

Geohelmintiasis, asma y enfermedad alérgica

Geohelminthiasis, asthma and allergic disease

MSc. Hermes Fundora Hernández, MSc. Lenina Tamara Menocal Heredia, MSc. Félix Manuel Rosado García, MSc. Silvia Josefina Venero Fernández, MSc. Andrea María Rodríguez Bertheau

Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las infecciones producidas por enteroparásitos están presentes en todas las zonas tropicales y subtropicales del planeta y, dentro de este grupo, las parasitosis transmitidas por el contacto con el suelo, o también conocidas como geohelmintiasis, constituyen una de las infecciones más comunes. A pesar de la exitosa generación de respuesta Th2, a menudo los helmintos poseen la capacidad de vivir en el interior de sus hospederos y les causan infecciones crónicas durante largos períodos de tiempo, como consecuencia de mecanismos de adaptación evolutiva que les permiten evadir las respuestas inmunitarias de estos. Las observaciones epidemiológicas muestran que la prevalencia de geohelmintiasis ha disminuido en países desarrollados, en oposición a lo que ha ocurrido con la prevalencia de enfermedades causadas por alteraciones inmunológicas e inflamatorias como la alergia y el asma. En este trabajo de revisión nos propusimos exponer las principales evidencias epidemiológicas publicadas a nivel internacional y en Cuba acerca de dicha relación. Se discuten además los principales mecanismos inmunológicos que se invocan.

Palabras clave: helmintiasis, asma, epidemiología, sistema inmunológico.

ABSTRACT

Enteroparasite infections occur in tropical and subtropical regions of the planet. Among them are parasitoses transmitted by contact with the ground, also known as geohelminthiasis, which are among the most common. Despite the successful generation of Th2 response, helminths are often capable of living inside their hosts,

causing them chronic infections for long periods of time, as a result of evolutionary adaptation mechanisms allowing them to evade immunological responses. Epidemiological observations show that the prevalence of geohelminthiasis has decreased in developed countries, in contrast to the rising prevalence of diseases caused by immunological and inflammatory alterations, such as allergy and asthma. The present review paper is aimed at presenting the main epidemiological evidence published both internationally and in Cuba about such a relationship. A discussion is also provided of the main immunological mechanisms invoked.

Key words: helminthiasis, asthma, epidemiology, immunological system.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por enteroparásitos están presentes en todas las zonas tropicales y subtropicales del planeta,¹ y dentro de este grupo las parasitosis transmitidas por el contacto con el suelo, o también conocidas como geohelmintiasis, constituyen una de las infecciones más comunes. Se estima que más de mil millones de personas en el mundo están infestadas por al menos una especie de geohelminto, entre las que se encuentran *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis* y los ancylostomídeos (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*).²

Los mecanismos de transmisión de estas parasitosis varían en dependencia de la especie, de manera que *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* son transmitidos a través de la ingestión de huevos embrionados presentes en el suelo, agua o alimentos contaminados, mientras que *Strongyloides stercoralis* y los ancylostomídeos se transmiten a través del contacto de la piel con las larvas filariformes que aguardan en el ambiente por un hospedero susceptible. A excepción de *Trichuris trichiura*, que tiene un ciclo de vida puramente entérico, el resto pasa generalmente por una fase de emigración larval a través de los pulmones.^{3,4}

Estos grandes organismos extracelulares poseen la capacidad de vivir durante largos períodos de tiempo en el interior de sus hospederos y han desarrollado mecanismos de adaptación evolutiva que les permiten evadir las respuestas inmunitarias de estos.⁴

En este trabajo de revisión nos propusimos exponer las principales evidencias epidemiológicas publicadas a nivel internacional y en Cuba acerca de dicha relación. Se discuten además los principales mecanismos inmunológicos que se invocan.

MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A LOS HELMINTOS

La respuesta inmune frente a helmintos ocurre con la participación de todos los componentes del sistema; inmunidad humoral y celular, fagocitosis y sistema de complemento. Sobre estos mecanismos todavía se desconocen muchos aspectos, especialmente contra los helmintos, metazoarios con estructuras de gran tamaño y que constituyen, desde el punto de vista antigénico, un importante mosaico de diversidad. Generalmente, el estadio de vida responsable de contagiar al hospedero es la larva y esta debe emigrar dentro de este último a su nicho apropiado donde puede crecer y reproducirse. Los complicados ciclos vitales parasitarios, en la mayoría de los casos multifásicos, condicionan respuestas inmunitarias específicas a las estructuras antigénicas de cada una de estas fases. El efecto de estas defensas se

manifiesta en los parásitos por la modificación en su número, cambios morfológicos, daños estructurales, alteraciones en el ritmo de crecimiento, cambio en la infectividad, alteraciones metabólicas e inhibición de la reproducción.^{4,5}

Los mecanismos de respuesta inmune contra los helmintos tisulares y los helmintos localizados en la luz de los órganos huecos están representados generalmente por una poderosa polarización de respuesta tipo linfocito T cooperador 2 (Th2) asociada con células T reguladoras (Treg). Las células Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13 y están relacionadas con la activación de los mastocitos, eosinófilos, macrófagos activados alternativamente y una creciente producción de anticuerpos de clase IgE. La respuesta inmune al parásito participa además en la patogénesis. La inmunomodulación Th2/Treg permite la sobrevivencia del parásito en equilibrio con su hospedero, el cual controla los desórdenes inmunopatológicos y la persistencia de este. Ese ambiente regulador previene la eliminación de los vermes, pero también protege al hospedero contra la inflamación excesiva. Es posible que esta inmunomodulación tenga además otros efectos a largo plazo, pues lleva a una interacción con mecanismos inflamatorios e inmunológicos envueltos en otras infecciones, en la respuesta a vacunas, en la respuesta alérgica y en las enfermedades autoinmunes.⁶

MECANISMOS EFECTORES DE ESTA RESPUESTA

- *Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o citotoxicidad no fagocítica (CCDA):* las células efectoras de esta citotoxicidad pueden ser eosinófilos, macrófagos o plaquetas, participando anticuerpos de las clases IgE, IgG o IgA que cubren las estructuras del parásito y son destruidos por las células portadoras de receptores para estas clases de anticuerpos (receptores-Fc). Dichas células liberan mediadores que resultan tóxicos para el parásito como: proteína básica mayor, proteína catiónica del eosinófilo, neurotoxina derivada del eosinófilo e intermediarios reactivos del nitrógeno.^{7,8}
- *Formación de granuloma:* se forma en el tejido alrededor del parásito; así contribuye a detener la migración y el desarrollo de este. Ese tipo de granuloma se compone de eosinófilos, macrófagos, linfocitos y un aumento de la matriz fibrosa extracelular. Los macrófagos liberan óxido nítrico, el cual es tóxico para el helminto.⁷⁻⁹
- *Anafilaxia intestinal:* ocurre la degranulación de mastocitos inducida por IgE, lo cual trae como consecuencia cambios en la fisiología intestinal, así como en la arquitectura y la composición química del epitelio intestinal, incluida la estimulación de la secreción de fluidos, los electrolitos y el moco, la contracción del músculo liso, el aumento de la permeabilidad epitelial y vascular, así como el reclutamiento de las células como eosinófilos y mastocitos. Esto lleva a la rápida eliminación del helminto.^{7,8}
- *Neutralización de enzimas:* La IgA secretora de la superficie intestinal contribuye a la neutralización de enzimas liberadas por el helminto.^{7,8,10}

MECANISMOS DE EVASIÓN DE LOS HELMINTOS A LA RESPUESTA INMUNE

- *Ascaris lumbricoides*: recubre su superficie con moléculas que presentan reactividad cruzada con el colágeno humano. Este mecanismo recibe la denominación de mimetismo antigénico.
- *Producción de variaciones antigénicas en la membrana*: el parásito posee en su superficie glicoproteínas que funcionan como antígenos. Cuando penetra en el organismo, elabora una serie de estos antígenos a los cuales el hospedero responde con la elaboración de anticuerpos, pero cuando estos llegan al parásito ya se produjo una variante en el código genético de las glicoproteínas, y no puede ser reconocido.
- *Reclusión*: el parásito se localiza en zonas de difícil acceso para el sistema inmune; es decir, dentro de las células, formando quistes, o en órganos como el ojo y el cerebro, que se caracterizan por una dinámica de la respuesta inmune particular.
- *Rapidez de multiplicación*: algunos parásitos pueden cambiar rápidamente de un estadio a otro, con velocidad mayor que la que tiene el hospedero para elaborar sus anticuerpos. En consecuencia, cuando llegan para atacar al parásito no lo reconocen porque el nuevo estadio expresa otros antígenos.
- *Dinámica de membrana o capping*: el parásito expresa antígenos sobre su superficie; el hospedero genera anticuerpos y se forman los inmunocomplejos; se produce un movimiento de membrana y todos estos complejos se localizan en un punto, y forman un casquete o capping que es secretado, eliminado al exterior o fagocitado.
- Liberación de factores bloqueantes: el hospedero elabora anticuerpos para eliminar al parásito; este, por su parte, responde liberando al medio sustancias bloqueantes que los inactivan.^{7,9}

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE A HELMINTOS

Los componentes moleculares de los helmintos inducen respuestas semejantes a las moléculas unidas a adyuvantes, ya que ellos pueden promover una fuerte respuesta Th2 para sí y para los antígenos que los circundan en ausencia de cualquier adyuvante adicional. Las células dendríticas que se encuentran expuestas a los componentes moleculares de los helmintos inducen fuertes respuestas Th2.^{11,12)}

Aunque existen fuertes evidencias de que los receptores tipo Toll actúan en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a helmintos y juegan su papel en acondicionar a las células dendríticas para inducir la respuestas de tipo Th2, la evidencia acumulada muestra que las lectinas tipo C poseen un rol dominante en tal sentido.¹¹ Estos receptores de reconocimiento de patrones no solo facilitan la internalización de antígenos por las células dendríticas, sino que también pueden suprimir la habilidad de dichas células para responder a los patrones moleculares asociados a patógenos.¹³

Múltiples investigaciones se han concentrado en los productos de excreción/secretión liberados por los parásitos vivos, los cuales pueden obstruir cada aspecto de la inmunidad del hospedero, desde los mecanismos de reconocimiento hasta los mecanismos efectores en la fase eferente de la respuesta.¹⁴

Las infecciones helmínticas pueden inducir una fuerte respuesta alérgica en los humanos.¹³ Ha sido de mucho interés en los últimos años el estudio del impacto que podría tener, sobre la función del sistema inmunológico humano, la presencia o la falta de las infecciones por helmintos. Los parásitos helmintos estimulan un tipo de respuesta inmune similar a aquella inducida por los alérgenos (tipo de respuesta Th2), pero también pueden inducir una fuerte respuesta reguladora, y en años recientes ha sido de considerable interés en el rol potencial de las infecciones helmínticas en modular/regular el riesgo de alergia en áreas endémicas a helmintos.¹⁶

La respuesta inmune a helmintos, excepto la activación clásica del macrófago, está regulada por citocinas tipo Th2 y células T reguladoras. La IL-4 participa en el cambio de isotipo de las células B a IgE, la IL-5 en la producción de eosinófilos, mientras la IL-13 tiene funciones semejantes a la IL-4 y participa en la fase efectora de la inflamación y en el desarrollo de fibrosis. Por su parte, las células T reguladoras producen citocinas supresoras (IL-10 y TGF-beta) con efectos antiinflamatorios. La IL-4 y la IL-13 participan en la activación alternativa del macrófago, con fuertes propiedades antiinflamatorias, y potencian la diferenciación hacia Th2, con lo que contribuyen a la fibrosis y reparación del sitio de lesión.^{16,17,18}

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE HELMINTIASIS Y ASMA-ENFERMEDAD ALÉRGICA

Aunque las evidencias acumuladas apuntan a que las infecciones helmínticas pueden ser protectoras frente al desarrollo de enfermedad alérgica, todavía no hay consenso sobre su relación.¹⁹

Durante varias décadas, las observaciones epidemiológicas muestran que la prevalencia de helmintiasis ha disminuido en países desarrollados, en oposición a lo que ha ocurrido con la prevalencia de enfermedades causadas por alteraciones inmunológicas e inflamatorias, como la alergia y el asma. La mayoría de los reportes al respecto centran la atención en los geohelmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), aunque no de manera exclusiva. Existe un interés incrementado hacia el estudio del rol potencial de la infección por helmintos en la modulación del riesgo de desarrollar asma-enfermedad alérgica en áreas endémicas para este tipo de parásito.³

Los estudios epidemiológicos desarrollados en este sentido ofrecen evidencias tanto de efecto favorecedor del asma-enfermedad alérgica como de efecto supresor de asma-enfermedad alérgica por parte de los helmintos en poblaciones diferentes.^{20,21}

HALLAZGOS DISÍMILES ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE GEOHELMINTIASIS Y ENFERMEDAD ALÉRGICA

Estos hallazgos disímiles podrían ser explicados de la siguiente manera: la helmintiasis sería factor potenciador del asma-enfermedad alérgica en poblaciones con baja prevalencia de infección. Por el contrario, la helmintiasis sería factor supresor del asma-enfermedad alérgica en poblaciones con alta prevalencia de infección.¹⁹

Geohelminchos y reactividad a pruebas cutáneas de alergia

La mayoría de los estudios epidemiológicos al respecto describen una relación inversa entre la infección por geohelminchos y la reactividad a las pruebas cutáneas de alergia, con evidencias de una relación dosis respuesta.²⁰

Geohelminchos y asma

Los resultados descritos en los distintos estudios son inconsistentes. Algunos describen una relación inversa entre el desarrollo de sibilancias y la presencia de helmintos en examen de heces; otros describen asociaciones no estadísticamente significativas y algunos describen relaciones directas entre los signos y síntomas de asma y la presencia de helmintos.²⁰

Geohelminchos y dermatitis atópica

La mayoría de los estudios no encuentran relación entre la presencia de helmintos y la aparición de dermatitis atópica.²⁰

Geohelminchos y rinitis alérgica

Los resultados de los diferentes estudios son controversiales; unos describen asociaciones positivas, mientras otros las describen negativas. Algunos plantean que no existe asociación.²⁰

TRATAMIENTO ANTIHELMÍNTICO

En un estudio realizado en dos municipios cubanos en niños de 4 a 14 años durante 24 meses se encontró mejoría de la enfermedad alérgica después del tratamiento antihelmíntico en el grupo de niños con helmintiasis y tratamiento antihelmíntico, lo cual sugiere que determinadas infecciones por helmintos, como *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*, podrían contribuir al desarrollo de enfermedad alérgica. Sin embargo, esta mejoría fue temporal y la atopía aumentó posteriormente en los niños con tratamiento antihelmíntico, lo cual hace improbable que este tipo de tratamiento produzca mejoría de la atopía y la enfermedad alérgica.^{22,23}

En otro estudio realizado en esa misma cohorte de niños cubanos para explorar la asociación entre infecciones presentes y pasadas entre helmintos y enfermedades alérgicas, se concluyó que las infecciones activas por *A. lumbricoides* protegen contra la dermatitis atópica, mientras las infecciones pasadas por ancylostomídeos son factores de riesgo para rinoconjuntivitis alérgica y/o a dermatitis atópica. Aparentemente, estas interacciones difieren en dependencia del tipo de helminto, la enfermedad atópica y el momento de la infestación con los helmintos.²⁴

Scrivener y otros, en un área endémica en Etiopía, encontraron evidencias de que la infección por ancylostomídeos se asocia de manera inversa con el desarrollo de sibilancias. Por su parte, la infección por *Trichuris trichiura* se asoció con reactividad positiva a alérgenos en pruebas cutáneas.²⁵

C. Figueiredo y otros, en un estudio prospectivo realizado en un área urbana de Brasil en una población de niños, encontraron evidencias de que las infecciones crónicas por helmintos intestinales se asociaban con una supresión generalizada de citocinas inducidas por mitógenos por parte de los leucocitos de sangre periférica y un aumento de la producción de IL-10.¹⁴ Este fenotipo regulatorio de respuesta inmune inducido

por la helmintiasis intestinal contribuyó al desarrollo de un fenotipo antiinflamatorio y no tuvo efecto en la modulación de la alergia.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS QUE SE INVOCAN

Existen fuertes evidencias en animales de experimentación (modelos murinos de alergia) de que los geohelminthos pueden modular la reactividad alérgica. Las infecciones por helmintos en humanos pueden modular la sensibilización alérgica o la respuesta alérgica efectora; dicho de otra forma: los geohelminthos pueden afectar el desarrollo de alergia tanto por medio de la modulación de la respuesta alergenoespecífica primaria o por la modulación de la plataforma efectora de la alergia. Al inicio de la década del 1970 se invocaba el posible efecto bloqueador que podría ejercer la IgE producida en respuesta al helminto sobre las células con receptores para IgE, lo que impedía la unión de la IgE específica del alérgeno en cuestión.²⁶

En la actualidad se sabe que los helmintos pueden estimular la producción de IgE de manera inespecífica y policlonal. En poblaciones humanas donde las parasitosis helmínticas son endémicas, los niveles de IgE sérica total son extremadamente elevados y no correlacionan con la respuesta específica efectora contra el parásito. Estos altos niveles de IgE pueden suprimir la respuesta alérgica mediante un mecanismo funcional a través de la saturación de los receptores de los mastocitos y basófilos, que evita la respuesta inflamatoria que conduce a la expulsión de las larvas.^{27,28}

Con la descripción de nuevos paradigmas de subpoblaciones de Th (década del 2000) se invoca el mecanismo de estimulación de la síntesis de citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y la inducción de subpoblaciones de células T reg. También se invocan mecanismos de tolerancia.²⁹

Las sugerencias realizadas plantean que la falta de infecciones naturales por helmintos puede ser relacionada con un aumento en los trastornos alérgicos y autoinmunes, mientras que la presencia persistente de tales infecciones por helmintos en países en vías de desarrollo podría tener un efecto perjudicial en la vacunación y en la respuesta inmune a enfermedades infecciosas concurrentes como la malaria.⁶

A pesar de existir una extensa literatura sobre la relación entre las infecciones por helmintos, la enfermedad alérgica y el asma, hay poco consenso sobre si la asociación es causal y si no lo es; si las infecciones por geohelminthos podrían aumentar o reducir el riesgo de asma y enfermedad alérgica.^{3,30}

El desarrollo temprano de la inflamación alérgica a los aeroalérgenos puede ser suprimida por la reactividad cruzada con epítopes tolerogénicos presentes en el parásito. La tolerancia a alérgenos ambientales causada por reactividad cruzada con antígenos de parásitos puede ser explicada por tres mecanismos distintos: 1) tolerancia central por la exposición de fetos (vía transplacentaria) e infantes (vía seno materno) a antígenos de helmintos en infecciones maternas que pueden llevar a la delección tímica de células T de reactividad cruzada. 2) Tolerancia periférica por exposiciones intrauterinas o posnatales precoces a helmintos que pueden resultar en anergia clonal de células T de reactividad cruzada o en la inducción de la célula T reguladora, que activamente suprimirá respuestas inmunes. 3) Tolerancia oral dado que los parásitos adultos presentan un alto grado de actividad metabólica a patógenos entéricos que excretan y secretan cantidades significativas de proteínas y glucoproteínas, además de hiporespuestas sistémicas inducidas a epítopes de

antígenos de helmintos que podrían afectar las respuestas inflamatorias alérgicas a epítopes de reactividad cruzada en alérgenos ambientales.³¹

Los helmintos brindan señales tempranas al sistema inmune en desarrollo que son protectoras para el posterior desarrollo de la alergia. El momento de la vida en que el organismo se pone en contacto con los geohelmintos puede determinar los efectos regulatorios. Al parecer, el efecto protector ocurre cuando la exposición tiene lugar entre el primer y quinto años de la vida. Los geohelmintos modifican la interacción entre los factores genéticos y la exposición al alérgeno.³

Se ha descrito que para lograr el efecto protector, la exposición al helminto debe ser mantenida; por tanto, la eliminación de estos mediante el uso de tratamiento antiparasitario eliminaría el efecto protector.³

Los efectos descritos parecen ser específicos de especie y esto ha sido fuente de confusión en múltiples trabajos publicados al respecto, sobre todo los que incluyen infección por más de un parásito.¹⁹

Necator americanus y *Ancylostoma duodenale* se asocian a disminución del riesgo de asma-enfermedad alérgica. Por su parte, *Ascaris lumbricoides* se asocia a aumento del riesgo a padecer asma-enfermedad alérgica. En el caso de *Trichuris trichiura* y *Strongyloides stercoralis*, no parecen ejercer efecto alguno sobre el desarrollo de alergia-asma.^{19,32}

El cúmulo de evidencias parece indicar que los helmintos con fase sistémica dentro de su ciclo de vida, como por ejemplo, los ancylostomídeos, presentan una actividad antialérgica importante, ya que estos parásitos inducen respuestas que le permiten sobrevivir a potentes mecanismos de respuesta inmune en el hospedero (mecanismos de escape).¹⁹

Otros factores de los cuales parece depender el efecto protector son: carga parasitaria — a mayor carga parasitaria mayor será el efecto protector—; infección en la infancia temprana —mientras más temprana sea la infección mayor será el efecto protector—.¹⁹

CONSIDERACIONES FINALES

Los geohelmintos poseen la capacidad de vivir durante largos períodos de tiempo en el interior de sus hospederos y han desarrollado mecanismos de adaptación evolutiva que les permiten evadir las respuestas inmunitarias de estos. Los mecanismos de respuesta inmune contra los helmintos están representados por una poderosa polarización de respuesta tipo Th2 asociada con T reg. Los estudios epidemiológicos desarrollados ofrecen evidencias tanto de efecto favorecedor del asma-enfermedad alérgica como de efecto supresor de asma-enfermedad alérgica por parte de los helmintos en poblaciones diferentes.

Con la descripción de nuevos paradigmas de subpoblaciones de Th se invoca el mecanismo de estimulación de la síntesis de citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y la inducción de subpoblaciones de células T reg. También se invocan mecanismos de tolerancia. El cúmulo de evidencias parece indicar que los helmintos con fase sistémica dentro de su ciclo de vida presentan una actividad antialérgica importante. Otro factor del cual parece depender el efecto protector es la carga parasitaria en el momento de la vida en el cual ocurre la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca EO, Teixeira MG, Barreto ML, Carmo EH, Costa MC. Prevalência e fatores associados às geo-helmintíases em crianças residentes em municípios com baixo IDH no Norte e Nordeste brasileiros. *Cad Saúde Públ.* 2010;26(1):143-52.
2. Gamboa MI, Kozubsky LE, Costas ME, Garraza M, Cardozo MI, Susevich ML, et al. Asociación entre geohelminthos y condiciones socioambientales en diferentes poblaciones humanas de Argentina. *Rev Panam Sal Públ.* 2009;26(1):18.
3. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Brit Med Bull.* 2007;79-80(1):203-18.
4. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
5. Pelayo L. Generalidades de Parasitología En: Llop A, Valdés Dapena M, Zuazo JL. *Microbiología y Parasitología Médica.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 4-21.
6. Helmbj H. Helminths and our immune system: Friend or foe? *Parasitol Intern.* 2009;58:1217.
7. Moreau E, Chauvin A. Immunity against helminths: Interactions with the host and the intercurrent infections. *J Biomed Biotechnol.* 2010;428-93.
8. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):97587.
9. Kreider T, Anthony RM, Urban JF, Gause WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:44853.
10. Saredi N. Manual práctico de parasitología médica. Buenos Aires: Laboratorios Andrómaco; 2002.
11. Maizels RM, Balic A, Gómez-Escobar N, Nair M, Taylor MD, Allen JE. Helminth parasites-masters of regulation. *Immunol Rev.* 2004;201:89116.
12. Turner JD, Jackson JA, Faulkner H, Behnke J, Else KJ, Kamgno J, et al. Intensity of intestinal infection with multiple worm species is related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness. *J Infect Dis.* 2008;197:120412.
13. Carvalho L, Sun J, Kane C, Marshall F, Krawczyk C, Pearce E. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Mechanisms underlying helminth modulation of dendritic cell function. *The Authors Journal compilation 2008;* 126:2834.
14. Hewitson JP, Grainger JR, Maizels RM. Helminth immunoregulation: The role of of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Mol Biochem Parasitol.* 2009;167(1-9):111.
15. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax.* 2000;55:210.

16. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ, Bispo SN, Amorim LD, et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infection and Immunity*. 2010;78:31607.
17. Maizels RM, Balic A, Gómez-Escobar N, Nair M, Taylor MD, Allen JE. Helminth parasites-masters of regulation. *Immunological Reviews*. 2004;201:89116.
18. Quinnell RJ, Pritchard DI, Raiko A, Brown AP, Shaw M-A. Immune responses in human necatoriasis: association between interleukin-5 responses and resistance to reinfection. *J Infect Dis*. 2004;190:4308.
19. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection. *Am J Respirat Crit Care Med*. 2006;174:514-23.
20. Cooper PJ. Helmintos intestinales y alergia en humanos. *Paras Inmunol* . 2004;26:455-67.
21. Wordemann M, Junco R, Menocal L, Collado AM, Ruiz A, Cordovi P, et al. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Internat Health*. 2008;13(2):180-6.
22. Wördemann M, Menten J, Junco R, Menocal LT, Ruiz A, Gryseels B, et al. Effect of deworming on atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in Cuban children. *Tijdsch van Belg Kind*. 2007;9(3):22-9.
23. Wördemann M, Menten J, Junco Díaz R, Menocal LT, Ruiz A, Gryseels B, et al. Effect of deworming on atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in Cuban children. *J Pédiatr Belg*. 2007;9(3):22-9.
24. Wordemann M, Junco Díaz R, Menocal Heredia L, Collado Madurga A M, Ruiz Espinosa A, Cordovi Prado R, et al. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Internat Health*. 2008;13(2):1806.
25. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on the risk of wheeze in Ethiopia: a nested casecontrol study. *Lancet*. 2001;358:14939.
26. Godfrey RC, Gradidge CF. Allergic sensitisation of human lung fragments prevented by saturation of IgE binding sites. *Nature*. 1976;259:4846.
27. Hagel I, Di Prisco MC, Goldblatt J, Souëf PN. 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(2):75-83.
28. Vereecken K, Kanobana K, Wordemann M, Junco R, Menocal L, Ruiz A, et al. Associations between atopic markers in asthma and intestinal helminth infections in Cuban schoolchildren. *Pediatr Aller Immunol*. 2012;23:3328.
29. Emmanuelle ME, Chauvin A. Immunity against helminths: Interactions with the host and the intercurrent infections. *J Biomed Biotechnol*. 2010;428-93.

30. Jackson JA, Friberg IM, Little S, Bradley JE. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? *Immunol.* 2009;126(1):1827.

31. Cooper PJ. Helmintos intestinales y alergia en humanos. *Paras Immunol.* 2004;26:455-67.

32. Wordemann M, Polman K, Menocal LT, Junco R, Collado AM, Núñez FA, et al. Prevalence and risk factors of intestinal parasites in Cuban children. *Trop Med Internat Health.* 2006;2(12):1813-20.

Recibido: 2 de febrero de 2013.

Aprobado: 24 de marzo de 2013.

MSc. *Hermes Fundora Hernández*. Calle Infanta No. 1158 e/ Clavel y Llinás. Municipio de Centro Habana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: hermes.fundora@infomed.sld.cu