

EL INCREMENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y SU IMPACTO EN SALUD PÚBLICA

Luis Caraballo¹

Introducción

La frecuencia de las enfermedades alérgicas y otras enfermedades crónicas no infecciosas ha aumentado durante los últimos años en la mayoría de los países donde se tienen registros epidemiológicos y varias de ellas se han convertido en problemas de salud pública. Estos procesos tienen un componente inmunológico importante y para explicar su incremento se han propuesto varias hipótesis, algunas relacionadas con los cambios ambientales derivados del desarrollo económico y los avances de la medicina y salud pública y sus repercusiones sobre la maduración y la homeostasis del sistema inmunológico. Los enfoques, investigaciones, publicaciones e informes sobre este problema pueden servir de ejemplo para valorar las relaciones entre la comunidad científica y los gobiernos y en particular entre los investigadores colombianos y las entidades gubernamentales de salud pública.

Palabras clave:

Alergias, sistema inmunológico, helmintos, inmunomodulación, investigación científica.

THE INCREASE OF ALLERGIC DISEASES AND THEIR IMPACT ON PUBLIC HEALTH

Abstract

Frequency of allergic and other chronic non-infectious diseases has increased in recent years in most countries where epidemiological records are available and several of them have become public health problems. These processes have an important immunological component and to explain their increase, several hypotheses have been proposed, some related to environmental changes derived from economic development and advances in medicine and public health and their repercussions on the maturation and homeostasis of the immune system. The approaches, research, publications and reports on this problem can serve as an example to assess the relationships between the scientific community and governments and in particular between Colombian researchers and government public health entities.

Keywords:

Allergies, immune system, helminths, immunomodulation, scientific research.

1 MD, PhD, EAC. Instituto de Investigaciones Inmunológicas Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

La comunicación entre los científicos y los organismos de salud

El flujo natural de la investigación científica es muy simple y va desde la investigación básica, la cual produce conocimientos, hasta su aplicación por los sectores interesados, tales como desarrollo tecnológico, salud pública, protección ambiental, educación, desarrollo cultural, etc. El flujo es exitoso si hay nuevos conocimientos y si su captación es ágil y rigurosa. No es usual que quienes producen conocimientos científicos fundamentales los lleven al nivel de aplicación requerido para generar bienestar general; hay muchos pasos y actores de por medio antes de que esto suceda (1) y todo depende del interés de los usuarios potenciales de esos conocimientos. Lo lógico es que sea el estado, financiador de la mayor parte de la investigación, quien se apropie de lo mejor de sus resultados para beneficio general. En salud pública, donde muchos de los conocimientos básicos tienen la posibilidad de ser aplicados relativamente rápido, el organismo responsable debe tener los suficientes reflejos e infraestructura administrativa para rastrear la información relevante a sus objetivos.

El impacto social de la investigación científica en Colombia

Con menor frecuencia de la esperada, en Colombia se discute en qué medida la producción científica de los investigadores radicados en el país influye en el desarrollo de las políticas de salud pública. El Foro de la Academia Nacional de Medicina «Aplicación de los resultados de investigación en salud y desarrollo de políticas públicas» retoma la discusión; sin embargo el tema se relaciona con preguntas más generales como: ¿Qué tanto ha influido la investigación científica en Colombia en el desarrollo de la ciencia en general? ¿Cuál ha sido su influencia en el desarrollo social, el bienestar y el nivel cultural de nuestra población? ¿Cómo ha ayudado a proteger el medio ambiente y la biodiversidad? Estos

interrogantes han sido siempre difíciles de resolver, especialmente en un país donde las mediciones apuntan a aspectos menos importantes pero más sensacionales. Además, la interconexión entre el Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias y los científicos es tan deficiente que los resultados de las investigaciones muchas veces no se comparten, muy a pesar de que la comunidad científica las divulga por todos los medios a su alcance. Por ejemplo, el Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena, cuya misión es investigar sobre problemas alérgicos como el asma, la rinitis, la dermatitis atópica y las reacciones alérgicas por alimentos o picaduras de insectos, ha producido varios artículos científicos e informes que podrían ser útiles para diseñar políticas de salud pública, las cuales, a juzgar por las acciones del gobierno en materia de salud, no parece que hayan sido tenidas en cuenta. En el marco del mencionado incremento de las enfermedades alérgicas presentamos a continuación algunos de esos trabajos.

¿Por qué han aumentado las enfermedades alérgicas?

Ante el asombro de los expertos las enfermedades alérgicas han aumentado de manera inexplicable durante los últimos años (2). De hecho, estamos viviendo lo que se considera «La Epidemia de Alergias» (3). Este fenómeno sucede no solo en países desarrollados sino también en varios países subdesarrollados del trópico (4), incluyendo Colombia, donde la prevalencia de asma y rinitis alérgica aumentó, principalmente en niños, entre los años 2000 y 2010 (5,6). Las razones se desconocen pero hay varias hipótesis que, de una u otra manera, proponen que la disminución de las infecciones por parásitos, bacterias o virus ha sido un factor determinante (7-10); otras sostienen, de manera más general y teniendo en cuenta nuestras relaciones con el entorno, que la disminución de la biodiversidad también ha contribuido al modificar los mecanismos homeostáticos del sistema inmunitario (11). Entre las infecciones cuya disminución pudiera haber influido en el aumento de las enfermedades alérgicas están las

helminCIAS, lo cual fue considerado por James W. Gerrard en 1976 (12), sin que en ese momento se supieran los posibles mecanismos.

Ahora sabemos que estas enfermedades, todavía frecuentes en los países subdesarrollados y en algunas zonas de países industrializados (13), ejercen, de acuerdo con la intensidad de la infección, efectos opuestos sobre los síntomas de alergia (14,15). Si la infección es muy severa como sucede en las áreas rurales expuestas a una gran carga parasitaria, los disminuyen mediante inmunosupresión inducida por los parásitos. Cuando la infección es leve predomina el efecto estimulador de la inmunidad Th2, mecanismo natural de defensa antiparasitaria pero similar a la que induce la inflamación alérgica. Todo esto es, a su vez, resultado de la composición de los productos de secreción/excreción de los helmintos; por ejemplo, *Ascaris lumbricoides* produce componentes que estimulan y otros que suprimen la respuesta inmunológica (16,17). Por lo anterior, no es contradictorio que en el trópico encontremos lugares donde la prevalencia de las helmintiasis se asocie positivamente con la de asma y otros donde la asociación sea negativa. A continuación profundizaremos un poco sobre esta última condición con el fin de sustentar cómo la disminución progresiva de las helmintiasis en varios lugares del mundo, inclusive algunos del trópico, podría haber influido, en alguna medida, en el incremento de las alergias.

La inmunomodulación inducida por los helmintos

Actualmente este es un fenómeno bien conocido cuya intensidad depende de factores como la severidad y la cronicidad de la infección, el fondo genético del huésped, el tipo de parásito y el poli parasitismo (18). Este conocimiento ha abierto nuevas perspectivas de tratamiento de las alergias y otras enfermedades inflamatorias crónicas no infecciosas, hasta el punto de usarse, ya en ensayos clínicos, la denominada terapia helmíntica en humanos, consistente en infectar los pacientes con helmintos no patógenos y aprovechar sus propiedades inmunomoduladoras (19,20). Aunque

estos enfoques han tenido resultados contradictorios y han suscitado polémicas, demuestran el valor potencial de aprovechar las propiedades inmunomoduladoras de los helmintos (21,22).

Dichas propiedades han sido demostradas, además de manera experimental, en un proceso ejemplar de investigación básica (23-27), que ha llevado al descubrimiento de un gran número de moléculas antiinflamatorias procedentes de diversos parásitos que infectan tanto al humano como a otros animales y destinadas a reemplazar la terapia con helmintos vivos (14,20,28). Entre las fuentes de esas moléculas está *Ascaris lumbricoides*, el cual merece especial mención porque es uno de los parásitos más frecuentes y además de sus graves efectos sobre la salud de los niños, es capaz de inducir inmunosupresión impidiendo la acción de los programas de vacunación contra virus y bacterias (16,29,30) y en otros escenarios puede aumentar la frecuencia y severidad de las alergias (31-33).

Se calcula, de acuerdo con el genoma de *Ascaris suum* (34), que estas especies podrían tener alrededor de 15 moléculas inmunomoduladoras. Sin embargo, aunque este efecto ha sido estudiado a nivel experimental (35) son pocas las moléculas que se han aislado, siendo PAS-1 una de las mejores analizadas (36-39). Recientemente nuestro grupo ha explorado las propiedades antiinflamatorias de la cistatina de *A. lumbricoides* (rAl-CPI) (40), iniciando una nueva fase en la investigación del lado inmunosupresor de este nematodo. Las cistatinas pertenecen a una numerosa familia de inhibidores de proteasas de cisteína y se habían obtenido de *Onchocerca volvulus*, *Acantocheilonema viteae*, *Brugia malayi* y otros parásitos, siendo la de filaria (AvCystatin) la más estudiada (41,42).

La cistatina de *Ascaris* (rAl-CPI) disminuye considerablemente la inflamación del intestino cuando se emplea en un modelo de colitis inducida en ratones. Esto se acompañó de una sobreexpresión de los genes de *IL-10* y *TGFB* y una reducción de la expresión de *IL-6* y *TNFA*. Además indujo la producción de *IL-10* y *TGFB* por los macrófagos (40), todos estos indicadores de una

actividad anti inflamatoria importante, la cual ha sido confirmada a nivel pulmonar en un modelo murino de alergia respiratoria inducida por ácaros, en el que se observó además la inducción de células T reguladoras (43). Dado que esta molécula tiene pocas posibilidades de inducir reacciones alérgicas adversas (44) es bastante promisorio en cuanto a su uso como anti inflamatorio en problemas intestinales y pulmonares.

El control de las helmintiasis es necesario y urgente

Como se deduce de esta breve revisión, la investigación sobre las enfermedades parasitarias es importante no solo desde el punto de vista científico sino también en medicina y salud pública. Hoy se ha extendido a otros temas distintos a su impacto negativo general en salud humana y animal, destacando los posibles efectos positivos sobre el desarrollo y control del sistema inmunológico. Los descubrimientos sobre el efecto inmunomodulador de las helmintiasis nos han hecho caer en cuenta que, exceptuando el SIDA, son los procesos infecciosos que más suprimen mecanismos inmunitarios, despertando esperanzas para controlar la epidemia actual de enfermedades por exceso de dichos mecanismos. Desde un punto de vista evolutivo podría pensarse que han sido parte esencial en la filogenia del sistema inmunitario, por lo que han sido incluidos en el grupo de «viejos amigos» junto con la microbiota y otros componentes de nuestro organismo (45). Sin embargo, es conveniente hacer algunas precisiones que eviten confusiones en el público general, pues ya se han generado preocupaciones en algunos grupos de la comunidad científica (22).

Los helmintos son parásitos y las helmintiasis son perjudiciales para la salud, en consecuencia su erradicación debe ser el principal objetivo, invirtiendo la atención y el dinero necesario para cambiar los componentes físicos y culturales que determinan su existencia. Es absurdo y lamentable que en Colombia todavía encontremos municipios como Loma Arena (Bolívar) donde más del 60% de la población esté parasitada (46) y peor aún, que esta situación se haya

mantenido por muchos años a pesar de haber sido registrado y comunicado por las vías apropiadas (47). Los parásitos que allí se encuentran son variados, incluyendo los denominados geohelminths, cuya erradicación es técnicamente posible y dejó desde hace mucho tiempo de ser un problema científico para convertirse en objeto de las políticas de salud pública gubernamentales.

Conclusión

Es importante insistir en que sería muy equivocado creer que la sola ausencia de infecciones, cualquiera que sea su etiología pueda explicar el incremento de las enfermedades inflamatorias crónicas; se sobreentiende que muchos otros factores han intervenido. En caso de ser verdaderas las hipótesis que hemos mencionado respecto al componente de la higiene, es posible que el control y la eventual erradicación de las helmintiasis del planeta, lo cual en términos científicos significa modificar la biodiversidad y nuestras relaciones naturales con el ambiente (11), afectará en alguna medida nuestra fisiología. Afortunadamente la investigación básica y biotecnológica nos permitirá conservar las moléculas inmunomoduladoras de origen parasitario que pudieran hacernos falta o que tal vez ya nos estén haciendo falta.

Agradecimientos

Varias de las investigaciones citadas han sido financiadas por Colciencias (Contrato 590-2013) y la Universidad de Cartagena (Convocatorias Internas).

Referencias

1. Gupta S. Trials and tribulations. *Nature*. 2017; 548: S28-S31.
2. Lundback B, Backman H, Lotvall J, Ronmark E. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 39-51.
3. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *Journal Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 3-13.
4. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J*. 2016; 9: 20.

5. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93: 568-574.
6. Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, et al. (2012) Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 12: 17.
7. Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299: 1259-1260.
8. Bach JF (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 347: 911-920.
9. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR (2003) Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3: 337-342.
10. Rook G, Backhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ, McLean AR (2017) Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet* 390: 521-530.
11. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjanopitak S, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J*. 2013; 6: 3.
12. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy*. 1976; 37: 91-100.
13. Hotez PJ, Wilkins PP. Toxocariasis: America's most common neglected infection of poverty and a helminthiasis of global importance? *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3: e400.
14. Caraballo L. *Ascaris* and Allergy. In: Holland CV, editor. *Ascaris: the neglected parasite*: Elsevier. 2013; 21-50.
15. Caraballo L. Los diversos efectos de las helmintiasis sobre la inflamación alérgica. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat*. 2016; 40: 200-2008.
16. Cooper PaFC. Immunology of *Ascaris* and immunomodulation. In: Holland CV, editor. *Ascaris the neglected parasite*. London: Elsevier. 2013; 3-19.
17. Caraballo L AN, Buendía E. Human Ascariasis Increases the Allergic Response and Allergic Symptoms. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2: 224-232.
18. Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Dattoli VC, Fiaccone RL, Esquivel R, et al. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 359-367, 367 e351-353.
19. Elliott DE, Weinstock JV. Nematodes and human therapeutic trials for inflammatory disease. *Parasite Immunol* 39. 2017.
20. Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, Mulvenna JP, Clark RJ, et al. Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2017; 8: 453.
21. Evans H, Mitre E. Worms as therapeutic agents for allergy and asthma: understanding why benefits in animal studies have not translated into clinical success. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 343-353.
22. Briggs N, Weatherhead J, Sastry KJ, Hotez PJ. The Hygiene Hypothesis and Its Inconvenient Truths about Helminth Infections. *PLoS Negl Trop Dis* 10: e0004944.
23. Maizels RM, Pearce EJ, Artis D, Yazdanbakhsh M, Wynn TA (2009) Regulation of pathogenesis and immunity in helminth infections. *J Exp Med*. 2016; 206: 2059-2066.
24. McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. *Int J Parasitol*. 2013; 43: 301-310.
25. Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *J Immunol*. 2014; 193: 3239-3247.
26. Steinfeldt S, O'Regan NL, Hartmann S. Diplomatic Assistance: Can Helminth-Modulated Macrophages Act as Treatment for Inflammatory Disease? *PLoS Pathog*. 2016, 12: e1005480.
27. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*; 2017; 18: 1076-1083.
28. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 1150-1162.
29. Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. *Nat Immunol*. 2013; 14: 1118-1126.
30. Urban JF, Jr., Steenhard NR, Solano-Aguilar GI, Dawson HD, Iweala OI, et al. Infection with parasitic nematodes confounds vaccination efficacy. *Vet Parasitol*. 2007; 148: 14-20.
31. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Ly NP, Liang C, et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 654-661.
32. Buendía E. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *WAO Journal*. 2015; 8: 8.
33. Ahumada V, Garcia E, Dennis R, Rojas MX, Rondon MA, et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45: 1189-1200.

34. Jex AR, Liu S, Li B, Young ND, Hall RS, et al. *Ascaris suum* draft genome. *Nature*. 2011; 479: 529-533.
35. Titz TO, de Araujo CAA, Enobe CS, Rigato PO, Oshiro TM, et al. *Ascaris suum* infection modulates inflammation: Implication of CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) T cells and IL-10. *Parasite Immunol* 39. 2017.
36. Oshiro TM, Macedo MS, Macedo-Soares MF. Anti-inflammatory activity of PAS-1, a protein component of *Ascaris suum*. *Inflamm Res*. 2005; 54: 17-21.
37. Araujo CA, Perini A, Martins MA, Macedo MS, Macedo-Soares MF. PAS-1, a protein from *Ascaris suum*, modulates allergic inflammation via IL-10 and IFN-gamma, but not IL-12. *Cytokine*. 2008; 44: 335-341.
38. de Araujo CA, Perini A, Martins MA, Macedo MS, Macedo-Soares MF. PAS-1, an *Ascaris suum* protein, modulates allergic airway inflammation via CD8+gamma-deltaTCR+ and CD4+CD25+FoxP3+ T cells. *Scand J Immunol*. 2010; 72: 491-503.
39. Antunes MF, Titz TO, Batista IF, Marques-Porto R, Oliveira CF, et al. Immunosuppressive PAS-1 is an excretory/secretory protein released by larval and adult worms of the ascarid nematode *Ascaris suum*. *J Helminthol*. 2015; 89: 367-374.
40. Coronado S, Barrios L, Zakzuk J, Regino R, Ahumada V, et al. A recombinant cystatin from *Ascaris lumbricoides* attenuates inflammation of DSS-induced colitis. *Parasite Immunol* 39. 2017.
41. Schuijs MJ, Hartmann S, Selkirk ME, Roberts LB, Openshaw PJ, et al. The Helminth-Derived Immunomodulator AvCystatin Reduces Virus Enhanced Inflammation by Induction of Regulatory IL-10+ T Cells. *PLoS One*. 2016; 11: e0161885.
42. Venugopal G, Mueller M, Hartmann S, Steinfeld S. Differential immunomodulation in human monocytes versus macrophages by filarial cystatin. *PLoS One*. 2017; 12: e0188138.
43. Coronado S, Zakzuk J, Regino R, Ahumada V, Benedetti I, et al. Cystatin from the nematode *ascaris lumbricoides* reduces inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Allergy*. 2017; 72: 386-387.
44. Coronado S MM, Zakzuk J, Caraballo L. *Ascaris lumbricoides* cystatin induces specific IgE but not allergic response. *Front Immunol*. 2015. DOI: 10.3389/conf.fimmu.2015.05.00295.
45. Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160: 70-79.
46. Zakzuk J, Casadiego S, Mercado A, Alvis-Guzman N, Caraballo L. *Ascaris lumbricoides* induces, both, reduction and increase of asthma symptoms in a rural community. *ALLERGY*. 2017; 72: 494-495.
47. Agudelo-López S ea. Prevalencia de Parasitosis Intestinales y Factores Asociados en un Corregimiento de la Costa Atlántica Colombiana. *Rev Salud Publica*. 2008; 10: 633-642.

Recibido: 3 de diciembre de 2017
Aceptado: 17 de diciembre de 2017

Correspondencia:
Luis Caraballo • lcaraballo@unicartagena.edu.co