Ascaris lumbricoides: Una revisión de su epidemiología y su relación con otras infecciones

Marilyn E. Scott

Instituto de Parasitología, Universidad McGill, Ste-Anne-de-Bellevue, Que., Canadá

Palabras clave

Ascaris lumbricoides · Epidemiología, infección · Escasez de agua · Transmisión cruzada · Inmunología · Infecciones, concomitantes

Resumen

En esta revisión se realzan los progresos efectuados desde 2004 en el conocimiento de la epidemiología de la infección y las interacciones entre *Ascaris lumbricoides* y otras infecciones concomitantes. A medida que aumenta la escasez de agua se utilizan cada vez más aguas residuales no tratadas para regar cultivos, aumentando de este modo el riesgo de transmisión. Se describen métodos nuevos para detectar e inactivar los huevos de *Ascaris* en el agua, el suelo y los alimentos. La asociación entre la posesión de cerdos y la infección por *Ascaris* en el humano puede indicar una transmisión cruzada, dado que la hibridización entre las ascárides porcinos y las ascárides humanos se produce más frecuentemente de lo que antes se creía. Los análisis geoespaciales han pronosticado con éxito los niveles de infección, tanto a nivel regional (basándose en índices de vegetación y en temperatura y humedad) como a nivel intracomunitario (basándose en factores sociales y ambientales). La interpretación de las respuestas de anticuerpos y citocinas a *Ascaris* está empezando a aclararse a medida que los investigadores identifican el papel del tipo de antígeno, la edad, la historia de *Ascaris* y otras infecciones. Se explora el considerable interés despertado por las interacciones entre *Ascaris* y otras infecciones (helmintos, paludismo, VIH, tuberculosis) y la alergia. Se discute el impacto de la infección concomitante sobre el diseño de las estrategias de control, incluyendo los beneficios derivados de tratamientos de combinación y las pruebas a favor de que los nemátodos intestinales deterioran la eficacia de las vacunas en la infancia. Por último se identifican ámbitos recomendados para la investigación futura.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Durante el siglo pasado, los avances logrados en nuestro conocimiento de prácticamente todos los aspectos de las enfermedades parasitarias han contribuido a reducir la prevalencia de infecciones parasitarias en numerosas poblaciones. No obstante, lamentablemente, estas infecciones siguen estando embutidas en el seno de la vida diaria de la mayoría de las poblaciones empobrecidas que habitan las regiones tropicales y subtropicales del mundo. El lugar primordial lo ocupan los tres nemátodos intestinales corrientes, transmitidos por el suelo, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y uncinaria, que, según las estimaciones, infectan a 1,4; 1 y 1,2 mil millones de personas, respectivamente, lo que representa alrededor del 25% de la población mundial [1]. Tal vez más importantes que los números de personas infectadas son las estimaciones de la carga patológica resultante de 10,5; 6,4 y 22,1 millones de años de vida ajustados con respecto a la discapacidad, respectivamente [2].

Esta revisión se centra en *A. lumbricoides* (al que nos referiremos en adelante con la designación genérica de *Ascaris*) y proporciona una perspectiva general de los avances en investigación más importantes desde 2004. También demuestra la necesidad de considerar las infecciones parasitarias de una forma mucho más holística de lo que es tradicional, tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico, sosteniendo que una sola persona puede ser infectada perfectamente, de manera concomitante, por una enorme gama de otras infecciones helmínticas, protozoarias, bacterianas y víricas y que estos microorganismos interactúan entre sí y con su hospedador según modalidades que afectan crucialmente al diseño de las intervenciones de prevención y control.

Historia de vida y epidemiología

Ciclo de vida y patología

Ascaris es transmitido por la ingestión de huevos [ver revisiones en 1, 3]. Estos huevos eclosionan, las larvas penetran a través del intestino y migran a través de los vasos porta hasta el hígado y los pulmones donde son expulsados por la tos y deglutidos, un proceso que dura varias semanas. Después del regreso de los gusanos al intestino, maduran para dar paso a gusanos adultos, machos y hembras, que miden normalmente unos 20 y 30 cm de longitud, respectivamente.

La fase migratoria es responsable de las reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad en los pulmones, incluyendo neumonía y eosinofilia pulmonar. Entre la patología inducida por los gusanos adultos destacan manifestaciones de malabsorción, obstrucción intestinal e invasión del conducto biliar o del apéndice, dando lugar a pancreatitis aguda y apendicitis. La presencia de *Ascaris* también se ha asociado al menoscabo de la función cognitiva. Aunque gran parte de las pruebas iniciales son bastante débiles [4], Ezeamana y cols. [5] hallaron que niños filipinos (de edades comprendidas entre 7 y 18 años), afectados de infección por *Ascaris* de intensidad moderada y alta, presentaban respuestas más bajas en las pruebas cognitivas de memoria en comparación con niños indemnes, después de ajustar con respecto al estado nutricional, los indicadores socioeconómicos y otras infecciones helmínticas.

El periodo desde la ingestión de los huevos hasta su detección en las deposiciones fluctúa entre 10 y 11 semanas, y los gusanos adultos viven entre 1 y 2 años. Durante este tiempo, los adultos se aparean y los huevos de *Ascaris* pasan a las heces. Las estimaciones de fecundidad varían considerablemente entre regiones geográficas, fluctuando desde 10 hasta 220 huevos por gusano hembra por gramo de heces [6]. Los huevos de *Ascaris* son más resistentes a la defecación que los huevos de *Uncinaria* o de *Trichuris*. Si las condiciones ambientales son favorables se ha descrito que sobreviven durante periodos de hasta 15 años [3]. Son también muy adherentes [7] y se acoplan fácilmente a frutas, verduras, partículas de tierra y polvo, juguetes de niños, billetes de banco, moscas y cucarachas [3, 8–10].

Factores de riesgo asociados a la transmisión

La transmisión de los huevos de *Ascaris* se asocia normalmente a la ingestión accidental de tierra [11]; sin embargo, la ingestión deliberada de tierra y la ingestión de verduras, legumbres y frutas contaminadas es también importante. La ingestión con un fin determinado de tierra, denominada 'pica', es un factor de riesgo significativo de *Ascaris* en niños [12], así como en mujeres gestantes y lactantes de algunas poblaciones. En el occidente de Kenia, el 45,7% de las mujeres gestantes encuestadas eran geófagas y consumían una media de 45,4 g de tierra al día durante la mitad del embarazo y 25,5 g al día al cabo de seis meses del parto [13]. Tras el tratamiento con mebendazol a las 28 a 32 semanas de gestación, la prevalencia de

Ascaris (tanto por ciento infectado) era significativamente superior en mujeres geófagas al cabo de 3 y 6 meses del parto en comparación con las no consumidoras de tierra [14], lo que indica una reinfección más rápida en las que ingerían tierra. Es interesante destacar que la prevalencia aumentaba más rápidamente en las mujeres que preferían la tierra de los montículos de termitas, que se hallan normalmente alrededor de la vivienda, en comparación con las que consumían otras tierras blandas que solían comprar y que, por lo tanto, estaban probablemente menos contaminadas con huevos de *Ascaris* [14]. La ingestión de la tierra de montículos de termitas ha sido también notificada como factor de riesgo de *Ascaris* en niños de grado 3 de Sudáfrica [12].

Evidencias de varios estudios sugieren que el riesgo de transmisión debido a alimentos contaminados puede estar incrementándose a medida que las presiones para reducir al mínimo el uso de fertilizantes artificiales y conservar el agua fomenten indirectamente la reutilización de aguas residuales como fertilizante orgánico y para el riego de cultivos de campo y jardines de invernadero [15]. En Marruecos, la prevalencia de *Ascaris* era significativamente mayor en niños que habitaban en una zona periurbana en la que se utilizaban aguas residuales urbanas para el riego (13,3%), en comparación con niños cuyos niveles de vida eran similares pero en cuyo hábitat se utilizaba agua de pozo para el riego (1,7%) [16]. Una encuesta sobre verduras de mercados urbanos de Ghana reveló huevos de *Ascaris* en el 60% de las muestras de lechuga, el 55% de las muestras de repollo y el 65% de las muestras de cebollino, con números medios de huevos de helmintos (incluyendo *Ascaris*, *Trichuris*, *Uncinaria* y *Schistosoma*) de 1,1; 0,4 y 2,7/g de peso en fresco de lechuga, repollo y cebollinos, respectivamente [17]. De este modo, a pesar de las recomendaciones en sentido contrario, en situaciones de escasez de agua, en las que el empleo de aguas residuales no tratadas para el riego se contempla como la única alternativa para asegurar la continuación de la producción alimentaria [17], puede preverse un incremento del riesgo de transmisión de *Ascaris* a partir de fuentes alimentarias.

El conjunto de factores predictivos ambientales, sociales y conductuales del aumento de la producción de huevos de *Ascaris* no siempre es uniforme en todos los estudios, sino que se describe frecuentemente hacinamiento [18–20], educación deficiente de las madres [18, 20–22], defecación abierta [20, 22], suministro inadecuado de agua [18–20], pobreza [18, 20, 22–25], estado nutricional carencial [24, 26, 27], uso de biosólidos humanos para fertilizantes y riegos [16], geofagia [12], omisión del lavado de las manos antes de comer [25], posesión de cerdos o cría de ganado [20, 25, 28] y consumo de cerdo crudo y plantas acuáticas crudas [25], en función de la población que se esté considerando (niños preescolares, niños escolares, mujeres emigrantes, vendedores ambulantes, comunidades enteras).

Como ejemplo, Traub y cols. [20] encuestaron familias en plantaciones de té en India e identificaron seis factores pronósticos significativos de prevalencia de *Ascaris*: edad (niños), ha-

cinamiento familiar (más de seis personas por familia), empleo (los trabajadores de las plantaciones de té presentaban mayor prevalencia que el personal de la plantación), defecación en exteriores, posesión de cerdos y nivel de educación bajo. Tres de estos factores (edad, hacinamiento y posesión de cerdos), así como el hecho de ser hindú, se asociaban también a una elevación de la intensidad de *Ascaris*, medida en función de huevos por gramo de heces (hpg). No obstante, ni el empleo ni la defecación en exteriores fueron introducidos en el modelo final de intensidad, probablemente debido a que estaban altamente correlacionados con el hacinamiento familiar y la posesión de cerdos, respectivamente.

La asociación con la posesión de cerdos es curiosa, teniendo en cuenta el continuo interés por el potencial zoonótico de la transmisión de *Ascaris suum* del cerdo al humano. Los cerdos pueden actuar como diseminadores mecánicos de huevos de *Ascaris*, dado que los huevos de *A. suum* desembrionados que pasan a través del intestino porcino mantienen su carácter infeccioso y que estos animales son coprófagos [29]. Aunque la epidemiología molecular indica que la infección cruzada es infrecuente [30], recientemente se han descrito datos de la hibridación entre gusanos simpátricos porcinos y humanos [31]. Criscione y cols. [31] examinaron 23 locus microsátélites de 129 *Ascaris* recogidos de cerdos y humanos en China y Guatemala y de humanos en Nepal. Utilizando los métodos de agrupación bayesiana para detectar patrones de colonización de hospedadores e identificar gusanos híbridos, sus análisis indicaron que el 4% de los gusanos de Guatemala y el 7% de los gusanos de China eran híbridos, dato que según los autores significaba que la transmisión cruzada entre cerdos y humanos puede acontecer más frecuentemente de lo que se había detectado anteriormente [31].

Perfil de edades

El patrón epidemiológico de la infección por *Ascaris* en una comunidad está bien documentado y sigue un patrón similar en todas las regiones donde es endémica. En gran parte, la pauta resulta de la ingestión continua de huevos, dando lugar a la superposición de gusanos existentes y nuevos gusanos entrantes y a la rápida reinfección consecutiva al tratamiento farmacológico. De este modo, en regiones donde *Ascaris* es endémico, es probable que las personas sean infectadas por *Ascaris* durante una gran parte de su vida.

Se han descrito infecciones en niños de sólo cinco meses de edad [32], y tanto la prevalencia como la intensidad aumentan rápidamente con la edad. En lactantes de Zanzíbar, la prevalencia de *Ascaris* se elevó desde aproximadamente el 7% en niños de 5 a 9 meses hasta alrededor del 20% en lactantes de 10 a 11 meses de edad [32]. La prevalencia y la intensidad alcanzan normalmente su máximo en el grupo de edad entre 6 y 10 años [33].

Aunque la prevalencia suele mantenerse elevada incluso en la población adulta, la intensidad declina normalmente en esta población [33]. Se ha interpretado que esto es consecuencia de

una combinación de un contacto reducido con los huevos y una resistencia inmunológica acumulada a la infección entrante [34]. Recientemente, Galvani [35] ha propuesto una tercera alternativa dando a entender que el desarrollo lento de resistencia con la edad podría ser el resultado de la diversidad antigénica de cepas parasitarias circulantes. Cabe destacar por su interés que se dispone también de informes de mayores tasas de infección en el anciano [36] y que esto puede ser más frecuente de lo que se ha reportado, teniendo en cuenta que la mayoría de las encuestas extrahospitalarias no identifican a los ancianos como grupo de edad separado en el análisis de los datos. La población geriátrica está incrementándose en numerosos países donde *Ascaris* es endémico. Su estado de salud y su inmunocompetencia debilitados pueden ocasionarle un riesgo de incremento de la infección y la morbilidad asociada.

Patrón espacial a gran escala

Mientras que en el pasado los estudios epidemiológicos se han centrado fundamentalmente en patrones de infección relacionados con la edad y, en ocasiones, en cambios temporales en la infección, más recientemente el centro se ha desplazado hacia patrones espaciales de infección, tanto a pequeña escala, a nivel de población, como a gran escala, es decir, al país entero. Este tipo de investigación se ha beneficiado considerablemente de metodologías en el análisis de sistemas geográficos, las grandes bases de datos espaciales que actualmente están disponibles y la facilidad del uso de sistemas de geoposicionamiento manuales [37, 38]. Los índices de vegetación están fuertemente asociados a la información sobre la temperatura y las precipitaciones, capaces de explicar partes o regiones enteras dentro de un país donde la prevalencia de *Ascaris* puede ser muy elevada o inusualmente baja. Por ejemplo, un índice de vegetación de diferencia normalizada basado en imágenes por satélite a una resolución de 1 km resultó ser un factor pronóstico significativo de la intensidad, tanto de la infección como de la reinfección por *Ascaris* [12]. Brooker y cols. [39] demostraron que la temperatura de la superficie del suelo y las precipitaciones eran factores determinantes importantes de *Ascaris* en Uganda. La prevalencia fue mayor en regiones en las que las temperaturas máximas de la superficie del suelo eran inferiores a unos 38°C y considerablemente menor en presencia de temperaturas superiores de la superficie del suelo. En Sri Lanka, Gunawardena y cols. [40] descubrieron que el número total de días por mes con lluvia (días húmedos) proporcionaba una mejor correlación con la intensidad y las tasas de reinfección por *Ascaris* que las precipitaciones totales por mes o la temperatura mensual media. La prevalencia no excede normalmente del 10%, a menos que las precipitaciones anuales superen el intervalo de 1.000 a 1.400 mm en función de las condiciones locales del suelo [39]. Es interesante destacar que, en una perspectiva general de factores climáticos que afectaban a la diversidad de especies de patógenos humanos, Guenier y cols. [41] hallaron que los límites en la temperatura mensual

y el límite máximo en las precipitaciones eran mejores factores pronósticos de las diferencias latitudinales en los conjuntos de parásitos helmínticos humanos que los valores medios.

También pueden existir diferencias considerables en la prevalencia y la intensidad dentro de una escala espacial mucho más refinada. Por ejemplo, la prevalencia de *Ascaris* en niños de 9 a 12 años de edad, en 43 escuelas de la zona forestal de Pernambuco, Brasil, fluctuó entre el 6,7 y el 55% [42]. En Camerún, el promedio de hpg de *Ascaris* en niños de 4 a 11 años de edad fue casi dos veces superior en uno de los pueblos en comparación con otro pueblo que distaba únicamente 6 km, a pesar de la aparente similitud de ambos pueblos [43]. En esta escala espacial es probable que factores ambientales y relacionados con los hábitos de vida desempeñen un papel más importante que las precipitaciones y la temperatura [39]. Por ejemplo, investigadores en Brasil elaboraron un modelo geoespacial basado en datos sobre la educación materna, los ingresos familiares, el uso de agua filtrada y el número de personas por habitación para describir efectivamente las regiones con riesgo de infección por *Ascaris* en niños de 1 a 9 años de edad a una resolución de 30 m [18].

Agregación intracomunitaria

Además de las curvas características de edad-prevalencia y edad-intensidad, la infección por *Ascaris* está agregada en el seno de la población, de manera que la mayoría de los gusanos se hallan en una pequeña proporción de la población hospedadora [33]. Se cree que esta agregación es el resultado de la heterogeneidad entre los hospedadores en una variedad de factores que influyen sobre las tasas de exposición a los huevos en el entorno y el establecimiento y la supervivencia de los parásitos.

Dado que tantos factores de riesgo de transmisión, el establecimiento y la supervivencia de *Ascaris* son corrientes en el seno de la familia o la vivienda, no es sorprendente que *Ascaris* esté también agregado a nivel de la vivienda. El apiñamiento de viviendas daba razón del 21% y el 39% de la variancia en la infección intensa (definida como >10.000 hpg), respectivamente, en las regiones urbanas y rurales de la municipalidad de Americaninhas, Brasil [44]. En el sur occidente de Uganda, el 51% de la variancia total en el percentil 90 de los hpg se relacionaba con la vivienda en una encuesta a nivel comunitario [45], y en China la vivienda daba razón del 31,7% del riesgo de infección por *Ascaris* [46].

Siguen los esfuerzos para determinar el papel de los factores genéticos en la susceptibilidad a la infección por *Ascaris*, especialmente tras un estudio realizado en Nepal, que indicaba que del 30 al 50% de la variabilidad de la carga del gusano *Ascaris* podía atribuirse a la herencia genética [47]. Las exploraciones de seguimiento de los genomas en la misma población revelaron genes en los cromosomas 1 y 13, que están significativamente ligados a hpg de *Ascaris* [48], estando, por lo menos uno de ellos, implicado en la activación de las células B. También detectaron una herencia significativa de las citocinas IL-4, IL-

5, IL-10, IFN- γ y de los cocientes IL-4/IFN- γ e IL-10/IFN- γ , indicadores de procesos de regulación de T [49]. No obstante, Ellis y cols. [46] no pudieron detectar un componente genético significativo para el riesgo de infección por *Ascaris* en su estudio de agregación familiar de infecciones helmínticas en China, aunque el uso de datos de prevalencia (no de intensidad) puede constituir una explicación. Las diferencias genéticas en el gen STAT6, que participa en la transmisión de señales inmunitarias Th2 han sido asociadas también a la intensidad de *Ascaris* [50].

La agregación tiene consecuencias importantes, dado que los pocos individuos intensamente infectados están mas propensos a sufrir las consecuencias clínicas de la infección. Aunque la producción de huevos por gusano hembra declina a medida que se incrementa la carga de gusanos [6], este proceso que depende de la intensidad no es suficiente para reducir la producción neta de huevos provenientes de individuos intensamente infectados por debajo de la de los individuos levemente infectados y, por lo tanto, la dispersión agregada de *Ascaris* resulta en que los pocos individuos intensamente infectados desempeñan un papel clave en la contaminación del entorno con huevos. Asimismo, está pronosticado que niveles elevados de agregación incrementen la estabilidad de la asociación entre hospedador y parásito, haciendo que la población de parásitos sea más adaptable a fuerzas externas, como el control farmacológico, con la consecuencia pronosticada de que las infecciones muy agregadas serían más difíciles de erradicar [51].

Por último, muchos de los factores que ponen a un individuo en riesgo de infección intensa no cambian durante toda la vida, por lo que ciertos individuos están predispuestos a las infecciones intensas [52]. Esto significa que, a nivel comunitario, aquellos individuos con una elevada producción de huevos antes del tratamiento farmacológico conllevan la probabilidad de recobrar rápidamente grandes cantidades de lombrices después del tratamiento, mientras que aquellos con hpg bajo tienen la probabilidad de recobrar sólo unos pocos gusanos.

Inmunología

Respuestas inmunitarias a Ascaris

Ascaris induce una potente respuesta humoral, caracterizada por la elevación de IL-4, IL-5, eosinofilia e IgE específica de *Ascaris*, distintivos de una respuesta inmunitaria Th2 [53; ver revisión en 54]. Aunque no siempre se detectan correlaciones entre los títulos de anticuerpos y la producción de huevos [55], se dispone de datos de que individuos con títulos elevados de anticuerpos específicos de *Ascaris* y citocinas Th2 presentan hpg menores, dando a entender que la exposición continua a huevos de *Ascaris* del entorno actúa como refuerzo progresivo para mantener respuestas inmunitarias protectoras elevadas, y que individuos con respuestas bajas tienden a rendir una mayor producción de huevos, lo que indica una debilidad en su capacidad para controlar la infección [56–58].

Fig. 1. Relación entre las respuestas de anticuerpos al alergeno recombinante de *Ascaris* (rABA-1A) y los huevos por gramo (hpg) de *Ascaris*, ajustados con respecto a la edad, en niños de 4 a 11 años (**a, b**) e individuos de 12 a 36 años (**c, d**) de Camerún. Se ilustran los datos de las respuestas de IgG4 (**a, c**) y las respuestas de IgE (**b, d**). Mientras que los títulos de IgG4 se elevan a medida que la intensidad de la infección se incrementa en el grupo de 4 a 11 años de edad, los títulos de IgE declinan frente al aumento de la intensidad en los individuos de 12 a 36 años. Se exponen los valores rho (r) de Spearman y los valores p . * $p < 0,05$. Reimpreso con autorización de Turner y cols. [34].

Parece que como mínimo tres factores dan cuenta de la diferencia en los resultados entre los estudios: el tipo de antígeno, el isotipo de la respuesta de anticuerpos y la edad [34, 59]. No parece existir asociación alguna entre la intensidad de la infección y las respuestas de IgE o IgG4 a antígenos naturales [34]. No obstante, la respuesta específica de IgE a una forma recombinante de un alergeno de *Ascaris* (rABA-1A) se asocia a resistencia a *Ascaris*. Los títulos de IgE a rABA-1A disminuyeron frente al incremento de la intensidad de *Ascaris* en participantes de 12 a 36 años de edad de Camerún [34], tal como se ilustra en la figura 1, y también se detectaron respuestas de IgE elevadas a glucolípidos de *Ascaris* en niños de Camerún levemente infectados, en comparación con niños intensamente infectados y controles europeos no infectados [59]. En cambio, los títulos de IgG4 a rABA-1A aumentaron frente al incremento de la intensidad de *Ascaris* en niños de 4 a 11 años de edad (fig. 1) [34], lo mismo que la respuesta de IgG4 a proteínas en niños indonesios [59]. Tal vez sea de interés máximo la observación de que el cociente IgG4/IgE en respuesta a rABA-1A aumentaba con los hpg de *Ascaris* [34], lo que indica que IgG4 puede o bien bloquear la respuesta de IgE, que es necesaria para la resistencia a *Ascaris*, o interferir con la conmutación de clase de la producción de IgG4 a la producción de IgE. Turner y cols. [34] sugirieron que estas respuestas pueden ser moduladas por los procesos de regulación en los que participa IL-10.

En la misma población, Jackson y cols. [57, 58] examinaron las respuestas de citocinas antes y al cabo de 8 a 9 meses de la

desparasitación. Utilizando un análisis de componentes principales que les permitía colapsar grandes cantidades de datos dentro de unas pocas variables principales, pudieron demostrar que la propensión general a *Ascaris* o *Trichuris* se asociaba negativamente a respuestas dominadas por Th2 (impulsadas por IL-13) en niños de 4 a 13 años de edad, tal como se ilustra en la figura 2, pero no en el grupo de edad de 14 a 57 años [57]. Demostraron también que la resistencia a la reinfección se asociaba positivamente a la respuesta dominada por Th2, impulsada fundamentalmente por IL-5 [57]. Cuando estos autores analizaron los datos por separado para los dos parásitos [58], se hizo evidente que los patrones de expresión de citocinas eran específicas por especie. En el caso de *Ascaris* se detectó una asociación negativa entre respuestas dominadas por Th2 (impulsadas por IL-13) y hpg antes del tratamiento, pero no después del mismo. En cambio, los hpg de *Trichuris* se asociaban negativamente a respuestas dominadas por Th2, sólo después del tratamiento, e implicaban tanto a IL-13 como a IL-5, tal como se ilustra en la figura 3. Los estudios de Williams-Blangero y cols. [47–49] proporcionan evidencias claras de que como mínimo alguna variabilidad de la reactividad inmunitaria posee un componente genético (ver Agregación intracomunitaria).

Es importante señalar que los nemátodos poseen también un efecto supresor sobre la respuesta inmunitaria del hospedador. *A. suum* libera potentes moléculas inmunosupresoras que interfieren con la presentación de antígenos de células dendríticas [60].

Fig. 2. Relación entre las respuestas de citocinas y la propensión a la infección por *Ascaris* y *Trichuris* en niños de 4 a 13 años de Camerún basándose en el análisis de componentes principales. El eje x captura un conjunto de datos que reflejan la propensión general a uno u otro de los nemátodos, basándose en la producción fecal de huevos. El eje y muestra los datos estandarizados medios de IL-13 (a) e IL-5 (b) basados en la respuesta ex vivo a tres antígenos derivados de parásitos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris muris* y antígeno excretor y secretor de *T. muris*). IL-13 declina frente al incremento de la puntuación de propensión general ($F_{1,60} = 5,80$; $p = 0,019$) y la respuesta de IL-5 muestra una tendencia similar pero no significativa ($F_{1,58} = 3,70$; $p = 0,059$). Reimpreso con autorización de Jackson y cols. [57].

Las proteínas purificadas mantienen su capacidad para inhibir la producción de anticuerpos dependientes de células T y suprimir las respuestas de Th1 y Th2 a través de la modulación de IL-4 e IL-10 [61]. Es probable que también tengan lugar procesos similares en las infecciones humanas por *Ascaris*. De este modo, la variabilidad de los títulos de anticuerpos y los niveles de citocinas pueden relacionarse, en parte, con la reactividad del hospedador frente a tales moléculas inmunosupresoras.

Fig. 3. Relación entre respuestas de citocinas dominadas por Th2 de niños entre 4 y 13 años de edad de Camerún y el log de hpg de *Ascaris lumbricoides* antes del tratamiento o el log de hpg de *Trichuris trichiura* 8 a 9 meses después del tratamiento, basándose en un análisis de componentes principales. El eje y captura un conjunto de datos predominantemente ponderados de citocinas Th2. Los hpg de *Ascaris* se asociaban negativamente a la respuesta dominada por Th2 antes del tratamiento farmacológico ($F_{1,59} = 5,95$; $p = 0,0018$), pero no después de la reinfección. En cambio, los hpg de *Trichuris* no se asociaban a la respuesta dominada por Th2 antes del tratamiento, pero se asociaban negativamente después del tratamiento ($F_{1,45} = 6,38$; $p = 0,015$). Reimpreso con autorización de Jackson y cols. [58].

Ascaris y alergia

Existe un conjunto considerable de datos recientes a favor de que el entorno Th2 inducido por la infección por *Ascaris* es beneficioso en la prevención y/o el control de una serie de procesos atópicos y autoinmunes en los que una respuesta de Th1 agresiva es patógena [50]. Se cree que éste es el resultado o bien de la regulación cruzada entre los fenotipos de las respuestas de Th1 y Th2 o de la influencia de citocinas reguladoras de T [62] y puede depender del haplotipo STAT6 específico implicado en la transmisión de señales inmunitarias Th2 [50]. Ato­pia se refiere a manifestaciones clínicas de hipersensibilidad mediada por IgE, entre las que destacan la rinitis alérgica (fiebre del heno), el eccema, el asma y diversas alergias alimentarias, y se define operativamente como la presencia de una prueba cutánea positiva a extractos de alérgenos inhalados o la presencia de IgE específica de alérgeno en el suero.

La interacción entre *Ascaris* y las enfermedades atópicas difiere en función de si se considera la infección actual o los antecedentes de infección por *Ascaris* [63]. También se dispone de pruebas en el sentido de que la interacción se modifica por

la presencia de otras infecciones, incluyendo la tuberculosis activa [64]. Basándose en un estudio reciente realizado en Sudáfrica, en el que la prevalencia de *Ascaris* en niños de 6 a 14 años de edad era sólo del 14,8%, la elevación de IgE específica de *Ascaris* (pero no de huevos de *Ascaris* en las deposiciones) incrementaba el riesgo de pruebas cutáneas positivas a una amplia gama de alérgenos transmitidos por aire, así como a rinitis alérgica y asma; sin embargo, este efecto no era detectable en niños afectados de tuberculosis activa [64]. En Ecuador, investigadores hallaron una fuerte asociación negativa entre la reactividad de pruebas cutáneas de alérgenos y la infección por *Ascaris* [65]. En ratones, se observó que la infección aguda por *A. suum* exacerbaba los síntomas alérgicos, mientras que la infección crónica producía efectos protectores [66]. Se observó una distinción similar en estudios efectuados en humanos. Un metanálisis de datos sobre huevos en las deposiciones [67] reveló que la infección actual se asociaba a un mayor riesgo de asma, mientras que en un estudio de cohortes retrospectivo en Alemania del Este se demostró que niños con antecedentes de infecciones helmínticas intestinales (*Ascaris* y/u oxiuros) presentaban una disminución de eccemas atópicos y no atópicos, así como un menor riesgo de sensibilización alérgica a alérgenos corrientes transmitidos por aire [62].

Una curiosa observación reciente [68] puede ofrecer una explicación alternativa de la asociación entre *Ascaris* y numerosas respuestas alérgicas, dado que *Ascaris* comparte un antígeno común con varios alérgenos ambientales. Arruda y Santos [68] observaron que la tropomiosina aparece en una amplia gama de invertebrados, incluyendo *Ascaris*, y que la IgE frente a esta molécula se halla en más del 50% de los individuos que viven en regiones en las que *Ascaris* es endémico.

***Ascaris*, crecimiento y desnutrición**

La desnutrición deteriora las respuestas inmunitarias que, a su vez, pueden incrementar la propensión a la infección [ver revisión en 69, 70]. Los efectos negativos de *Ascaris* sobre la absorción de vitamina A y grasa, proteína y determinados azúcares, conjuntamente con la anorexia inducida por la infección, dan razón del crecimiento deficiente de los niños infectados por *Ascaris* y la evidente mejora del crecimiento después de la desparasitación [70, 71]. De hecho, los padres manifiestan que la desparasitación incrementa la actividad y el apetito de sus hijos [72]. En un estudio reciente realizado en Panamá se observó que las tasas de reinfección por *Ascaris* se reducían con el aporte complementario de vitamina A en niños preescolares [27]. Esta conclusión es coherente con observaciones realizadas en México, donde niños infectados por *Ascaris* menores de 2 años, que recibían aportes complementarios de vitamina A, presentaban mayores concentraciones fecales de IL-4 que niños infectados y tratados con un placebo [73]. Estos estudios son alentadores, dado que demuestran el alcance de los beneficios para la salud que derivan de intervenciones nutricionales.

La infección por *Ascaris* en lactantes está poco estudiada. No obstante, están apareciendo datos que permiten suponer que lactantes de sólo 5 meses de edad [32] están infectados y que la infección en estos lactantes es importante. Stoltzfus y cols. [74] demostraron recientemente que una reducción de la prevalencia e intensidad de *Ascaris* por el tratamiento con mebendazol resultaba en una mejora más espectacular del crecimiento de niños de edades comprendidas entre 6 y 30 meses que de niños entre 30 y 71 meses, a pesar de que en los niños más pequeños la infección basal era más leve. En regiones donde la infección es muy común, es probable que los niños lleguen a infectarse antes de poder depender de su propio sistema inmunitario. Asimismo, la presencia de unos pocos gusanos en lactantes puede ser más significativa en términos clínicos que el mismo número de gusanos en niños mayores.

En numerosos países en vías de desarrollo está apareciendo una nueva forma de malnutrición: la obesidad. En niños escolares que viven en las islas del Pacífico, donde *Ascaris*, *Trichuris* y uncinaria son endémicos, los niños infectados por helmintos presentaban un riesgo significativamente menor de elevación del índice de masa corporal, un indicador del sobrepeso [19]. Esta encuesta realizada en 27 escuelas reveló que en 6 de éstas más del 10% de los niños presentaban sobrepeso, mientras que en otras 5 escuelas más del 10% de los niños presentaban un impedimento del crecimiento. Las iniciativas de salud pública desean combatir actualmente tanto la sub-nutrición como la sobre-nutrición. Hay una necesidad crucial de comprender las interacciones entre la sobre-nutrición y la infección parasitaria y considerar la mezcla de intervenciones más apropiada en poblaciones en las que coexisten sub-nutrición y sobre-nutrición.

Diagnóstico

Huevos en las heces

Entre las diversas técnicas existentes para detectar la infección parasitaria, la observación de huevos en las muestras fecales es la que se utiliza más frecuentemente. Los estudios que persiguen una estimación de la intensidad utilizan normalmente la técnica de Kato Katz. Es importante advertir que, a menudo, se omiten huevos no fertilizados cuando se utiliza la técnica de Kato Katz [32], por lo que una técnica de concentración puede ser más apropiada en lactantes capaces de presentar infecciones sexuales únicas o para monitorizar la reinfección al cabo de poco tiempo de la realización de programas de desparasitación. Asimismo, en regiones con presencia de uncinaria, para que los resultados puedan considerarse confiables, las muestras deben examinarse en el curso de unas pocas horas después de su preparación. Alternativamente, se ha recomendado la sustitución del verde de malaquita por una solución de nigrosina/eosina, dado que este procedimiento permite que los huevos de uncinaria permanezcan visibles en las laminillas de Kato Katz [75].

Mientras que los estudios epidemiológicos del pasado solían proporcionar datos sólo sobre la prevalencia de la infección, ahora se está valorando crecientemente la importancia de los datos sobre la intensidad de la infección. Los investigadores han respondido proporcionando esta información más uniformemente. No obstante, muchos informan de la intensidad con arreglo a las categorías de la OMS, es decir, leve (<5.000 hpg), moderada (5.000 a 50.000 hpg) o intensa (>50.000 hpg) [6]. Basándose en la revisión de Hall y Holland [6], quienes demostraron la considerable variabilidad geográfica de la producción de huevos por *Ascaris* hembras, no es evidente que esas categorías de la OMS sean apropiadas en todas las regiones, dado que existe un riesgo de que cargas helmínticas elevadas puedan ser representadas erróneamente como infecciones de intensidad moderada o incluso infecciones de intensidad baja.

Inmunodiagnóstico

Cuando la información sobre los antecedentes de exposición a *Ascaris* es más significativa que la presencia de una infección actual [63], la IgE específica de *Ascaris* puede ser un marcador útil de exposición previa y más significativa que las muestras de huevos en las heces en estudios relacionados con el efecto de *Ascaris* sobre la inmunocompetencia [76] (ver *Ascaris* y VIH, más adelante).

Huevos en las aguas residuales

El desarrollo de nuevas evaluaciones diagnósticas se ha centrado en métodos RCP en tiempo real de detección de huevos en el medio ambiente. Pecson y cols. [77] lograron un gran éxito utilizando RCP cuantitativa de una región espaciadora transcrita internamente de ADN ribosómico, que proporciona resultados comparables a la microscopía tradicional en la evaluación del éxito del tratamiento térmico, UV y amoníaco para extraer huevos de *Ascaris* del lodo.

Estrategias de control

La meta de la mayoría de los programas de control [para revisión, ver 78] es reducir la intensidad de la infección, al sostenerse que los pocos niños intensamente infectados no sólo presentan un mayor riesgo de morbilidad inducida por la infección sino que son también los contribuyentes más importantes a la transmisión, dada la evacuación de tan considerable número de huevos en sus deposiciones. Es interesante destacar un estudio teórico reciente que da cuenta más explícitamente de la dispersión de gusanos en individuos, dando a entender que la reducción de la intensidad puede no tener un efecto tan espectacular sobre la reducción de la transmisión, tal como se considera corrientemente [51], debido a los mecanismos dependientes de la densidad dentro de la población parasitaria, que hace que la relación entre la carga helmíntica y la producción de huevos sea considerablemente no lineal.

Antihelmínticos

Con mucho, el método más corriente para controlar los *Ascaris* es el tratamiento con fármacos antihelmínticos. Una dosis oral única de albendazol reduce los hpg de *Ascaris* en más del 95% y su empleo es seguro en campañas de tratamiento masivo [79]. Además, también reduce los hpg de *Trichuris* y uncinaria, aunque sin alcanzar la eficacia que en el caso de *Ascaris* [80, 81]. El inconveniente principal del tratamiento farmacológico es la rápida reinfección, que exige repetir el tratamiento con el fármaco para obtener un beneficio duradero.

Los programas comunitarios de control se centran más frecuentemente en el suministro a través del sistema escolar, dado que los niños en edad escolar tienden a presentar la máxima intensidad de infección. El suministro a través de las escuelas es más eficiente que la distribución basada en la población o en las viviendas. En la República de Corea [82], la detección sistemática en el país entero de todos los niños en edad escolar, seguida de tratamiento antihelmíntico dos veces por año de todos los niños infectados entre 1969 y 1995, redujo la prevalencia de *Ascaris* a nivel nacional del 55,4 al 0,02%. Esta notable reducción coincidió con la inversión en infraestructuras y un incremento espectacular del producto nacional bruto per capita anual desde USD 210 en 1969 hasta USD 10.315 en 1997, ambos factores habrían contribuido también a reducir la transmisión de *Ascaris*.

Aunque los informes de resistencia farmacológica a los antihelmínticos en humanos son infrecuentes, existen datos sobre la aparición de resistencias. En Madagascar, el tratamiento con levamisol cada dos meses, durante 16 meses, redujo satisfactoriamente la prevalencia y la intensidad de *Ascaris* durante los 8 primeros meses [83], si bien a continuación aumentaron tanto la prevalencia como la producción de huevos a pesar de la continuación del tratamiento farmacológico cada dos meses.

Aunque el coste de los programas de tratamiento masivo puede reducirse utilizando fármacos genéricos de fabricación local, es imprescindible el control de calidad. Una comparación entre albendazol de GlaxoSmithKline y dos genéricos producidos en Nepal reveló que, si bien los tres productos presentaban una eficacia idéntica en la reducción de los hpg de *Ascaris*, las tasas de curación fueron menores con uno de los genéricos [84]. La reducción de la eficacia no sólo obstaculizaría la eficiencia del programa, sino que también podría fomentar la aparición de resistencia farmacológica.

Se han explorado otras medidas para ahorrar costos. En Vietnam, el costo por niño del tratamiento basado en la escuela se redujo de USD 0,77 a 0,03 mejorando las eficiencias en la distribución y la formación de los maestros, así como eliminando la encuesta basal y las actividades de monitorización [71]. Aunque es comprensible que los países tengan necesidad de reducir el coste de estos programas, la parte de monitorización y evaluación es esencial si se incorporan de forma oportuna cambios en la frecuencia del tratamiento farmacológico, en el fármaco preferido o en la necesidad de intervenir.

ciones alternativas o adicionales. Sin un programa de monitorización, la eficacia deficiente de los genéricos y la aparición de resistencia farmacológica podrían dejar de detectarse oportunamente.

Saneamiento, higiene y educación sanitaria

Notablemente, el uso de una letrina no siempre reduce la prevalencia o la intensidad de *Ascaris*. En plantaciones de té de Sri Lanka, la elevada contaminación fecal del entorno debido a la defecación indiscriminada puede superar cualquier beneficio derivado del uso de las letrinas [85]. Además, las letrinas eco-san, diseñadas para producir un biosólido seguro para aplicación en agricultura, pueden constituir también una fuente de contaminación. En El Salvador, las familias que enterraban biosólidos procedentes de letrinas eco-san tenían una probabilidad 8,3 veces mayor de infectarse por *Ascaris* que las que utilizaban letrinas de hoyo, donde no se entraba en contacto con los biosólidos [28].

En familias de Uzbekistán, el fomento de comportamientos higiénicos (lavado de las manos, eliminación segura de las deposiciones y hervor del agua potable), a través de metodologías de participación, tuvo éxito en la reducción de las tasas de reinfección por parásitos intestinales (incluyendo *Ascaris*) en un 30% al cabo de un año, en comparación con niños tratados que no se beneficiaron de la intervención educativa [86]. El riesgo de infección por *Ascaris*, *Trichuris* y/o uncinaria, se elevó 4,1 veces en escuelas de las islas del Pacífico que carecían de suministro de agua, independientemente de la calidad de ésta [19], lo que recalca la importancia del acceso al agua en las escuelas. No obstante, es interesante destacar que aunque el lavado regular de las manos antes de las comidas redujo la prevalencia de *Ascaris* en 176 sujetos de edades comprendidas entre 2 y 50 años, de plantaciones de té en Sri Lanka, la intensidad de *Ascaris* no fue afectada por el origen del agua para beber o bañarse, el hervir el agua potable o el lavado de las manos antes de comer y después de defecar [85].

Vacunas

No se dispone de vacunas contra *Ascaris*, y es probable que transcurran muchos años antes de que se desarrolle alguna. No obstante, a la luz de la evidencia de que las respuestas de los anticuerpos a una forma recombinante de un alérgeno de *Ascaris* humano (rABA-1A) se asocian a una reducción de hpg de *Ascaris* (fig. 2, 3) [34] y los resultados prometedores consecutivos a la vacunación experimental en las mucosas de cerdos frente a *A. suum*, los científicos siguen esperanzados [87].

Eliminación de huevos de Ascaris del agua, el suelo y los alimentos

Una encuesta reciente en plantas de tratamiento de agua iraníes reveló que el tratamiento de las aguas residuales reducía el número de huevos hasta menos de un huevo de helmineto/litro [88], un nivel considerado aceptable por la OMS para finalidades de riego. Se ha comprobado que la digestión anaer-

obia en condiciones termofílicas durante 30 minutos a 53–55°C reduce tres veces los números de huevos de *A. suum* [89], mientras que la radiación UV produce un efecto escaso [90]. El tratamiento con cal se utiliza corrientemente y en varios estudios se han considerado las condiciones necesarias para un control eficaz. Capizzi-Banas y cols. [91] pudieron inactivar huevos de *Ascaris* a través del tratamiento con cal durante 75 min a 55°C o durante 8 min a 60°C. Más recientemente, Bean y cols. [92] demostraron que el procedimiento del tratamiento con cal, en el cual los huevos de *Ascaris* eran expuestos a un pH elevado (12 seguido de 11,5) durante un periodo de hasta 72 horas a temperatura ambiente, carecía de efectos sobre la viabilidad. (¡Incidentalmente, observaron que este procedimiento de tratamiento con cal reducía la infectividad bacteriana, vírica y de *Giardia*, pero incrementaba la de los oocistos de *Cryptosporidium*!). Uno de los factores que se considera a menudo en la evaluación de las condiciones de inactivación es la concentración de amoníaco, dado que el amoníaco puede reducir tanto el pH como la temperatura necesarios para inactivar los huevos de *Ascaris* en muestras de lodo [93]. El tratamiento con temperaturas elevadas también puede generar abono seguro para ser empleado como fertilizante. El uso de un sistema de abono, biodesecado con aireación forzada y temperaturas superiores a 55°C durante cuatro días, previno la embrionación de huevos de *Ascaris* [94].

La eliminación de los huevos de *Ascaris* de los alimentos presenta problemas considerables; sin embargo, en un trabajo reciente se ha observado que la aplicación de una presión hidrostática elevada (<241 MPa durante 60 segundos) evitaba la embrionación de huevos de *A. suum* [95]. Esto abre una nueva posibilidad a la destrucción de huevos que ya hubieran contaminado artículos alimentarios.

Infecciones concomitantes

Ascaris y otros helmintos

Es raro que *Ascaris* sea el único parásito presente en una población. Entre las mujeres gestantes incluidas en un estudio efectuado en Uganda, el 15% eran VIH-positivas, el 15% presentaban paludismo, el 38% estaban parasitadas por uncinaria, el 13% por *Trichuris*, el 6% por *Ascaris*, el 15% por *Strongyloides* y el 22% por *Mansonella perstans* [96]. Además, *Ascaris* es raramente el único parásito presente en un individuo. Simplemente como ejemplo, los exámenes fecales realizados en una encuesta que abarcaba toda una comunidad de 1.200 personas en Americaninhas, Brasil, revelaron que más de la mitad de la población presentaba helmintos intestinales múltiples [44].

Las infecciones concomitantes en un hospedador individual pueden presentarse al azar. Una encuesta en 1.370 niños (de edades comprendidas entre los 6 y 11 años) de Palestina [97] reveló que los dos parásitos intestinales más frecuentes, *Ascaris* (prevalencia del 12,8%) y *Giardia* (prevalencia del 8,0%), aparecían juntos en el 1,02% de los niños, exactamente

Tabla 1. Comparación entre la frecuencia observada y pronosticada de infecciones helmínticas únicas y múltiples en 1.332 individuos de Americaninhas, Minas Gerais, Brasil, en 2004, e índice de probabilidad (ajustado por grupo de edad, sexo, presencia de otras infecciones y agrupamiento por vivienda) de que el primer parásito indicado esté asociado al segundo

Especie presente	Porcentaje de población		χ^2	Prob > p	Índice ajustado de probabilidad (IC 95%)	Prob > p
	observado	previsto				
<i>Ascaris</i> solo	6,1	7,8	3,1	0,080		
Uncinaria sola	11,4	20,6	41,6	<0,0001		
<i>Schistosoma mansoni</i> solo	4,6	8,0	13,4	<0,0001		
<i>Ascaris</i> con uncinaria	19,9	16,7	4,6	0,03	3,65 (2,71–4,91)	<0,001
<i>Ascaris</i> con <i>S. mansoni</i>	3,8	6,5	9,9	0,001	0,99 (0,75–1,29)	0,917
Uncinaria con <i>S. mansoni</i>	17,9	17,1	0,3	0,610	2,95 (2,19–3,98)	<0,001
<i>Ascaris</i> , uncinaria y <i>S. mansoni</i>	19,0	13,8	13,0	0,0003		

Adaptado de Fleming y cols. [98], con autorización.

el porcentaje que sería de esperar por azar ($0,128 \times 0,08 = 0,0102$). Sin embargo, en numerosos casos, la infección concomitante no puede ser explicada por eventos aleatorios. Basándose en un conjunto integral de datos de 335 viviendas en Brasil [98], la infección triple por *Ascaris*, *Schistosoma mansoni* y uncinaria apareció con significativa mayor frecuencia de lo esperado, lo mismo que las infecciones dobles por *Ascaris* y uncinaria y por *Ascaris* y *S. mansoni*. Tal como se presenta en la tabla 1, estas combinaciones duales siguieron siendo más corrientes de lo esperado, incluso tras introducir un ajuste por la edad, el sexo, la agrupación de viviendas y la presencia de otras infecciones. Aunque la aparición conjunta de *Ascaris* y *S. mansoni* se halló más frecuentemente de lo previsto, los recuentos de huevos fecales fueron menores en ambas especies que cuando cada especie se manifestaba como infección individual, lo que permite suponer una asociación antagonista [98]. Las asociaciones antagonistas también fueron descritas en cerdos infectados concomitantemente por *A. suum* y *Trichinella spiralis* [99].

Las infecciones concomitantes pueden presentarse de una manera común de transmisión o a partir de factores relacionados con la vivienda o genéticos comunes. La asociación positiva entre *Ascaris* y *Trichuris*, observada por Ellis y cols. [46] en China, fue explicada por factores relacionados con la vivienda, que daban razón del 32,7% del riesgo de infección concomitante, y por la constitución genética, que explicaba el 16,6% del riesgo de infecciones helmínticas múltiples (*Ascaris* y/o *Trichuris* y/o *Schistosoma japonicum*). Se describieron correlaciones positivas entre los recuentos de huevos para todas las combinaciones emparejadas de los nemátodos transmitidos por el suelo, *Ascaris*, *Trichuris* y uncinaria, en un pueblo de pescadores indio [21], y para *Ascaris* y *Trichuris* en Camerún [43]. No obstante, la asociación positiva entre *Ascaris* y *Onchocerca* en un pueblo sumamente endémico para *Ascaris* [43] no puede ser explicada por una vía de transmisión común, dado que *Onchocerca* se transmite por la picadura de una mosca negra.

Ascaris y paludismo

Desde la década de los 70 se mantiene un debate referente a la relación entre la infección por *Ascaris* y el paludismo clínico. Varios estudios recientes, aunque no todos [45, 100], aportan datos a favor de que *Ascaris* aumenta el riesgo de paludismo clínico [100–103]. Niños ingresados en un hospital de Senegal por paludismo clínico grave presentaban una prevalencia de *Ascaris* significativamente superior a la de controles de la misma edad de la comunidad en general [102]. No obstante, en Uganda sudoccidental, donde el paludismo es menos común y la prevalencia y la intensidad de *Ascaris* son también relativamente bajas, una encuesta realizada en toda una población reveló la ausencia de datos a favor de que la infección por *Ascaris* (u otros nemátodos intestinales) influyera sobre la aparición de paludismo clínico [45]. Más recientemente, en un ensayo aleatorizado realizado en Madagascar se examinó el efecto de la administración repetida de levamisol sobre la densidad de *Plasmodium falciparum* [83]. El tratamiento con levamisol cada dos meses redujo significativamente la infección por *Ascaris*, pero incrementó la densidad de *P. falciparum* en los frotis sanguíneos practicados en niños de 5 ó más años. Los autores dejaron entrever que la presencia de *Ascaris* era beneficiosa en la represión de la parasitemia palúdica. Aunque estos estudios se caracterizaron por la gran variedad de factores diferentes, los datos permiten suponer la necesidad de realizar investigaciones ulteriores sobre la interacción entre *Ascaris* y paludismo, sobre todo a medida que se pongan en práctica campañas antihelmínticas a gran escala en numerosas regiones del mundo.

Ascaris y VIH

Las infecciones por *Ascaris* y otros helmintos están a menudo presentes en individuos VIH seropositivos. Por ejemplo, en Honduras, de 133 adultos VIH positivos, el 24% estaban infectados por *Ascaris* [104]. En Zambia, de 297 adultos seropositivos, asintomáticos, el 13,1% estaban infectados por *Asca-*

Tabla 2. Impacto del tipo de letrina sobre la prevalencia de la infección parasitaria en 107 viviendas de El Salvador

Tipo de letrina (número de viviendas)	n	<i>Ascaris lumbricoides</i> ¹	<i>Trichuris trichiura</i> ²	Uncinaria ²	<i>Giardia lamblia</i> ³	<i>Entamoeba histolytica</i> ⁴
Desecadora de doble bóveda (31)	127	15,5 (3,3–74,8)	7,1 (3,0–17,1)	0,5 (0,2–1,3)	0,4 (0,2–1,1)	0,5 (0,2–1,4)
Solar (20)	79	0,7 (0,1–8,2)	0,7 (0,2–1,9)	0,4 (0,1–1,3)	0,3 (0,1–1,1)	1,4 (0,5–4,2)
De hoyo (31)	141	0,9 (0,1–6,0)	0,6 (0,1–1,5)	1,4 (0,5–3,5)	0,5 (0,2–1,3)	0,8 (0,4–1,8)

Índice de probabilidad ajustado (IC 95%) indicando el riesgo de infección en relación con los no usuarios de letrinas (25 viviendas). Los índices significativos de probabilidad se exponen en negritas. Adaptado de Corrales y cols. [28] con autorización.

¹ Ajustado con respecto a la edad; antihelmíntico en los tres meses precedentes; presencia de suelo sucio; posesión de cerdos.

² Ajustado con respecto a la edad; antihelmíntico en los tres meses precedentes; presencia de suelo sucio; tipo de fuente de agua.

³ Ajustado con respecto a la presencia de un suelo sucio; situación socioeconómica; tipo de fuente de agua.

⁴ Ajustado con respecto a signos manifiestos de desnutrición y tipo de fuente de agua.

ris y el 24,9% como mínimo por un helminto [105]. Cada vez se dispone de más datos a favor de que el entorno Th2 inducido por *Ascaris* es permisivo para el establecimiento y la proliferación de otras infecciones, incluyendo la causada por el VIH. Por ejemplo, sudafricanos VIH seropositivos tenían más probabilidad de recordar haber tenido una infección por *Ascaris* cuando en niños, o recordar una desparasitación anterior, que un grupo de comparación seronegativo [76]. No obstante, no se registró ninguna asociación detectable entre huevos de *Ascaris* en las deposiciones y seropositividad a VIH en 907 adultos de pueblos de Tanzania [106]. Estos estudios indican que la interacción entre *Ascaris* y VIH puede estar más relacionada con un antecedente de infección por *Ascaris* que con una infección actual. Adams y cols. [76] destacaron la importancia de no depender únicamente de los huevos de *Ascaris* en las heces (infección actual) para tratar de comprender la dinámica de las infecciones concomitantes; esta perspectiva fue también compartida por Schäfer y cols. [62] y Fincham y cols. [63] con respecto a *Ascaris*, infección concomitante y alergia. Estos autores dan a entender que las respuestas de anticuerpos circulantes u otras condiciones inmunológicas indicativas de antecedentes de exposición a *Ascaris* pueden ser más significativas que la infección actual para explicar la aparición (o la ausencia) de otras infecciones.

Los helmintos afectan la respuesta inmunitaria al VIH [107]. De particular interés fue la mejoría de la función inmunitaria tras el tratamiento antihelmíntico de sujetos etíopes infectados por VIH que emigraron a Israel [108]. A pesar de los enormes avances en nuestro conocimiento de las respuestas inmunitarias a los patógenos, es evidente la necesidad de mucha más investigación con respecto a cómo responden los patógenos a las diversas situaciones inmunodominantes generadas por la presencia de otros patógenos.

Impacto de infecciones concomitantes sobre los enfoques de control

Tipo de letrina recomendada

Actualmente se dispone de nuevos tipos de letrinas; al respecto, en un estudio reciente realizado en El Salvador se compararon los niveles de infección entre las viviendas sin letrina y en las que se utilizaba la letrina de hoyo estándar, una letrina de desecación solar o una letrina de desecación de doble bóveda [28]. Lo que más llama la atención en este estudio es que ningún tipo de letrina fue beneficioso frente a nemátodos y parásitos protozoarios (tabla 2); por otra parte, las viviendas que utilizaban la letrina de desecación de doble bóveda mostraban una prevalencia significativamente superior de *Ascaris* y *Trichuris* en comparación con las que no utilizaban letrina. Además, las viviendas que utilizaban biosólidos a partir de cualquiera de las letrinas de desecación presentaban un mayor riesgo de infección por *Trichuris*, *Giardia* y *Entamoeba histolytica* en comparación con aquellas en las que los biosólidos eran enterrados. A pesar de los datos presentados anteriormente, en el sentido de que las mejoras en el saneamiento y la higiene no siempre resultan en una reducción detectable de la infección por *Ascaris* a corto plazo [28, 85], dichas mejoras aunadas a la educación sanitaria se consideran esenciales para el control a largo plazo, y es importante que el diseño de las letrinas se optimice para reducir la transmisión de todos los patógenos diseminados por vía fecal.

Intervenciones farmacológicas

La aparición generalizada de infecciones concomitantes ha inducido a los creadores de políticas a recomendar intervenciones farmacológicas dirigidas al mismo tiempo contra infecciones parasitarias múltiples. Admitiendo que los helmintos transmitidos por el suelo aparecen a menudo concomitantemente con infecciones sinoviales y/o esquistosomiasis, en el Programa Global para la Eliminación de la Filariasis Linfática

se combina albendazol con ivermectin o dietilcarbanacina (DEC) en presencia de nemátodos intestinales, y en los Programas de Control de la Esquistosomiasis y las Helmintiasis Transmitidas por el Suelo, se utiliza prazicuantel junto a albendazol o mebendazol [79]. Aunque es sorprendente la escasez de los estudios que han examinado la farmacocinética y los efectos secundarios de la administración concomitante de estas combinaciones de fármacos, una revisión de los estudios disponibles hasta la fecha no indica motivo alguno para temer el empleo de varias de estas combinaciones de dos fármacos [79].

La terapia combinada proporciona numerosos beneficios, tanto en el tratamiento de la infección múltiple como en la reducción de los costes del suministro de fármacos. Las combinaciones de fármacos eficaces frente a *Ascaris* pueden mejorar el cumplimiento con los tratamientos frente a otras infecciones, como filariasis [109], debido a la expulsión inmediata de los gusanos *Ascaris* de las heces. Los pacientes ven los *Ascaris* eliminados, perciben la expulsión de las lombrices intestinales como un beneficio y, en consecuencia, se muestran más propensos a cumplir con otros tratamientos cuyos beneficios inmediatos obvios no son evidentes. La expulsión de *Ascaris* puede tener también un beneficio más directo sobre el control de la infección filarial. Sahoo y cols. [110] plantearon la hipótesis de que la presencia de gusanos intestinales actúa para regular la infección filarial. Observaron que el tratamiento con albendazol de sujetos infectados por gusanos intestinales y parásitos filariales reducía significativamente los niveles del antígeno filarial circulante, pero que este efecto no se observaba en sujetos que carecían de gusanos intestinales en el momento del tratamiento.

Oukea y cols. [111] siguieron la evolución del estado de las infecciones por *Ascaris* durante dos años de tratamiento anual combinado con albendazol y DEC. Tal como era de prever, la prevalencia de *Ascaris* se redujo del 43,8 al 26,5% entre los años 2002 y 2004, lo que demostraba que la infección no había regresado a los niveles anteriores a la intervención entre los tratamientos. Dada la bien descrita tendencia a la predisposición, sería de esperar que la mayoría de las personas infectadas por *Ascaris* en 2004 lo hubieran sido también en 2002. No obstante, cuando se examinaron los datos de los sujetos, más de la mitad de los infectados en 2004 no habían contraído la infección en 2002. Aunque los autores no comunican los datos de intensidad, sería interesante determinar si, en comparación con el uso de albendazol solo, la combinación de DEC y albendazol reducía la tendencia de individuos intensamente infectados a llegar a reinfectarse también con igual intensidad.

Lo mismo que en cualquier intervención, tienen que considerarse consecuencias imprevistas. En China, a pesar de la declinación de la prevalencia de *Ascaris*, *Trichuris* y uncinaria después de una década de control, en algunas regiones apareció un aumento espectacular de la prevalencia de *Clonorchis* y *Taenia* [112]. La reducción de la prevalencia y la intensidad de *Ascaris* en la República de Corea [82] se asoció a un incremen-

to del número de personas infectadas por *Clonorchis sinensis* entre 1997 y 2004, y la reaparición de la fiebre terciana benigna durante los 15 últimos años despierta también cierta preocupación [82]. No resulta claro si la aparición de estas infecciones era causada de algún modo por la reducción de las infecciones por nemátodos, aunque estas observaciones realzan la necesidad de un manejo adaptativo de tales programas.

Vacunación

Dada la naturaleza crónica, endémica, de *Ascaris*, que se inicia en una edad muy temprana, es probable que muchas personas que habitan zonas endémicas de *Ascaris* se infecten en el curso de una gran parte de sus vidas. Se dispone de datos crecientes de que el entorno inmunitario y sesgado por Th2, inducido por *Ascaris* (y otras infecciones helmínticas), puede influir sobre su capacidad para responder apropiadamente a las vacunaciones. Por ejemplo, el tratamiento con albendazol de un grupo de mujeres ugandesas embarazadas, infectadas por uncinaria y otros helmintos, redujo significativamente la respuesta de IFN- γ tras la vacunación con BCG de sus lactantes [95], lo que indica que la infección por uncinaria de las madres puede suprimir las respuestas inmunitarias a las vacunas administradas a sus lactantes. La infección por *Ascaris* fue muy baja en esta población (prevalencia de sólo el 6%), de manera que en el estudio no se pudieron extraer conclusiones de si *Ascaris* podría tener efectos similares a uncinaria. No obstante, en un reciente estudio de vacunación en cerdos se demostró que la presencia de *A. suum* reducía la eficacia de la vacunación frente a *Mycoplasma hyopneumoniae* [113]. Dadas las importantes implicaciones para el éxito de los programas de vacunación, es destacable que no se haya realizado más investigación sobre el papel potencialmente crítico de *Ascaris* y otras infecciones helmínticas sobre el desarrollo de respuestas inmunitarias consecutivas a la vacunación.

Paquetes de intervenciones más integrales

Las intervenciones dirigidas contra infecciones bacterianas e infecciones helmínticas han recibido atención reciente gracias a los esfuerzos de Hotez y cols. [2], quienes sostienen la existencia de un complejo de 'enfermedades tropicales desatendidas' que pueden ser controladas eficazmente como grupo a través de la administración combinada de fármacos anti-helmínticos, albendazol, prazicuantel e ivermectin, junto al antibiótico azitromicina. Su premisa es que el control de estas infecciones desatendidas (entre las que incluyen *Ascaris*) beneficiaría los esfuerzos para tratar el paludismo, la tuberculosis y el VIH/SIDA, basándose sobre todo en las pruebas de que la infección concomitante con una o más de las enfermedades 'desatendidas' altera el desenlace de las 'tres grandes'.

La suplementación con micronutrientes es otra intervención que se combina frecuentemente con la desparasitación. Esta combinación ataca el ciclo infección-desnutrición desde dos ángulos, con el intento de eliminar los parásitos existentes y mejorar también la capacidad del niño para resistir a infec-

ciones futuras reforzando la respuesta inmunitaria [27, 73, 74]. Entre las demás formas de intervenciones integrales destacan los programas de transferencia condicional, por los cuales familias pobres reciben dinero suplementario en efectivo o cupones de alimentos a cambio de asegurar que sus hijos son desparasitados con regularidad, son vacunados y asisten a la escuela [114; aunque una perspectiva detallada de las interacciones entre carencias nutricionales e infecciones sobrepasa el alcance de esta revisión, ver 69 y 70].

En cuanto más conocimientos se tengan sobre el amplio margen de interacciones entre agentes infecciosos, situación nutricional e inmunológica y los determinantes ambientales y sociales más amplios de salud, resultará más evidente la desesperada necesidad de contar con programas sanitarios integrados.

Prioridades de investigación y conclusión

Basándose en esta revisión de la literatura reciente, existe una necesidad urgente de investigación ulterior en las áreas siguientes.

Manejo de los recursos de agua y letrinas

El abastecimiento de agua potable segura a comunidades de bajos recursos se está volviendo más difícil a medida que aumenta la escasez de agua. Métodos simples y de bajo costo para el tratamiento de las aguas residuales son urgentemente necesarios si queremos prevenir que se incrementen las tasas de transmisión de *Ascaris* y otros patógenos fecales que pueden ser transferidos a los cultivos. Mejoras en el diseño de las letrinas que prevengan la transmisión de la gama de patógenos fecales son todavía necesarias, dado que algunas de las letrinas actualmente examinadas pueden incrementar el riesgo de transmisión de ciertas infecciones [28, 85].

Papel de los cerdos

Teniendo en cuenta el reporte reciente en sentido de que la transmisión cruzada de *Ascaris* de los cerdos a los humanos aparece más frecuentemente de lo que anteriormente se creía [31], son imprescindibles estudios moleculares adicionales sobre muestras más extensas de poblaciones de ascáridos simpátricos, porcinos y humanos, para confirmar la sospecha de una tasa elevada de hibridización. Se requiere mucha más atención para evitar la contaminación humana con heces porcinas.

Pautas geoespaciales y modelado de la dinámica espacial

Los avances recientes que implican sistemas de información geográfica y detección remota proporcionan una enorme oportunidad para ofrecer monitorización y predicciones a escalas tanto regional como local. Esto permitirá una combinación de análisis temporales y espaciales que pueden proporcionar conocimientos importantes sobre el patrón cambiante de

infecciones concomitantes, algo que habría sido relativamente intratable hace únicamente una década.

Interacción entre respuestas inmunitarias y genética molecular del hospedador

La cascada de marcadores inmunológicos inflamatorios que son inducidos en respuesta a la infección por *Ascaris* en humanos sigue sin conocerse en todos sus extremos. Apenas hemos empezado a entender el papel que puede desempeñar la genética del hospedador en la explicación del por qué algunos individuos son más vulnerables que otros a la infección. Sabemos muy poco sobre cómo responde un lactante a la primera infección por *Ascaris* y cómo estas respuestas varían durante el ciclo constante de reinfección repetida a lo largo de la infancia. Prácticamente lo ignoramos todo acerca de la respuesta del anciano a *Ascaris*. Sin un conocimiento del vínculo de la intensidad de la infección actual, la historia de la infección y las respuestas inmunitarias será difícil analizar el efecto de *Ascaris* (o la eliminación de *Ascaris*) sobre la vulnerabilidad a otras infecciones o la eficacia de las vacunas.

Infecciones concomitantes y sus interacciones: una nueva agenda de investigación

Está llegando a ser muy evidente que existe una interacción dinámica compleja entre los diversos patógenos que infectan a un individuo y la respuesta del hospedador a esos patógenos, y que un enfoque específico de patógeno puede ser insuficiente. No obstante, la expansión a una perspectiva más holística del conjunto de patógenos en un individuo generará exigencias considerables a la comunidad investigadora. Será necesario disponer de extensos equipos interdisciplinarios que tengan experiencia con VIH, paludismo, tuberculosis, nemátodos intestinales, enfermedad diarreica, infecciones filariales, esquistosomiasis, subclases de tremátodos transmitidos por alimentos, enfermedades cutáneas, infecciones respiratorias y alergia, para citar sólo unos pocos. El equipo investigador debe contar también con epidemiólogos, inmunólogos, especialistas en nutrición, estadísticos y modeladores para dar sentido a los datos. Esta investigación precisará también de un régimen de financiación diferente al habitualmente disponible, dada la amplia gama de ensayos y experiencia exigidos.

Un abordaje a nivel de sistemas para el diseño de estrategias integradas de control

En el momento de reconocer la comunidad de parásitos que interactúan dentro de un individuo, resulta obvia la conveniencia de desechar los programas diseñados para controlar una sola infección cada vez. Por el contrario, la norma debe consistir en una atención integral a varias infecciones y a factores ambientales, biofísicos y sociales que someten a los individuos a un riesgo de infección. El diseño de tales programas requiere una investigación que capte no sólo el amplio alcance de los beneficios potenciales para la salud y el bienestar de la comunidad, sino también las consecuencias negativas potenciales que

pueden aparecer cuando se intenta resolver un solo conjunto de problemas. También requiere la integración de la experiencia de biólogos ambientales y científicos sociales y cognitivos, capaces de trabajar con las comunidades y los científicos biomédicos para garantizar la optimización de la planificación, la monitorización y el manejo adaptativo de las intervenciones.

Reflexiones conclusivas

Ascaris sigue siendo la infección parasitaria más frecuente del mundo. Aunque no constituye una causa importante de mortalidad en relación con otras infecciones, su impacto sobre

la salud de los niños es bien conocido desde hace décadas. No obstante, actualmente se dispone de datos a favor de que la infección por *Ascaris* modifica el entorno inmunológico en el seno de un hospedador individual, en sentido de producir un efecto protector frente a ciertos procesos, pero permisivo con respecto a otros, con implicaciones no sólo para la salud de los niños sino también de los adultos. Además, la presencia de *Ascaris* puede reducir la eficacia de las vacunas. En consecuencia, esta revisión recalca el hecho de que el control de *Ascaris* puede tener una mayor importancia para la salud pública de lo que antes se creía.

Bibliografía

- 1 Crompton DWT: *Ascaris* and ascariasis. Adv Parasitol 2001;48:285–375.
- 2 Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al: Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. PLoS Medicine 2006;3:e102.
- 3 O’Lorcain P, Holland CV: The public health importance of *Ascaris lumbricoides*. Parasitology 2000;121:S51–S71.
- 4 Dickson R, Awasthi S, Williamson P, et al: Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systemic review of randomised trials. BMJ 2000;320:1697–1701.
- 5 Ezeamama AE, Freidman JF, Acosta LP, et al: Helminth infection and cognitive impairment among Filipino children. Am J Trop Med Hyg 2005;72:540–548.
- 6 Hall A, Holland C: Geographical variation in *Ascaris lumbricoides* fecundity and its implications for helminth control. Parasitol Today 2000;16:540–544.
- 7 Quilès F, Balandier J-Y, Capizzi-Banas S: In situ characterisation of a microorganism surface by Raman microspectroscopy: the shell of *Ascaris* eggs. Anal Bioanal Chem 2006;386:249–255.
- 8 Getachew S, Gebre-Michael T, Erko B, et al: Non-biting cyclorrhaphan flies (Diptera) as carriers of intestinal human parasites in slum areas of Addis Ababa, Ethiopia. Acta Trop 2007;103:186–194.
- 9 Tatfeng YM, Usuanlele MU, Orukpe A, et al: Mechanical transmission of pathogenic organisms: the role of cockroaches. J Vect Borne Dis 2005;42:129–134.
- 10 Uneke CJ, Ogbu O: Potential for parasite and bacteria transmission by paper currency in Nigeria. J Environ Health 2007;69:54–60.
- 11 Wong MS, Bundy DAP, Golden MHN: The rate of ingestion of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* eggs in soil and its relationship to infection in two children’s homes in Jamaica. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:89–91.
- 12 Saathoff E, Olsen A, Kvalsvig JD, et al: Ecological covariates of *Ascaris lumbricoides* infection in schoolchildren from rural KwaZulu-Natal, South Africa. Trop Med Int Health 2005;10:412–422.
- 13 Luoba AI, Geissler PW, Estambale B, et al: Geophagy among pregnant and lactating women in Bondo District, western Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:734–741.
- 14 Luoba AI, Geissler PW, Estambale B, et al: Earth-eating and reinfection with intestinal helminths among pregnant and lactating women in western Kenya. Trop Med Int Health 2005;10:220–227.
- 15 Adams VJ, Markus MB, Adams JFA, et al: Paradoxical helminthiasis and giardiasis in Cape Town, South Africa: epidemiology and control. Afr Health Sci 2005;5:276–280.
- 16 Omahmid O, Bouboum K: Assessment of the health hazards associated with wastewater reuse: transmission of geohelminthic infections (Marrakech, Morocco). Int J Environ Health Res 2005;15:127–133.
- 17 Amoah P, Drechsel P, Abaidoo RC, Ntow WJ: Pesticide and pathogen contamination of vegetables in Ghana’s urban markets. Arch Environ Contam Toxicol 2006;50:1–6.
- 18 Fortes B de PMD, Ortiz Valencia LI, Ribeiro S do V, Medronho R de A: Modelagem geoestatística da infecção por *Ascaris lumbricoides*. Cad Saúde Pública 2004;20:727–734.
- 19 Hughes RG, Sharp DS, Hughes MC, et al: Environmental influences on helminthiasis and nutritional status among Pacific schoolchildren. Int J Environ Health Res 2004;14:163–177.
- 20 Traub RJ, Robertson ID, Irwin P, et al: The prevalence, intensities and risk factors associated with geohelminth infection in tea-growing communities of Assam, India. Trop Med Int Health 2004;9:688–701.
- 21 Naish S, McCarthy J, Williams GM: Prevalence, intensity and risk factors for soil-transmitted helminth infection in a south Indian fishing village. Acta Trop 2004;91:177–187.
- 22 Quihui L, Valencia ME, Crompton DWT, et al: Role of the employment status and education of mothers in the prevalence of intestinal parasitic infections in Mexican rural schoolchildren. BMC Public Health 2006;6:225.
- 23 Rinne S, Rodas EJ, Galer-Unti R, et al: Prevalence and risk factors for protozoan and nematode infections among children in an Ecuadorian highland community. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99:585–592.
- 24 Carvalho-Costa FA, Gonçalves AQ, Lassan-ci SL, et al: *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007;49:147–153.
- 25 Steinmann P, Zhou X-N, Li Y-L, et al: Helminth infections and risk factor analysis among residents in Eryuan county, Yunnan province, China. Acta Trop 2007;104:38–51.
- 26 Quihui-Cota L, Valencia ME, Crompton DW, et al: Prevalence and intensity of intestinal parasitic infections in relation to nutritional status in Mexican schoolchildren. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:653–659.
- 27 Payne LG, Koski KG, Ortega-Barria E, Scott ME: Benefit of vitamin A supplementation on *Ascaris* reinfection is less evident in stunted children. J Nutr 2007;137:1455–1459.
- 28 Corrales LF, Izurieta R, Moe CL: Association between intestinal parasitic infections and type of sanitation system in rural El Salvador. Trop Med Int Health 2006;11:1821–1831.
- 29 Olsen A, Permin A, Roepstorff A: Chicken and pigs as transport hosts for *Ascaris*, *Trichuris* and *Oesophagostomum* eggs. Parasitology 2001;123:325–330.

- 30 Peng W, Yuan K, Hu M, Gasser RB: Recent insights into the epidemiology and genetics of *Ascaris* in China using molecular tools. *Parasitology* 2007;134:325–330.
- 31 Criscione CD, Anderson JD, Sudimack D, et al: Disentangling hybridization and host colonization in parasitic roundworms of humans and pigs. *Proc Biol Sci* 2007;274:2669–2677.
- 32 Goodman D, Haji HJ, Bickle QD, et al: A comparison of methods for detecting the eggs of *Ascaris*, *Trichuris*, and hookworm in infant stool, and the epidemiology of infection in Zanzibari infants. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:725–731.
- 33 Anderson RM, May RM: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, Oxford University Press, 1991.
- 34 Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, et al: Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect* 2005;7:990–996.
- 35 Galvani AP: Age-dependent epidemiological patterns and strain diversity in helminth parasites. *J Parasitol* 2005;91:24–30.
- 36 El Kettani S, Azzouzi EM: Prévalence des helminthes au sein d'une population rurale utilisant les eaux usées à des fins agricoles à Settat (Maroc). *Cahiers Santé* 2006;16:245–251.
- 37 Brooker S, Michael E: The potential of geographical information systems and remote sensing in the epidemiology and control of human helminth infections. *Adv Parasitol* 2000;47:245–288.
- 38 Brooker S, Clements ACA, Bundy DAP: Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol* 2006;62:221–261.
- 39 Brooker S, Kabatereine NB, Tukahebwa EM, Kazibwe F: Spatial analysis of the distribution of intestinal nematode infections in Uganda. *Epidemiol Infect* 2004;132:1065–1071.
- 40 Gunawardena GSA, Karunaweera ND, Ismail MM: Wet-days: are they better indicators of *Ascaris* infection levels? *J Helminthol* 2004;78:305–310.
- 41 Guernier V, Hochberg ME, Guégan J-F: Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol* 2004;2:e141.
- 42 Barbosa CS, Favre TC, Wanderley TN, et al: Assessment of schistosomiasis, through school surveys, in the Forest Zone of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(suppl 1):55–62.
- 43 Faulkner H, Turner J, Behnke J, et al: Associations between filarial and gastrointestinal nematodes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:301–312.
- 44 Brooker S, Alexander N, Geiger S, et al: Contrasting patterns in the small-scale heterogeneity of human helminth infections in urban and rural environments in Brazil. *Int J Parasitol* 2006;36:1143–1151.
- 45 Shapiro AE, Tukahebwa EM, Kasten J, et al: Epidemiology of helminth infections and their relationship with clinical malaria in southwest Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:18–24.
- 46 Ellis MK, Raso G, Li Y-S, et al: Familial aggregation of human susceptibility to co- and multiple helminth infections in a population from the Poyang Lake region, China. *Int J Parasitol* 2007;37:1153–1161.
- 47 Williams-Blangero S, Subedi J, Upadhayay RP, et al: Genetic analysis of susceptibility to infection with *Ascaris lumbricoides*. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:921–926.
- 48 Williams-Blangero S, VandeBerg JL, Subedi J, et al: Genes on chromosomes 1 and 13 have significant effects on *Ascaris* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5533–5538.
- 49 Williams-Blangero S, Corrêa-Oliveira R, Vandeberg JL, et al: Genetic influences on plasma cytokine variation in a parasitized population. *Hum Biol* 2004;76:515–525.
- 50 Moller M, Gravenor MB, Roberts SE, et al: Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms. *Hum Mol Gen* 2007;16:1828–1836.
- 51 Churcher TS, Ferguson NM, Basáñez MG: Density dependence and overdispersion in the transmission of helminth parasites. *Parasitology* 2005;131:121–132.
- 52 Chan L, Bundy DAP, Kan SP: Aggregation and predisposition to *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* at the familial level. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:46–48.
- 53 Malla N, Fomda BA, Thokar MA: Serum cytokine levels in human ascariasis and toxocariasis. *Parasitol Res* 2006;98:345–348.
- 54 Bradley JE, Jackson JA: Immunity, immunoregulation and the ecology of trichuriasis and ascariasis. *Parasite Immunol* 2004;26:429–441.
- 55 King E-M, Kim HT, Dang NT, et al: Immuno-epidemiology of *Ascaris lumbricoides* infection in a high transmission community: antibody responses and their impact on current and future infection intensity. *Parasite Immunol* 2005;27:89–96.
- 56 Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, et al: Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *J Infect Dis* 2003;188:1768–1775.
- 57 Jackson JA, Turner JD, Rentoul L, et al: T helper cell type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *J Infect Dis* 2004;190:1804–1811.
- 58 Jackson JA, Turner JD, Rentoul L, et al: Cytokine response profiles predict species-specific infection patterns in human GI nematodes. *Int J Parasitol* 2004;34:1237–1244.
- 59 van Riet E, Wuhler M, Wahyuni S, et al: Antibody responses to *Ascaris*-derived proteins and glycolipids: the role of phosphorylcholine. *Parasite Immunol* 2006;28:363–371.
- 60 Silva SR, Jacysyn JF, Macedo MS, Faquim-Mauro EL: Immunosuppressive components of *Ascaris suum* down-regulate expression of costimulatory molecules and function of antigen-presenting cells via an IL-10-mediated mechanism. *Eur J Immunol* 2006;36:3227–3237.
- 61 Oshiro TM, Enobe CS, Araújo CA, et al: PAS-1, a protein affinity purified from *Ascaris suum* worms maintains the ability to modulate the immune response to a bystander antigen. *Immunol Cell Biol* 2006;84:138–144.
- 62 Schäfer T, Meyer T, Ring J, et al: Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005;60:1014–1020.
- 63 Fincham JE, Markus MB, van der Merwe L, et al: *Ascaris*, co-infection and allergy: the importance of analysis based on immunological variables rather than egg excretion. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:680–682.
- 64 Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al: Respiratory atopic disease, *Ascaris*-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. *Clin Exp Allergy* 2006;36:640–648.
- 65 Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al: 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.
- 66 Schopf L, Luccioli S, Bundoc V, et al: Differential modulation of allergic eye disease by chronic and acute *Ascaris* infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2772–2780.
- 67 Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514–523.
- 68 Arruda LK, Santos ABR: Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:399–402.
- 69 Koski KG, Scott ME: Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annu Rev Nutr* 2001;21:297–321.
- 70 Crompton DWT, Nesheim MC: Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. *Annu Rev Nutr* 2002;22:35–59.
- 71 Cleary JD, Graham D, Lushbaugh WB, et al: Single low-dose mebendazole administered quarterly for *Ascaris* treatment. *Am J Med Sci* 2007;333:340–345.
- 72 Montresor A, Cong DT, Anh TL, et al: Cost containment in a school deworming programme targeting over 2.7 million children in Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:461–464.
- 73 Long KZ, Estrada-Garcia T, Rosado JL, et al: The effect of vitamin A supplementation on the intestinal immune response in Mexican children is modified by pathogen infections and diarrhea. *J Nutr* 2006;136:1365–1370.
- 74 Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, et al: Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treat-

- ment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr* 2004; 134:348–356.
- 75 Odongo-Aginya EI, Kabatereine N, Ludwig S, et al: Substitution of malachite green with nigrosin – eosin yellow stain in the Kato-Katz method: microscopical appearance of the helminth eggs. *Afr Health Sci* 2007;7:33–36.
 - 76 Adams VJ, Markus MB, Kwitshana ZL, et al: Recall of intestinal helminthiasis by HIV-infected South Africans and avoidance of possible misinterpretation of egg excretion in worm/HIV co-infection analyses. *BMC Infect Dis* 2006;6:88.
 - 77 Pecson BM, Barrios JA, Johnson DR, Nelson KL: A real-time PCR method for quantifying viable *Ascaris* eggs using the first internally transcribed spacer region of ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:7864–7872.
 - 78 Albonico M, Montresor A, Crompton DW, Savioli L: Intervention for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community. *Adv Parasitol* 2006;61:311–348.
 - 79 Olsen A: Efficacy and safety of drug combinations in the treatment of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis, lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:747–758.
 - 80 Adams VJ, Lombard CJ, Dhansay MA, et al: Efficacy of albendazole against the whipworm *Trichuris trichiura* – a randomised, controlled trial. *S Afr Med J* 2004;94:972–976.
 - 81 Saathoff E, Olsen A, Kvalsvig JD, Appleton CC: Patterns of geohelminth infection, impact of albendazole treatment and re-infection after treatment in schoolchildren from rural KwaZulu-Natal/South-Africa. *BMC Infect Dis* 2004;4:27.
 - 82 Hong S-T, Chai J-Y, Choi M-H, et al: A successful experience of soil-transmitted helminth control in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2006;44:177–185.
 - 83 Brutus L, Watier L, Briand V, et al: Parasitic co-infections: does *Ascaris lumbricoides* protect against *Plasmodium falciparum* infection? *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:194–198.
 - 84 Albonico M, Mathema P, Montresor A, et al: Comparative study of the quality and efficacy of originator and generic albendazole for mass treatment of soil-transmitted nematode infections in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:454–460.
 - 85 Gunawardena GSA, Karunaweera ND, Ismail MM: Socio-economic and behavioural factors affecting the prevalence of *Ascaris* infection in a low-country tea plantation in Sri Lanka. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:615–621.
 - 86 Gungoren B, Latipov R, Regallet G, Musabae E: Effect of hygiene promotion on the risk of reinfection rate of intestinal parasites in children in rural Uzbekistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:546–569.
 - 87 Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, et al: Recombinant *Ascaris* 16-kilodalton protein-induced protection against *Ascaris suum* larval migration after intranasal vaccination in pigs. *J Infect Dis* 2004;190:1812–1820.
 - 88 Mahvi AH, Kia EB: Helminth eggs in raw and treated wastewater in the Islamic Republic of Iran. *East Med Health J* 2006;12:137–143.
 - 89 Aitken MD, Sobsey MD, Blauth KE, et al: Inactivation of *Ascaris suum* and poliovirus in biosolids under thermophilic anaerobic digestion conditions. *Environ Sci Technol* 2005;39:5804–5809.
 - 90 Brownwell SA, Nelson KL: Inactivation of single-celled *Ascaris suum* eggs by low-pressure UV radiation. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:2178–2184.
 - 91 Capizzi-Banas S, Deloge M, Remy M, Schwartzbrod J: Liming as an advanced treatment for sludge sanitisation: helminth eggs elimination – *Ascaris* eggs as model. *Water Res* 2004;38:3251–3258.
 - 92 Bean CL, Hansen JJ, Margolin AB, et al: Class B alkaline stabilization to achieve pathogen inactivation. *Int J Environ Res Public Health* 2007;4:53–60.
 - 93 Pecson BM, Barrios JA, Jiménez BE, Nelson KL: The effects of temperature, pH, and ammonia concentration on the inactivation of *Ascaris* eggs in sewage sludge. *Water Res* 2007;41:2893–2902.
 - 94 Collick AS, Inglis S, Wright P, et al: Inactivation of *Ascaris suum* in a biodrying compost system. *J Environ Qual* 2007;36:1528–1533.
 - 95 Rosypal AC, Bowman DD, Holliman D, et al: Effects of high hydrostatic pressure on embryonation of *Ascaris suum* eggs. *Vet Parasitol* 2007;145:86–89.
 - 96 Elliott AM, Namujju PB, Mawa PA, et al: 'Mother and Baby' Study Team: A randomized controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to bacilli Calmette-Guérin (BCG) immunisation. *BMC Infect Dis* 2005;5:115.
 - 97 Astal Z: Epidemiological survey of the prevalence of parasites among children in Khan Younis governorate, Palestine. *Parasitol Res* 2004;94:449–451.
 - 98 Fleming FM, Brooker S, Geiger SM, et al: Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. *Trop Med Int Health* 2006;11:56–64.
 - 99 Frontera E, Alcaide M, Boes J, et al: Concurrent infection with *Trichinella spiralis* and other helminths in pigs. *Vet Parasitol* 2007;146:50–57.
 - 100 Nacher M: Interactions between worm infection and malaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;26:85–92.
 - 101 Spiegel A, Tall A, Raphenon G, et al: Increased frequency of malaria attacks in subjects co-infected by intestinal worms and *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:198–199.
 - 102 Le Hesran J-Y, Akiana J, Ndiaye EHM, et al: Severe malaria attack is associated with high prevalence of *Ascaris lumbricoides* infection among children in rural Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:397–399.
 - 103 Druilhe P, Tall A, Sokhna C: Worms can worsen malaria: towards a new means to roll back malaria? *Trends Parasitol* 2005;21:359–362.
 - 104 Kaminsky RG, Soto RJ, Campa A, Baum MK: Intestinal parasitic infections and eosinophilia in an human immunodeficiency virus positive population in Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:773–778.
 - 105 Modjarrad K, Zulu I, Redden DT, et al: Prevalence and predictors of intestinal helminth infections among human immunodeficiency virus type-1 infected adults in an urban African setting. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:777–782.
 - 106 Nielsen NO, Simonsen PE, Magnussen P, et al: Cross-sectional relationship between HIV, lymphatic filariasis and other parasitic infections in adults in coastal north-eastern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:543–550.
 - 107 Fincham JE, Markus MB, Adams VJ: Could control of soil-transmitted helminth infection influence the HIV/AIDS pandemic. *Acta Trop* 2003;86:315–333.
 - 108 Borkow G, Weisman Z, Leng Q, et al: Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:568–571.
 - 109 De Rochars MB, Direny AN, Roberts JM, et al: Community-wide reduction in prevalence and intensity of intestinal helminths as a collateral benefit of lymphatic filariasis elimination programs. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:466–470.
 - 110 Sahoo PK, Satapathy AK, Michael E, Ravindran B: Concomitant parasitism: bancroftian filariasis and intestinal helminths and response to albendazole. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:877–880.
 - 111 Oukea T, Supali T, Ismid IS, et al: Impact of two rounds of mass drug administration using diethylcarbamazine combined with albendazole on the prevalence of *Brugia timori* and of intestinal helminths on Alor Island, Indonesia. *Filaria J* 2005;4:5.
 - 112 Coordinating Office of the National Survey on the Important Parasitic Diseases: A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population (in Chinese). *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2005;23(suppl):332–340.
 - 113 Urban JF Jr, Steenhard NR, Solano-Aguilar GI, et al: Infection with parasitic nematodes confounds vaccination efficacy. *Vet Parasitol* 2007;148:14–20.
 - 114 Huerta MC: Child health in rural Mexico: has PROGRESA reduced children's morbidity risks? *Social Policy Admin* 2006;40:652–677.