



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Interacción parásito-hospedador en la filariasis.**

Autor: Juan Carlos López Cascante

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Jose Antonio Escario García-Trevijano

## 1. RESUMEN

La filariosis abarca un conjunto de enfermedades transmitidas por insectos vectores mediante su picadura, producidas por nematodos y constituyen un grave problema de salud pública en regiones tropicales. Los insectos producen infección crónica a largo plazo mediante la supresión de la inmunidad del huésped. La patogénesis de todas las filariosis está relacionada con la inflamación en el hospedador provocada por la muerte del parásito que puede causar ceguera y enfermedad de la piel en oncocercosis. Sin embargo, en filiarisis linfática produce linfedema, hidrocele y elefantiasis. La mayoría de las especies filariales que infectan a las personas coexisten en simbiosis mutualista con la bacteria *Wolbachia*, que son esenciales para el crecimiento, el desarrollo y la supervivencia de sus huéspedes nematodos. Estos endosimbiontes contribuyen a la patogénesis de la enfermedad inflamatoria y son una diana terapéutica de interés. Se han desarrollado programas mundiales para el control y la eliminación a fin de proporcionar un suministro sostenido de medicamentos a las comunidades afectadas para interrumpir la transmisión de enfermedades y, en última instancia, eliminar esta carga sobre la salud pública.

El objetivo de este trabajo es analizar la interacción del parásito-hospedador en las distintas especies de filaria. Esta interacción comprende la respuesta inmunitaria del huésped frente a la filaria y los mecanismos de patogenicidad y evasión del parásito. Hemos visto que esta interacción presenta algunas diferencias en las distintas especies de filaria ya que tienen mecanismos de evasión específicos como *Loa loa* que inactiva el sistema del complemento a través de inhibición de algunas de sus proteínas o *Brugia malayi* que tiene proteínas en su superficie mediante las cuales modula la respuesta inmunitaria del huésped. Este gran repertorio de diferencias en los mecanismos de evasión les permite burlar las defensas del hospedador y establecer un equilibrio parásito-hospedador dando lugar a individuos asintomáticos siendo una gran fuente de transmisión de la patología.

## 2. OBJETIVOS

- 1-Estudio de las respuestas inmunitarias del hospedador ante los distintos tipos de filarias.
- 2-Estudio del mecanismo de acción patógena de la filaria en el hospedador.
- 3-Comparación de los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria en la filariosis.
- 4-Relación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad con los eventos inmunológicos que suceden en el organismo.

### 3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Hay más de 886 millones de personas en 52 países amenazados por filariasis linfática que requieren tratamiento profiláctico a gran escala. Las infecciones humanas predominan en regiones tropicales de África, Asia, islas del Pacífico sur, centro y Suramérica (1).

Los principales tipos de filariosis son la linfática y la subcutánea, ambas del orden *Spirurida*. La filariosis linfática presenta tres tipos de gusanos: *Wuchereria Bancrofti* de la familia *Filarioidea*, *Brugia malayi* de la familia *Filariidae* y *Brugia timori* de la familia *Onchocercidae*. Hay dos tipos de filariosis subcutánea y ambas son de la familia *Onchocercidae*: Oncocercosis producida por el nematodo *Onchocerca volvulus* y Loasis producida por el nematodo *Loa loa* (1).

Esta enfermedad se transmite por la picadura de mosquitos que actúan como vectores. Los vectores se alimentan de la sangre de un huésped infectado de filariosis. Posteriormente, al volver a alimentarse, pica a una persona sana y en ese momento, deposita las larvas infectantes. Los vectores que transmiten la filariosis linfática son *Culex* en gran proporción en zonas urbanas, *Anopheles* principalmente en las zonas rurales y *Aedes* que predomina en las islas endémicas del Pacífico. Los vectores que transmiten la filariosis subcutánea son *Simulium spp* que transmite la oncocercosis y *Chrysops spp* que transmite la loasis (1).

El ciclo biológico es indirecto donde el hospedador definitivo es el hombre y el hospedador intermediario es el vector artrópodo. El ciclo de vida comienza cuando el mosquito pica a una persona infectada. El mosquito al picar a un huésped infectado se alimentará de la sangre que contiene microfilarias. Dependiendo del tipo de filariosis, las microfilarias se encontrarán a una concentración mayor en sangre dependiendo del momento del día, es decir, presentarán una periodicidad nocturna o diurna. Las microfilarias pasarán al músculo torácico del mosquito y ahí se desarrollarán larvas. Las larvas en su primer estadio (L1) pasarán al segundo estadio (L2) y posteriormente al tercero (L3). Las larvas L3 son la fase infectante para el humano. L3 se dirigirá a la probóscide para que cuando el mosquito vuelva a picar a otro ser humano éste se infecte. Las larvas en el hospedador se desarrollarán y se convertirán a adultos. Éstos en función del tipo de filariosis tendrán a una localización u otra. Si estamos ante una filariosis linfática serán los ganglios linfáticos, en cambio, si es una subcutánea nódulos subcutáneos en el caso de oncocercosis y ojo en el caso de loasis. Los adultos copulan y producen microfilarias que migran al torrente sanguíneo, piel, sistema linfático, orina, esputo y pulmones dependiendo del tipo de filaria (1).

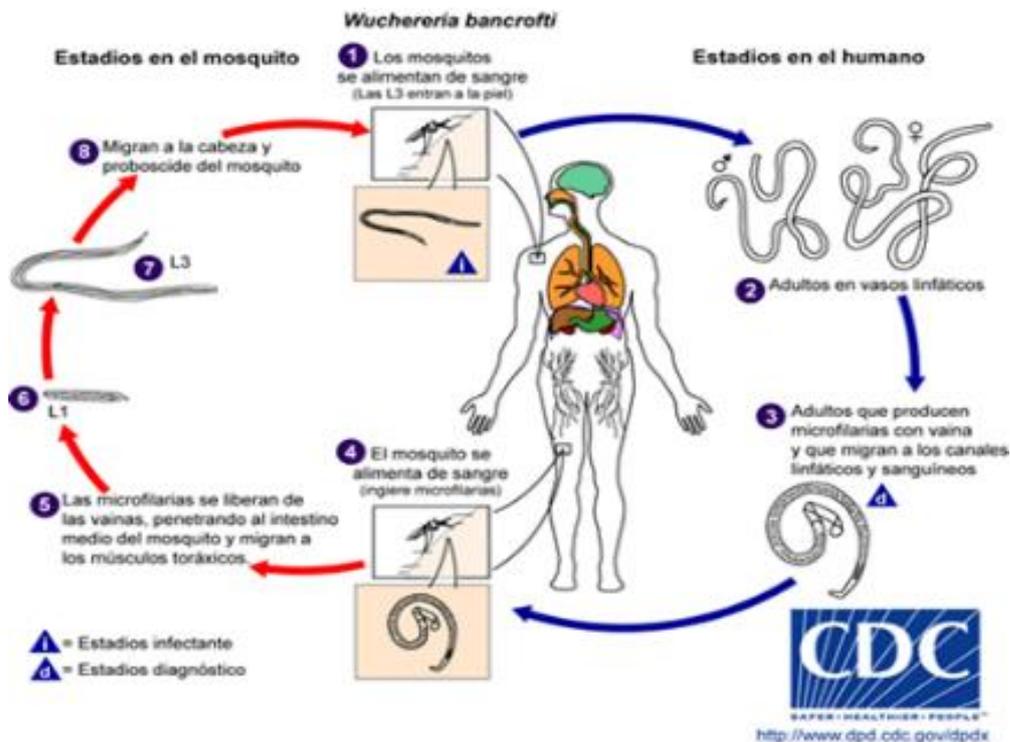


Ilustración 1 Ciclo biológico de *Wuchereria Bancrofti* (1).

La filariasis es endémica en regiones tropicales de Asia, África, América Central y del Sur poniendo en riesgo a más de 1,1 mil millones de personas. Hay más de 150 millones de personas afectadas en 83 países (1,2). Mas del 60% de los cuales se encuentran en el sureste de Asia. En estas áreas endémicas como por ejemplo Malaiepa (en Indonesia) hasta un 54% de la población es posible que tenga microfilarias en su sangre. El hombre es la fuente de infección primaria para todas las filariasis humanas por lo que es una antroponosis (1).

He realizado una revisión bibliográfica de las filarias por lo interesantes que me han parecido algunas características de la enfermedad. Está clasificada como enfermedad desatendida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por lo que las empresas farmacéuticas no les sale económicamente rentable la investigación en nuevos medicamentos (3). Además, presentan manifestaciones muy particulares que se pueden reconocer a simple viste como por ejemplo la elephantiasis o el hidrocele. También es muy relevante el endosimbionte *Wolbachia* que albergan alguna de estas filarias como *Wuchereria* o *Brugia* y que tiene funciones esenciales para el mantenimiento y el desarrollo del parásito en el organismo (4). Para producir dichas manifestaciones necesitan y tienen la capacidad de adaptarse al nuevo ambiente en el que se encuentran (2). Muy representativo también de la enfermedad el hecho de que haya dos tipos de individuos: sintomáticos y asintomáticos, siendo estos últimos los que habitualmente viven en regiones endémicas, mientras que los sintomáticos suelen ser viajeros ocasionales (5). Todo esto puntos los analizaré a continuación, comentando lo más relevante de la enfermedad.

Hay dos tipos de individuos que pueden presentar la enfermedad. Unos son individuos que no presentan síntomas aparentes pero que paradójicamente tienen valores altos de microfilaria circulante, altos niveles de IgG4s y bajas cifras de IgE. El otro tipo de individuos presentan síntomas clínicos crónicos, no presentan microfilarias en sangre y tienen bajos valores de IgG4 y altos valores de IgE. La razón radica en que la IgG4 tiene efectos bloqueantes sobre la acción de las IgE, por lo que los individuos que tienen bajos los valores de IgG4 suelen tener altas reacciones de hipersensibilidad por las grandes cantidades de IgE (5).

Además, las filarias antes de realizar mecanismos de evasión en el hospedador tienen que adaptarse en el nuevo medio en el que se encontrarán. Las filarias en su penetración pasan de un medio aerobio a uno anaerobio y por tanto necesitan una adaptación de su metabolismo. El parásito va recorriendo diferentes tejidos, sufre cambios de temperatura y pH, se encuentra con productos de oxidación o radicales libres. En todos los medios el parásito debe adaptarse y para ello se produce una continua activación de genes que conduce a la expresión de moléculas que le ayuden a esta adaptación. Estas moléculas son antigénicas y específicas en la fase en la que el parásito se encuentra. Un ejemplo de estas moléculas son las proteínas de choque térmico (HSPs). Son altamente expresadas en el estado de microfilaria y reprimidas cuando las microfilarias se transfieren a condiciones del vector por lo que se encuentran diferencialmente expresadas lo que permite a las microfilarias que sufran un bloqueo del desarrollo. El bloqueo del desarrollo lo sufre la microfilaria en el hospedador mamífero y el de la L3 en el vector artrópodo. Para ambas etapas del ciclo el bloqueo marca el final de la fase de desarrollo en el mamífero o en el mosquito. También otros epítomos estadio-específicos están presentes en la superficie externa de L3. La transición de L3 a microfilaria se caracteriza por una muda en la cual la nueva cutícula es sintetizada y la antigua eliminada. El glutatión peroxidasa cuticular gp29 se expresa en todos los estadios del ciclo de vida examinados, aunque la cantidad y el grado de glicosilación varía entre las diferentes etapas. Por tanto, tanto la HSPs como la gp29 son clave ya que proporcionan dianas importantes para una intervención quimioterapéutica o inmunológica (2). La adaptación a los diferentes cambios que sufre en el hospedador gracias a la expresión de moléculas le permite sobrevivir y dar posteriormente a las manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones son diferentes en los distintos tipos de filaria. Además, la gran mayoría, aparte de ser causadas por la acción patógena del parásito, son causadas por la acción de mediadores de la inflamación que se secretan ante su presencia. En las distintas filarias son diferentes las manifestaciones y por lo tanto la respuesta inmunitaria del huésped y los factores de patogenicidad del parásito (1). Por ejemplo *O. volvulus* presenta el endosimbionte *Wolbachia* que tiene una función esencial en el mecanismo de patogenicidad de *Onchocerca*. Esto diferencia claramente en algunos puntos el mecanismo de patogenicidad, así como la respuesta inmunitaria del huésped con respecto a otras filariasis (4).

Centrándonos en *Wolbachia*, es una bacteria intracelular obligada y endosimbionte de la mayoría de las filarias con excepción en *Loa loa*. Contiene los genes necesarios para la síntesis de riboflavina y del grupo hemo, genes ausentes en la filaria que los necesita para sobrevivir. Se descubrió que las filarias frenan sus mecanismos de embriogénesis y maduración cuando se logra liberarla de ellas por lo que desempeña un papel muy

importante en esos procesos y también en el desarrollo y la diferenciación de género. Se encuentran en la hipodermis de machos y hembras, en el aparato reproductor de las hembras y en larvas L3 del artrópodo vector, son transmitidas transovaricamente e indispensables para mantener una adecuada capacidad reproductiva de las hembras. También requeridas para la muda del estadio larval L3 a L4. Tiene gran relevancia el hallazgo de una serín proteasa periplásmica de *Wolbachia* (HtrA) que no se limita a la bacteria, sino que es secretada en el tejido circundante, y esto facilita la interacción bacteria-filaria. Además, estas bacterias están involucradas en procesos apoptóticos y son sensores de estrés periplásmico por lo que es una futura diana de estudio (4). Podemos comprobar la amplia gama de funciones que presenta esta bacteria la cual la hace indispensable para el parásito.

La importancia de estudiar aspectos relacionados con *Wolbachia* obedece a que gran parte de las manifestaciones clínicas de infecciones filariásicas se deben a la respuesta inmune que estas bacterias inducen en el humano a través de sus componentes de pared o que sus enzimas interactúan con las del nematodo facilitando la cronicidad y el desencadenamiento de procesos autoinmunes. Hay moléculas asociadas a *Wolbachia* como las proteínas de superficie (WSP) y el lipopolisacárido (LPS) que pueden interactuar con el sistema innato y adaptativo y su estudio facilita la comprensión de eventos inmunológicos de las enfermedades filariásicas. El LPS es capaz de activar los receptores TLR4 e inducir inflamación gracias a la secreción de citoquinas permitiendo el control de la respuesta inmunitaria del hospedador y dar lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad que son el resultado de una exacerbada respuesta inflamatoria. Además de estimular la producción de IgG específicos, la WSP estimula la secreción de IL-8 una citoquina quimiotáctica que lleva a la acumulación de neutrófilos que se pueden acumular en el ojo o en el endotelio pulmonar y que veremos más en profundidad posteriormente. La relación simbiótica parásito-*Wolbachia* permitió el descubrimiento de tratamientos y el control que se podía hacer de la filiarisis linfática o el alivio de la sintomatología ocular en la queratitis oncocercósica por lo que es una diana de interés para erradicar las filarias (4,6).

*Loa loa* no alberga *Wolbachia* pero filogenéticamente es muy cercana a las especies infectadas por ella como *Wuchereria* o *Brugia*. La no detección puede deberse a polimorfismos de la bacteria o densidades bacterianas bajas (4).

Es muy característico de la filariosis las deformidades que produce. Pueden llegar a ser particularmente devastadoras. Producen graves consecuencias como problemas psicológicos, aislamiento social, invalidez, pérdida de oportunidades laborales y por tanto pérdidas de ingresos y un aumento de gastos médicos. *Wuchereria* y *Brugia* causantes de filiarisis linfática se caracterizan por una evolución crónica que se agrava de manera progresiva y por episodios agudos altamente sintomáticos. La fase aguda cursa con linfangitis (inflamación de los canales linfáticos), epididimitis (inflamación del testículo) y funiculitis (inflamación del cordón espermático) (1,5). Estos ataques agudos se pueden atribuir a una combinación de factores: la presencia de los gusanos adultos vivos, la muerte de los gusanos posiblemente complicada por sobreinfección bacteriana y la respuesta inmunológica a los antígenos de filarias o microfilarias (7). Los síntomas si se llegan a tratar a tiempo no empeorarían y no tendrían graves consecuencias. Sin embargo, si no se tratan pasado un tiempo se puede desarrollar una infección crónica cuyas deformidades más devastadores e incapacitantes son la elefantiasis usualmente

ubicado en extremidades inferiores y el hidrocele que es el aumento de los testículos en el hombre. La elefantiasis se produce por la dilatación permanente de los vasos linfáticos que producen *Wuchereria* y *Brugia*. Al dilatar gradualmente los vasos linfáticos, reducen el flujo linfático por lo que el líquido retorna a estos vasos. Como consecuencia se produce linfedema por acumulación de líquido en tejidos intersticiales. Además, se desencadena una respuesta del sistema inmunitario que produce la obstrucción de los vasos linfáticos e inflamación. El linfedema a medida que avanza el tiempo produce el endurecimiento, engrosamiento e inflamación de la piel dando lugar a la elefantiasis. La obstrucción de los vasos linfáticos espermáticos causa la acumulación de líquido en el escroto causando hidrocele, aumentando el tamaño de los testículos causando gran invalidez (5,7)



Ilustración 2 Elefantiasis en la pierna (8).

En la piel se forman una serie de abultamientos denominados nódulos subcutáneos (oncocercomas) en los que los adultos viven encapsulados. Los oncocercomas están formados por tejido fibroso y células inflamatorias. Se pueden encontrar en la cabeza, cuello, hombros a lo largo de la columna vertebral y en la parte superior de los glúteos. La hembra adulta estimula la secreción de una proteína angiogénica contribuyendo a su formación. *Wolbachia* también contribuye al mantenimiento de estos nódulos reclutando neutrófilos protegiendo al parásito de otras células y mediadores de la inflamación. La dermatitis que se produce se puede encontrar en varias formas en las cuales los cuadros más graves pueden llegar a producir la despigmentación de la piel denominada piel de leopardo o atrofia con pérdida de elasticidad (6). *Wolbachia* es responsable de la patología ocular porque recluta células inflamatorias como neutrófilos

y eosinófilos que producen daño a la córnea. Además, las microfilarias se desplazan por la córnea del ojo y también desarrollan lesiones oculares que producen discapacidad visual como por ejemplo la queratitis punteada que, si se complica, la zona se vuelve opaca produciendo queratitis esclerosante. Otras de las manifestaciones son uveítis anterior, coriorretinitis y neuritis óptica. La peor y más graves de las manifestaciones oculares que puede llegar a producirse es la ceguera permanente. Lo que caracteriza notablemente a *Onchocerca* es que las microfilarias se pueden desplazar por el tejido subcutáneo sin que se vean afectados por la respuesta inmune o inflamatoria del hospedador. En oncocercosis las microfilaris al morir que liberan antígenos derivados de *Oncocerca* y de *Wolbachia* disparando la respuesta inmunitaria del hospedador y produciendo inflamación. No está claro que es lo primero si la muerte o la inflamación (6).



Ilustración 3 Piel de leopardo (9).

En loasis el edema de Calabar es un signo muy característico de la infección que consiste en manifestaciones edematosas locales con picor. Es un edema especialmente peculiar ya que se pueden desarrollar en cualquier parte del cuerpo, son transitorios y causados por la hipersensibilidad a parásitos adultos migratorios y a la salida de microfilarias. Además, los edemas suelen durar de 1 a 3 días en los residentes en las zonas afectadas, pero en los viajeros a estas áreas, los edemas son más frecuentes y graves. En las fases más avanzadas de la loasis estos parásitos llegan a los ojos, el movimiento de los gusanos adultos por el ojo puede ser inquietante y provocar picor ocular o sensación de irritación, pero en general no causa daño permanente. La patología ocular consiste en inflamación, fotofobia, visión borrosa, dolor en el ojo y enrojecimiento. Otras complicaciones que pueden ocurrir en pacientes con loasis son la miocardiopatía en pacientes con eosinofilia intensa, nefropatía por depósitos de inmunocomplejos o la encefalopatía con microfilarias en el líquido cefalorraquídeo (1,10).



Ilustración 4 Extracción de Loa loa del ojo (10)

Estos son los puntos que más me han llamado la atención de esta enfermedad y los que he considerado más importantes. He profundizado en la explicación de las manifestaciones clínicas que se producen en las distintas filarias porque la mayor parte de ellas están mediadas inmunológicamente y, por lo tanto, son el producto de una interacción parásito-hospedador que contaremos detalladamente en la parte de resultados y discusión.

#### 4. METODOLOGÍA

Este trabajo se realizó mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos. Algunos de estos artículos de utilidad se encontraron gracias a bases de datos informatizadas como Google Scholar y Pubmed. Además de bases de datos se ha utilizado otras páginas webs oficiales como la de la OMS.

#### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La transmisión de la larva L3 infecciosa a partir de artrópodos que pican es el paso inicial en las infecciones por filarias. A medida que el L3 migra a través de la piel, se encuentra con varias células residentes, incluidas las células linfoides innatas 1,2 y 3 (ILC 1,2 y 3). La respuesta inactiva en la piel frente a L3 se define por una reducción en la activación celular, la producción de citocinas proinflamatorias y la inhibición de alarmas clave (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-12p40 y TSLP) que activan las ILC. Además, la activación de ILC cutáneas por células de Langerhans (LC) se ve obstaculizada aún más por la disparidad espacial entre las ILC (que se encuentra predominantemente en la capa dérmica superior) y LC (en la capa epidérmica) en piel normal. Por lo tanto, la exposición de LC a L3 en tránsito no produce la activación de ILC. El ciclo de vida de los distintos parásitos filariales diverge poco después de que L3 abandone la piel evadiendo la respuesta inmunitaria, lo que

resulta en el desarrollo de parásitos en diversos nichos anatómicos como el tejido linfático en caso de *Wuchereria* o la piel en caso *Onchocerca volvulus* (11).

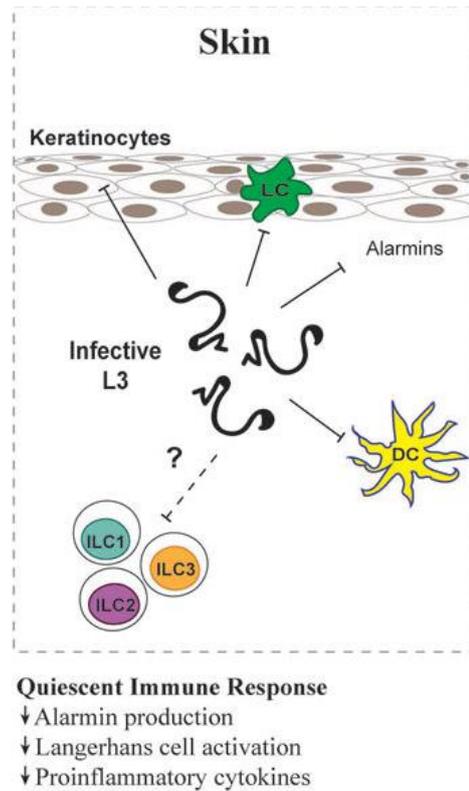
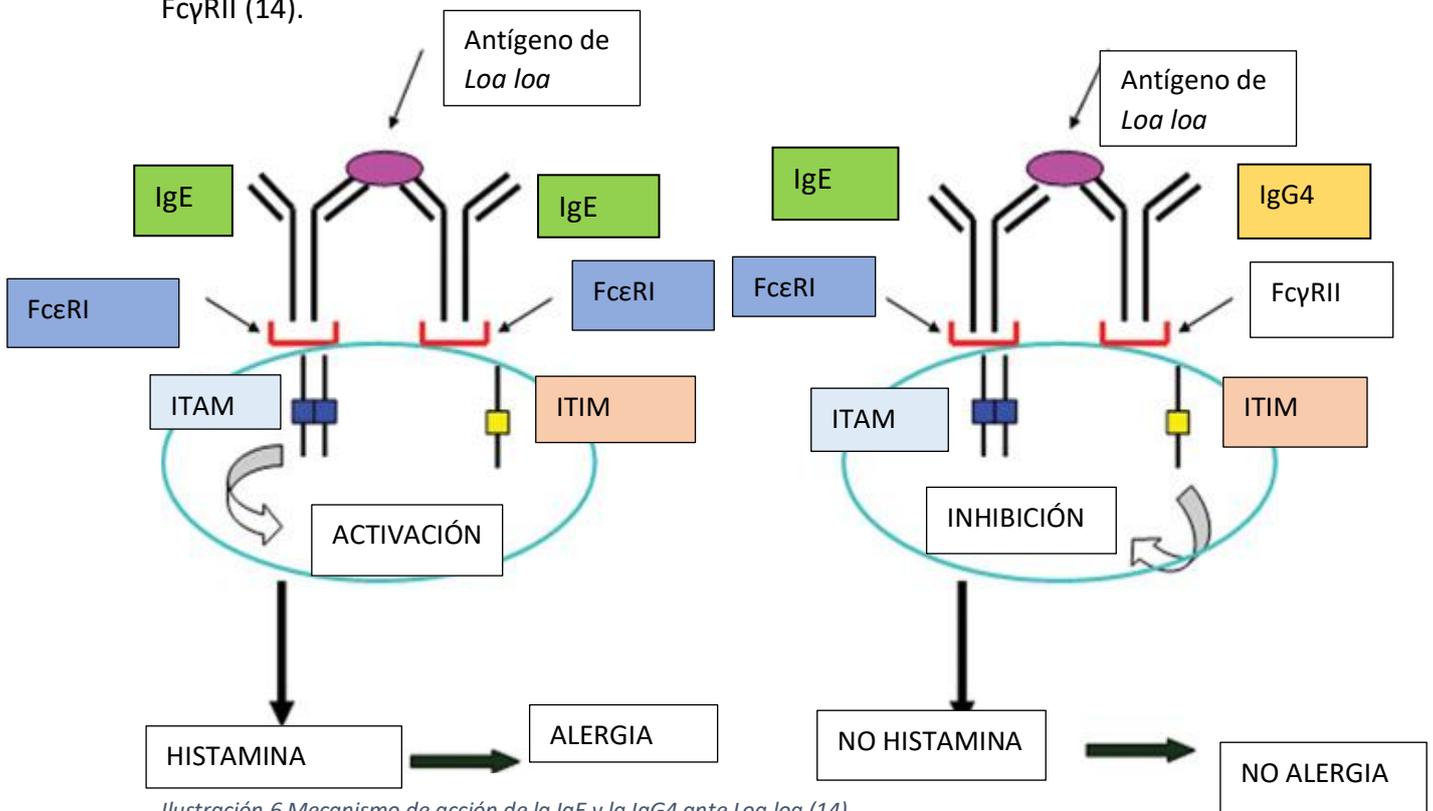


Ilustración 5 Respuesta inmunitaria ante la inoculación de L3 en la piel (11)

En todas las filarias la respuesta inmunitaria adaptativa del hospedador es una respuesta tipo Th2. El antígeno procedente del parásito es captado y procesado por una célula presentadora de antígeno (APC) que presenta el antígeno asociado a un complejo de proteínas (MHC-II) que estimulara a células T CD4 y en presencia de IL-4 se diferenciaran en células Th2. La respuesta Th2 es una repuesta humoral e implica la expansión de células B con producción de anticuerpos IgG, IgM, IgE (2,12). Se sabe cuáles son las respuestas de estas inmunoglobulinas específicas frente a las filarias, pero en cuanto a IgA hay un vacío. Un estudio busco la importancia de la respuesta inmune específica IgA. Se demostró que había una relación entre inmunidad protectora y niveles aumentados de IgA contra *Wuchereria*. Esto sucedía en individuos de áreas donde la enfermedad era endémica y tenían un control inmunológico de su enfermedad (13). En el caso de la IgE es el anticuerpo que se produce en mayor cantidad. Los macrófagos, plaquetas, mastocitos, basófilos y eosinófilos tienen receptores que permiten su unión a la IgE que se encuentra unida a los parásitos. Se activan y liberan una serie de enzimas y otros factores que conllevan a la destrucción del parásito pero que también tienen efecto nocivo sobre el propio hospedador provocando una respuesta de hipersensibilidad inmediata de tipo I con urticaria, edema y eosinofilia. Estos anticuerpos IgE persisten muchos años después de que la infección ha sido tratada, lo que indica la presencia de células B de memoria de larga duración o células plasmáticas en infecciones filariales. La producción de IgE tanto en ratones como en humanos depende absolutamente de IL-4

o IL-13 (2,12). Paradójicamente las reacciones alérgicas son raras en pacientes con gran microfilaremia y son graves en los casos en los que el parásito no se encuentra en sangre como en el caso de la eosinofilia pulmonar tropical. Esto se debe, como explicamos anteriormente, a las concentraciones extremadamente altas de IgG4 que hay en grandes infecciones y que bloquean el efecto de las IgE que están presentes. No hay evidencia de que estos efectos bloqueantes sean más beneficiosos para el hospedador por prevenir las repuestas de hipersensibilidad o beneficien al parásito por impedir la eliminación del gusano dependiente de IgE. Por tanto, el resultado clínico de las infecciones por helmintos puede depender de la proporción de IgE / IgG4 (2). Sin embargo, en loasis la respuesta humoral está dominada por elevación de IgE no específica y elevada IgG4 específica en la mayoría de los individuos infectados, ya sean amicrofilarémicos o microfilarémicos. La elevación protege a las personas de las reacciones alérgicas por competencia entre IgG4 e IgE por el mismo epítopo; otro mecanismo de protección contra la alergia puede ser la reticulación de IgE / IgG4 a través de antígenos de *Loa loa* en la superficie de células. Un estudio investigó este último mecanismo de protección. En situaciones que no actúa la IgG4, las IgE se unen al antígeno de *Loa loa* e interaccionan con la región FcεRI del inmunoreceptor que está asociado a una porción transmembrana (ITAM). ITAM activa las células, estas provocan la liberación de histamina e inducen alergia. Cuando hay IgG4, esta junto con la IgE se une a antígenos de *Loa loa*, IgE/IgG4 interaccionan con las partes FcεRI y FcγRII del inmunoreceptor. La porción transmembrana ITIM asociado a FcγRII inhibe a las células lo que resulta en ausencia de reacción alérgica. La unión de IgE es en FcεRI y IgG4 en FcγRII (14).



La ausencia de reacciones alérgicas en infecciones por filaria, a pesar de elevadas cantidades de IgE y la aparición de eosinofilia, puede deberse a las concentraciones extremadamente altas de IgG4 bloqueante que está también presente en estos individuos (2). La eosinofilia pulmonar tropical es una reacción alérgica grave en la que el parásito no se encuentra en sangre sino en los pulmones. Estas microfilarias son destruidas bajo una reacción sensibilizante alérgica a sus antígenos. Como consecuencia las filarias se encuentran en degeneración los tejidos pulmonares con granulomas filariales en el pecho y produciendo tos paroxística al enfermo. Además, la demora en el inicio del tratamiento puede dar lugar a consecuencias más graves como fibrosis intersticial progresiva y alteración pulmonar irreversible (1,2)

La respuesta inmunitaria humoral Th2 tiene acciones directas e indirectas. Las acciones directas son la neutralización de enzimas larvianas, bloqueo de poros anal y bucal, inhibición de ecdisis (muda de cutícula) y desarrollo larvario. Como acciones indirectas opsonización lo que favorece la fagocitosis por macrófagos y la fijación eosinofílica con producción de enzimas líticas, eicosanoides, TNF, interleukinas y radicales de oxígeno (1). Sin embargo, algunos científicos sostienen que no se debería establecer afirmaciones tan categóricas y deberíamos considerar respuestas superpuestas. Algunas infecciones por helmintos como en *O.volvulus* han demostrado la más clara evidencia de respuestas simultáneas Th1/Th2 (6). Los antígenos de *O.volvulus* a parte de desencadenar una respuesta inmunológica adaptativa Th2 también desencadena una respuesta inmunológica Th1. Por lo que no se trata de una reacción exclusiva Th2 sino de una reacción mixta Th1/Th2, ya que la inducción de repuestas inmunológicas Th1 es consecuencia de la *Wolbachia* lo cual parece indispensable para combatir al parásito adulto. Se ha descubierto además una respuesta humoral en oncocercosis caracterizada por un aumento de la IgE y de IgG1 específica contra la proteína mayor de superficie de *Wolbachia* (WSP) (6). *Wolbachia*, como hemos dicho anteriormente, es una bacteria de gran importancia ya que se encuentra en gran parte de filarias y es indispensable para la patogenicidad del parásito. Además, gran parte de las manifestaciones de las filariasis humanas obedecen a inadecuadas o exageradas respuestas innatas y adaptativas (4).

En oncocercosis, *Wolbachia*, tiene un efecto quimiotáctico sobre el neutrófilo en los nódulos. Los neutrófilos protegen a los gusanos adultos contra el ataque de eosinófilos. Sin embargo, tiene efectos citotóxicos contra las larvas infecciosas del tercer estadio y están involucrados en lesiones oculares ya que su migración a la córnea por estímulo de microfilarias induce al desarrollo de ceguera una de las peores consecuencias de la enfermedad, esto último nos adentraremos posteriormente. Además, en las hembras es imprescindible para la adquisición de nutrientes y apareamiento con los machos En oncocercosis también es de gran importancia el factor endotelial de crecimiento vascular VEGF. Los macrófagos presentes en el nódulo subcutáneo favorecen la formación de vasos linfáticos al secretar factores linfangiogénicos VEGF de tipo C y el VEGF-D que estimulan el crecimiento de células endoteliales linfáticas contribuyendo a la mayor agresividad de las manifestaciones. El mantenimiento de los oncocercomas también está favorecido por la quimiocina CXCL12, que atrae a células precursoras de células endoteliales desde la circulación y dichas células expresan el receptor CXCR4, contribuyendo a la formación de nuevos vasos y al mantenimiento de los oncocercomas. Pero también favorece la supervivencia de sus microfilarias al inducir la secreción de IL-10 Y TGF-Beta creando un entorno inmunológico favorable (4,6).

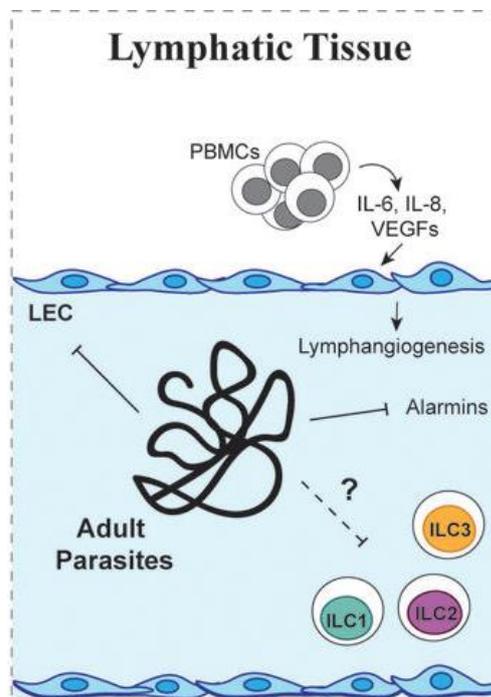
Con respecto a la patología corneal la queratitis se desencadena fundamentalmente por la presencia de *Wolbachia*. La inoculación de antígenos de *Wolbachia* en la córnea produce un aumento en la síntesis de quimiocinas (eotoxina, entre otras) y en la expresión de moléculas de adhesión vascular como la molécula de adhesión de las células vasculares tipo 1 (VCAM-1), molécula de adhesión de las plaquetas y células endoteliales tipo 1 (ICAM-1) en los vasos límbicos. Los lipopolisacáridos de *Wolbachia* son reconocidos por receptores CD14 y TLR4 de los queratocitos induciéndose la producción de IL-8 o citoquinas proinflamatorias como IL-1, TNF-alfa e IL-6 y a la sobreexpresión de moléculas de adhesión como P selectina en el endotelio corneal. Estos eventos conducen a la migración y el asentamiento local de eosinófilos y neutrófilos que al degranular producen sustancias citotóxicas que impiden el adecuado funcionamiento de la córnea. Los eosinófilos se convierten en la célula predominante posteriormente. El grado de daño ocular depende de la capacidad de reclutar células inflamatorias a la córnea, siendo los neutrófilos los principales responsables del daño ocular. Las opacificaciones corneales de la queratitis oncocercósica son consecuencia de la destrucción de microfilarias produciendo alteración en la organización celular y en la hidratación proporcionada por células epiteliales, queratocitos y células endoteliales. (4,6).

La afectación del segmento posterior del ojo ocurre por un mecanismo distinto al que se desencadena la queratitis. Se produce por la muerte de microfilarias que desencadena una respuesta inmunitaria en dicho segmento y al desaparecer las microfilarias continúan atacando a los tejidos del nervio óptico y del epitelio neural de la retina. Esto es por una reacción cruzada entre el antígeno 39 de *O. volvulus* (Ov39) y una proteína retiniana de 44 kDa. Al ser un proceso autoinmune la inflamación persiste pese al tratamiento con ivermectina (6).

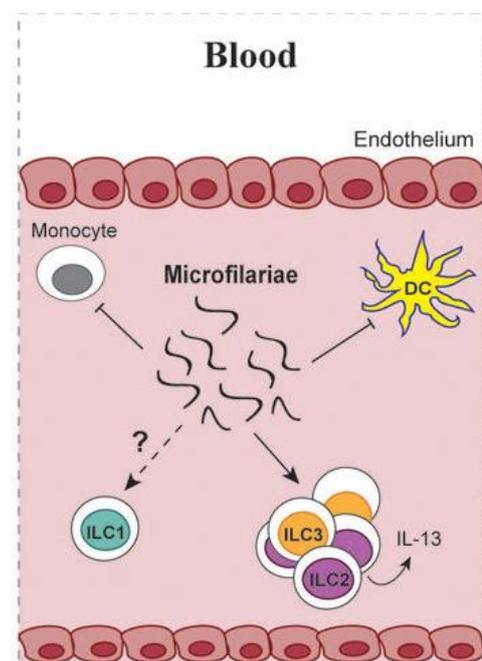
Otro sello distintivo de las infecciones por filarias es su naturaleza crónica, con los parásitos que sobreviven en el huésped durante décadas. Las infecciones crónicas reflejan una adaptación que conduce al parasitismo. Si el huésped muriera antes de que se produzca la liberación de larvas o la producción de huevos evitaría la transmisión del parásito. Además de la naturaleza de larga duración de la infección, existe un equilibrio entre el huésped y el parásito, de modo que los portadores relativamente asintomáticos están disponibles como reservorios para la transmisión continua. Cuando se interrumpe esta coexistencia equilibrada, puede producirse una patología como la elefantiasis asociada con la filiarisis linfática (1).

La elefantiasis es una de las manifestaciones más grave de la filiarisis linfática. Las primeras ideas importantes sobre el papel del daño linfático en la patogénesis de la enfermedad filarial linfática provienen de estudios que utilizan infecciones de animales en *Brugia*. Los ratones que carecían de células T y B mostraron que la linfangitis y la linfangiectasia eran características clásicas de infección en ausencia de inmunidad adaptativa y que la reconstitución con células de bazo de ratones normales dio como resultado una enfermedad progresiva. Un estudio sugiere que los parásitos filariales vivos inducen la activación, la proliferación y la formación de tubos en los vasos linfáticos (12). Como se sabe que el linfedema filarial está asociado con un aumento de las cargas bacterianas y fúngicas en los linfáticos, se cree que la translocación microbiana a través de los vasos linfáticos dañados en el linfedema filarial es una nueva fuente de activación inmune que ocurre en infecciones crónicas. Esta traslocación también podría contribuir

a la inflamación y a la activación inmune innata. De hecho, se ha demostrado que el aumento de los niveles circulantes de LPS y la disminución de los niveles de proteína de unión a LPS (LBP) son características de la patología linfática filarial (12). Un estudio ha descubierto que los parásitos adultos provocan muy poca inflamación en los vasos linfáticos ya que suprimen la producción de células endoteliales linfáticas (LEC) y citocinas proinflamatorias (IL-12p70, IL-33, IL-15, IL-18 e IL-23) vitales para la activación de ILC (11). Por tanto, la diferenciación y proliferación de las células linfáticas se produce a través de exposición directa a microfilarias o antígenos de parásitos circulantes o producción de moléculas linfangiogénicas (IL-6, IL-8 y VEGF) producidas por células mononucleares de sangre periférica adyacentes (PBMC), expuestas a microfilarias o antígeno filarial. Por tanto, los parásitos adultos liberan las microfilarias a la sangre donde modulan la funcionalidad de los monocitos y las células dendríticas (DC) y promueven la expansión de cKit + ILC (ILC2s e ILC3s) y la producción de IL-13 por ILC (11).



**Lymphatic Disruption**  
 ↑ Lymphangiogenesis by mf  
 ↓ LEC proinflammatory cytokines



**Modulated Immune Response**  
 ↑ cKit+ ILC2s and ILC3s  
 ↓ Proinflammatory cytokines  
 ↓ TLR signaling  
 ↓ mTOR signaling in DC

Ilustración 7 Actuación del parásito adulto en los vasos linfáticos (11). Ilustración 8 Actuación de la microfilaria en la sangre (11).

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de individuos con linfedema filarial presentan niveles elevados de TLR, así como una mayor capacidad de respuesta a la estimulación TLR. Además, se demostró que los ligandos TLR y los antígenos filariales en estas células inducen una expresión/producción significativamente mayor de VEGF-A, VEGF-C, estos son factores que favorecen la linfangiogénesis. Sin embargo, la estimulación de células B, células T y monocitos con ligandos TLR dio como resultado una disminución de la activación, producción de citocinas y una regulación negativa de la expresión de TLR (específicamente TLR3 y 4) (12).

Además, el aumento de los niveles circulantes de VEGF-C puede no limitarse a individuos con patología manifiesta, ya que los individuos infectados por filarias con enfermedad subclínica también presentan niveles elevados de este factor. VEGF-C (junto con VEGF-D) es un factor que controla específicamente la linfangiogénesis activando el receptor VEGF-3 (VEGF-R3), que se expresa solo en el endotelio linfático. Por tanto, se sugiere que las interacciones VEGF-C / VEGF-R3 son el mecanismo principal de la linfangiectasia en la filariasis. El otro miembro de la familia VEGF que ha sido implicado por desempeñar un papel en la enfermedad filarial es VEGF-A. Se ha descubierto que VEGF-A desempeña un papel fundamental en el desarrollo del hidrocele. Pero también tiene la capacidad de producir mayor densidad vascular, mejorar la adhesión de leucocitos y promover la linfangiogénesis. El hidrocele se produce porque VEGF-A provoca la extravasación y acumulación de fluidos (plasma y linfa de la sangre y los vasos linfáticos) en el escroto, lo que produce su formación. Un factor importante involucrado en el inicio de la respuesta proinflamatoria y el aumento de la producción de VEGF-A y C podría ser el endosimbionte *Wolbachia* (12).

La fibrosis progresiva de la elefantiasis conlleva a la remodelación de la matriz extracelular y es otra característica destacada de la patología filarial. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son enzimas proteolíticas que controlan la remodelación de la matriz y el recambio de colágeno. Estas MMP y sus inhibidores (inhibidores tisulares de metaloproteinasas TIMP) son producidos por una variedad de tipos celulares que incluyen macrófagos, granulocitos, células epidérmicas y fibroblastos. Las proporciones alteradas de MMP / TIMP son un factor subyacente importante en la patogénesis de la fibrosis tisular en la enfermedad linfática filarial. Además, esto se correlaciona con niveles elevados de citocinas tipo 2 que se sabe que están íntimamente involucradas en la fibrosis: IL-5, IL-13 y TGF $\beta$ . Otro estudio también examinó las alteraciones en los factores pro-fibróticos en la patología filarial y reveló que niveles elevados de factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) pueden encontrarse en pacientes con linfedema filarial (12).

La asintomatología de la enfermedad se relaciona con las microfilarias que inducen muerte celular en las células dendríticas humanas, inhibe su capacidad de producir IL-2 e IL-10 y reduce su capacidad de activar las células T CD4+. Además, se ha demostrado que los L3 vivos causan una regulación negativa de MHC clase I y II y múltiples genes involucrados en la presentación de antígenos en las células de Langerhans presentes en la piel. Una de las principales características de la infección filarial asintomática o subclínica es, como hemos mencionado anteriormente, la modulación de la expresión de TLR en una variedad de tipos de células, incluidas las células B, las células T y los monocitos. Se demostró que la expresión estimulada por antígeno de TLR 1, 2, 4 y 9 disminuía en células B, células T y monocitos de individuos infectado (12).

Además, en la filariosis linfática se puede dar un estado de tolerancia por la disminución de la expresión y la función de los TLR en las células inmunes que es una consecuencia probable de la estimulación crónica de antígenos. El estado de tolerancia inmune probablemente sirva como un nuevo mecanismo para proteger contra el desarrollo de patología en la filariasis (12).

Ahora hablaremos con profundidad de *Loa loa* un parásito filarial que tiene una vida excepcionalmente larga ya que pueden vivir hasta 15 años o más sin conducir a una defensa inmunológica efectiva por parte del anfitrión. La microfilaria vive durante semanas en la sangre de pacientes (15).

El sistema del complemento se puede activar de tres maneras: vía clásica (CP), vía alternativa (AP) y vía de la lectina (LP). Se ha propuesto que las microfilarias son capaces de activar por la vía AP el complemento, pero la activación no tiene efecto sobre la viabilidad larval. De hecho, la activa hasta cierto punto porque la activación se restringe eficientemente por la inactivación del componente clave del complemento C3b. Aparte de activarlo por la vía AP parece que la microfilaria también activa el complemento por la vía CP, ya que se pueden detectar cantidades relativamente grandes de C1q en los pacientes y algunos fragmentos C4b. También es posible que el LP esté activado en microfilaria pero se cree que el LP no es de gran importancia (15).

Sufren regulación negativa las moléculas C4b y C3b. C4b y especialmente C3b son centrales en el complemento en cascada y, por lo tanto, al sufrir regulación negativa la cascada se inactiva. La mayoría de los reguladores del complemento humanos trabajan en este nivel: CFH, CR, MCP, CR1g y el factor DAF actúan en C3b. C4BP, CD35, CD46 y CD55 actúan en C4b. La microfilaria adquiere del hospedador CFH y C4BP en su superficie para protección contra el ataque del complemento. Se descubrió que CFH puede mantener su actividad cofactor cuando se encuentra en la superficie de la microfilaria. Tanto CFH como C4BP actúan como reguladores del complemento del plasma en varias maneras. Ambos actúan liderando la proteólisis de C3b y C4b, algunos C3b y C4b sin cortar puede tolerarse en superficies de unión CFH / C4BP sin propagación de la cascada (15). Además, CFH y C4BP comparten características estructurales comunes, ya que ambas presentan dominios similares y tienen sitios de unión para las mismas moléculas como heparina, C3b, proteína estreptocócica M, y proteína C reactiva. Por lo tanto, es posible que compartan la misma molécula de unión en la microfilaria, pero esto queda por determinar (15).

Las principales funciones de defensa del complemento son la opsonización, la lisis directa del objetivo por los complejos C5b-9n y la liberación de péptidos anafilácticos y quimiotácticos. En el caso de *Loa Loa* es muy poco probable que la formación de los complejos C5b-9n puedan dañar la superficie de la microfilaria debido a la capas gruesas y firmes de quitina, proteínas y carbohidratos en la vaina que rodean la bicapa lipídica más externa de la microfilaria. (15).

En la loasis, así como en las otras filariosis, también se puede dar el fenómeno de tolerancia en ciertos individuos y como hemos dicho anteriormente, una de las razones a la que se puede deber es a la regulación negativa de los receptores TLR que se dan en células inmunes por parásitos vivos y que tiene como consecuencia la disminución de la activación inmunitaria. En todas las infecciones por filaria cuanto más prolongada sea la infestación mayor tolerancia habrá a los parásitos del cuerpo y mayor resistencia a nuevas infestaciones. En las filariosis la carga de gusanos adultos aumenta en la infancia y adolescencia, pero se estabiliza o cae en la etapa adulta. Esto se explica por la inmunidad concomitante. Es el estado de inmunidad del huésped a la reinfección o súper infección existente, inducida por los parásitos adultos que alberga el hospedador. Otro pequeño grupo de individuos también parecen estar libres de infección a pesar de

largas etapas de residencia en áreas de alta endemicidad; a estos grupos se les llama inmune putativo o normal endémico (2). Los individuos tolerantes normalmente viven en áreas endémicas, han sido infectados en la infancia y siguen recibiendo picaduras infectivas a lo largo del tiempo. Al principio permaneces asintomáticos, pero con el tiempo desarrollan síntomas y presentan microfilaremia. Este tipo de individuos consiguen la inmunidad adquirida (1).

El entendimiento de los mecanismos de resistencia a la infección en tales individuos podría hacer posible el desarrollo de vacunas u otras terapias que bloqueen la infección. Mediante estudios en diferentes parasitosis, se sugiere la existencia de protección a través de varios mecanismos inmunes efectoros entre los que se incluye la respuesta celular Th1 que se asocia con protección en la filariosis y la producción de IL-2 e interferón gamma que están aumentadas en el grupo inmune putativo. La respuesta Th1 es provocada por proteínas de *Wolbachia* que activa a los neutrófilos para proteger al parásito adulto de los eosinófilos. Además, la respuesta inmunitaria estadio-específica se demuestra por la respuesta proliferativa de células sanguíneas periféricas frente a antígenos del estado larvario, esto no es observado con antígenos de otras etapas del ciclo de vida del parásito (2).

Sin embargo, hay otro perfil en los que no presentan el estado de inmunidad, sino que el infectado presenta síntomas precoces y graves, suele haber una evidente sintomatología aguda inflamatoria inicial (por ejemplo, en filariosis linfática linfagitis, orquitis, orquiepididimitis) de carácter recurrente y el daño linfático crónico se desarrollará muchos años después. Normalmente son personas de mayor edad expatriadas que ingresan en regiones endémicas, adquieren la infección y la microfilaremia es indetectable con muchos anticuerpos circulantes. Esta tendencia a desarrollar la enfermedad aguda se ha interpretado como intolerancia a los antígenos filariales debido a que estas personas no nacieron de madres previamente infectadas por filarias o no se expusieron en la infancia (1).

A parte de los últimos, hay otra serie de factores que predisponen a la aparición de lesiones filariásicas como el sexo. La prevalencia de filariosis y el grado de microfilaremia son más bajos en mujeres que en hombres en quienes los síntomas se inician y alcanzan su prevalencia máxima a una edad más avanzada que los hombres. La microfilaremia materna predispone a la microfilaremia en los hijos (3). También se ha visto que las infecciones bacterianas pueden agravar los trastornos linfáticos causados por filaria. Otro factor importante es el VEGF comentado anteriormente que se encuentra elevado en sujetos con filariosis linfática en los que la enfermedad ha evolucionado más agresivamente (5).

La cronicidad se produce porque muchos de estos parásitos presentan avanzados mecanismos de evasión inmune que permiten que estas filarias eviten la eliminación y puedan sobrevivir en el hospedador durante largos periodos. Uno de los más representativos en las filarias es el mecanismo de inmunomodulación. El mecanismo de inmunomodulación es la actividad de determinados factores de la filaria que reducen la respuesta inmunitaria del hospedador. Los parásitos han desarrollado moléculas similares que se parecen funcionalmente a las del hospedador mediante las cuales modula su actividad. El parásito puede producir una inmunodepresión específica modulando la inmunidad. Estos antígenos son productos pequeños (<50 KDa) (2). Por

ejemplo, *Brugia malayi* tiene proteínas de superficie como una proteína de 15 kDa que se expresa en L3 y en adultos. También tiene la proteína Bm-CPI-2 que inhibe a cisteín proteasas como la papaína que participa en la activación de linfocitos B mediante HLA-II. Se sabe también que el principal antígeno estimulador de células T en microfilarias es el Bm-SPN-2, también inhibidor de serín proteasa. Estas dos proteínas inhiben a neutrófilos que tienen un papel muy importante en inmunidad innata. *Brugia malayi* también expresa homólogos de citoquinas de mamíferos como por ejemplo el Bm-TGH-2 se puede unir a los receptores TGF- $\beta$  del hospedador. También expresa homólogos similares al factor inhibitorio de la migración de macrófagos (16). Un mecanismo de inmunomodulación importante es el que realiza la larva L3. La infección filariásica es iniciada por larvas de tercer estadio derivadas de mosquitos (L3) depositadas en la piel, un órgano inmunológico que contiene células de Langerhans (LC) y queratinocitos (KC) entre otras células. En condiciones normales las células de langerhans (LC) se activan por mediadores como TNF-ALFA y IL-1 $\beta$  y producen una variedad de mediadores, incluidos las citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-18 que pueden desempeñar un papel en el inicio y la modulación de las respuestas inmunes en la piel. Como hemos dicho anteriormente, el parásito L3 evade la respuesta inmunitaria en la piel. Ejerce una respuesta reguladora negativa en las células de langerhans epidérmicas porque disminuye la expresión de MHC clase I y II en la superficie de estas células y esto conduce a una menor activación en las células T CD4+ (11). Otros estudios de la larva L3 de *B. malayi* demuestran que producen la activación de NK con producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  en las primeras 24 h. Las microfilarias inducen la producción de IL-4, IL-5 y finalmente apoptosis, otro mecanismo de regulación negativa de la respuesta inmune del hospedador (17). Los distintos tipos de filarias tienen mecanismos de supresión de la respuesta inmunitaria inhibiendo proteínas que tienen glicanos tipo N y que están unidas a fosforilcolinas (PC) que son moléculas actúan como TLR y pueden suprimir respuestas proinflamatorias producidas por ligandos TLR como son los LPS (18).

Las filarias también presentan enzimas antioxidantes. Los radicales de O<sub>2</sub> son perjudiciales porque pueden alterar la función de órganos y se producen en las células por el metabolismo oxidativo. La mayoría de los organismos aeróbicos tienen enzimas anuladoras de oxígeno para proteger tejidos, órganos y células con la función de eliminar estos radicales. Las filarias poseen muchas de estas enzimas para protegerse de los radicales de oxígeno liberados durante la respuesta del hospedador. La enzima más estudiada es superóxido dismutasa detectada en otros helmintos. También la filaria puede resituarse a otros tejidos para evadir al sistema inmunitario del hospedador (2).

Nos centraremos ahora en los mecanismos de evasión específicos de *Loa loa*: anergia celular, desviación inmune y el recubrimiento de la molécula huésped. El estado de anergia se fundamenta en el hecho de que en individuos microfilarémicos el nivel de respuesta inmune humoral y celular es bajo y esta tendencia ha sido confirmada por estudios en modelos animales de *Loa loa*, que muestran que la aparición de microfilarias en la sangre periférica del animal durante su seguimiento está precedida por un estado de falta de respuesta de las células T auxiliares. Otro mecanismo es el recubrimiento de moléculas del huésped en la superficie del gusano. Como hemos comentado anteriormente, *Loa loa* adquiere proteínas reguladoras del sistema del complemento de la sangre humana en la superficie de sus microfilarias para protegerse e inactivar la respuesta inmune. Las microfilarias llevan con ellas mayoritariamente la proteína C1q,

pero también C3 y C4. Los fragmentos C3 y C4 son principalmente iC3b, C3c y iC4b. Como bien sabemos también adquieren CFH y C4BP en su superficie. También se demostró que las microfilarias de la sangre están cubiertas de albúmina humana. El tercer mecanismo para escapar de la respuesta inmune es la secreción de moléculas abundantes en el medio para desviar el sistema inmune; por ejemplo una molécula de 15 kDa es una de esas moléculas. Estos mecanismos explicarían la prolongada supervivencia de la microfilaria en la circulación (14).

## 6. CONCLUSIONES

-El lipopolisacárido y las proteínas de superficie de *Wolbachia* son las principales responsables de la acción patógena de esta bacteria siendo capaces de interactuar con receptores como TLR4 causando graves complicaciones como linfedema filarial en filariasis linfática pero también patología corneal en oncocercosis.

-Uno de los eventos más importantes para que se produzca infección es el mecanismo de evasión que realiza la larva L3 durante la penetración en la piel. No podría asentarse el parásito en el huésped ni producir patología sin la capacidad de L3 para ejercer regulación negativa sobre las MHC I y II de las células de Langerhans con su consiguiente inhibición de células linfoides innatas.

- El parásito cuenta con incontables y avanzadas armas para evadirse de la respuesta inmunitaria del ser humano filaria y esto le facilita establecer un equilibrio parásito-hospedador dando lugar a individuos asintomáticos.

-Algunos mecanismos de evasión son específicos para las distintas especies de filaria. Así como *Loa loa* puede inactivar el sistema del complemento o inducir anergia en las células T, *Brugia malayi* expresa moléculas homologas del sistema inmunitario del huésped para inhibirlo como la proteína Bm-CPI-2 o una proteína 15k kDa.

- Una importante causa de las manifestaciones clínicas se debe a la secreción del factor de crecimiento endotelial VEGF que estimula el crecimiento de células endoteliales estimulando la linfangiogénesis y agravando las manifestaciones tanto en oncocercosis como en filariasis linfática, VEGF-A es el causante de hidrocele.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez-Díaz M, Norman F, Monge-Maillo B, Pérez-Molina J, López-Vélez R. Filariasis en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbio Clin.* 2011;29(5):27-37.
2. Caballero Soto M. L. Inmunología de la infección por helmintos. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clin.* 1998 diciembre;13(6):297-313.
3. Oncocercosis. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>. Acceso 20 de diciembre 2019.
4. Morlas Bonilla C. Wolbachia pipientis y su relación con los parásitos humanos. *Revista Med.* 2004 Julio;12(1):51-85.
5. Dennis D. T, Dreyer G, Ismail M. M, Kumaraswami V, Mak J. W, Mataika J. U, Ottesen E. A et al. La filariasis linfática: diagnóstico y patogenia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994;7(2):217-225.
6. Ríos Yuil J. M, Ríos Catro M, Yuil de Ríos E, Mercadillo Pérez P. Oncocercosis: la delicada danza de un parásito, un endosimbionte y la respuesta inmune del hospedero. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica.* 2013;11(4):277-87.
7. Información general: Filariasis linfática. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5855:2011-general-information-lymphatic-filariasis&Itemid=4195&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5855:2011-general-information-lymphatic-filariasis&Itemid=4195&lang=es). Acceso el 20 de diciembre de 2019.
8. Wilmers CC, Getz WM. Gray wolves as climate change buffers in Yellowstone. *PLoS Biol.* 2005;3(4):e92
9. Njim T, Ngum J. M, Aminde L. N. Cutaneous onchocerciasis in Dumbu, a pastoral area in the North-West region of Cameroon: diagnostic challenge and socio-economic implications. *The Pan African Medical Journal.* 2015 oct;22
10. Santos Huerta M, Seráfico Cervantes S, Shol Rivera R, Suarez Mamani M, Tineo Calderón J, Tolentino Inocente M et al. Loasis, dirofilariasis, otras filariasis-esquistosomiasis; 1-17
11. Bonne-Annee S, Nutman TB. Human innate lymphoid cells (ILCs) in filarial infections. *Parasite Immunol.* 2018;40(2).
12. Babu S, Nutman TB. Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunol.* 2014;36(8):338-46.
13. Sahu BR, Mohanty MC, Sahoo PK, Satapathy AK, Ravindran B. Protective immunity in human filariasis: a role for parasite-specific IgA responses. *J Infect Dis.* 2008;198(3):434-43.
14. Paul AJ. Loa loa Pathogenesis in Humans. 2015:441-52

15. Haapasalo K, Meri T, Jokiranta TS. Loa loa Microfilariae evade complement attack in vivo by acquiring regulatory proteins from host plasma. *Infect Immun.* 2009;77(9):3886-93.
16. Maizels RM, Gomez-Escobar N, Gregory WF, Murray J, Zang X, 2001. Immune evasion genes from filarial nematodes. *Int J Parasitol.* Jul;31(9):889-98.
17. Subash Babu y col., 1998. Host NK Cells Are Required for the Growth of the Human Filarial Parasite *Brugia malayi* in Mice. *J Immunol*; 161:1428-1432.
18. Natasha M, Uma Mahesh Gundra, P'ng Loke, 2013. Immune Regulation during Helminth Infections. *PLoS Pathog.* Apr 2013; 9(4): e1003250.