

Evaluación de la posible asociación entre la presencia de parásitos intestinales y *Helicobacter pylori* en población infantil de la etnia Warao, Venezuela

Evaluation of the possible association between the presence of intestinal parasites and Helicobacter pylori in children of ethnic Warao

Orquídea Leonor Rodríguez, Diana Ortiz-Princz*, María Eugenia Cavazza, Elianska López & Isabel Hagel

RESUMEN

Las infecciones por microorganismos gastrointestinales constituyen hoy en día una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. Nos planteamos como objetivo evaluar la posible asociación entre la presencia de parásitos intestinales y la infección por *Helicobacter pylori*, y el comportamiento de anticuerpos séricos y secretores en una población infantil de la etnia Warao del Edo. Delta Amacuro, Venezuela. La presencia de parásitos se determinó por examen microscópico directo de las heces. Los niveles séricos de IgE total, IgG anti *H. pylori* e IgA anti *Giardia duodenalis*; y los secretores IgA total y específica a *G. duodenalis* y *H. pylori* en muestra de saliva, se determinaron utilizando el método de ELISA. El 65% de los niños estaban parasitados por protozoarios, observándose un 47% de poliparasitismo. Encontramos una mayor seroprevalencia de *H. pylori* en el grupo de niños no parasitados (46%) comparado con los parasitados (25%) ($P<0,05$). Sin embargo, los niños seropositivos a *H. pylori* y parasitados con *G. duodenalis* mostraron niveles séricos de IgE total mayores que los no parasitados ($P<0,01$); en contraparte, los niveles de IgA secretora total y específica a *H. pylori* y *G. duodenalis* estaban disminuidos ($P<0,05$). Es posible que la respuesta inflamatoria generada por *Giardia* pueda aumentar los niveles de IgE total y disminuir la respuesta de IgA secretora favoreciendo la instauración de la infección por *H. pylori*.

Palabras clave: *Giardia duodenalis*, *Helicobacter pylori*, parásitos intestinales, respuesta inmune.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por parásitos intestinales constituyen hoy en día una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo (Bakr *et al.*, 2009; Hagel *et al.*, 2001). Además, ha sido establecido que deficiencias en las

SUMMARY

The infections for gastrointestinal microorganisms represent nowadays one of the major reasons of morbidity and mortality in developing countries. We had evaluated both, the possible association between the presence of intestinal parasites and infection by *Helicobacter pylori*, and the production of serum and salivary antibodies in Amerindian Warao children from the Orinoco Delta, Venezuela. The prevalence of parasites was determined by faecal examination. The levels of serum antibodies (total IgE, specific anti- *H. pylori* IgG and anti *G. duodenalis* IgA) and salivary antibodies (total and specific IgA to *G. duodenalis* and *H. pylori*), was determined by ELISA. 65% of the child population was parasitized by protozoos, and a 47% of polyparasitism was observed. We found a major seroprevalence of *H. pylori* in the group of children not parasitized (46 %) compared with the parasitized ones (25 %) ($P<0.05$). Nevertheless, the seropositive children to *H. pylori* and parasitized with *G. duodenalis* showed levels of total IgE higher than the non parasitized ones ($P<0.01$); in contrast, levels of total and specific secretory IgA to *H. pylori* and *G. duodenalis* were decreased ($P<0.05$). It is possible that the inflammatory response generated by *G. duodenalis* infection may increase levels of total IgE and diminish secretory IgA response favoring the establishment of infection by *H. pylori*.

Key words: *Giardia duodenalis*, *Helicobacter pylori*, intestinal parasites, immune response.

condiciones ambientales y socioeconómicas favorecen una mayor exposición y persistencia de agentes infecciosos intestinales, lo cual modula la respuesta inmune y afecta directamente el desarrollo de una respuesta inmune local eficiente y protectora (Cooper *et al.*, 1991; Ortiz *et al.*, 2000). Esta situación se hace particularmente evidente en comunidades indígenas de

Venezuela que se caracterizan por ausencia de servicios de agua potable y disposición de excretas adecuadas.

Helicobacter pylori, el agente causal de una infección crónica, progresiva y transmisible, coloniza alrededor del 50% de la población mundial y puede generar desde leves hasta graves trastornos gástricos. Aunque las manifestaciones gastroduodenales asociadas a *H. pylori* se presentan con mayor frecuencia en adultos, habitualmente la infección se adquiere durante la niñez y posiblemente la respuesta humoral y de mucosa desarrollada durante este tiempo determine, en gran parte, el curso de la infección natural (Goodman *et al.*, 1995; Torres *et al.*, 2000). Más aún, la infección por *H. pylori* favorece infecciones entéricas por depresión de la barrera creada por el ácido gástrico, conduciendo a diarreas, malnutrición y retardo en el crecimiento; por lo tanto la prevención o erradicación de *H. pylori* puede reducir significativamente la incidencia de un síndrome que es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la infancia (Weaver, 1995), además de prevenir el desarrollo de enfermedades gástricas graves asociadas a esta bacteria, de aquí la importancia de los estudios seroepidemiológicos en las poblaciones infantiles. En este sentido, se ha establecido la valoración de anticuerpos séricos específicos tipo IgG para estudios a gran escala de evaluaciones epidemiológicas de comunidades (Megraud *et al.*, 1996; Karvar *et al.*, 1997).

Innumerables evidencias sugieren que la IgA secretora (IgAs) tiene un papel principal en la protección de la mucosa gastrointestinal; esta es liberada al lumen intestinal ensamblada al componente secretor e impide el contacto de los microorganismos con las superficies epiteliales formando así complejos inmunes que son eliminados mediante los movimientos peristálticos del sistema gastrointestinal, además la IgAs es capaz de eliminar antígenos mediante reacciones de citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células y promover la fagocitosis (Welsh *et al.*; 1998; Acheson *et al.*, 2004), lo cual indica que su valoración es relevante en infecciones que comprometen la integridad de la mucosa gástrica. Esta función otorgada a la IgAs ha sido evidenciada mediante estudios de inmunidad pasiva experimentales y en humanos, en los cuales los títulos de IgAs se correlacionaron con un retardo en la instauración de patógenos gastrointestinales, tales como *H. pylori* y *Giardia duodenalis* (Walterspiel *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 1995).

Diversos autores establecen que la naturaleza de una infección parasitaria específica en un hospedador concurrentemente infectado con otro agente infeccioso, puede ser muy diferente a la infección causada por el mismo parásito en un hospedador no infectado (Cox, 200; Geiger *et al.*, 2002).

En Venezuela no se han reportado estudios de coexistencia de agentes infecciosos gastrointestinales y la capacidad de respuesta frente a estos agentes patógenos en comunidades rurales. En tal sentido, el objetivo de este trabajo fue evaluar la posible asociación entre la presencia de parásitos intestinales y la seroprevalencia de *H. pylori*, y el comportamiento de anticuerpos séricos y secretores en una población infantil indígena de Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se realizó un estudio descriptivo de 81 niños de ambos sexos (edad media= 6.8±3.6 años) de la comunidad Isla Misteriosa del Estado Delta Amacuro, Venezuela. Este estado se caracteriza por presentar un clima tropical lluvioso y sus comunidades están dispersas a lo largo de las orillas del Delta del Río Orinoco, viviendo principalmente de la caza y la pesca. Estas características contribuyen a un riesgo mayor de sufrir enfermedades gastrointestinales.

Los niños fueron evaluados bajo supervisión y responsabilidad del dispensario médico establecido en las áreas rurales por el Ministerio del Poder Popular para la Salud y el personal médico y de laboratorio del Instituto de Biomedicina.

A cada niño se le realizó una evaluación clínica, hematológica, parasitológica e inmunológica, lo cual permitió impartir el tratamiento apropiado de acuerdo a las deficiencias e infecciones encontradas, acción provista por el programa de atención al indígena de la Guardia Nacional.

Evaluación Clínica

Los niños fueron examinados físicamente por médicos pediatras inmunólogos del Instituto de Biomedicina, de la Guardia Nacional y médicos locales. En la historia clínica se hizo énfasis en aspectos

relacionados con patologías gastrointestinales, de acuerdo al protocolo establecido por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría.

Estudio parasitológico

La evaluación de las heces seriadas se hizo por revisión microscópica directa de cada muestra fecal fresca con solución salina 0.85% y lugol.

Estudio Inmunológico

Seroprevalencia de *H. pylori*: se evidenció por la determinación de IgG específica utilizando el estuche comercial de ELISA PYLORISSET-EIA-G (Orion Diagnóstica). Los resultados fueron expresados como títulos de anticuerpos y, siguiendo las indicaciones del fabricante, se consideraron títulos positivos aquellos mayores o iguales a 300.

Niveles de IgE sérica total: se midieron por una ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) siguiendo el protocolo descrito en estudios previos³.

Niveles de IgA secretora total y específica

Para valorar la IgAs total y específica se recolectaron muestras de saliva a través de un algodón estéril que se introdujo en la boca de cada niño por 10 minutos, luego se conservaron en tubos con EDTA (Vacutainer) a -20°C hasta su procesamiento.

La cantidad de IgAs total se midió utilizando placas de microtitulación sensibilizadas durante dos horas a 37°C con un anticuerpo monoclonal anti-componente secretor (IgA) humano de Sigma a una dilución 1:1000, y bloqueadas con PBS - suero de caballo al 10%. Las muestras diluidas 1:500 fueron añadidas y luego el conjugado anti - IgA peroxidasa 1:2500. Se reveló con OPD y la absorbancia se leyó a 492 nm.

Para la determinación de IgAs específica a *H. pylori* se estandarizó una ELISA empleando como antígeno un sonicado de colonias bacterianas obtenidas de cultivo de biopsias de pacientes infectados. Se acoplaron tiras de poliestireno con 2.5µg/pozo del antígeno, se bloquearon con PBS tween - BSA 0.5% y las muestras se diluyeron 1/10, el conjugado añadido se usó a 1/1000. Se reveló con OPD y se leyó la absorbancia a 492 nm.

La determinación de IgA sérica y secretora específica a *G. duodenalis* se realizó mediante una ELISA descrita previamente (Rodríguez *et al.*, 2004).

Análisis estadístico

Las medias y las desviaciones estándares se compararon por pruebas t no pareadas. Para comparar las proporciones entre los diferentes grupos se usó la prueba exacta de Fisher. Debido a que los niveles de IgE sérica total no tienen una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica de los valores expresados en UI/mL y se calcularon las medias y desviaciones estándares. Un valor de $P < 0,05$ se consideró significativo.

Consideraciones éticas

El protocolo de trabajo fue aprobado por la Comisión de Bioética del Instituto de Biomedicina - Ministerio del Poder Popular para la Salud- Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y por la Coordinación Regional de Salud del Estado Delta Amacuro.

RESULTADOS

Prevalencia de parásitos y de Helicobacter pylori

La prevalencia de parásitos gastrointestinales encontrada fue del 65% (53/81 niños), de los cuales 47% estaba poliparasitado (Tabla I). Los protozoarios representaron la mayor prevalencia (94%) mientras que solo se consiguieron 10 niños (18%) parasitados con helmintos. *G. duodenalis* fue el parásito más frecuente, por lo cual, se determinaron anticuerpos séricos y secretores específicos a este parásito, para establecer las posibles asociaciones con la seroprevalencia de *H. pylori*. Sólo un 28 (35%) de los niños no estaban parasitados para el momento de la evaluación.

La seroprevalencia de *H. pylori* fue del 32% en toda la población infantil estudiada, mayor en el grupo de niños no parasitados (46%) comparado con los parasitados (25%) ($P < 0,05$). No se encontró diferencia de seropositividad de acuerdo a los parásitos encontrados (Tabla I); indicando que la colonización por *H. pylori* podría ser independiente de la presencia de otras infecciones gastrointestinales.

El 51% del total de niños evaluados presentó sintomatología gastrointestinal (diarrea,

Tabla I. Prevalencia de parásitos gastrointestinales y seroprevalencia de *H. pylori* en niños de la etnia Warao.

	Número de niños (%)	Número de Niños Seropositivos a <i>H. pylori</i> (%)
Al menos un parásito	53 (65)	13 (25)*
Protozoarios:	50 (94)	12 (24)
<i>Giardia duodenalis</i>	26 (49)	7 (27)
<i>Blastocystis hominis</i>	23 (43)	6 (26)
<i>Entamoeba coli</i>	19 (36)	7 (37)
Helminetos:	10 (18)	2 (20)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4 (8)	1 (25)
<i>Trichuris trichura</i>	3 (6)	0 (0)
<i>Hymenolepis nana</i>	3 (6)	1 (33)
Sin parásitos	28 (35)	13 (46)*

* $P < 0,05$

dolor abdominal), de los cuales el 79% (27/34) se encontraban parasitados con al menos un parásito y 35% reveló seropositividad a *H. pylori*.

Niveles de IgA secretora total y específica.

Los niveles de IgAs total y específica fueron similares en los grupos parasitados y no parasitados (diferencia no significativa) (Tabla II). Sin embargo, se encontró una ligera disminución de dichos niveles en los niños parasitados con *G. duodenalis* ($P < 0,05$) con respecto a aquellos parasitados con *B. hominis* y *Ent. coli*, parásitos más prevalentes (Fig. 1). No se encontró diferencia significativa en los niveles de anticuerpos secretores en los grupos parasitados seropositivos y seronegativos a *H. pylori* (Tabla III); no obstante, se observó que los

niveles de IgAs total eran significativamente más bajos ($P < 0,05$) en los niños seropositivos parasitados con *G. duodenalis* que en los no parasitados por el mismo (Fig. 2). Igual comportamiento se observó en los niveles de IgAs anti *H. pylori*, los cuales estaban disminuidos en el grupo parasitado con *G. duodenalis* comparados con el grupo parasitado con otros microorganismos ($P < 0,01$) (Fig. 3).

Niveles de IgA sérica específica a *G. duodenalis* e IgE sérica total

Con respecto a los anticuerpos séricos, no se encontró diferencia significativa entre el grupo parasitado y el no parasitado (Tabla II). Sin embargo, en contraparte con lo observado en los niveles de IgAs,

Tabla II. Niveles de Inmunoglobulinas totales y específicas anti *G. duodenalis* y *H. pylori* en niños parasitados y no parasitados de la etnia Warao.

	Niños parasitados (n=53)	Niños no parasitados* (n=28)
IgE sérica total (UI/mL) ^a	1309 (5383)	1222 (4613)
IgA sérica anti <i>G. duodenalis</i> (U.D.O) ^b	0,879 ± 0,377	0,912 ± 0,372
IgA secretora total (U.D.O) ^b	0,631 ± 0,268	0,675 ± 0,268
IgA secretora anti <i>G. duodenalis</i> (U.D.O) ^b	0,485 ± 0,254	0,474 ± 0,173
IgA secretora anti <i>H. pylori</i> (U.D.O) ^b	0,488 ± 0,239	0,493 ± 0,207

a Media geométrica (M.G. ± Desviación estándar)

b Media ± Desviación estándar; U.D.O: unidades de densidad óptica

* No parasitados para el momento de la evaluación

Tabla III. Niveles de Inmunoglobulinas totales y específicas anti *G. duodenalis* y *H. pylori* en niños parasitados de la etnia Warao con serología positiva y negativa a *H. pylori*.

	Seropositivos a <i>H. pylori</i> (n=13)	Seronegativos a <i>H. pylori</i> (n=40)
IgE sérica total (UI/mL) ^a	1439 (5035)	1268 (5559)
IgA sérica anti <i>G. duodenalis</i> (U.D.O) ^b	0,939 ± 0,397	0,859 ± 0,373
IgA secretora total (U.D.O) ^b	0,722 ± 0,233	0,601 ± 0,275
IgA secretora anti <i>G. duodenalis</i> (U.D.O) ^b	0,514 ± 0,145	0,475 ± 0,281
IgA secretora anti <i>H. pylori</i> (U.D.O) ^b	0,527 ± 0,229	0,475 ± 0,244

^a Media geométrica (M.G. ± Desviación estándar)

^b Media ± Desviación estándar; U.D.O: unidades de densidad óptica

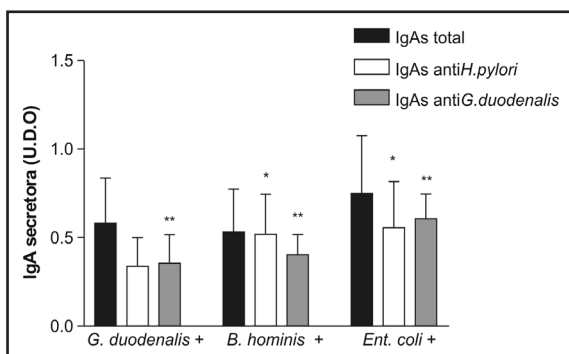
los niveles de IgE total fueron significativamente más altos ($P<0,01$) en los niños seropositivos parasitados con *G. duodenalis* en comparación con seropositivos no parasitados.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han reportado que en países en vías de desarrollo la prevalencia de parasitosis intestinales está asociada con los altos niveles de pobreza existentes, particularmente a la falta de condiciones sanitarias adecuadas en las comunidades, especialmente en las de ambiente rural (Cooper, 1991;

Hagel *et al.*, 2001). En este estudio encontramos una alta prevalencia de infecciones parasitarias mixtas del 47%, lo cual es similar a los hallazgos de otros autores, donde postulan que en comunidades rurales existe una alta tasa de poliparasitismo (Ortiz *et al.*, 2000; Hagel *et al.*, 2001; Fleming *et al.*, 2006); sin embargo, hallamos una prevalencia de helmintos baja (18%) y una prevalencia de giardiasis de aproximadamente dos veces más (49%) comparado con otros estudios realizados por nuestro grupo de investigación en comunidades rurales, donde la prevalencia de helmintos alcanza alrededor del 80% (Hagel *et al.*, 1999; Ortiz *et al.*, 2000; Hagel *et al.*, 2001). Esto pudiera deberse a las campañas puntuales

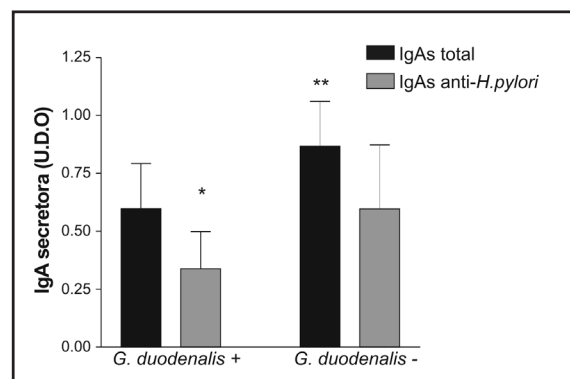
Fig. 1. Niveles de IgA secretora total y específica en niños de la etnia Warao parasitados con los protozoarios más prevalentes.



* $P<0,05$ Al comparar los niveles de IgAs anti *H. pylori* de los niños *B. hominis* y *Ent. coli* positivos con los *G. duodenalis* positivos.

** $P<0,05$ Al comparar los niveles de IgAs anti *G. duodenalis* de los niños *B. hominis* y *Ent. coli* positivos con los *G. duodenalis* positivos.

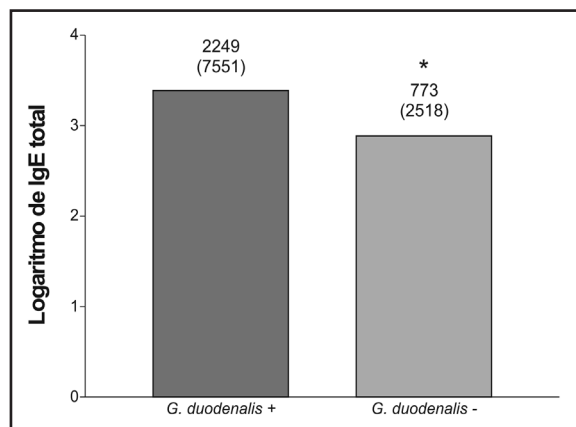
Fig. 2. Niveles de IgA secretora total y específica anti-*H. pylori* en niños seropositivos a *H. pylori* de la etnia Warao parasitados y no parasitados con *G. duodenalis*.



* $P<0,05$ Al comparar con los niveles de IgAs total de los niños positivos a *G. duodenalis* positivos.

** $P<0,01$ Al comparar con los niveles de IgAs anti *H. pylori* de los niños positivos a *G. duodenalis* positivos.

Fig. 3. Niveles de IgE sérica total en niños seropositivos a *H. pylori* de la etnia Warao parasitados y no parasitados con *G. duodenalis*.



* $P < 0,01$ Al comparar con los niveles de IgE sérica total de los niños positivos a *G. duodenalis* positivos.

de desparasitación que se ejecutan en Venezuela en zonas rurales donde las infecciones helmínticas son endémicas, siendo probable que esos niños hayan sido tratados con antihelmínticos antes de la realización de nuestro estudio sin haber recibido tratamiento para protozoarios, lo cual coincide con otros autores que han reportado un aumento de la prevalencia de *Giardia* en niños que reciben tratamiento antihelmíntico (Rousham, 1994).

Por su parte, los factores ligados a la prevalencia de *H. pylori* han sido también motivo de diversas investigaciones y se ha encontrado estrechamente asociada con las condiciones de vida (Torres *et al.*, 2000; Ortiz *et al.*, 2003; Ramírez & Sánchez, 2009). Estudios en comunidades en vías de desarrollo con bajo nivel socioeconómico y pobre mantenimiento de los sistemas de agua, sugieren que los factores ambientales son importantes en la transmisión de esta bacteria (Engstrand, 2001; Dube *et al.*, 2009), esto podría explicar en parte la prevalencia de *H. pylori* encontrada en las comunidades indígenas evaluadas donde uno de los principales problemas radica en la falta de agua potable y educación en los sistemas de consumo adecuado de las aguas. La incidencia de la infección por *H. pylori* generalmente aumenta con la edad, inclusive han sido notados cambios dentro de la población infantil por rangos de edades; sin embargo, varias evidencias sugieren que la primo infección ocurre más frecuentemente en niños (Torres *et al.*, 2000; Blaser & Atherton, 2004). En

este estudio reportamos una seroprevalencia del 32%, lo cual está en el rango encontrado en otros estudios realizados en poblaciones infantiles que va desde 10% hasta 80% (Torres *et al.*, 2000).

Existen vastas evidencias experimentales que sugieren que el estado clínico de muchas infecciones puede ser marcadamente influenciado por la presencia de organismos no relacionados (Cox, 2001; Du *et al.*, 2006), es por esto que la evaluación de los mecanismos inmunológicos involucrados en infecciones intestinales coexistentes, en comunidades donde están presentes múltiples factores de riesgo relacionados con la adquisición precoz de los microorganismos, es de vital importancia para el entendimiento fisiopatológico de las mismas.

En este estudio encontramos que los niños parasitados presentaron menor prevalencia de *H. pylori*. Estudios anteriores han demostrado que niños con alta prevalencia de helmintiasis presentan una mayor respuesta de anticuerpos IgG1 (tipo Th2) frente a *H. pylori* (Whary *et al.*, 2005). Además, ha sido reportado que la respuesta Th2 protege a la mucosa gastrointestinal del daño causado por los mediadores inflamatorios liberados durante la respuesta Th1 provocada por *Helicobacter* reduciendo el riesgo de gastritis atrófica (Fox *et al.*, 2000). Estos hallazgos soportan la hipótesis de que en los niños de estas comunidades Warao, donde las condiciones ambientales favorecen el ciclo de vida y la transmisión de parásitos a niños, la respuesta inmune Th2 que se suscita por la presencia en su mayoría de helmintos (Ortiz *et al.*, 2000; Hagel *et al.*, 2001), que en nuestro estudio se evidencia por los altos niveles de IgE sérica encontrados, podría estar ayudando a reducir la sintomatología asociada a la infección por esta bacteria, más aun, pudiera actuar como un factor protector frente a la primo-infección de *H. pylori* en estos niños.

Por otra parte, la coinfección de *G. duodenalis* y *H. pylori* es motivo de investigación debido a la relación de estas infecciones con gastritis crónica (Reynaert *et al.*, 1995; Zeyrek *et al.*, 2008). Ha sido reportado que alrededor de un 12% de pacientes con giardiasis intestinal hacen una giardiasis gástrica; no obstante, un 75% de los mismos tienen *H. pylori* (Moreira *et al.*, 2005). En nuestro estudio encontramos que el 27% de los niños con *G. duodenalis* presentaron títulos positivos de IgG específica para *H. pylori*, lo cual afirma la sugerencia de algunos autores de investigar

G. duodenalis en biopsias gástricas, particularmente aquellas que muestran gastritis atrófica y *H. pylori* (Doglioni *et al.*, 1992; Misra *et al.*, 2006). Además, los niños parasitados con *Giardia* e infectados con *H. pylori* representan un grupo que está mayormente expuesto a otras enfermedades entéricas provocando mayor daño a la mucosa gastrointestinal, aumentando así el riesgo a desarrollar enfermedades gástricas severas en la edad adulta. Es posible que estos agentes infecciosos compartan una misma ruta de transmisión fecal-oral (Moreira *et al.*, 2005) aunque ambas infecciones pudieran ocurrir de manera independiente, pero también es probable que la presencia de uno de estos patógenos incremente la susceptibilidad del individuo a ser infectado por el otro.

Con respecto a la homogeneidad de los niveles de anticuerpos totales y específicos encontrada en la población infantil evaluada, podríamos inferir que es un reflejo de retos antigénicos constantes por la exposición continua a los agentes infecciosos o afecciones crónicas más que el desarrollo de infecciones agudas por los mismos.

Los niveles de IgA secretora total y específica se encontraron elevados en los niños parasitados con *G. duodenalis*, *B. hominis* y *Ent. coli*, lo cual coincide con lo reportado en estudios anteriores donde evidenciamos que los protozoarios estimulan la producción de IgAs (Rodríguez *et al.*, 2004). No obstante, en aquellos parasitados solamente con *G. duodenalis* los niveles de este anticuerpo tendieron a disminuir significativamente con respecto a los parasitados con *B. hominis* y *Ent. coli*. Igualmente observamos que los niños seropositivos a *H. pylori* y parasitados con *G. duodenalis* mostraron niveles de IgA secretora total y específica anti *H. pylori* más bajos que los no parasitados con el mismo, indicando que *G. duodenalis* puede disminuir la producción de anticuerpo IgAs frente a *H. pylori*. Esto podría indicar que la coinfección disminuye el efecto protector de la IgA secretora pudiendo potenciarse un aumento de los efectos patológicos. En ese sentido, Abou Holw *et al.* (2009), describen que en pacientes coinfectados por *G. duodenalis* y *H. pylori* los síntomas gastrointestinales y el número de lesiones son mayores que en los pacientes que solo sufrían giardiasis.

En cuanto a la determinación de títulos de IgA secretora en giardiasis se han reportado resultados contradictorios. Aunque estudios experimentales y

humanos soportan que la secreción de IgA específica a *Giardia* está relacionada directamente con la eliminación del parásito (Pérez *et al.*, 1994; Langford *et al.*, 2002), diversos autores han encontrado en humanos niveles bajos de IgAs y niveles normales en suero (Pérez *et al.*, 1994), coincidiendo con lo encontrado en este estudio a pesar de que los niveles en suero son altos en el grupo evaluado. En tanto, otras investigaciones arrojan una relación directa entre los niveles de IgAs intestinal y la tasa de exposición a este parásito flagelado en la población estudiada (Miotti *et al.*, 1985). Previamente, evaluamos los niveles de IgAs en niños escolares de localidades urbanas y periurbanas y encontramos niveles más elevados de este anticuerpo en los parasitados con *Giardia* en comparación con los no infectados (Rodríguez *et al.*, 2004), postulando que la respuesta de IgAs contra *Giardia* medida en saliva es un método diagnóstico específico para este parásito (Hashkes *et al.*, 1994; Rodríguez *et al.*, 2004). Otro grupo de autores reportaron que las diferencias significativas en los niveles de este anticuerpo entre niños parasitados y no parasitados con *Giardia* se evidenciaban sólo en el grupo de niños escolares de 4 a 14 años de edad (Noemi *et al.*, 1981), siendo superiores en el grupo parasitado, sin embargo, 5 a 15% de los niños con giardiasis sintomática presentaron niveles disminuidos de este anticuerpo al comparar con el grupo control. En este contexto, estudios posteriores estarían en parte encaminados a dilucidar la relación entre la producción de este anticuerpo y los cambios histopatológicos de la mucosa gastrointestinal en pacientes infectados con *G. duodenalis*.

No obstante, las evidencias señaladas y los resultados encontrados en este estudio nos permiten inferir que la giardiasis sintomática pudiese estar produciendo una alteración de la arquitectura de la mucosa intestinal directamente a través de su adherencia a las microvellosidades intestinales por su disco succionario e interferir en el ensamblaje de la IgA polimérica con el componente secretor y posterior salida de la IgA secretora al lumen intestinal, o también a través de la secreción de cistein-proteasas que ha sido reportado que este tipo de enzimas parasitarias degradan la matriz extracelular, las mucoproteínas, la membrana basal epitelial y los anticuerpos tipo IgA e IgG producidos en respuesta al parásito (Que *et al.*, 1997).

Por otra parte, los niveles de IgE sérica total en el grupo *Giardia* y *H. pylori* positivos eran más

altos, lo cual coincide con trabajos anteriores en donde se ha observado que estas infecciones pueden favorecer la producción de IgE frente a antígenos no relacionados al parásito favoreciendo la aparición de síntomas de alergia (Pérez *et al.*, 1994; Di Prisco *et al.*, 1998). Es posible que la disfunción de la mucosa intestinal causada por *Giardia* favorezca la sensibilización por antígenos que estimulan la respuesta IgE, tras la deficiencia de IgA secretora en niños con *Helicobacter pylori*, más aún, que se relacione con la colonización y cronicidad de la infección por esta bacteria.

Además, autores han reportado que es probable que las enfermedades relacionadas con parásitos y *H. pylori* en indígenas y su respuesta inmune puedan ser una consecuencia de un desbalance ecológico cuando uno de los agentes infectantes se superpone, más que por la simple presencia de estos microorganismos en su hábitat natural (Marini *et al.*, 2007); por lo cual, los mecanismos de acción e interacción de *Giardia* y *H. pylori* así como su influencia y modulación frente a las infecciones helmínticas en la salud y enfermedad de los indígenas, son aspectos que deben ser revisados en profundidad tomando en cuenta las características étnicas, ecológicas y socio culturales que necesariamente deben influir en la infección y respuesta inmune de estos individuos.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento al personal médico de la Guardia Nacional, doctores Daniel Díaz y Manuel Maldonado, por su colaboración en la evaluación física de los niños. También agradecemos a la Dra. Maira Cabrera por la revisión crítica de este manuscrito. Este trabajo fue financiado por Fundación Proyecto País/Guardia Nacional y FONACIT IB-G-200500371.

REFERENCIAS

Abou Holw S. A., Anwar M. M., Heshmat M. G., Enany A. Y. & Rashad M. M. (2009). Effect of concomitant *Helicobacter pylori* infection in patients with *Giardiasis lamblia* in Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* **39**: 439-446.

Acheson D. & Luccioli S. (2004). Mucosal immune response. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **18**: 387-404.

Bakr I. M., Arafa N.A., Ahmed M. A., Mostafa Mel H. & Mohamed M. K. (2009). Prevalence of intestinal parasitosis in a rural population in Egypt, and its relation to socio-demographic characteristics. *Egypt. Soc. Parasitol.* **39**: 371-381.

Blaser M. J. & Atherton J. C. (2004). *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.* **113**: 321-333.

Cooper E. (1991). Intestinal parasitosis and the modern description of diseases of poverty. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **85**: 168-170.

Cox F. E. (2001). Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology.* **122**: S23-S38.

Di Prisco M. C., Hagel I., Lynch N. R., Jimenez J., Rojas R., Gil M., *et al.* (1998). Association between giardiasis and allergy. *Ann Allergy.* **81**: 261-265.

Dogliani C., De Boni M., Cielo R., Laurino L., Pelosio P., Braidotti P., *et al.* (1992). Gastric giardiasis. *J. Clin. Pathol.* **45**: 964-970.

Du Y., Agnew A., Ye X. P., Robinson P. A., Forman D. & Crabtree J. E. (2006). *Helicobacter pylori* and *Schistosoma japonicum* co-infection in a Chinese population: helminth infection alters humoral responses to *H. pylori* and serum pepsinogen I/II ratio. *Microbes Infect.* **8**: 52-60.

Dube C., Tanih N. F. & Ndip R. N. (2009). *Helicobacter pylori* in water sources: a global environmental health concern. *Rev. Environ. Health.* **24**: 1-14.

Engstrand L. (2001). *Helicobacter* in water and waterborne routes of transmission. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* **30**: 80S-84S.

Fleming F., Brooker S., Geiger S., Caldas I., Correa-Oliveira R., Hotez P., *et al.* (2006). Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. *Trop. Med. Int. Health.* **2**: 56-64.

Fox J. G., Beck P., Dangler C. A., Whary M. T., Wang T. C., Shi H. N. & Nagler-Anderson C. (2000). Concurrent enteric helminthes infection modulates

- inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nat. Med.* **6**: 536-542.
- Geiger S. M., Massara C. L., Bethony J., Soboslay P. T., Carvalho O. S. & Correa-Oliveira R. (2002). Cellular responses and cytokine profiles in *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infected patients. *Parasite Immunol.* **24**: 499-509.
- Goodman K.J. & Correa P. (1995). The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *Int. J. Epidemiol.* **24**: 875.
- Hagel I., Lynch N.R., Di Prisco M.C., Pérez M., Sánchez J.E., Pereyra B.N., et al. (1999). Helminthic infection and anthropometric indicators in children from a tropical slum: *Ascaris* reinfection after anthelmintic treatment. *J. Trop. Pediatr.* **45**: 215-220.
- Hagel I., Salgado A., Rodríguez O., Ortiz D., Hurtado M., Puccio F., et al. (2001). Factores que influyen en la prevalencia e intensidad de las parasitosis intestinales en Venezuela. *Gac. Med. Caracas.* **109**: 82-90.
- Hashkes P. J., Spira D. T., Deckelbaum R. J. & Granot E. (1994). Salivary IgA antibodies to *Giardia lamblia* in day care center children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **13**: 953-958.
- Karvar S., Karch H., Frosch M., Burghardt W. & Gross U. (1997). Use of Serum-specific Immunoglobulins A and G for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic gastritis by immunoblot analysis. *J. Clin. Microbiol.* **35**: 3058-3061.
- Langford T. D., Housley M. P., Boes M., Chen J., Kagnoff M. F., Gillin F. D. & Eckmann L. (2002). Central importance of immunoglobulin A in host defense against *Giardia* spp. *Infect. Immun.* **70**: 11-18.
- Lee C. K., Weltzin R., Thomas W. D. Jr, Kleanthous H., Ermak T. H., Soman G., et al. (1995). Oral immunization with recombinant *Helicobacter pylori* urease induces secretory IgA antibodies and protects mice from challenge with *Helicobacter felis*. *J. Infect. Dis.* **172**: 161-172.
- Marini E., Maldonado-Contreras A. L., Cabras S., Hidalgo G., Buffa R., Marin A., et al. (2007). *Helicobacter pylori* and intestinal parasites are not detrimental to the nutritional status of Amerindians. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**: 534-540.
- Megraud F. (1996). Advantages and disadvantages of current diagnostic test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.* **215**: 57-62.
- Misra V., Misra S.P., Dwivedi M. & Singh P.A. (2006). *Giardia lamblia* trophozoites in gastric biopsies. *Indian J. Pathol. Microbiol.* **49**: 519-523.
- Miotti P. G., Gilman R. H., Pickering L. K., Ruiz-Palacios G., Park H. S. & Yolken R. H. (1985). Prevalence of serum and milk antibodies to *Giardia lamblia* in different populations of lactating women. *J. Infect. Dis.* **152**: 1025-1031.
- Moreira E. D. Jr, Nassri V. B., Santos R. S., Matos J. F., de Carvalho W. A., Silvani C. S., et al. (2005). Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World J. Gastroenterol.* **11**: 2759-2763.
- Noemí I., Retamal C., Guiraldes E., Reyes H., Rebolledo L., Muñoz P., et al. (1981). Secretory IgA in the saliva of children infected with *Giardia lamblia* and in control children. Part I. *Rev. Chil. Pediatr.* **52**: 20-24.
- Ortiz D., Afonso C., Hagel I., Rodríguez O., Ortiz C., Palenque M. & Lynch N. (2000). Influencia de las infecciones helmínticas y el estado nutricional en la respuesta inmunitaria de niños venezolanos. *Pan. Am. J. Public Health.* **8**: 156-163.
- Ortiz D., Cavazza M. E., Rodríguez O., Hagel I., Correnti M. & Convit J. (2003). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Warao lineage communities of Delta Amacuro state, Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **98**: 721-725.
- Pérez O., Lastre M., Bandera F., Díaz M., Domenech I., Fagundo R., et al. (1994). Evaluation of the immune response in symptomatic and asymptomatic human giardiasis. *Arch. Med. Res.* **25**: 171-177.

- Que X. & Reed S. L. (1997). The role of extracellular cysteine proteinases in pathogenesis of invasion. *Parasitol. Today*. **13**: 190-194.
- Ramírez Ramos A. & Sánchez Sánchez R. (2009). *Helicobacter pylori* 25 years after (1983 -2008): epidemiology, microbiology, pathogenics, diagnostics and treatment. *Rev. Gastroenterol. Perú*. **29**: 158-170.
- Reynaert H., Fernandes E., Bourgain C., Smekens L. & Devis G. (1995). Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association?. *J. Gastroenterol.* **30**: 775-780.
- Rodríguez O. L., Hagel I., González Y., Roque M. E., Vásquez N., López E., *et al.* (2004) Secretory IgA antibody responses in Venezuelan children infected with *Giardia duodenalis*. *J. Trop. Pediatr.* **50**: 68-72.
- Rousham E. K. (1994). An increase in *Giardia duodenalis* infection among children receiving periodic anthelmintic treatment in Bangladesh. *J. Trop. Pediatr.* **40**: 329-333.
- Torres J., Perez-Perez G., Goodman K. J., Atherton J. C., Gold B. D., Harris P. R., *et al.* (2000). A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch. Med. Res.* **31**: 431-469.
- Walterspiel J. N., Morrow A. L., Guerrero M. L., Ruiz-Palacios G. M. & Pickering L. K. (1994). Secretory anti-*Giardia lamblia* antibodies in human milk: protective effect against diarrhea. *Pediatrics*. **93**: 28-31.
- Weaver L. T. (1995). *Helicobacter pylori* infection, nutrition and growth of West African infants. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**: 347-350.
- Welsh F. K., Farmery S. M., MacLennan K., Sheridan M. B., Barclay G. R., Guillou P. J., *et al.* (1998). Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*. **42**: 396-401.
- Whary M. T., Sundina N., Bravo L. E., Correa P., Quinones F., Caro F., *et al.* (2005). Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**: 1464-1469.
- Zeyrek D., Zeyrek F., Cakmak A. & Cekin A. (2008). Association of *Helicobacter pylori* and giardiasis in children with recurrent abdominal pain. *Turkiye Parazitol. Derg.* **32**: 4-7.

Recibido el 10/11/2010
Aceptado el 18/03/2011