

# La filariasis linfática: diagnóstico y patogenia<sup>1</sup>

Comité de Expertos de la OMS en Filariasis<sup>2</sup>

En los últimos años se ha producido un aumento de los conocimientos sobre muchos aspectos de la filariasis linfática, enfermedad debilitante con graves consecuencias sociales y económicas. Este artículo presenta las secciones sobre diagnóstico, patogenia, inmunopatología e inmunidad protectora incluidas en el informe del Comité de Expertos recientemente publicado.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico parasitológico

**Detección de parásitos.** En el manual de la OMS que se titula *Control of lymphatic filariasis* (1) y en el cuarto informe del Comité de Expertos de la OMS en Filariasis (2) se describen en detalle los métodos parasitológicos disponibles para detectar microfilarias. Estos incluyen el frotis sanguíneo de gota gruesa, la cámara de recuento, la técnica de concentración de Knott, los métodos de filtración con membrana y la prueba de provocación con dietilcarbamazina (DEC). Recientemente se ha creado, además, una prueba para detectar microfilarias en sangre conservada utili-

zando filtros de membrana (3). La conservación de muestras de sangre en una mezcla de formalina y detergente aniónico permite aprovechar la conveniencia y sensibilidad de la filtración con membrana y elimina la necesidad de efectuar pruebas inmediatamente después de extraer la sangre.

**La diferenciación de filarias de distintas especies y estadios evolutivos** (4–6). Se han creado nuevos métodos a base de sondas de ADN y anticuerpos monoclonales para identificar las larvas de filarias en los líquidos corporales (5) y en mosquitos vectores (6). Estos métodos pueden usarse para diferenciar las larvas de especies filarianas que infectan al ser humano de las de especies que son parásitos de los animales (p. ej., *Brugia malayi* y *B. pahangi*).

Prácticamente todas las sondas de ADN que se han elaborado hasta el momento con especificidad para identificar determinadas especies detectan secuencias de ADN que se repiten mucho en el genoma filariano. En teoría, tales sondas son lo suficientemente sensibles para detectar el ADN de una sola larva. Ha sido difícil, sin embargo, conseguir que las larvas liberen suficiente ADN para que este se pueda detectar en extractos de mosquitos o en mosquitos aplastados. Por lo tanto, actualmente se está investigando un paso intermedio para amplificar el ADN del parásito mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). En el caso de *B. ma-*

<sup>1</sup> Extractado del documento *Filariasis linfática: la enfermedad y métodos para combatirla*, quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Filariasis. (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 821, 1992). El presente artículo se publicó en su versión original en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 71, No. 2, 1993, con el título "Lymphatic filariasis: diagnosis and pathogenesis". © Organización Mundial de la Salud, 1993.

Las solicitudes de separatas en inglés deben enviarse a Microbiology and Immunology Support Services, Division of Communicable Diseases, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Suiza. Separata No. 5635.

<sup>2</sup> El Comité de Expertos estuvo integrado por los siguientes miembros: Dr. D. T. Dennis, Estados Unidos de América; Dr. G. Dreyer, Brasil; Dr. M. M. Ismail, Sri Lanka; Dr. V. Kumaraswami, India; Dr. J. W. Mak, Malasia; Dr. J. U. Mataika, Fiji; Dr. E. A. Ottesen, Estados Unidos de América (Presidente); Dr. W. F. Piessens, Estados Unidos de América; Dr. P. K. Rajagopalan, India; Dr. B. A. Southgate, Inglaterra; y Dr. Zheng Huijin, China.

*layi*, *B. pahangi* y *Wuchereria bancrofti*, la sensibilidad de las sondas de ADN con especificidad para detectar una especie determinada es mejor que la de las técnicas microscópicas que se usan para identificar mosquitos infectados. No obstante, aún no se ha definido qué utilidad tienen las sondas de ADN para la vigilancia de las tasas de infectividad en vectores naturales, ni se han creado sondas adecuadas para la detección confiable de especies filarianas variantes (si es que existen).

Una desventaja de las sondas de ADN disponibles actualmente es que reaccionan con todos los estadios evolutivos de una especie filárica particular y, por lo tanto, no pueden discriminar entre los mosquitos infectados y los infecciosos.

Se ha elaborado y ensayado sobre el terreno, con buenos resultados, un anticuerpo monoclonal que reacciona específicamente con las larvas L<sub>3</sub> de *B. malayi* y las distingue de otros estadios y especies de larvas filarianas en mosquitos (6). Aún no se dispone de un anticuerpo monoclonal equivalente capaz de identificar en mosquitos las larvas L<sub>3</sub> de *W. bancrofti*.

## Técnicas de visualización linfática

Pese a su uso difundido para visualizar la morfología de los vasos linfáticos, la linfangiografía de contraste entraña el riesgo de daño linfático. Las consecuencias imprevisibles de estos estudios han obstaculizado la evaluación temprana de los vasos linfáticos en individuos asintomáticos. Para superar tales dificultades se ha creado la linfoescintigrafía a base de albúmina o dextrán marcados con material radiactivo. Esta técnica se puede aplicar y repetir sin riesgos, de tal modo que es posible realizar estudios seriados en individuos. Los estudios preliminares con esta técnica han demostrado la presencia de anomalías linfáticas en sujetos con microfilaremia asintomática y sin edema. Gracias a la linfoescintigrafía, de ahora en adelante se podrá efectuar un análisis claro y preciso de la función del sistema linfático en pacientes en riesgo. Esta técnica podría usarse para

examinar a individuos infectados pero asintomáticos con el fin de determinar si tienen anomalías morfológicas o funcionales del sistema linfático y cómo se podrían modificar estas alteraciones, especialmente con quimioterapia. La técnica también podría constituir un nuevo instrumento epidemiológico para hacer estudios detallados sobre la morbilidad que ocasiona la filariasis endémica.

## Diagnóstico inmunológico

Ha sido demasiado optimista esperar que la disponibilidad de anticuerpos monoclonales seleccionados para la identificación de especies y estadios específicos y de antígenos filarianos de configuración molecular definida permitiera elaborar con rapidez nuevos ensayos para el diagnóstico serológico de la filariasis linfática. Varios de estos reactivos ya han mostrado tener bastante utilidad en estudios sobre la biología básica de los gusanos filarianos y de las infecciones que estos producen, pero aún no se ha explotado todo su potencial diagnóstico.

En la actualidad se han superado parcialmente algunos de los problemas que han obstaculizado la creación de nuevas pruebas para el diagnóstico serológico de la filariasis linfática. La escasez de materiales derivados de especies parasitarias que infectan al hombre se ha reducido un poco gracias a la capacidad de mantener en roedores pequeños ciclos vitales completos de varias especies de *Brugia* y al establecimiento más reciente de bibliotecas compuestas de los genes y el ADNc de estadios diversos de distintas especies de filarias que son parásitos del hombre. En consecuencia, en la actualidad se dispone de una serie de antígenos filarianos recombinantes para hacer pruebas.

La especificidad de las pruebas más recientes para el diagnóstico serológico de la filariasis linfática ha mejorado mucho, ya sea mediante el empleo de antígenos excretorios-secretorios (ES) (estos son, al parecer, subconjuntos de extractos somáticos de gusanos intactos) o el uso de reactivos específicos para detectar isotipos o subclases de anticuerpos.

Por ejemplo, las pruebas con que se mide la cantidad de anticuerpos antifilariosos de tipo IgE o IgG4 son mucho más específicas que las que miden las respuestas de anticuerpos en total. El avance conceptual más importante podría deberse al haber llegado a comprender que gran parte de la reactividad cruzada entre distintos nematodos se relaciona con la inmunodominancia de elementos antigénicos determinantes que contienen fosforilcolina (FC), los cuales aparentemente no estimulan la producción de anticuerpos IgG4. Por consiguiente, la evaluación de las respuestas de anticuerpos desencadenadas por elementos determinantes que no contienen FC mejora considerablemente la especificidad de las pruebas para el diagnóstico serológico de la filariasis linfática.

Persisten otros problemas que impiden elaborar sobre bases racionales pruebas para diagnosticar la filariasis linfática serológicamente. El más importante es la falta de criterios explícitos para definir quiénes constituyen testigos "negativos" apropiados dentro de una población endémica y qué significa una prueba con resultados positivos en un individuo amicrofilarémico y asintomático que habita en una zona donde la filariasis es endémica. Es posible que algunos de estos problemas se puedan resolver mediante estudios en modelos animales experimentales.

Un segundo problema es la cantidad sumamente pequeña de información disponible sobre la cinética de las respuestas de anticuerpos a antígenos filariosos definidos durante el curso natural de la infección, y sobre los efectos del tratamiento o de otras medidas de control en la tasa de adquisición y pérdida de distintos tipos de anticuerpos contra esos antígenos. Esta información es indispensable a la hora de elaborar, partiendo de criterios racionales, pruebas de diagnóstico serológico que sirvan para confirmar, por ejemplo, el origen filarioso de la linfadenitis aguda. Nuestra ignorancia de la relación entre los patrones de reconocimiento antigénico y los resultados clínicos de la infección obstaculiza aun más la elaboración de pruebas diagnósticas con valor predictivo o capacidad de pronóstico.

La idea de que una sola prueba diagnóstica "universal" proporcionaría la información objetiva necesaria para el tratamiento de casos individuales y para llevar a cabo programas de lucha basados en poblaciones podría no ser realista y debe abandonarse. Es factible, sin embargo, establecer un número relativamente pequeño de pruebas de diagnóstico serológico "dirigidas" y diseñadas con las características necesarias para que puedan proporcionar respuestas correctas a determinados interrogantes clínicos y epidemiológicos. Ya se dispone de algunas de estas pruebas y otras están en proceso de elaboración.

Se han creado, y se encuentran aún en etapa de elaboración, dos técnicas conceptualmente diferentes para el diagnóstico de la filariasis linfática: los ensayos detectores de antígenos y los ensayos detectores de anticuerpos.

**Ensayos detectores de antígenos.** Varios laboratorios han creado ensayos a base de anticuerpos monoclonales para detectar y cuantificar antígenos filariosos en el suero, la orina y otros líquidos corporales de personas con filariasis linfática. Si bien es cierto que hay diferencias de sensibilidad y especificidad (para la filariasis de Brug o de Bancroft) entre las distintas pruebas individuales, estas en general permiten detectar antígenos filariosos en la mayoría de las personas infectadas con microfilarias de Brug o de Bancroft. Con algunas pruebas también se pueden detectar antígenos filariosos en proporciones variables del suero de individuos amicrofilarémicos con o sin manifestaciones clínicas de infección (7). Como en estos ensayos la seropositividad presuntamente refleja la presencia de gusanos filariosos, los ensayos para la detección de antígenos deberían servir para identificar a todas las personas con infecciones "activas" en una población endémica. Los estudios en modelos animales apoyan esta idea. Parece que algunos individuos amicrofilarémicos y asintomáticos (denominados "individuos endémicos normales" en algunos informes) no son, de hecho, norma-

les sino que tienen infecciones subclínicas no detectables con técnicas diagnósticas tradicionales.

Aunque los estudios en modelos animales sugieren que las concentraciones séricas de antígenos filarianos muestran una correlación con la cantidad total de gusanos (ya sean adultos o microfilarias, según la especificidad del anticuerpo monoclonal usado para detectar el antígeno), los ensayos todavía no son lo suficientemente exactos para permitir cuantificar con precisión los gusanos presentes en animales individuales. Tanto en los modelos animales como en el hombre, las concentraciones de antígenos disminuyen después del tratamiento, pero la eliminación de los mismos suele ser lenta. Estos ensayos para la detección de antígenos podrían ser útiles para vigilar el efecto de la quimioterapia en la cantidad total de gusanos filarianos, pero la validez de este concepto todavía tiene que confirmarse mediante estudios adicionales en animales y en seres humanos.

**Ensayos detectores de anticuerpos.** A pesar de que es característica común de la filariasis linfática manifiesta la supresión de las respuestas inmunológicas contra filarias específicas, prácticamente todos los adultos que residen en zonas endémicas y que han estado expuestos a los parásitos filarianos producen cantidades detectables de anticuerpos IgG contra extractos crudos de gusanos. En este tipo de ensayo, la seropositividad simplemente indica que el individuo se ha sensibilizado a los antígenos del parásito y no debe interpretarse como prueba de infección. Estos ensayos diagnósticos tienen poco valor práctico en zonas endémicas, salvo en el diagnóstico de la eosinofilia pulmonar tropical, pero pueden ser útiles en personas expatriadas o en las que visitan zonas endémicas temporalmente, en quienes un resultado positivo en la prueba indica la posibilidad de una infección por filarias.

Se ha postulado que una respuesta de IgG4 a extractos somáticos de gusanos filarianos indica infección por filarias crónica y activa, aun en ausencia de otras pruebas pa-

rasitológicas o clínicas, y que las respuestas de IgG3 específicas se relacionan con la presencia de un trastorno linfático crónico (véase más adelante la sección titulada "Factores que predisponen..."). Estas dos proposiciones deben confirmarse a través de estudios adicionales.

**Función de las pruebas de diagnóstico inmunológico en la lucha contra la filariasis linfática.** La mayoría de los habitantes de zonas endémicas tienen una reacción positiva a muchas pruebas de diagnóstico serológico a base de mezclas complejas de antígenos filarianos, tales como productos homogeneizados de gusanos intactos o productos crudos de ES. Estas pruebas diagnósticas no pueden usarse, por lo tanto, para confirmar el origen filariano de estados clínicos que se han relacionado con la filariasis linfática, pero en los que no se ha establecido un vínculo causal con esta enfermedad (p. ej., la artritis aguda). De ahí que en ausencia de otras indicaciones, la seropositividad por sí sola no sea razón suficiente para suministrar un tratamiento antifilariano a habitantes de zonas endémicas. Los estudios pilotos indican que las pruebas diagnósticas más recientes pueden ser útiles para diagnosticar la filariasis aguda, pero estas pruebas aún no se encuentran ampliamente disponibles.

Las pruebas serológicas que permitirían identificar a individuos microfilarémicos en las poblaciones de zonas endémicas sin necesidad de hacer recogidas de sangre nocturnas; las pruebas capaces de detectar a todos los individuos con infección activa; o las pruebas que pudieran usarse para calcular la cantidad de gusanos adultos después de la quimioterapia facilitarían mucho las encuestas sobre la filariasis y constituirían instrumentos sumamente valiosos para vigilar el efecto de los programas de lucha. Tales pruebas se evalúan actualmente mediante ensayos patrocinados en distintos centros por el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, el Banco Mundial y la OMS y pueden estar disponibles en un futuro cercano.

## Investigaciones propuestas

□ Es preciso elaborar y poner a prueba ensayos diagnósticos para:

- a) detectar la infección activa (tanto oculta como microfilarémica);
- b) reemplazar el examen de sangre nocturna para la detección de microfilaremia en zonas donde existe la filariasis periódica nocturna;
- c) distinguir la linfadenitis filariana de la no filariana;
- d) identificar la especie (y, cuando sea pertinente, la subespecie) de los parásitos en mosquitos vectores; y
- e) calcular la cantidad total de gusanos en personas infectadas.

Estos ensayos serán importantes para mejorar el tratamiento de pacientes individuales, proporcionar instrumentos que se puedan usar en investigaciones epidemiológicas y vigilar los programas de lucha contra la filariasis.

□ En zonas con distintos grados de enfermedad se deben determinar las modificaciones que sufren con la edad los parámetros inmunológicos relacionados con la respuesta del huésped a los parásitos filarianos, y también los efectos del tratamiento en la respuesta inmunológica. Esto es necesario para poder elaborar ensayos diagnósticos que permitan vigilar los programas de lucha contra la filariasis.

## PATOGENIA, INMUNOPATOLOGÍA E INMUNIDAD PROTECTORA

### Cambios patológicos de los vasos linfáticos

En el último decenio se han hecho varios avances conceptuales importantes en relación con la patogenia de las lesiones linfáticas en las filariasis de Bancroft y de Brug. Estos conceptos se basan fundamentalmente en observaciones en modelos animales experimentales que imitan ciertas característi-

cas de la filariasis en el ser humano (como las infecciones por *Brugia* en hurones, perros, gatos y ratones inmunodeficientes), y en los resultados de estudios que intentan relacionar las respuestas inmunológicas antiparasitarias en el ser humano con diversas manifestaciones clínicas de la infección.

### Distinción entre los cambios patológicos inducidos por el parásito y los inducidos por el sistema inmunológico.

Los sistemas basados en modelos experimentales han proporcionado pruebas muy claras de que, si bien gran parte de los cambios patológicos causados por la infección con parásitos de tipo *Brugia* son consecuencia de la respuesta inmunológica del huésped a los mismos, algunos de estos cambios también se originan en la acción directa que ejercen en el tejido linfático los parásitos mismos o las moléculas que estos liberan. La demostración más convincente de ello es que en ratones inmunodeficientes infectados con parásitos de tipo *Brugia* se producen una proliferación de células endoteliales y una dilatación de los vasos linfáticos, ambas muy marcadas y acompañadas de linfedema y elefantiasis, en ausencia de una respuesta inmunológica apreciable al parásito. La reconstitución de estos ratones inmunodeficientes mediante células inmunocompetentes provenientes de ratones normales sensibilizados a las filarias da por resultado reacciones inflamatorias en la zona donde están los parásitos, con formación de granulomas locales y obstrucción de los vasos linfáticos, factor que lleva nuevamente al linfedema y a la elefantiasis. Por consiguiente, parece haber dos fuerzas separadas que menoscaban la función linfática de los animales infectados: una que involucra al sistema inmunológico y otra que no depende de él.

Los resultados obtenidos en estos modelos animales son similares a los descritos anteriormente en seres humanos afectados (es decir, proliferación y dilatación linfáticas y formación de edema en presencia de gusanos vivos, con reacciones obliterantes y obstructivas en los vasos linfáticos que rodean a

los parásitos muertos). Además, los resultados coinciden con observaciones anteriores según las cuales las personas microfilarémicas, que parecen "hiporreactivas" a los antígenos del parásito (véase más adelante la sección titulada "Inmunorregulación") a menudo son asintomáticas, mientras que aquellas con infecciones pasadas o amicrofilarémicas son las que tienen una mayor reactividad inmunológica y las que a menudo presentan un trastorno linfático obstructivo.

### **Histopatología linfática que refleja la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.**

Muchas nociones generales sobre la histopatología linfática de la filariasis de Bancroft son inferencias que parten de la observación de tejidos de soldados que adquirieron la filariasis después de servir en regiones endémicas del Pacífico durante la segunda guerra mundial. Las reacciones patológicas descritas fueron inflamatorias en su mayor parte y se caracterizaban por gran infiltración de eosinófilos y células mononucleares en los espacios linfáticos y perilinfáticos. Ahora se sabe, sin embargo, que las respuestas patológicas y clínicas de personas expatriadas que, como las citadas, ingresan en regiones endémicas y adquieren la infección son muy distintas de las de individuos que pasan toda la vida en regiones endémicas.

En un estudio reciente de la patología linfática en una zona donde la filariasis de Bancroft es endémica (Recife, Brasil) se vieron claramente no las reacciones inflamatorias exuberantes observadas en los casos expatriados, sino un estado mucho más atenuado, sin actividad inflamatoria o con muy poca rodeando a los gusanos adultos y a las microfilarias, en pacientes asintomáticos cuyas muestras de tejido se obtuvieron por razones ajenas a la sospecha de filariasis (es decir, las muestras no se tomaron a causa de un síndrome inflamatorio agudo similar al descrito en los soldados infectados) (8). Estos resultados indican que la "hiporreactividad" inmunológica identificada en estudios de los linfocitos periféricos de esos pacientes refleja con precisión las alteraciones inmunológicas

(o su ausencia) observadas en los nódulos linfáticos locales de la mayoría de los pacientes infectados que permanecen asintomáticos.

### **Factores que predisponen a la aparición de lesiones linfáticas**

Una revisión bibliográfica reciente indica que tanto la prevalencia de la filariasis linfática como el grado de microfilaremia son más bajos en mujeres que en hombres (9). Asimismo, la enfermedad clínica es menos frecuente en mujeres, en quienes los trastornos se inician y alcanzan su prevalencia máxima a una edad más avanzada que en el caso de los hombres.

La idea de que un condicionamiento prenatal pudiera influir en las ulteriores respuestas inmunológicas (y por lo tanto patógenas) a la filariasis se ha confirmado en estudios recientes en Haití, en que se ha demostrado que la microfilaremia materna predispone a la microfilaremia en los hijos, observación que concuerda con observaciones previas en jerbos y perros. Esto puede ser muy importante a la hora de explicar las diferencias observadas, ya sea entre los propios residentes de zonas endémicas o entre estas personas y las que emigran a dichas zonas, en términos de las manifestaciones clínicas que produce la filariasis linfática.

La forma en que un individuo infectado reacciona a los antígenos de las filarias (es decir, la manera en que los "procesa" inmunológicamente) puede determinar si se producirá o no un trastorno linfático. Son compatibles con esta hipótesis, aunque no la comprueban, algunos datos según los cuales en el ser humano las respuestas de anticuerpos IgG3 a los antígenos de las filarias se presentan casi exclusivamente en aquellos pacientes que desarrollan un trastorno linfático, mientras que la producción de anticuerpos IgG4 predomina entre los que permanecen asintomáticos pero microfilarémicos. De ser correcta, sin embargo, la hipótesis tendrá profundas consecuencias en lo que respecta a la elaboración de vacunas antifiláricas, ya que la respuesta inmunológica "correcta" podría

ser protectora, mientras que la respuesta "incorrecta" a la misma vacuna podría llevar a la filariasis. (Más adelante, en la sección titulada "Inmunidad protectora", se examina una hipótesis de trabajo diferente: que la resistencia y los trastornos son causados por reacciones inmunológicas a diferentes antígenos.)

Aunque los estudios en modelos animales indican que las infecciones bacterianas pueden agravar los trastornos linfáticos causados por las filarias y a pesar de que en muchas zonas endémicas los antibióticos ordinariamente se usan junto con una quimioterapia antifilariana específica, sigue siendo tema de especulación si las infecciones bacterianas (o micóticas) contribuyen o no a la patogenia de la filariasis aguda o crónica en el ser humano, ya que no hay suficiente información al respecto.

## **Patogenia de la eosinofilia pulmonar tropical**

La hiperreactividad inmunológica de los pacientes con eosinofilia pulmonar tropical ha sido bien definida anteriormente mediante estudios sobre los eosinófilos y anticuerpos antifiláricos específicos que circulan en la sangre. Investigaciones recientes basadas en el uso del lavado broncoalveolar han aumentado nuestros conocimientos sobre la patogenia de este síndrome, puesto que han mostrado que los pacientes con eosinofilia pulmonar tropical aguda tienen un infiltrado pulmonar con un número muy aumentado de células inflamatorias, de las cuales la mayoría (60–80%) son eosinófilos con los rasgos morfológicos de células activadas. En evaluaciones directas también se han identificado una acumulación selectiva ("compartimentada") de eosinófilos en el pulmón, en comparación con la sangre, y una compartimentación pulmonar similar de anticuerpos antifilariosos específicos de tipo IgG, IgM, IgA e IgE. Recientemente se ha demostrado que, desde el punto de vista funcional, la magnitud de esta eosinofilia pulmonar se relaciona con la medida en que el pulmón pierde la capacidad de oxigenar la sangre.

## **Patogenia de las lesiones renales**

Pese a que aún no se ha investigado la patogenia de las anomalías renales recién descritas en individuos microfilarémicos con filariasis de Bancroft, es probable que se trate de una forma de nefritis relacionada con complejos inmunológicos dirigidos contra antígenos parasitarios específicos y con el depósito de dichos complejos bajo la membrana basal de los glomérulos renales.

## **Inmunorregulación**

**Correlación con los cambios patológicos.** Desde hace años se reconoce que, a excepción de los individuos que tienen eosinofilia pulmonar tropical, los pacientes con filariasis linfática (en especial los que presentan microfilaremia) responden muy poco a los antígenos de las filarias. Esta "hiporreactividad" no debe confundirse con una inmunodeficiencia de amplio espectro; más bien, parece limitarse casi exclusivamente a la respuesta a los antígenos parasitarios. Estudios recientes en modelos animales ofrecen pruebas directas de que la "inmunosupresión relacionada con un parásito específico" inducida por la filariasis atenúa tanto los trastornos en el huésped como las respuestas inmunológicas locales a los antígenos filariosos. Estas observaciones, basadas en experimentos, respaldan la correlación ya observada en repetidas ocasiones entre encontrar poca respuesta patológica al parásito o no encontrar ninguna y hallar una reactividad inmunológica "disminuida" al antígeno parasitario en pacientes microfilarémicos.

**Mecanismos subyacentes responsables de la inmunosupresión relacionada con un antígeno específico (10).** Se ha postulado previamente que una serie de elementos supresores (células y factores humorales) son responsables de la "hiporreactividad" ante un parásito específico identificada en pacientes infectados. Un avance reciente y de gran importancia ha sido la identificación precisa de algunas de las moléculas específicas involucradas.

Una de estas moléculas reguladoras con actividad inhibidora es un anticuerpo específico de la subclase IgG4 que se produce en cantidades relativamente grandes en pacientes microfilariémicos (a quienes se suele considerar, en general, los más hiporreactivos de todos los pacientes con filiarisis) y al que se ha atribuido la función de "anticuerpo bloqueador" responsable de controlar la reactividad alérgica antiparasitaria mediada por la IgE. En consecuencia, ahora se sabe que los individuos microfilariémicos que durante años han parecido ser los menos sensibles a los antígenos parasitarios en ensayos tradicionales de hecho reaccionan vigorosamente a esos antígenos, pero sus respuestas implican la producción de moléculas inhibidoras (anticuerpos y también citocinas), y no estimuladoras.

Además de los productos de este tipo que son elaborados por el huésped, recientemente se ha comprobado que ciertas moléculas derivadas directamente de los parásitos mismos inhiben *in vitro* la función linfocítica en el ser humano y, por ende, podrían desempeñar una función moduladora similar *in vivo*, ya que algunas de esas mismas moléculas también se han encontrado circulando en la sangre durante la infección activa.

## **Inmunidad protectora (10)**

Se especula, en general, que en una zona donde la filiarisis es endémica los individuos "endémicos normales" (o amicrofilariémicos asintomáticos) incluyen no solo a una fracción de los individuos con infecciones subclínicas (aquellas por debajo del umbral de detección) sino también a los que tienen verdadera inmunidad protectora. Lo que se sabe con menos frecuencia es quizá que los individuos con grandes cantidades de microfilarias también pueden poseer una respuesta inmunológica eficaz que los protege contra la superinfección, aun frente a una transmisión continua de larvas infecciosas. Análisis recientes de poblaciones estratificadas por grupos de edad en Papua Nueva Guinea y la India apoyan esta idea. En Papua Nueva Gui-

nea se determinó la cantidad total de gusanos haciendo un ensayo detector de antígenos circulantes realizado a intervalos de un año. Se observó que la cantidad total de parásitos aumentaba en niños y en adolescentes, pero que permanecía estable en adultos (mayores de 20 años). Se llegó a una conclusión similar en un estudio a gran escala sobre la dinámica de la infección en Pondicherry, India. En este estudio la tasa de aumento de la infección, medida en términos de la microfilaremia, se estabilizaba cuando el individuo llegaba a la edad adulta.

En el estudio de Papua Nueva Guinea, otro resultado importante fue que todos los adultos "inmunes" poseían anticuerpos contra el antígeno de superficie de larvas del tercer estadio (L<sub>3</sub>), mientras que la mayoría de los niños "no inmunes" no tenían esos anticuerpos. Si se consideran en conjunto, estos resultados tienen las siguientes implicaciones importantes: en primer lugar, los antígenos específicos del estadio L<sub>3</sub> pueden servir de blancos eficaces para una respuesta inmunitaria protectora, tanto en individuos infectados como en los que no lo están; en segundo lugar, la inmunidad protectora tarda muchos años en producirse, resultado que concuerda con las características epidemiológicas ya conocidas; por último, se puede inducir inmunidad protectora contra antígenos (de larvas en estadios infecciosos) que no participan en el desarrollo de trastornos inmunológicos, lo que hace más factible la elaboración de vacunas inocuas (es decir, no patógenas). Falta determinar si la inmunidad "natural" de este tipo se puede inducir artificialmente mediante estrategias de vacunación. La hipótesis de que hay una inmunidad concomitante —la cual implica que las respuestas inmunitarias protectoras y patógenas se dirigen contra gusanos filarianos en distintos estadios de su ciclo vital— puede usarse para orientar la selección de antígenos candidatos con los que se podrían elaborar posibles vacunas futuras. El análisis de las diferencias entre los patrones de reconocimiento antigénico que muestran las poblaciones "inmunes" y "no inmunes" ha permitido identificar varios antígenos filarianos que podrían intervenir en



la inmunidad protectora. Apenas se empieza a tratar de confirmar el potencial protector de estos antígenos en modelos animales. En consecuencia, no es probable que en un futuro cercano se disponga de una vacuna para prevenir la filariasis linfática en el ser humano.

## Investigaciones propuestas

□ Es preciso efectuar estudios para definir las influencias prenatales y perinatales que ejerce la filariasis materna en los resultados posteriores (clínicos, parasitológicos e inmunológicos) de la exposición a infecciones por filarias.

□ Hay que determinar la función de las infecciones bacterianas, víricas y micóticas en la patogenia de las lesiones linfáticas en pacientes con filariasis.

□ Hace falta hacer investigaciones para identificar las diferencias entre las distintas respuestas inmunológicas que muestran los individuos y poblaciones con manifestaciones clínicas bien definidas de filariasis linfática, con el fin de establecer marcadores que permitan predecir la evolución de la enfermedad y definir los mecanismos y la dinámica del proceso patológico. Esta información podría usarse para formular estrategias racionales de control y prevención basadas en intervenciones inmunológicas.

□ Se necesitan métodos para generar grandes cantidades de larvas infecciosas de *W. bancrofti* y *B. malayi* como fuentes de antígenos para hacer estudios de detección diferencial orientados a definir posibles sustancias inmunógenas protectoras, y como material de base para crear bibliotecas de ADNc donde se expresen los genes que codifican la elabora-

ción de proteínas inmunógenas potencialmente protectoras y de los sitios en que actúan los fármacos.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Control of lymphatic filariasis: a manual for health personnel*. Geneva: WHO; 1987.
2. World Health Organization. *Lymphatic filariasis: fourth report of the WHO Expert Committee on Filariasis*. Geneva: WHO; 1984. (Serie de informes técnicos de la OMS No. 702).
3. Dickerson JW, et al. A technique for microfilarial detection in preserved blood. *J Parasitol* 1990; 76:829–833.
4. Williams SA, et al. Species-specific oligonucleotide probes for the identification of human filarial parasites. *Mol Biochem Parasitol* 1988;28:163–170.
5. Poole CB, Williams SA. A rapid DNA assay for species-specific detection and quantification of *Brugia* in blood samples. *Mol Biochem Parasitol* 1990;40:129–136.
6. Carlow CKS, et al. Monoclonal antibody to a unique surface epitope of the human filaria *Brugia Malayi* identifies infective larvae in mosquito vectors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:6914–6918.
7. Forsyth KP, et al. A monoclonal antibody-based immunoradiometric assay for detection of circulating antigen in bancroftian filariasis. *J Immunol* 1985;134:1172–1177.
8. Jungmann P, et al. Bancroftian lymphadenopathy: a histopathologic study of fifty-eight cases from north-eastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:325–331.
9. Brabin L. Sex differentials in susceptibility to lymphatic filariasis and implications for maternal child immunity. *Epidemiol Infect* 1990;105:335–353.
10. Maizels RM, Lawrence RA. Immunological tolerance: the key feature in human filariasis. *Parasitol Today* 1991;7:271–276.

## ABSTRACT

### Lymphatic Filariasis: Diagnosis and Pathogenesis

In the past few years, knowledge of many aspects of lymphatic filariasis, a debilitating dis-

ease with serious economic and social consequences, has increased. This article presents the sections on diagnosis, pathogenesis, immunopathology and protective immunity from the recently published Expert Committee's report.