestino y podría no inducir suficiente respuesta sistémica para incidir sobre eventos alérgicos que tienen lugar en otros órganos y tejidos. *N. americanus*, la otra especie helmíntica empleada con fines terapéuticos en humanos, no migra por el tejido pulmonar en etapas tempranas de la infección y la dosis empleada (10 larvas), muy inferior a la utilizada en estudios en modelos animales, podría no ser suficiente para inducir una adecuada respuesta.

3. Otro aspecto no tenido en cuenta en los estudios realizados hasta el presente, es el momento de realización de la infección terapéutica y el carácter estacional de la mayoría de los eventos alérgicos. Es posible que el efecto inmunomodulador de la infección por helmintos requiera de periodos de desarrollo más prolongados y, en consecuencia, la administración terapéutica de los parásitos deba realizarse con mayor antelación.

Varios grupos trabajan en rebasar las dificultades descritas en los párrafos precedentes y hacer válida esta aproximación terapéutica. Como en el caso de su empleo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, los estudios en curso deben conducir a un mejor conocimiento de los mecanismos por los cuales los helmintos ejercen sus efectos protectores y, paralelamente, a la identificación de moléculas parasitarias capaces de replicar esas acciones.

Conclusiones

La capacidad de los helmintos de modular las respuestas inmunitarias de sus respectivos hospederos, además de permitirles sobrevivir en éstos, atenúa los componentes inflamatorios de los mecanismos defensivos de los animales parasitados y, con ello, reduce los daños inmunopatológicos asociados a esas respuestas. Sin embargo, la regulación por los helmintos de las respuestas inmunitarias de los hospederos que parasitan puede tener consecuencias clínicas y epidemiológicas adicionales, tales como: incremento en la susceptibilidad a otras infecciones, cambios en la frecuencia e intensidad de fenómenos alérgicos y autoinmunes, insuficiencias en las respuestas a vacunas contra otros microorganismos y, sin que aún esté suficientemente documentado, desarrollo de algunos tipos de tumores.

La demostración y caracterización de las consecuencias de la inmunoregulación, de manera particular los cambios en la frecuencia e intensidad de fenómenos alérgicos, ha recibido intensa atención de la comunidad científica internacional encarada al tema durante las últimas dos décadas.

La prevalencia de eventos alérgicos se ha incrementado durante las últimas décadas, fundamentalmente en los países industrializados. Según la hipótesis de la higiene, ejercicio especulativo aún en desarrollo, las razones de ese incremento son varias: mayor proporción de personas viviendo en áreas urbanas, familias más pequeñas, mejores condiciones sanitarias que, entre otras consecuencias, disminuye la transmisión fecal-oral de agentes patógenos y, finalmente, la menor frecuencia o ausencia de infecciones por helmintos.

El efecto regulador de las infecciones helmínticas sobre las respuestas Th2/IgE parece ser el mecanismo que explicaría los postulados de la hipótesis de la higiene en su acepción más actual. Obviamente, la relación entre eventos alérgicos e infecciones por helmintos no es homogénea en todas las áreas endémicas. Ello dependerá de factores relacionados con el hospedero, el parásito y el medio ambiente. En los países tropicales, la infección por helmintos puede atenuar la frecuencia e intensidad de fenómenos alérgicos o potenciarlos.

Referencias bibliográficas

1. Stoll N. This wormy world. *J Parasitol.* 1947; 85:392-396.
2. Hotez P, Remme J, Buss P, Alleyne G, Morel C, Breman J. Combating tropical infectious diseases: report of the disease control priorities in developing countries project. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:871-878.
3. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008; 118:1311-1321.
4. World Health Organization. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 2002. WHO Technical Report Series No.912.
5. Crompton DWT. How much helminthiasis is there in the world? *J Parasitol.* 1999; 85:397-403.
6. McCarty TR, Turkeltaub JA, Hotez PJ. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30:18-24.
7. Strunz EC, Addiss DG, Stocks ME, Ogden S, Utzinger J, Freeman M. Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* [serial on the Internet]. 2014 Mar, 11(3): [about 38 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965411/pdf/pmed.1001620.pdf>
8. Levecke B, Montresor A, Albonico M, Ame SM, Behnke JM, Bethony JM. Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis.* [serial on the Internet]. 2014 Oct 9; 8(10): [about 12 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191962/pdf/pntd.0003204.pdf>
9. OPS. Datos clave de las enfermedades infecciosas desatendidas. Helminthiasis transmitidas por el suelo. Washington DC, 2014.
10. Bruschi F, Araujo MI, Harnett W, Pinelli E. Allergy and Parasites. *J Parasitol Res.* [serial on the Internet]. 2013 Feb 13, Vol. 2013:[about 2 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583124/pdf/JPR2013-502562.pdf>
11. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham M. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet.* 1984; 2:1255-1257.
12. Ring J. Davos Declaration: allergy as a global problem. *Allergy.* 2012; 67:141-143.
13. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:514-523.
14. Rujeni N, Taylor D, Mutapi F. Human Schistosome Infection and Allergic Sensitisation. *J Parasitol Res.* [serial on the Internet]. 2012 Jun, Vol. 2012:[about 18 p.]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jpr/2012/154743/>
15. Johansson S, Bieber T, Dahl T. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:832-836.
16. Nguyen T, Casale TB. Immune modulation for treatment of allergic disease. *Immunol Rev.* 2011; 242:258-271.
17. Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11:139-145.
18. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10:225-235.
19. Jex AR, Liu S, Li B. *Ascaris suum* draft genome. *Nature.* 2011; 479:529-533.
20. Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11:375-388.
21. Fallon PG, Mangan NE. Suppression of TH2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7:220-230.

22. Akdis M, Verhagen J, Taylor A. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004; 199:1567-1575.
23. García-Hernández MH. Regulatory T cells in children with intestinal parasite infection. *Parasite Immunol* 2009; 31:597-603.
24. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJG, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*. 1991; 349:243-245.
25. Joseph S. Increases in human T helper 2 cytokine responses to *Schistosoma mansoni* worm and worm-tegument antigens are induced by treatment with praziquantel. *J Infect. Dis* 2004; 190:835-842.
26. Manoury B, Gregory WF, Maizels RM, Watts C. Bm-CPI-2, a cystatin homolog secreted by the filarial parasite *Brugia malayi*, inhibits class II MHC-restricted antigen processing. *Curr Biol*. 2001; 11:447-451.
27. Sartono E, Kruize YCM, Kurniawan-Atmadja A, Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Depression of antigen-specific interleukin-5 and interferon- γ responses in human lymphatic filariasis as a function of clinical status and age. *J Infect Dis*. 1997; 175:1276-1280.
28. Matisz CE, McDougall JJ, Sharkey KA, McKay D. Helminth parasites and the modulation of joint inflammation. *J Parasitol Res*. [serial on the Internet]. 2011 Feb, Vol. 2011:[about 8 p.]. Available from:
<https://www.hindawi.com/journals/jpr/2011/942616/>
29. Hagel I, Cabrera M, Buvat E. Antibody responses and resistance against *Ascaris lumbricoides* infection among Venezuelan rural children: the influence of ethnicity. *J Trop Pediatr*. 2008; 54:354-356.
30. Turner JD, Faulkner H, Kamgno J. Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect*. 2005; 7:990-996.
31. McSharry C, Xia Y, Holland CV, Kennedy MW. Natural immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 allergen and inflammation indicators in children. *Infect Immun*. 1999; 67:484-489.
32. Jackson JA, Turner JD, Rentoul L. T helper cell type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *J Infect. Dis* 2004; 190:1804-1811.
33. Moro K, Yamada T, Tanabe M. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010; 463:540-544.
34. Neill DR, Wong SH, Bellosi A. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010; 464:1367-1370.
35. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature*. 2010; 464:1362-1366.
36. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy*. 2005; 60:1357-1360.
37. Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9:29-37.
38. Acevedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol*. 2011; 33:309-321.
39. Spillmann RK. Pulmonary ascariasis in tropical communities. *Am J Trop Med Hyg*. 1975; 24:791-800.
40. Joubert JR, de Klerk HC, Malan C. *Ascaris lumbricoides* and allergic asthma: a new perspective. *S Afr Med J*. 1979; 56:599-602.
41. Joubert JR, van Schalkwyk DJ, Turner KJ. *Ascaris lumbricoides* and the human immunogenic response: enhanced IgE-mediated reactivity to common inhaled allergens. *S Afr Med J*. 1980; 57:409-412.
42. Patterson R, Harris KE, Pruzansky JJ. Induction of IgE-mediated cutaneous, cellular, and airway

- reactivity in rhesus monkeys by *Ascaris suum* infection. J Lab Clin Med. 1983; 101:864-872.
43. Patterson R, Harris KE. IgE-mediated rhesus monkey asthma: natural history and individual animal variation. Int Arch Allergy Immunol. 1992; 97:154-159.
44. Tsuji M, Hayashi T, Yamamoto S, Sakata Y, Toshida T. IgE-type antibodies to *Ascaris* antigens in man. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1977; 55:78-81.
45. 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; 165:1489-1493.
46. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J. High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. Clin Exp Allergy. 2008; 38:276-282.
47. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:654-661.
48. Hagel I, Cabrera M, Hurtado MA. Infection by *Ascaris lumbricoides* and bronchial hyper reactivity: an outstanding association in Venezuelan school children from endemic areas. Acta Trop. 2007; 103:231-241.
49. Obihara CC, Beyers N, Gie RP. Respiratory atopic disease, *Ascaris* immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. Clin Exp Allergy. 2006; 36:640-648.
50. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. *Ascaris*-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102:414-420.
51. Alcantara-Neves NM, Badaro SJ, dos Santos MC, Pontes-de-Carvalho L, Barreto ML. The presence of serum anti-*Ascaris lumbricoides* IgE antibodies and of *Trichuris trichiura* infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children. Respir Res. [serial on the Internet]. 2010 Aug; 11(114): [about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939601/pdf/1465-9921-11-114.pdf>
52. Pinelli E, Willers SM, Hoek D. Prevalence of antibodies against *Ascaris suum* and its association with allergic manifestations in 4-year-old children in The Netherlands: the PIAMA birth cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28:1327-1334.
53. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebedig M. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. Lancet. 2001; 358:1493-1499.
54. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: a cross-sectional study. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118:1305-1311.
55. Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. Allergy. 2005; 60:1014-1020.
56. Selassie FG, Stevens RH, Cullinan P. Total and specific IgE (house dust mite and intestinal helminths) in asthmatics and controls from Gondar, Ethiopia. Clin Exp Allergy. 2000; 30:356-358.
57. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. Immunobiology. 2007; 212:475-490.
58. Araujo CA, Perini A, Martins MA, Macedo MS, Macedo-Soares MF. PAS-1, a protein from *Ascaris suum*, modulates allergic inflammation via IL-10 and IFN-gamma, but not IL-12. Cytokine. 2008; 44:335-341.
59. Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK. Recombinant *Ascaris* 16-kilodalton protein-induced protection against *Ascaris suum* larval migration after intranasal vaccination in pigs. J Infect Dis. 2004; 190:1812-1820.
60. Tsuji N, Suzuki K, Kasuga-Aoki H. Intranasal immunization with recombinant *Ascaris suum* 14-kilodalton antigen coupled with cholera toxin B subunit induces protective immunity to *A. suum* infection in mice. Infect Immun. 2001; 69:7285-7292.
61. Tsuji N, Kasuga-Aoki H, Isobe T, Arakawa T, Matsumoto Y. Cloning and characterization of a hi-

- ghly immunoreactive 37 kDa antigen with multi-immunoglobulin domains from the swine roundworm *Ascaris suum*. Int J Parasitol. 2002; 32:1739-1746.
62. Islam MK, Miyoshi T, Yokomizo Y, Tsuji N. Molecular cloning and partial characterization of a nematode-specific 24 kDa protein from *Ascaris suum*. Parasitol. 2005; 130:131-139.
63. Van Riet E, Wuhler M, Wahyuni S. Antibody responses to *Ascaris*-derived proteins and glycolipids: the role of phosphorylcholine. Parasite Immunol. 2006; 28:363-371.
64. Perrigoue JG, Marshall FA, Artis D. On the hunt for helminths: innate immune cells in the recognition and response to helminth parasites. Cell Microbiol. 2008; 10:1757-1764.
65. Da Silva CA, Pochard P, Lee CG, Elias JA. Chitin particles are multifaceted immune adjuvants. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182:1482-1491.
66. Acevedo N, Sanchez J, Erler A. IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1. Allergy. 2009; 64:1635-1643.
67. Acevedo NEA, Briza P, Puccio F, Ferreira F, Caraballo L. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. Int Arch of Allergy Immunol. 2011; 154:195-206.
68. Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. Eur Respir J. 2002; 20:640-645.
69. Endara P, Vaca M, Chico ME. Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. Clin Exp Allergy. 2010; 40:1669-1677.
70. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989; 299:1259-1260.
71. Mc Sorley HJ, Maizels RM. Helminth Infections and Host Immune Regulation. Clin Microbiol Rev. 2012; 25:585-608.
72. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G. Tuberculosis, bacillus Calmette-Guerin vaccination, and allergic disease: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23:324-331.
73. Sharma SK, Banga A. Prevalence and risk factors for wheezing in children from rural areas of north India. Allergy Asthma Proc. 2007; 28:647-653.
74. Chatkin MN, Menezes AM, Victora CG, Barros FC. High prevalence of asthma in preschool children in Southern Brazil: a population-based study. Pediatr Pulmonol. 2003; 35:296-301.
75. Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008; 8:378-383.
76. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007; 62:758-766.
77. Sole D, Melo KC, Camelo-Nunes IC. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. J Trop Pediatr. 2007; 53:13-21.
78. Kuschnir FC, Alves da Cunha AJ. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18:142-148.
79. Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Sarmiento OL, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 yrs. old in Bogota, Colombia. Pediatr Allergy Immunol. 2008; 19:307-314.
80. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:995-1000.
81. Lynch NR, Lopez RI, Di Prisco-Fuenmayor MC. Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment. Clin Allergy. 1987; 17:199-207.
82. Holt PG. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution of a paradox? Lancet. 2000; 356:1699-1701.

83. Van Dellen RG, Thompson Jr JH. Absence of intestinal parasites in asthma. *N Engl J Med*. 1971; 285:146-148.
84. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy*. 1976; 37:91-100.
85. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002; 296:490-494.
86. McKay DM. The therapeutic helminth? *Trends Parasitol*. 2008; 24:1-6.
87. Weinstock JV. The worm returns. *Nature*. 2012; 491:183-185.
88. Fleming JO, Weinstock JV. Clinical trials of helminth therapy in autoimmune diseases: rationale and findings. *Parasite Immunol*. 2015; 6:277-292.
89. Summers RW. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2034-2041.
90. Bager P, Arved J, Rønborg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:123-130.
91. Feary J, Venn A, Brown A, Hooi D, Falcone FH, Mortimer K. Safety of hookworm infection in individuals with measurable airway responsiveness: a randomized placebo-controlled feasibility study. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:1060-1088.
92. Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, Falcone FH. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:299-306.
93. Helmbj H. Helminths and our immune system: friend or foe? *Parasitol Int*. 2009; 58:121-127.