

Monografías ilustradas de patología clínica.

# Uncinariasis: ciclo vital, cuadros clínicos, patofisiología y modelos animales

**Palabras clave:** Uncinariasis, ciclo de vida, tipos clínicos, patogenia, modelos animales.

**Key words:** Hookworm infection, life cycle, clinical types, pathogenesis, animal models.

Recibido: 24/09/2007  
Aceptado: 03/10/2007

Teodoro Carrada-Bravo\*

\* Infectólogo. Especialista en Salud Pública.

Correspondencia:

Teodoro Carrada-Bravo

Calzada de Los Rincones núm. 694, Frac. Las Plazas 36620

Irapuato, Guanajuato, México.

Tel. (01462 ) 62 5-17-46. E-mail: teocarrada@yahoo.com.mx

## Resumen

La uncinariasis humana es causada por la infección con los parásitos nematodos *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* y se transmite por el contacto con los suelos de las regiones tropicales y subtropicales. Las tasas de infección más altas se han registrado en las zonas costeras y húmedas; en esos sitios, la exposición repetida frente a las larvas de *Necator* del tercer estado dan como resultado una erupción pruriginosa, eritematosa y papular, dispuesta sobre los pies y las manos. Después de haber penetrado la piel, las larvas migran a los pulmones, generando tos, ardor de garganta, eosinofilia y niveles aumentados de IgE en sangre; sin embargo, el daño principal en los humanos se genera cuando el parásito adulto causa pérdidas sanguíneas y anemia ferropriva con hipoalbuminemia y, si la carga intestinal de uncinarias llega a 40-160 parásitos adultos, el nivel de la hemoglobina baja a 11.0 g/dL de sangre. En los niños parasitados crónicamente, la uncinariasis retarda el crecimiento físico. La anemia grave de las embarazadas se ha asociado con mortalidad materna, trastornos de la lactancia, prematuridad y bajo peso al nacer. En este trabajo, se revisa el ciclo vital, las manifestaciones clínicas, la patogenia y los alcances recientes logrados en modelos con animales de laboratorio.

## Abstract

Human hookworm is caused by infection with the helminth nematode parasites *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale* and is transmitted through contact with soils of the rural tropics and subtropics. The highest rates of hookworm disease occur in the coastal-humid regions, in these areas, repeated exposure to third-stage larvae of *Necator* results in a local pruritic, erythematous, papular rash of the feet and hands. After entry through the skin the larvae migrates to the lungs resulting in cough, sore throat, eosinophilia and increased circulating levels of IgE. However major injury in humans occurs when the adult parasite cause intestinal blood loss with iron-deficiency anemia and hypoalbuminemia, and when the hookworm intestinal burden reaches 40 to 160 adult parasites, the hemoglobin level is below 11 g per deciliter/blood. In children, chronic hookworm disease retards physical growth. Severe anemia during pregnancy has been linked to maternal mortality, impaired lactation, premature and low birth weight. This paper reviews the hookworm's life cycle, clinical manifestation, pathogenesis and the recent advances in the use of animal models.

## Introducción

La anquilostomiasis o uncinariasis es geohelmin-tiasis intestinal, causada por nematodos hematófagos de la familia *Ancylostomidae*, caracterizados por poseer una cápsula bucal quitinosa provista con piezas cortantes.<sup>1-6</sup> En el siglo XIX, Dubini en Italia obtuvo, del material de autopsias, ciertos gusanos a los que dio por nombre *Ancylostoma duodenale*; la palabra *Ancylostoma* significa “boca con ganchos”. El parásito generó la anemia de los mineros en Europa. Al comienzo del siglo XX, Stiles estudió en América otro nematodo semejante, aunque de tamaño menor, lo llamó *Necator americanus* (el término *Necator* significa “mata-dor”), causante de la clorosis o anemia ferropriva grave tropical. Estos vermes son los responsables de anemia crónica y retardo del crecimiento infantil; pero en los adultos inducen debilidad y cansancio, disminuyen el rendimiento laboral y la capacidad de resistir otras infecciones.<sup>1-4</sup> Esta monografía ilustrada, muestra el ciclo biológico del parásito, la ecología de la uncinariasis, la patogenia de la enfermedad y, las manifestaciones clínicas más frecuentes.

dad por el hallazgo de los huevecillos característicos en las heces de los sujetos parasitados.

En 1879 hubo otro avance importante: Perroncito demostró que la anemia mortífera prevalente en los trabajadores encargados de construir el túnel San Gotardo, Suiza, fue causada por las uncinarias; observó también la transformación de la larva rabditoide de vida libre a filariforme infectante, de este modo estableció firmemente la patogenicidad de los anquilostomas.<sup>5</sup>

En 1897, el Dr. Arthur Loos, mientras trabajaba en Alejandría, Egipto (*figura 1*), se expuso accidentalmente, habiéndose depositado las larvas filariformes sobre su propia piel; más tarde completó el conocimiento del ciclo biológico parasitario: usando la uncinaria del perro *Ancylostoma caninum*, demostró la penetración transcutánea y la migración larvaria pulmonar, el paso por la epiglotis hasta llegar al intestino delgado en donde se formaba la cápsula bucal, sirviéndole al parásito como un medio para adherirse sobre la mucosa intestinal. En 1911, Loos publicó la primera monografía clásica del tema.<sup>5</sup> En 1910 fue descrito en Brasil el *Ancylostoma braziliense*, especie propia de gatos y perros.

En 1904, la Comisión para el Estudio de la Anemia en Puerto Rico, encabezada por Ashford, estimó que 90% de los habitantes del medio rural estaba parasitado por uncinarias. Alrededor de 1909, la Comisión Rockefeller encontró cerca de dos millones de personas parasitadas en el sureste de los Estados Unidos. En la década 1917-27, los investigadores confeccionaron métodos mejores para medir el número de larvas en los suelos, y la intensidad de la carga parasitaria intestinal, por medio del conteo de los huevecillos en las heces. Con estas herramientas fue factible ampliar las investigaciones epidemiológicas en varios países y regiones del mundo. Por ejemplo, en 1924, la Fundación Rockefeller patrocinó la exploración parasitológica del territorio mexicano; como resultado, se publicó la memoria *Inciden-cia de la Uncinariasis en la República Mexicana*,

## Síntesis histórica

La uncinariasis existió probablemente en el hombre prehistórico. El término uncinaria, derivado de *uncus* = gancho, fue acuñado por Froelich en 1789. Hubo en 1786 un brote de anemia grave entre los mineros de Hungría, pero no fue hasta 1838 cuando Dubini quien trabajaba en Milán, Italia, observó la presencia del gusano adherido sobre la mucosa duodenoyeyunal de los enfermos anémicos autopsiados, quienes tenían lesiones enterohemorrágicas, puntiformes. Este autor observó también los cuatro dientes proyectándose dentro de la boca del *Ancylostoma*.<sup>5</sup>

Bilhars 1853 y Griesinger en 1854 creían que el parásito era responsable de la “clorosis”. En 1878, Grassi y Parona diagnosticaron la enferme-

obra de los norteamericanos Andrew J Warren y Henry P Carr; la prevalencia mayor correspondió a las regiones cafetaleras y costeras, principalmente los Estados tropicales de Veracruz, Tabasco, Campeche, Chiapas, Oaxaca y Colima, además de la zona minera en Hidalgo. Los municipios de la máxima prevalencia por arriba de 70% de la población explorada fueron: Tierra Blanca, Coatzacoalcos y Minatitlán en Veracruz, y cerca de la tercera parte de los sujetos parasitados tenían síntomas graves, circunstancia semejante fue demostrada en Tenosique, Tabasco, además de Huixtla, Cacahuatán y Suchiate en Chiapas.

En las minas de Pachuca y Real del Monte, estado de Hidalgo, Eduardo English encontró 16% de mineros uncinariósicos, pero después del tratamiento con tetracloretileno y de haberse mejorado las condiciones sanitarias dentro de las minas, la prevalencia disminuyó a sólo 2%,<sup>2-5</sup> es decir, hubo métodos de medición parasitológica y nutricional cada vez más precisos. Actualmente, se dispone de medicamentos antiparasitarios más activos y potentes, como los imidazoles orales; sin embargo, la uncinariasis se ha mantenido endémicamente, sobre todo entre los niños y adultos de las familias más pobres y desprotegidas, carentes de servicios sanitarios básicos.<sup>1-6</sup>

## Ciclo de vida

En general, los gusanos adultos miden cerca de un centímetro de largo. Las hembras son un poco más grandes que los machos, y tienen la cola alargada y angosta (*figura 2*); por el contrario, los machos rematan en una bolsa copulatriz (boc), estructurada por rayos digitiformes y espículas musculares, característicos de cada especie<sup>7</sup> (*figura 3*). Con endoscopia se ha podido observar la lombriz viva, firmemente adherida sobre la mucosa intestinal (*figura 4*).

Las hembras del *A. duodenale* miden de 10 a 13 x 0.6 a 0.7  $\mu\text{m}$ , son nematodos cilindroides, color rosado-cremoso, están recubiertos por una

cutícula resistente, la porción anterobucal está encurvada y la boca ovoide se proyecta arriba y adelante, provista de la cápsula bucal quitinosa, con dos pares de dientes simétricos: el par más externo es más largo, el par interno es el más corto, ambos están unidos por un puentecillo medial y pequeño. La microscopia de barrido ha permitido demostrar bellamente tales estructuras bucodentales, con gran detalle (*figura 5*). La boca lleva tres rayos homolaterales, distribuidos como dedos de la mano abiertos, extendidos de modo simétrico, a partir del eje posterocentral (*figura 6*).<sup>3,4,7</sup>

*Necator americanus* es más pequeño y delgado: la hembra mide 10 a 12 x 0.2 a 0.5 mm, el macho 6 a 8 x 0.2 a 0.3 mm. La boca lleva un par dorsal de hojas cortantes, y otro par ventral diminuto (*figura 7*). La boca tiene los rayos fusionados (*figura 8*).

Los huevecillos de las uncinarias son ovoides, lisos, envueltos por una cáscara hialina y delgada, miden de 50 a 60 x 40 a 45  $\mu\text{m}$  (*figura 9*), y se les ha encontrado en las heces del hospedador. Al caer sobre el suelo sombreado y húmedo de los cafetales, cuya temperatura media es de 23 a 30 °C, los huevos se incuban después de 24 a 48 horas y se parten en blastómeros, tornándose fértiles,<sup>2,3</sup> hasta que en el interior se forma una larva (Lr) embrionada (*figura 10*). El huevo se divide en cuatro células y, al segmentarse, forma la mórula que se transforma en larva rabadiforme con la capsulilla bucal larga y estrecha (*figura 11*). El esófago es musculoso y prominente y le sirve al parásito para succionar y alimentarse.<sup>8</sup> Al crecer y mudar, se transforma en larva filariforme (Lf) y deja de alimentarse, pero se mueve por el suelo húmedo, agrupándose como “bolas de cabello”, listas para penetrar en el espacio interdigital de los pies descalzos. La supervivencia larvaria es óptima en suelos arcillosos, con vegetación marchita y temperatura cálida-húmeda, circunstancias prevalecientes en las regiones costeras y tropicales de los estados de Veracruz, Tabasco,

Oaxaca y Chiapas,<sup>2-4</sup> principalmente entre los niños indígenas y los campesinos más pobres, quienes acostumbran defecar al ras del suelo por carecer de agua potable y de letrinas; por ello, la uncinariasis ha sido y es un indicador cierto de la marginación social y el desamparo económico prevaliente.<sup>9,10</sup>

Las larvas filariformes (Lf) miden 500 a 600  $\mu\text{m}$  de largo, el esófago es alargado y la cola termina en punta (figuras 12 y 13); las larvas se mueven poco horizontalmente, pero son capaces de trepar por la vegetación hasta un metro de altura, y son fácilmente destruidas por la luz solar, la desecación o el congelamiento. La uncinariasis es prácticamente inexistente en las regiones áridas-desérticas.<sup>2-4,11</sup>

La capacidad de contaminar los suelos es asombrosa; cada hembra del *Necator* deposita alrededor de 5,000 a 10,000 huevecillos diariamente, y la ovipostura se mantiene por varios años. Las larvas filariformes (Lf) penetran por los pies descalzos en sitios expuestos, generando la “comezón de tierra” en el espacio podálico interdigital, penetran la epidermis y llegan hasta los vasos sanguíneos; son arrastradas por el torrente sanguíneo hasta el ventrículo derecho, atraviesan la membrana alvéolo-capilar pulmonar, luego ascienden por el árbol traqueo-bronquial y la epiglotis, para ser deglutidas. Arriban finalmente al duodeno en donde maduran sexualmente, realizan la cópula e inician la ovopostura, completándose así el ciclo biológico (figura 13). Las larvas filariformes del *Ancylostoma* presentes en el agua o los alimentos suelen penetrar por la mucosa bucofaríngea y, de ahí, viajan directamente hacia los pulmones; los parásitos adultos sobreviven cerca de un año, quedando adheridos sobre la mucosa intestinal, y chupan la sangre, pero al moverse de lugar dejan lesiones sangrantes, por tal razón, la uncinariasis genera anemia hipocrónica progresiva, e hipoalbuminemia, de consecuencia más grave para los niños pequeños y las embarazadas.<sup>6,8-13</sup>

## Patofisiología

La uncinariasis es endémica y más grave, cuando el ambiente físico y socio-humano favorecen el fecalismo, la población más susceptible de contraer la parasitosis son los niños preescolares y escolares quienes juegan con los suelos contaminados, pero también los adultos al caminar descalzos, aumentan considerablemente el riesgo de exposición.<sup>13,14</sup>

En todas las investigaciones realizadas, se ha confirmado la relación causal de la uncinariasis con la pobreza, el saneamiento ambiental deficiente y el ruralismo.<sup>15-18</sup>

En los cafetales sombreados, en donde la gente defeca sobre el suelo, pululan en abundancia la larva filariforme y, al caminar descalzos, se inicia la primoinfección cutánea, caracterizada por una erupción eritematopruriginosa interdigital, más tarde, se torna papulovesicular y suele durar de una a dos semanas, es la llamada “erupción del lodo”. En contraste, las larvas filariformes de origen animal, como es el caso del *A. braziliense* presente en el excremento de los perros, atraviesan la epidermis y se desplazan cavando un túnel intradérmico serpiginoso, tal lesión se conoce como larva migrans cutánea (figura 15) manifestación clásica de la uncinariasis zoonótica.<sup>19</sup> Al cabo de diez días de haber penetrado por la piel, las larvas filariformes son acarreadas a los pulmones, provocando edema intraalveolar transitorio con eosinofilia, acompañados de tos seca, ardor de garganta, así como de sibilancias asmatiformes, fiebre y a veces esputo hemoptoico (síndrome de Loeffler);<sup>3,4</sup> estos síntomas suelen durar cerca de dos o tres meses. Cuando el *A. duodenale* llega por la vía de la mucosa orofaríngea, las larvas inducen síntomas tales como: náuseas, vómito, irritación faríngea, tos asmatiforme, disnea y ronquera, principalmente nocturnos, con incremento en los títulos de la IgE sérica (síndrome de Wakama),<sup>8</sup> descrito sobre todo en humanos hipersensibilizados por infecciones repetidas del *Ancylos-*

toma, resultado de ingerir las verduras en salmuera, contaminadas.

Los vermes adultos se adhieren a las vellosidades del duodeno–yeyuno y, en los casos graves, se extienden incluso al íleon, fijándose por medio de dientes (*Ancylostoma*) o láminas cortantes (*Necator*), generan así las erosiones y la ulceración de la mucosa intestinal. La pérdida sanguínea es casi continua por dos mecanismos: la succión ejercida por el esófago del gusano hematófago y las hemorragias resultantes de las lesiones ulceroerosivas producidas mecánicamente, o por acción química de las enzimas hidrolíticas;<sup>20</sup> además, la lombriz produce sustancias anticoagulantes como el factor inhibidor VIIa.<sup>21-23</sup>

Los eritrocitos ingeridos son a su vez lisados y liberan la hemoglobina digerida por las hemoglobinasas (proteasas) presentes sobre el epitelio intestinal de las uncinarias.<sup>24</sup> En los estudios anatomopatológicos del intestino dañado se ha documentado ampliamente el efecto expoliatriz del parásito adulto; la gravedad del daño está en relación directa con la intensidad de la carga parasitaria intestinal (figuras 16 a 18).

En los cortes histopatológicos, se ha demostrado plenamente el mecanismo de fijación del helminto por medio de la cápsula bucal (figura 19), y la función digestiva–hemoglobinolítica del epitelio digestivo parasitario (figuras 20 y 21). La manifestación clínica principal de la uncinariasis es la anemia hipocrómica,<sup>12</sup> consecuencia directa de las pérdidas de sangre por el intestino parasitado. Pero la anemia ferropriva con hipoalbuminemia se manifiesta sólo cuando la pérdida sanguínea supera a la ingesta férrica diaria, con agotamiento de las reservas del hospedador; por ejemplo, cuando la carga parasitaria intestinal es de 40 a 160 gusanos, el nivel de la hemoglobina baja a 11 g/dL de sangre.<sup>25-27</sup> Estas carencias se traducen en apatía, fatiga, palidez mucoconjuntival, tumefacción facial, palpitations y edema generalizado; el cabello se vuelve delgado y ralo (figura 22). En los niños

escolares se han registrado diarreas, enterorragias y melena, fiebre irregular,<sup>28,29</sup> hemorragias retinianas, soplos cardiacos, incluso el abdomen protuberante, con retardo importante del desarrollo físico–mental,<sup>30,31</sup> y desmedro (figura 23), que pudiera llevar incluso al kwashiorkor. Advértase que la anemia crónica de lenta aparición suele ser compensada, y no es raro observar niños pálidos y de baja estatura que permanecen ambulatorios, a pesar de tener sólo 2 g/dL de hemoglobina (figura 24). Se ha registrado también piel cerosa y amarillenta, trastornos de la pigmentación cutánea atribuidos parcialmente a la anemia, pero más aún a hipoalbuminemia persistente. En las embarazadas con parasitación intensa, se ha observado aumento de la mortalidad materna–fetal. Los varones anémicos suelen quejarse de dificultades para concentrarse, sin poder realizar bien su trabajo.<sup>6</sup>

Las lombrices suelen inducir síntomas tan variados como: dolor epigástrico recurrente, náuseas, dolores de las extremidades, pica, artralgias y dolor retroesternal, cefalea, e impotencia.

La especie de la uncinaria infectante es de gran significado epidemiológico y nutricional, habiéndose estimado la pérdida sanguínea diaria por lombriz en 0.3 a 0.25 mL para *Necator* y, 0.1 a 0.5 mL para *Ancylostoma*. Un niño parasitado por *N. americanus* suele perder 8 mL de sangre por día, contra 60 o más mL causados por *Ancylostoma*.<sup>8</sup> Por ejemplo, en Zanzíbar del África tropical, la prevalencia de hipoferritinemia, es decir, el nivel de ferritina sérica < 12 µg/L fue 33.1% en el caso del *Necator*, contra 58.9% registrado en los niños parasitados por *A. duodenale*; en general, hubo correlación directa entre la intensidad de la carga parasitaria (medida por el recuento de los huevecillos en las heces) y la reducción en los niveles séricos de la hemoglobina, la ferritina sérica y la protoporfirina.<sup>12,25</sup> El anasarca y la hipoproteinemia son los responsables del edema facial y de las extremidades, asociados con el abdomen promi-



**Figura 1.** Arthur Looss, PHD. 1881-1923. Investigador y parasitólogo distinguido de la uncinariasis experimental, publicó la primera monografía informativa del tema en 1911.



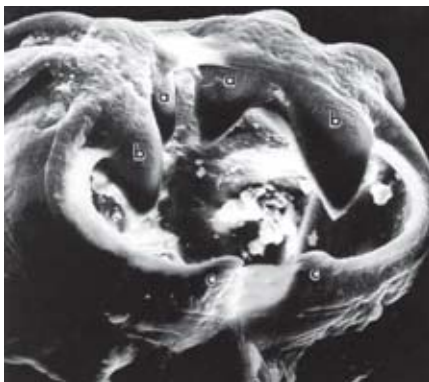
**Figura 2.** La cola conoide de las hembras está revestida por una cutícula translúcida y gruesa. Por el lado derecho, se aprecia la hendidura anal, subterminal y ventral.



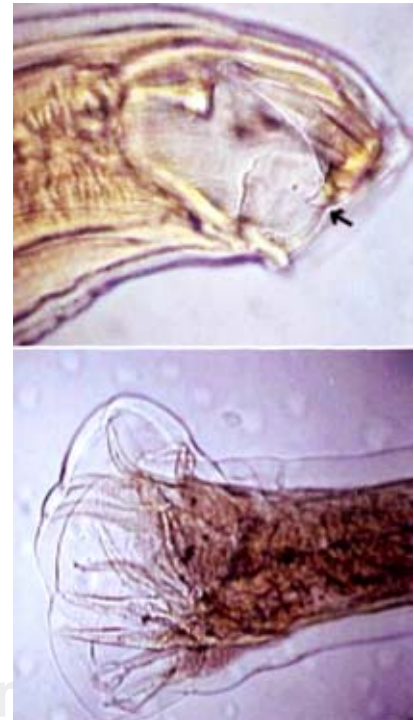
**Figura 3.** La cola del macho remata en la bolsa copulatrix, apoyada por digitaciones carnosas (rayos copulatrix), las que facilitan la cópula.



**Figura 4.** *Necator* adulto, vivo, adherido sobre la mucosa duodenal de un niño anémico. El cuerpo del parásito hematófago fue visto y fotografiado con equipo endoscópico de alta resolución.



**Figura 5.** *Ancylostoma duodenale*. a) Se ve la cápsula bucal del helminto, los dos dientes superointernos. b) Los dos dientes superoexternos. c) Los denticillos ventroinferiores. (Microscopia de barrido, 100x).



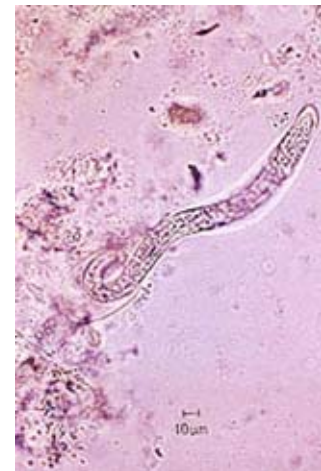
**Figura 6.** *A. duodenale*, cápsula quitinosa bucal (arriba) y bolsa copulatrix con rayos extendidos, que terminan en puntas finas. Compárese con la figura 8.



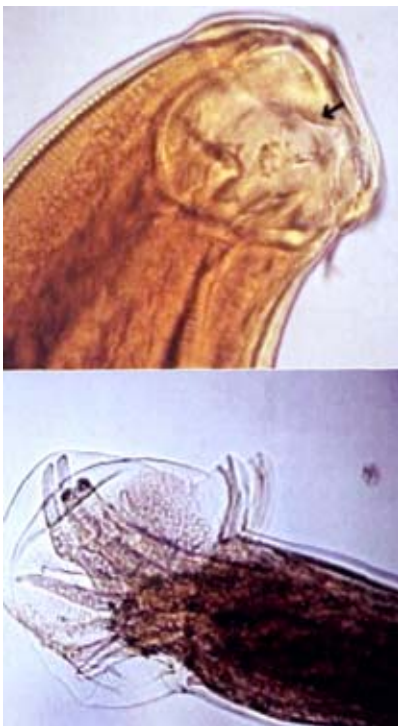
**Figura 7.** Cápsula bucal más pequeña del *N. americanus*, provista con un par de placas cortantes, semilunares; a diferencia del *Ancylostoma*, no tiene dientes.



**Figura 9.** Huevecillo ovoide de uncinaria en las heces; la superficie es lisa, está envuelta por una cáscara translúcida y hialina (480x).



**Figura 10.** Larva rabditoide de uncinaria. La cubierta externa es delgada, hialina y ovoidal, remata en dos extremos romos, midió 60 x 40  $\mu\text{m}$ .



**Figura 8.** Boca del *Necator* (flecha), obsérvese la cutícula gruesa y aserrada en el interior. La bolsa copulatriz tiene los rayos fusionados parcialmente. Compárese con la figura 6.



**Figura 11.** Larva del primer estado rabditoide, midió 0.25 x 0.30  $\mu\text{m}$  de largo y 17 de diámetro. Característicamente, lleva una camarilla endobucal larga, pero estrecha, y el esófago largo-anterior, la cola es puntiaguda. (Tinción yodo-lugol, 310x).



**Figura 12.** Cultivo fecal durante siete días; se ve la larva filariforme, con la boca ya cerrada, el intestino largo, la cola puntiaguda. (Yodo-lugol, 160x). Compárese con la figura 11.

nente.<sup>3-5</sup> Se sabe también que la uncinariasis grave genera hipotermia y, de este modo patológico, se reduce la fiebre propia del paludismo falciparum moderado.<sup>32</sup>

Epidemiológicamente, la uncinariasis ha sido más prevalente entre los varones, en parte, porque los campesinos, los mineros y los caficultores están más expuestos a la infección. Sin embargo, en las embarazadas, los lactantes y los escolares de comunidades pobres y mal alimentadas, las reservas de hierro han sido más bajas, por tanto, son más susceptibles al ataque grave de las uncinarias.<sup>6,12,25</sup> En 1926, Smillie y Spencer demostraron una correlación inversa entre la carga uncinariásica intestinal y el cociente intelectual de los niños afectados;<sup>33</sup> estudios más recientes sí confirmaron la coexistencia de reducciones en la capacidad de memorizar, de razonar y en la comprensión de la lectura en los niños parasitados.<sup>31,34-36</sup>

amplio de ratones singenéticos. Con base en esto, se supo que los ratoncillos Balb/c infectados percutáneamente con un inóculo de 190 a 375 larvas (L3) generaban primeramente el edema intraalveolar perilarvario con hemorragias, seguido por un infiltrado inicialmente peribronquial de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos escasos y linfocitos ocasionales; pero en el proceso de reinfección larvaria, se reprodujo la inflamación parenquimatosa más densa y persistente, a veces granulomatosa, dispuesta alrededor del parásito.<sup>40</sup> Esta nueva información apoya la hipótesis de que los antígenos exocuticulares larvarios inducen la respuesta vasculo-inflamatoria pulmonar semejante a la descrita como síndrome eosinofílico de Loeffler y la neumonitis de Wakana.<sup>41-43</sup> Recientemente, PJ Hotez y colaboradores confirmaron que las L3 irradiadas contenían dos proteínas secretadas por los *Ancylostoma* (PSA) ricas en cisteína que, al ser inoculadas en humanos, indujeron la síntesis de IgE específica y de IgA intestinal; tal respuesta humoral, de anticuerpos específicos, fue suficiente para reducir la carga intestinal de uncinarias, y se abatió también el recuento de huevecillos en las heces, por ello fue seleccionado el exoantígeno cuticular PSA-2 como base primaria para fabricar una vacuna recombinante antihelmíntica, protectora contra la uncinariasis infantil.<sup>44</sup>

En China, Jian-Xue utilizó cricetos machos adultos, habiéndoles inoculado con 150 L3 del *N. americanus* y, a los 28 días postinfección, se contabilizó el número máximo de uncinarias adultas intestinales. Este modelo permitió valorar el efecto antihelmíntico eficaz de albendazol, tribendimidina y pamoato de pirantel, los cuales, en dosis de 100 mg/kg, lograron reducir la carga parasitaria en 98.8%. Este método experimental servirá también para evaluar otros medicamentos antiparasitarios en el futuro.<sup>45</sup>

Más de 740 millones de personas viven infectadas por las uncinarias propias del trópico húmedo y empobrecido; tales parásitos, inducen una

## Los modelos animales

*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* son especies antropofílicas; por ello ha sido difícil establecer modelos animales que se aproximen a la respuesta inmune inflamatoria del hospedador natural que asemejen el curso crónico y desgastante, propio de la uncinariasis humana.<sup>3,4</sup> La investigación laboratorial de estos helmintos ha sido más dificultosa con el *N. americanus*.<sup>8,35,36</sup> Los parasitólogos japoneses Yoshida y Fukutome desarrollaron un modelo experimental del *N. americanus* en conejos<sup>37</sup> y, más tarde, se logró adaptar las cepas del *N. americanus* en el criceto dorado *Mesocricetus auratus*, incluso se logró medir la distribución relativa y la persistencia de las larvas de uncinarias en este animal.<sup>38</sup>

En 1958, CT Soh examinó la distribución larvaria en los tejidos de ratones y propuso un modelo murino para investigar la historia natural de la parasitosis.<sup>39</sup> En fecha más reciente, M Behnke perfeccionó el modelo murino, usando un panel



respuesta inmuno–humoral de IgG4 e IgE. Sin embargo, esta respuesta parecería ser no protectora, quizás porque los parásitos tienen la propiedad de transformar la respuesta inmune hacia un fenotipo “evasivo”, lo que facilitaría la supervivencia a plazo largo de las uncinarias.<sup>46,47</sup> Al haberse investigado el perfil de las citoquinas en la uncinariasis crónica, se observó cierto predominio de IL-10 y del interferón gamma, sustancias inmunomoduladoras que suprimen la inmunidad protectora inducida por las exoproteínas cuticulares secretadas (ECS) por el gusano. El modelo experimental en cricétos, confirmó que las ECS del *N. americanus* se unen selectivamente sobre las células asesinas (NK) y, de este modo, se incrementó considerablemente la síntesis del interferón gamma ligado a la coexistencia de IL-2 e IL-12, las cuales muy probablemente sirvieron como un medio para contrarrestar y abatir la respuesta de los linfocitos Th-2 (inmunomodulación cruzada), contribuyendo así a la longevidad y persistencia crónica del parásito.<sup>48</sup>

Behnke y Pritchard demostraron que las L4 poseen dos exoantígenos con peso molecular de 41 y 93 KDa en los cricetos recién nacidos; mientras que los parásitos adultos generaron cinco componentes principales: con bandas simples de 25, 32 y 93 KDa, una sola banda doble con 46 KDa fue el polipéptido más pesado y hubo otro triplete de 67 KDa; estos antígenos fueron también reconocidos por los sueros obtenidos de los humanos parasitados.<sup>49</sup>

## Discusión

La uncinariasis es un importante problema de salud pública, tema de gran interés para los investigadores; por ello, es ventajoso y conveniente revisar críticamente los avances científicos y señalar las rutas posibles para abordar y resolver este grave problema, propio no sólo del trópico, sino más bien de la pobreza y de la inequidad social prevalentes, señalándose a embarazadas, lac-

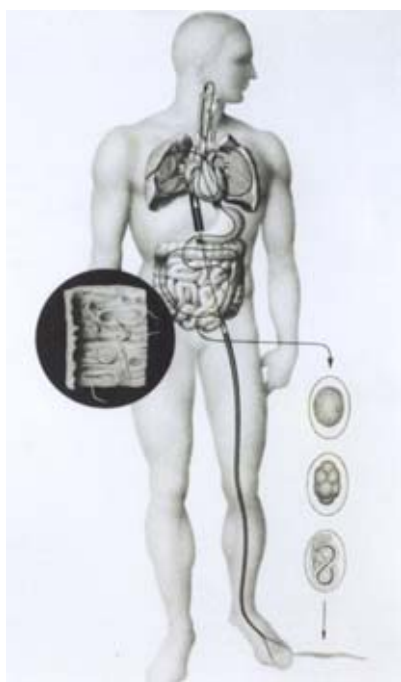
tantes y viejos debilitados como las víctimas mayores de esta dolencia desgastadora.<sup>2-6</sup>

Esta monografía ilustrada pretende ser una fuente de información confiable, encaminada a promover el interés y la necesidad de invertir en la investigación parasitológica, con miras a lograr un beneficio mayor para los más pobres y desprotegidos.<sup>8,9</sup>

Las manifestaciones clínicas se han correlacionado con la edad, el estado nutricional del enfermo y la existencia o no de otras enfermedades anergizantes.<sup>10,13</sup> Por ejemplo, en los lactantes menores se ha descrito no sólo anemia ferropri-va intensa, sino también sangrado intestinal microscópico en 21%, sangre oculta en 18%, acompañados por palidez intensa y disnea, presente en la cuarta parte de los niños investigados.<sup>29</sup> Por añadidura, los niños anémicos provenían generalmente de familias muy pobres y, sufrían una desnutrición grado II y III con hipoalbuminemia, aunque la patogenia global de la uncinariasis sea todavía mal entendida.

A futuro, valdría la pena organizar un registro válido de los lactantes anémicos y hacer un seguimiento longitudinal completo de los cuadros clínicos, y de los resultados de los tratamientos aplicados; sin perder de vista la necesidad de reforzar el saneamiento ambiental, mejorar las viviendas, promover el empleo y la educación sanitaria, principalmente entre los grupos humanos más afectados, es decir, debería hacerse un manejo integral, no sólo médico, sino también socioeconómico y político, encaminado a elevar el nivel de vida y reducir la inequidad.<sup>50</sup>

Los modelos animales seguramente ayudarán a profundizar los conocimientos sobre la parasitosis, de manera particular en lo referente a la respuesta inmune de hospedador y, ciertamente, es deseable aislar y purificar los antígenos inmunodominantes del helminto, determinar la naturaleza de aquellos mecanismos facilitadores de la “evasión parasitaria”, particularmente en la necatoriasis.<sup>46-49</sup>



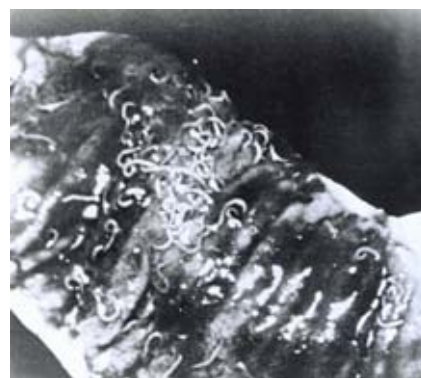
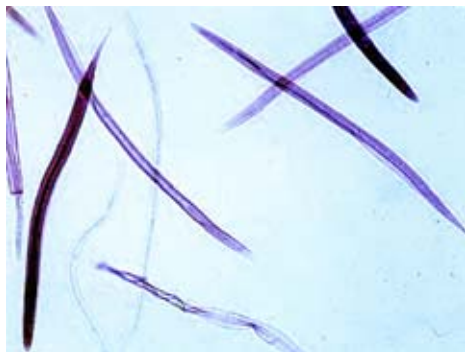
**Figura 13.** Ciclo vital de las uncinariasis. Es una helmintiosis; las larvas penetran la piel del pie descalzo y llegan a los pulmones, son deglutidas y los adultos hematófagos crecen y se aparean dentro del intestino delgado. Los huevecillos no segmentados salen por las heces y maduran en los suelos arcillosos, húmedos y cálidos. Diseño: Dr. Carrada Bravo.



**Figura 16.** Estudio *post mortem* del duodeno con uncinariasis moderada. Este niño tabasqueño de tres años de edad mostró diez uncinarias (*Necator*) adheridas sobre los pliegues de la mucosa entérica, de color blanco-rosado y muy móviles. Foto, Dr. Carrada Bravo.

196

**Figura 14.** Las heces depositadas dentro de un tubo con agua se depositan sobre papel filtro y se incuban por ocho a 10 días (método Harada-Mori); se obtienen así larvas filariformes muy abundantes, las que sí son infectantes (40x).



**Figura 17.** Anquilostomiasis intestinal masiva. El niño con 2 g de hemoglobina/dL tuvo anemia ferropriva intensa, en el intestino se contaron más de 210 parásitos vivos.



**Figura 15.** Larva migrans cutánea. Sobre el dorso del pie y los dedos se ven los trayectos curvados y sinuosos, característicos de la uncinariasis zoonótica.



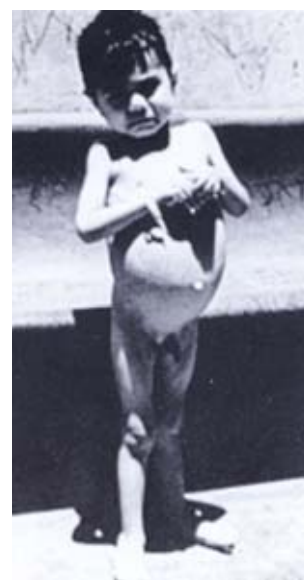
**Figura 18.** Microscopia de barrido del caso 17. El *A. duodenale* estaba fuertemente adherido sobre la mucosa del duodeno, por medio de la cápsula bucal denticulada.



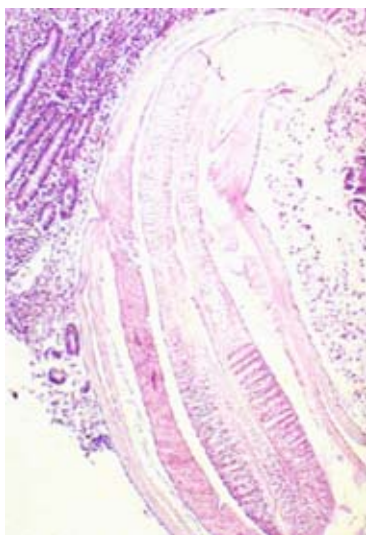
**Figura 19.** Corte histológico longitudinal del *Necator*. Dentro de la cápsula bucal la uncinaria lleva un pedazo del epitelio yeyunal. El parásito chupa la sangre y es capaz de digerirla, causando así la anemia ferropriva.



**Figura 21.** Corte histológico longitudinal del intestino (arriba) y de la bolsa copulatriz del *Necator* (abajo).



**Figura 23.** Caso de uncinariasis crónica infantil. El niño enfermo sufría desmedro extremo, palidez intensa, estaba muy débil y con retardo grave del crecimiento. Foto, Dr. Carrada-Bravo.



**Figura 20.** Corte histopatológico del caso 16. Arriba se distingue la cápsula bucal, prácticamente enterrada dentro de las vellosidades intestinales. Se demuestra el tubo digestivo de la uncinaria, las capas musculares y la cutícula externa, resistente.



**Figura 22.** Lactante anémico con uncinariasis, hipoalbuminemia y desnutrición grado II. Obsérvese la pérdida del pelo, los brazos adelgazados y el abdomen prominente. (Cortesía del Profesor R. Álvarez Chacón).



**Figura 24.** La uncinariasis crónica infantil se da en las comunidades rurales empobrecidas. El niño de la izquierda intensamente parasitado, tiene la misma edad que el de la derecha normal.

Esta presentación actualizada, espero sirva como detonador y estimulante de la investigación parasitológica, contribuya a fortalecer la docencia, con beneficio máximo para los enfermos víctimas de la parasitosis anergizante y devastadora,<sup>2-8,10,13</sup> tal es el espíritu de esta monografía clínica y bien ilustrada. Espero, además, que los amables lectores obtengan un provecho máximo.

## Agradecimientos

Esta Monografía hubiera sido imposible sin la valiosa información proporcionada por los Profesores-Investigadores Dres. JM Behnke *The MRC-Experimental Parasitology Research Group, University of Nottingham, UK*; Dr. Peter J Hotez, *Department of Microbiology and Tropical Medicine, George Washington University, Washington, DC* y Dr. M. Gentilini, *Département des Maladies Infectieuses et Tropicales-Parasitologie-Mycologie et Santé Publique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, París, Francia*.

11. Anderson RM, Schad GA. Hookworm burdens and fecal egg counts: An analysis of the biological basis of variation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 812-825.
12. Stolzhus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M, Salvioli L. Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworm. *Amer J Clin Nutr* 1997; 65: 153-159.
13. Udoski JK. *Necator americanus* infection: A cross-sectorial study of a rural community in relation to some clinical symptoms. *Ann Trop Med Parasitol* 1980; 78: 443-444.
14. Canese JH. Estado actual de los estudios sobre la uncinariasis en el Paraguay. *Ann Fac Cienc Med Univ Nac Asunción* 1992; 4: 117-162.
15. Hernández-Lira J. Distribución geográfica y patología de la uncinariasis en la República Mexicana. *Bol Epidemiol (Mex)* 1949; 13: 111-115.
16. Martuscelli QA. Frecuencia de las parasitosis intestinales en niños de la República Mexicana. *Rev Mex Pediatr* 1967; 36: 111-122.
17. Tay J, Ruiz A, Sánchez Vega JT, Romero Cabello R, Robert L, Becerril MA. Helmintiasis intestinal en la República Mexicana. *Bol Chil Parasitol* 1995; 50: 10-16.
18. Bradley M, Chandiwana SK, Bundy DAP. The epidemiology and control of hookworm infection in the Burma Valley area in Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 145-147.
19. Carrada-Bravo T. Larva migrans cutánea: Revisión del tema y descripción de cuatro casos. *Med Inter Mex* 2006; 22: 143-148.
20. Hotez PJ, Pritchard DI. Hookworm infection. *Sci Am* 1995; 272: 68-74.
21. Stranseens P, Bergum PW, Ganseman Y. Anticoagulant repertoire of the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2149-2154.
22. Del Valle A, Jones BF, Harrison LM, Chadderson RC, Cappello M. Isolation and molecular cloning of a secreted hookworm platelet inhibitor from adult *Ancylostoma caninum*. *Mol Biochem Parasitol* 2003; 129: 167-177.
23. Gustberg TW, Hensley LE, Jahrling PB. Treatment of Ebola virus infection with recombinant inhibitor of factor: A study in rhesus monkey. *Lancet* 2003; 362: 1953-1958.
24. Williamson AL, Brindley PJ, Knox DP, Hotez PJ, Loukas A. Digestive proteases of blood-feeding nematodes. *Trends Parasitol* 2003; 19: 417-423.
25. Stoltzfuss RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albónico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev* 1997; 55: 223-232.
26. Lwambo NJ, Bundy DA, Medley GF. A new approach to morbidity risk assessment in hookworm endemic communities. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 469-481.
27. Bundy DA, Chan MS, Savioli L. Hookworm infection in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 521-522.
28. Azuara J, Martuscelli A. Uncinariasis en lactantes y preescolares. Presentación de un caso de dos meses de edad. *Rev Mex Pediatr* 1967; 34: 146-149.
29. Bestard JJ, Bellasi J, Chamorro LA, Garcete L, Zacur M, Richer Y et al. Uncinariasis en el lactante. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 376-381.
30. Gilles HM, Williams EJ, Ball PA. Hookworm infection and anaemia: An epidemiological, clinical and laboratory study. *QJ Med* 1964; 331: 1-24.
31. Sakti H, Nokes C, Hertano WS. Evidence for an association between hookworm infection and cognitive function in Indonesian school children. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 322-334.

## Referencias

1. Botero D, Restrepo M. *Uncinariasis*. En: Botero D, Restrepo M. *Parasitosis humanas*. 2a ed. Medellín, Colombia: Ed Corporación para Investigaciones Biológicas, 1994; 96-106.
2. Carrada-Bravo T. Las parasitosis humanas en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42: 73-78.
3. Carrada-Bravo T. La uncinariasis Avances y perspectivas, Epidemiología y Diagnóstico. *Rev Mex Pediatr* 1984; 51: 157-170.
4. Carrada-Bravo T. Uncinariasis infantil como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43: 789-794.
5. Belding DL. *Textbook of Parasitology*. 3a ed. Nueva York: Meredith Pub, 1965; 424-425.
6. Hotez OJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm Infection, current concepts. *N Engl J Med* 2004; 351: 799-807.
7. Beaver P Ch, Jung RC, Cupp EW. *Clinical Parasitology*. 9a ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1984; 269-287.
8. Schad GA. Hookworms. En: Warren KS, Mahmoud AF. *Tropical and Geographical Medicine*. 2a ed. New York: McGraw-Hill, 1990; 379-392.
9. Apt W. Helmintiasis intestinales humanas en América Latina. Prevalencia actual y factores contribuyentes. *Parasitología al día* 1987; 11: 155-166.
10. Hotez PJ. Hookworm disease in children. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 516-520.

32. Nacher M, Singhasivanon P, Traore B. Short report: Hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 136-137.
33. Smille WG, Spencer CR. Mental retardation in school children infested with hookworm. *J Educ Psychol* 1926; 17: 314-321.
34. Brooker S, Peshu N, Warn PA. Epidemiology of hookworm infection and its contribution to anemia among pre-school children on the Kenian coast. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 240-246.
35. Miller TA. Hookworm infection in man. *Advances in Parasitology* 1979; 17: 315-353.
36. Banwell JG, Schad GA. *Hookworms Clinics in Gastroenterology* 1978; 7: 129-156.
37. Yoshida Y, Fukutone S. Experimental infection in rabbits with the hookworm *Necator americanus*. *J Parasitol* 1967; 53: 1067-1074.
38. Sen HG. *Necator americanus*: Behavior in hamsters. *Experimental Parasitol* 1972; 32: 26-32.
39. Soh CT. The distribution and persistence of hookworm larvae in the tissues of mice in relation to species and routes of inoculation. *J Parasitol* 1958; 44: 515-519.
40. Wilkinson MJ, Wells C, Behnke JM. *Necator americanus* in the mouse: Histopathological changes associated with the passage of larvae through the lungs of mice exposed to primary and secondary infection. *Parasitol Res* 1990; 76: 386-392.
41. D' Abrera VSt E. The aetiology of "tropical eosinophilia" with a preliminary note on the pathology of the syndrome. *Ceylon Med J* 1958; 4: 195-210.
42. Harada Y. Wakana disease and hookworm allergy. *Yonago Acta Med* 1962; 6: 109-118.
43. Komiya Y, Yasuraoka K. The biology of hookworms. *Prog Parasitol Jpn* 1966; 3: 1-114.
44. Bethony J, Loukas A, Smout M, Brooker S, Mendez S, Plietkatt J et al. Antibodies against a secreted protein from hookworm larvae reduce the intensity of hookworm infection in humans and vaccinated laboratory animals. *Faseb J* 2005; Julio 21. 10.1096/fj. 05-3936.
45. Xue J, Qiang HQ, Yao J, Fuyowara R, Zhan B, Hotes P et al. *Necator americanus*: Optimization of the golden hamster model for testing antihelmintic drugs. *Experimental Parasitol* 2005; 111: 219-223 (www.Sciencedirect.com)
46. Pritchard DIE, Quinzel R, Walsh E. Immunity to humans in *Necator americanus* IgE parasite weight and fecundity. *Parasite Immunol* 1995; 17: 71-82.
47. Prociv P. Pathogenesis of human hookworm infection: Insights from a new zoonosis. *Chem Immunol* 1997; 66: 62-73.
48. Hsieh GC, Loukas A, Wahl A, Bhatia M, Wang Y, Williamson AL et al. Secreted proteins from the human hookworm *Necator americanus* binds selectively to NK cells and induces IFN-production. *J Immunol* 2004; 173: 2699-2704.
49. Behnke HM, Pritchard DI. *Necator americanus*: In neonatally infected hamsters. The time course of infection and antibody response to the surface antigens of L-4 and adult worms. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 967-972.
50. Gilles HM. Selective primary health: Strategies for control of disease in the developing world XVII. Hookworm infection and anemia. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 111-118.