

FENOMENOS INMUNITARIOS EN LAS NEMATODOSIS (*)

Por el Prof. Dr. M. CORDERO DEL CAMPILLO
Facultad de Veterinaria (León)

1. *Constitución antigénica de los nematodos.*

Cualquiera que sea la perspectiva con que se examinen las relaciones parásito-hospedador, en relación con la inmunidad, ha de tenerse presente que, de un modo o de otro, constituyen la expresión de reacciones antígeno-anticuerpo, básicamente semejantes a las observadas en otros sistemas. Por otra parte, también conviene dejar sentado que los detalles observados en los diferentes sistemas parásito-hospedador, no son necesariamente aplicables a otros sistemas.

Como elementos extraños al hospedador, los parásitos poseen componentes macromoleculares con carácter antigénico. Si una simple bacteria puede poseer lo que NICOLLE llamaba el mosaico antigénico, es lógico aceptar que un metazoario, con tejidos especializados, ha de tener elementos con dicho carácter. Al lado de los antígenos ligados al cuerpo (antígenos somáticos), muchas secreciones y excreciones, así como líquidos peculiarmente eliminados en determinados momentos del ciclo biológico, pueden tener carácter antigénico. Estos *exo*-antígenos, por llamarlos siguiendo la norma habitual en las bacterias, reciben en Parasitología el calificativo de antígenos metabólicos.

Los antígenos somáticos obtenidos mediante homogeneización de vermes, como tales preparados brutos, o sometidos a fraccionamiento, si se aplican parenteralmente, dan lugar a la formación de los anticuerpos correspondientes, con los que reaccionan *in vitro* con arreglo a una especificidad de grupo, pues la comunidad de antígenos entre los nematodos y aún entre grupos más amplios, es frecuente. La aplicación de adyuvantes

(*) Texto de la conferencia pronunciada en el ciclo conmemorativo del L aniversario del Colegio de Farmacéuticos, León.

a la preparación antigénica, determina la elevación de los títulos correspondientes.

Sin embargo, la mayoría de los antígenos somáticos de los nematodos no se ponen en contacto con los sistemas formadores de anticuerpos en el hospedador, a causa de su situación interior, protegidos por la cutícula del verme. Este problema de localización de los antígenos al abrigo de los sistemas reaccionales del hospedador, explica satisfactoriamente, al menos en parte, la pequeña importancia de los antígenos somáticos en el proceso inmunitario. Incluso aclara por qué algunos nemátodos, que viven en pleno arsenal defensivo del hospedador, como sucede con las filarias, incitan tan débil respuesta de anticuerpos.

Los antígenos metabólicos tienen una funcionalidad más acusada, por entrar en contacto más directo con el hospedador. Aparte de los datos obtenidos en las infestaciones naturales o experimentales, también se comprueba su existencia en los cultivos axénicos, permitiendo la obtención en cantidad suficiente para fines vacunales, diagnósticos, etc. Por su mayor actividad en la inmunidad anti-nematodo reciben también el nombre de antígenos funcionales. (SILVERMAN y col., 1962; SOULSBY, 1963).

Siguiendo otros criterios, DINEEN (1963) menciona la existencia de lo que él llama *fitness-antigens*, o antígenos idóneos, que pueden influir en la supervivencia del parásito en el hospedador, por cuanto el que lo es en condiciones naturales no «los distingue», según dicho autor. Basa su tesis en los resultados de la inmunización de ovejas con homogeneizados de larvas y de adultos, respectivamente, de *H. contortus*. Los sueros obtenidos eran igualmente específicos frente a las larvas y frente a los adultos. En cambio, cuando se empleaba el conejo como receptor de los referidos antígenos larvarios o de adultos, este animal, que no es hospedador natural del nematodo en cuestión, proporcionaba sueros con anticuerpos frente a las larvas y frente a los adultos, más otros comunes, que no se ponían de manifiesto en la oveja. La interpretación de DINEEN es que, si la oveja «distinguiera» estos antígenos puestos de manifiesto en el conejo, daría lugar a fenómenos inmunitarios que acarrearían la eliminación de los vermes. Esta tesis, aparte de las implicaciones que tiene desde el punto de vista de la evolución de la comunidad parásito-hospedador, permite explicar, en parte, la falta de concordancia entre la respuesta humoral a los antígenos parasitarios y la resistencia a la infestación. De todos modos, posiblemente haya otras interpretaciones.

El decisivo papel de los antígenos metabólicos, ha de matizarse en conexión con los ciclos intraorgánicos de los vermes. Los cambios morfológicos y bioquímicos que coinciden con las diversas mudas y las migraciones, no representan más que un fenómeno de adecuación a las condiciones cambiantes del habitat, en coordinación con las exigencias también distintas, de los diversos estadios. Precisamente en los líquidos de muda es donde más abundan los antígenos funcionales. De todos modos, el momento de máxima eliminación no coincide en todas las especies, por lo que no siempre son las más inmunógenas las fases larvarias. En *N. brasiliensis*, por ejemplo, es el estado adulto. También ocurre esto en *T. colubriformis* y en muchos más casos (CONNAN, 1965; HERLICH, 1966). Incluso se ha demostrado, en ocasiones, que influye más uno de los sexos: las

hembras de *N. brasiliensis* son más activas que las larvas y que los machos (OGILVIE, 1956).

La determinación del momento inmunógeno adquiere notable valor práctico y se resuelve según dos procedimientos. Suprimiendo el parasitismo en un momento determinado, en lotes de hospedadores tratados en serie, con antihelmínticos adecuados, con lo cual puede conocerse exactamente en qué momento se ha interrumpido el ciclo intraorgánico. O bien, trasplantando los vermes que han iniciado su desarrollo en un hospedador, a otro de la misma especie, para que prosiga el ciclo solamente en fases plenamente conocidas.

2. La respuesta del hospedador.

Desde el punto de vista de la cinética de las relaciones parásito-hospedador, los períodos que pueden considerarse son:

- a) Fase de implantación.
- b) Fase de pérdida inicial.
- c) Fase de meseta.
- d) Fase de segunda pérdida.
- e) Fase residual y eliminación final.

Los factores que modifican el *tempo* de esta convivencia dinámica y que dependen del hospedador son, entre otros:

La especificidad del hospedador. Cuanto más adecuado sea un hospedador para un determinado nematodo, tanto menor es su respuesta defensiva ante él. Ya citamos anteriormente la interpretación de DINEEN para sus «antígenos idóneos». En cierto modo, la determinación de la especificidad viene a ser un modo indirecto de precisar la antigüedad de las relaciones parásito-hospedador. En el transcurso de milenios de convivencia, han ido mitigándose las violentas reacciones con tendencia de exclusión mutua, que caracterizaron los momentos iniciales de la vida comunitaria, llegándose a un *status quo* de relativa tolerancia. SPRENT (1959) DAMIAN (1962) y DINEEN (1963) entienden que uno de los logros de tal convivencia ha sido ir borrando paulatinamente las grandes diferencias antigénicas existentes entre los dos seres, hasta el punto de llegarse a una situación en que el dintel por encima del cual se desencadena una reacción inmunitaria es mucho más alto en el hospedador específico que en los inespecíficos. Naturalmente, una vez estimulado el mecanismo de respuesta inmunitaria en animalés cuyo sistema linfomacrófago está bien desarrollado, el dintel puede resultar rebajado. Pueden multiplicarse los ejemplos. Las larvas de ascáridos caninos, que producen en el hombre violentas reacciones en el proceso denominado *larva migrans*, son toleradas sin gran dificultad por los cachorros. *Litosomoides carinii* provoca microfilaremias de un año de duración en la rata del algodón, su hospedador natural, en tanto que en la rata albina solamente duran unas dieciocho semanas, aunque los adultos pueden seguir viviendo si se trasplantan a otro hospedador lo que indica que es un fenómeno inmunitario (SMITHERS, 1968).

Aun dentro de una misma especie, desempeña un papel importante la raza, como expresión de una determinada dotación genética. LÓPEZ y URQUHART (1967) han comprobado que las ovejas Blackface se inmunizan más pronto y dinámicamente ante *H. contortus* que los merinos del África Oriental. Las razas pesadas de gallinas (Rhode Island, Plymouth Rock, et-

(étera) son mucho más resistentes a *Ascaridia galli* que las gallinas ligeras del tronco de la Leghorn y otras razas mediterráneas (ACKERT y col. 1935).

La edad del individuo también influye notablemente, por cuanto los sujetos jóvenes poseen sistemas inmunógenos inmaduros. Es bien notorio que la mayor parte de las nematodosis son características de las edades juveniles. Numerosos trabajos sobre vacunación, demuestran que es preciso que los animales hayan alcanzado una determinada edad, para que respondan adecuadamente. Citemos los desarrollados por DUWEL (1963), JARRET, URQUART (1966, 1967); MANTON y col. (1962) y SOULSBY, (1966), en las bronconeumonías verminosas, hemoncosis, etc. De hecho, el término «inmunidad de edad», aunque con ciertas restricciones en cuanto a su exactitud, no viene sino a señalar una serie de datos que pueden resumirse en lo que WAGLAND y DINEEN (1967) llaman el estado «inmunológicamente privilegiado» de los animales adultos, frente a la mayor receptividad de los jóvenes. Incluso, como hemos de ver más adelante, la edad inmadura es la clave de un interesante fenómeno explicable, en parte, por la falta de reacción inmunitaria, que lleva el nombre de tolerancia inmunológica.

Naturalmente, como en la mayoría de las reacciones biológicas, intervienen factores cuantitativos: magnitud de la dosis infestante, ritmos de infestación y de liberación de la información antigénica.

Además, los factores que condicionan la integridad del fisiologismo, tienen importancia fundamental. Cualquier factor debilitante, cualquier *stress*, puede dar lugar a una respuesta inadecuada del hospedador. DUWEL (1963) comprobó que las reses bovinas vacunadas contra la dictiocaulosis reaccionaban insuficientemente, si estaban afectadas de trastornos pulmonares, catarros intestinales u otros parasitismos. Si, como sabemos, muchos parasitismos determinan una pérdida del apetito, disminución del coeficiente de digestibilidad, competencia en la utilización de los micronutrientes, pérdidas de sangre, etc., fácil es armitir su efecto adverso sobre las reacciones inmunitarias del hospedador en cuestión.

Parto y lactancia, en cuanto suponen una debilitación del organismo materno, influyen desfavorablemente. Buena prueba de ello es la elevación del ritmo de eliminación de huevos y larvas, y su descenso cuando se interrumpe la lactación, por ejemplo. De todos modos, no faltan explicaciones basadas en el posible papel de factores hormonales del hospedador.

Como ejemplo de la dinámica del sistema parásito-hospedador, podemos utilizar el sistema *D. viviparus-vaca* (MICHEL, 1968). La primoinfestación de un individuo inmunológicamente virgen y con edad suficiente, va seguida de la implantación de un elevado porcentaje de los vermes ingresados, que alcanzan el estado adulto en su sistema broncopulmonar. Como los sistemas defensivos van reaccionando con cierto retraso ante los diversos estadios intraorgánicos y los anticuerpos eficientes que hayan podido formarse, van llegando con retraso, dados los cambios del verme, en situación y en morfología y fisiologismo, resulta que no tienen influencia práctica sobre los adultos. Cuando se produce una reinfestación poco después, las larvas III ingresadas se enfrentan inmediatamente con un dispositivo a punto, el cual, según su grado de eficacia, elimina un determinado número de larvas. Paralelamente, el sistema defensivo ha re-

cibido un nuevo estímulo. Por el contrario, si la reinfestación se difiere, el mecanismo de protección frente a los estadios iniciales se ha debilitado entre tanto, por lo cual las larvas pueden proseguir su emigración. Sin embargo, pronto se desencadena una nueva reacción de acuerdo, que llega a poner en marcha el mecanismo de defensa contra los adultos, de tal manera que, cuando se ha operado la IV muda y las larvas llegan al pulmón para pasar a adultos, se encuentran sometidas a fenómenos adversos que determinan su expulsión, la inhibición de su reproducción, la detención de su desarrollo, etc., todo ello en armonía con el grado de eficiencia del sistema defensivo.

En la práctica, dado el sistema de pastoreo, es difícil que transcurra un largo plazo entre la primera y las sucesivas infestaciones, por lo que la inmunidad tiende a reforzarse.

Dejemos para más adelante los fenómenos humorales y celulares de la respuesta inmunitaria.

3. *Expresión de los fenómenos inmunitarios.*

Si se exceptúa la tolerancia inmunitaria, que se da en sujetos jóvenes en determinadas circunstancias, en general, la experiencia antigénica que supone el parasitismo, determina una serie de acciones por parte del hospedador, que pueden compendiarse en la idea de que el habitat resulta menos adecuado para el nematodo, o plenamente inconveniente. Muchas veces, los vermes resultan afectados de modo reversible, pues basta su trasplante a sujetos no inmunes, para que reanuden su evolución. Otras, los cambios son irreversibles (CHANLER, 1936; MICHEL, 1968; ROBERTS y col., 1963). La aparición de estos mecanismos tan eficaces puede ser rápida, incluso con dosis infestantes pequeñas, como sucede con *D. viviparus* en la ternera. En otras ocasiones son precisas reinfestaciones sucesivas y el estado inmunitario satisfactorio no se alcanza hasta transcurridos varios meses.

Examinemos la serie de grados en que puede manifestarse la inmunidad.

3.1. *Imposibilidad de implantación de nuevos vermes.*

Cronológicamente, teniendo en cuenta las secuencias de la invasión parasitaria, es el primer momento de enfrentamiento. Sin duda, constituiría la máxima muestra de eficacia. En la práctica no suele observarse. Aunque sea efímera, hay una implantación de los vermes durante un cierto período inicial, aun cuando el hospedador disponga de defensas ante el parásito problema. En general, debe recordarse que los estadios iniciales de la invasión no suelen ser los antigénicos. La primera liberación significativa de antígenos coincide con la tercera muda, primera intraorgánica, y, en consecuencia, ha de transcurrir un primer período, en el que las defensas no son eficientes. La dosis infestante es también de interés, pues con dosis bajas, el porcentaje de los supervivientes suele ser más elevado que con dosis altas.

3.2. *Inhibición del desarrollo larvario.*

En muchas nematodosis, las larvas reinfestantes inician su ciclo intraorgánico con cierta normalidad, hasta llegar a una fase determinada en

la cual su evolución no prosigue. A veces, la inhibición del desarrollo ocurre sin infestación previa, pero el fenómeno es más característico de la reinfestación. La consecuencia es que las sucesivas larvas ingresadas van acumulándose en un determinado órgano, según la especie, de tal manera que puede llegarse a un predominio de formas larvarias, como el descrito por SOULSBY (1966), en Cambridge, en ovejas adultas, en tanto que en los individuos jóvenes del mismo hábitat, la población parasitaria está más equilibrada entre larvas y adultos.

Cada sistema parásito-hospedador reacciona de un modo. En general, puede decirse que la inhibición coincide con el comienzo de las emigraciones. En la mayoría de los tricostrongílidos, se produce entre el final de la L-III y el final de la L-IV. En *D. vivíparas* al comienzo de la V edad, o sea, tras la IV muda (MICHEL, 1952; THRELKELD y JOHNSON, 1948, etc.).

La intervención inmunitaria la demuestra lo reversible del fenómeno. El trasplante de larvas permite la reanudación de su ciclo. Las intervenciones que paralizan la defensa celular, permiten también la prosecución del ciclo, incluso en el mismo hospedador donde están inhibidas. La radiación total del cuerpo (DUNSMORE, 1961), la aplicación de Clorambucil, producto alquilante, que provoca una depresión de la tasa de glóbulos blancos, y de los anticuerpos, también determina un aumento en la eliminación de huevos por los adultos y un rápido desarrollo de las larvas. En cambio, hay excepciones: la cortisona y productos afines, no influyen en él.

De todos modos, no puede explicarse el fenómeno sobre bases exclusivamente reaccionales del hospedador y, desde luego, no exclusivamente inmunitarias.

La vitalidad de las fases larvativas infestantes es de gran influencia, de tal manera que el fenómeno es más notorio cuando se produce la infestación con vermes más o menos debilitados por factores ambientales. ITAKAKI (1928) ya había observado que la fase histotropa de *Arcaridia galli* se prolongaba, cuando los huevos embrionados habían estado sometidos a influencias adversas. ANDERSON y col. (1965), estudiando *Ostertagia ostertagi*, han apreciado que las larvas adquiridas en otoño o comienzos del invierno, se inhiben en mayor proporción que las ingresadas en primavera y verano.

La presencia de vermes adultos sobre el lumen gastroentérico, tiene igualmente considerable influencia. Cuanto mayor sea la parasitación por adultos, tanto más claro es el fenómeno de la inhibición. Este curioso fenómeno, estudiado por GIBSON (1953) con triconemas del caballo, por ROBERTS (cit. MICHEL, 1968) en *H. placei* del ternero y por DUNSMORE (1963) en *O. circumcincta*, demuestra que existe lo que pudiéramos llamar un ajuste óptimo entre el número de vermes adultos y la superficie parasitable, algo así como una densidad de población óptima, de tal manera que los reingresos de larvas no van seguidos de la evolución hacia adultos, hasta tanto no se disponga de espacio vital. Esta conducta, que podíamos llamar «escalafonal», pues las larvas inhibidas por este mecanismo nos recuerdan los «aprobados sin plaza», parece deberse más a un mecanismo de retro-acción antigénica a cargo de los adultos (*feed-back mechanism*) que a reacciones del hospedador, aunque también influye. Ciertamente, la eliminación de adultos mediante medicación antihelmíntica, permite la prosecución de la evolución de un número de larvas hasta entonces inhibi-

das. Trabajos de DUNSMORE (1965) demuestran estadísticamente la influencia de estos mecanismos.

La debilitación del hospedador, permitiendo la reanudación del ciclo de larvas en masa que, entre tanto, han ido acumulándose en sus tejidos, puede resultar comprometedor para su salud (MARTIN y col., 1957). La importancia del nivel reaccional del hospedador tiene interés, puesto que el parto y lactancia consecutiva, eliminan la barrera de la inhibición también y las pruebas de CONNAN (1967) anticipando el destete de corderos, demuestran que se instaura de nuevo el fenómeno. Por otro lado, los inviernos demasiado rigurosos, con su cortejo de dificultades para la alimentación de los rumiantes, siempre van acompañados de tricostrongilosis masivas, por supresión de la inhibición.

La significación epizootiológica del problema es considerable, pues la mera detención del desarrollo, sin menoscabo para la vitalidad de los parásitos, lo que supone es, realmente, una prolongación de la vida de las larvas. Aparte de la importancia que tiene en sí la posibilidad de sufrir una parasitación intensa, lograda con débiles ingresos larvarios a lo largo de semanas o meses, como antes indicamos, la prolongación de la vida de las larvas significa la posibilidad de enlace entre las generaciones parasitarias de un verano con las del siguiente. Así se explica que, en regiones con clima riguroso, en las cuales los pastos quedan saneados, pues las larvas no sobreviven ante los grandes fríos, sin embargo, en la primavera se reanuden los contagios. FIELD y col. (1960) han demostrado que así sucede en la dictiocaulosis ovina. Igual situación se ha observado con *H. contortus* y *B. phlebotomum*.

3.3. Anomalías en las emigraciones.

Ante la inadecuación del habitat normal en el hospedador inmune, muchos nematodos reaccionan cambiando de emplazamiento. Es observación frecuente comprobar que, al cabo de un cierto tiempo de permanencia en un lugar, los nemátodos cambian de situación. Sin duda, ante los productos de secreción del verme y, en particular, ante la acción de las glándulas esofágicas, se forman sustancias que hacen menos adecuado el lugar de permanencia. En *A. Caminum* se ha demostrado la formación de anticuerpos contra la secreción de dichas glándulas. LARSH y col. (1952), por su parte, han apreciado un emplazamiento más posterior en las larvas de *T. spiralis* que llegan al intestino de animales inmunes. CHANDLER (1935) apreció un fenómeno semejante con *N. brasiliensis*. *Litosomoides carinii*, con el curso de la reinfestación, tiende a invadir con más frecuencia la cavidad torácica.

3.4. Influencia sobre el tamaño de los nematodos o de sus órganos.

Las larvas que consiguen llegar a adultas en el sujeto inmune son de menor tamaño en esta fase que las implantadas en la primoinfestación. Entre otros ejemplos, SOULHBY (1961) lo ha demostrado en *Ascaris spp.* MICHEL (1967), por su parte, ha demostrado que en las reinfestaciones de bovinos por *O. ostertagi* abundan las hembras carentes de labio prevulvar, o con él relativamente atrofiado. KEITH (1967) ha demostrado que los

machos de *C. pectinata*, en sujetos inmunes, tienen las espículas más cortas.

Son interesantes estas observaciones, como toque de atención para los taxónomos, que son proclives a la descripción de variedades y especies nuevas sobre las bases puramente morfológicas.

3.5. *Inhibición de la eliminación de huevos.*

Muchos factores del hospedador influyen en los ritmos de puesta de los nematodos. Hemos indicado anteriormente el posible papel de hormonas del hospedador. Concretamente, en *Strongyloides westeri* del ganado equino, se ha observado que las hembras parásitas no ponen apenas huevos durante la gestación, pero reanudan pronto con toda intensidad la eliminación de ellos una vez producido el parto. En este caso concreto, parece influir el sistema hormonal de la yegua (WETZEL, 1954).

Sin embargo, el descenso de la eliminación fecal de huevos, en los animales inmunes, es un hecho cierto. Incluso se dan ocasiones en las que el ovario de la hembra parásita funciona con cierto ritmo, pero los huevos no se eliminan. En la ostertagiosis bovina, el hallazgo de hembras grávidas en el intestino, en ausencia de eliminación de huevos en las heces, es frecuente (MICHELL, 1968). Incluso se ha observado una inhibición de la actividad sexual sobre los machos, con preferencia a las hembras, p. e., en *T. colubriformis* (DENHAM, 1969). Guarda relación con este epígrafe, el fenómeno de la elevación primaveral de la tasa de huevos (*spring-rise*). SOULSBY (1966), que aboga por la intervención de factores inmunitarios, señala que la secuencia anual de la eliminación de huevos, supone la elevación en primavera, seguida de un rápido descenso en los meses siguientes, coincidiendo con la autocuración, para, finalmente, en la fase de protección, aparecer un número prudencial de huevos o larvas, según el parásito. Apoya su punto de vista, en la concordancia existente entre los niveles de anticuerpos circulantes y la eliminación de huevos y larvas. También FIEL y col. (1960) son partidarios de esta explicación.

No obstante, GIBBS (1967), que ha estudiado el fenómeno en hembras vacías, preñadas, lactantes, etc., entiende que la base del fenómeno es unacompañamiento de la reproducción de los parásitos con la del hospedador, por cuanto así parecen coordinarse los datos. En su opinión, los fotoperíodos, la temperatura ambiental, etc., y los ritmos hormonales del animal, determinan una respuesta paralela en el verme. Se apoya en que las drogas inmunosupresoras, como el Clorambucil, ACTH, etc., no provocan el aumento en la eliminación de huevos en las condiciones aludidas y concede al sistema óptico-telámico y a las respuestas hormonales que provoca, el principal papel.

Sin duda, el fenómeno no tiene una sola causa.

3.6. *Influencia en el tipo de ciclo biológico.*

KOTLAN y VAJDA (1934), ZILAHY (1936), EBER (1941) y VARJU (1966) han estudiado la conducta de *Strongyloides spp.* en el cerdo. Como se sabe, este nematodo puede seguir una serie de generaciones parasitarias, o bien intercalar fases de vida libre, con machos y hembras, en el medio ambien-

te. Cuando parasita lechones se ha observado que toda su descendencia se compone de huevos embrionados, que rápidamente se transforman en larvas infestantes para los lechones. En cambio, cuando los hospedadores van alcanzando cierta edad, con la consiguiente inmunidad derivada de los contactos anteriores, la descendencia de las hembras parásitas evoluciona hacia formas de vida libre. Sin duda, esta conducta supone una espléndida, adecuación de los vermes a las posibilidades de hallar nuevo hospedador.

3.7. *Eliminación de los vermes adultos: autocuración.*

Recibe este nombre la eliminación inmunitaria de vermes, ya sea espontánea, al cabo de un período posterior a la primoinfestación, bien sea provocada por reinfestación. GORDON (1967) distingue entre la idea de «autocuración y protección» de STOLL (1929), la «eliminación de la infestación existente, al ingresar nuevas larvas, pero sin que ello implique protección», tal como describió STEWART (1950, 1953, 1955), o bien la resistencia adquirida, en los casos analizados por MICHEL (1963). Veamos los casos mencionados, con los oportunos ejemplos.

Haemonchus contortus (STEWART, 1950). Cuando se produce la reinfestación en ovinos eficientemente inmunizados por la dosis inicial, tras tolerar brevemente la presencia de las nuevas larvas (unas veinticuatro horas), se inicia una violenta reacción, coincidiendo con la muda de fase III a fase IV (a las cuarenta y ocho horas), caracterizada por intensa inflamación de la mucosa del cuajar, con eliminación de la mayor parte o la totalidad de los *vermes adultos* pre-existentes y la implantación como adultos de los recién ingresados. Hay, pues, una sustitución de una población de vermes, por otra.

T. retortaeformis (MICHEL, 1963). En este sistema, del que es parte integrante el conejo, el fenómeno se desencadena sin que sea necesaria la ingestión de nuevas larvas infestantes, aunque el ingreso de ellas también provoca la autocuración.

N. brasiliensis (CHANDLER, 1936; MULLIGAN y col. 1965). Cuando se infestan ratas, con un número adecuado de vermes, entre los días 10-20 se interrumpe el parasitismo, a consecuencia de una reacción inmunitaria, ya que el trasplante de los vermes a otro hospedador permite proseguir el ciclo durante otros 8-10 días, al cabo de los cuales, de nuevo se instaura idéntico fenómeno. Como en *T. retortaeformis* no es precisa la reinfestación.

T. spiralis (BRIGGS, 1963; LARSH y col., etc. 1964, etc.). En murinos proporciona un fenómeno parecido al de *N. brasiliensis*.

Lo curioso del proceso es que no siempre es específico. La reacción desencadenada contra *Haemonchus contortus* es igualmente nociva contra otros ticostronglidos gastro-entéricos. STEWART (1953, 1955) comprobó que la acción se ejerce en dirección rectal, de tal manera que la reacción ante *H. contortus* permite eliminar también *T. colubriformis*, que habita en el intestino delgado. La autocuración de *Ostertagia spp.*, obra igualmente sobre *T. axei* y *H. contortus* sus compañeros de habitat en el cuajar, pero también obran hacia el intestino delgado. No ocurre, en cambio, al revés. Es decir, los productos nocivos liberados en la mucosa, progresan siguiendo la marcha hacia el ano, y obran en su camino.

El fenómeno tiene interpretación diversa, según los sistemas. En los tricostrongílidos, se considera que la primoinfestación determina una sensibilización local de la mucosa gastro-entérica. Cuando se produce la muda de las larvas III hacia larvas IV, quedan en libertad antígenos metabólicos en gran cantidad, que desencadenan una reacción de hipersensibilidad de tipo más o menos inmediato, con edema local intenso, infiltración de la mucosa con eosinófilos, aumento de la permeabilidad de la pared intestinal hacia el lumen, con liberación de diversas sustancias (posiblemente inmunes) que actúan adversamente sobre los vermes, determinando su expulsión.

El papel de los antígenos larvarios parece evidente, puesto que la reacción serológica del hospedador así lo corrobora (anticuerpos precipitantes, fijadores del complemento, etc.). Entre las sustancias halladas por ROGER (1963) en tales líquidos de muda, figura una leucinamino-peptidasa, y varios antígenos precipitógenos, relacionados con los componentes cuticulares larvarios.

El mecanismo anafiláctico local puede corroborarlo la rapidez de la reacción, la relación directa existente entre ella y la sensibilidad cutánea de tipo inmediato y la posibilidad de aminorarla o suprimirla mediante la aplicación de antihistamínicos. Indudablemente, los alérgenos se hallan en estrecha dependencia con las larvas, pues en cada sistema el momento en que se desencadena la reacción corresponde a las fases de muda o a la fase antigénica. Por ejemplo, como ya hemos visto, en los tricostrongílidos concuerda con la muda de fase III a fase IV. En cambio, en *N. brasiliensis*, la liberación de los antígenos compete a los vermes adultos, como ocurre también con *T. retortaeformis*.

En *N. brasiliensis* SOULSBY (1966) implica posiblemente a la serotonina que, en la rata, desempeña un papel superior al de la histamina. En su apoyo puede citarse que en *T. spiralis*, el 5-hidroxitriptófano, precursor de la serotonina, es más activo en parte, impidiendo la implantación de nuevos vermes. De todos modos, aconseja el citado autor, habrá que tomar en consideración cuantas sustancias influyen en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato como son el ácido lisérgico, la reserpina, etc.

Sin embargo, el fenómeno no puede interpretarse con simplicidad. En primer término, las acciones antihistamínicas no siempre resultan eficaces, razón por la cual SOULSBY afirma que, más que de tipo inmediato, la reacción ocupa una posición intermedia entre ésta y la de hipersensibilidad tardía, que caracteriza el fenómeno de ARTHUS. En esta misma línea podrían situarse algunos de los resultados obtenidos por LARSH y col. (1964, 1966, 1969) con *T. spiralis*, según veremos más tarde. En cuanto al papel de la histamina, nada extraño tiene, ya que se produce una reacción tisular inflamatoria, por la reacción antígeno-anticuerpo, de tal manera que, en cierta medida, la liberación de esta sustancia puede ser simplemente secundaria y los antihistamínicos obrarían únicamente sobre el mecanismo inmunológico resultante, pero no sobre el básico. La cortisona puede inhibir algunos fenómenos de autocuración. Sin embargo, los hallazgos de OGIWIE (1963) demostrando la presencia de reaginas, indican que, al menos en el sistema *H. contortus*, hay hipersensibilidad inmediata.

De cualquier forma que sea, el fenómeno tiene dos fases netas: una reacción antígeno-anticuerpo específica; y unas consecuencias derivadas de la misma, que son inespecíficas.

MULLIGAN (1968) ha demostrado con *H. brasiliensis*, en la rata, esta bifasidad y la intervención de dos tipos de factores. Primordialmente, el fenómeno inflamatorio local, con liberación de reagentes, parece lo interesante. Pero también considera importante la intervención de algunos anticuerpos circulantes, que pasarían a través de la mucosa intestinal, una vez permeabilizada por el proceso inflamatorio. En efecto, la administración de suero hiperinmune a ratas, por vía parenteral, no ejerce efecto alguno sobre los vermes intestinales. La provocación del choque anafiláctico con ovoalbúmina, combinada con antígeno procedente de *N. brasiliensis*, tampoco afecta sensiblemente al sistema. La combinación de la transmisión pasiva de anticuerpos y del choque anafiláctico, discurre con los caracteres de una autocuración. Que hay un incremento de la permeabilidad intestinal, hacia el lumen, lo que ha demostrado el propio autor con Cr⁵¹, marcando albúminas y polivinilpirrolidona. De todos modos, no puede excluirse la IgA, que alcanza niveles locales muy altos, considerablemente superiores a los logrados en sangre. Anticuerpos locales (del tipo reagínico) o generales, influyen decisivamente. Estos últimos, cuyo papel parece más discutido, pueden transferirse con resultados positivos, en ocasiones.

Por último, no dejaremos de señalar que LÓPEZ y URQUHART (1967) especulan también sobre la posibilidad de que algunos factores ligados al pasto tengan cierta influencia.

Desde el punto de vista epizootológico el interés es considerable, aunque varía de unos sistemas a otros. En los tricostrongilidos, muy difundidos entre los animales mantenidos en pastoreo, el fenómeno implica un rápido restablecimiento de las poblaciones parasitarias. De otra parte, dificulta la valoración de los resultados críticos adecuados. La estacionalidad de las verminosis puede también aparecer enmascarada. En fin, los sistemas diagnósticos coprológicos también tienen que valorarse frente a esta realidad.

3.8. Tolerancia inmunológica.

Recibe este nombre y también el de «falta de respuesta inmunitaria», el estado de aquellos individuos que, en edad juvenil, con su sistema linfomacrófago inmaduro, han recibido un estímulo antigénico, en ciertas condiciones, y en el futuro ya no reaccionan defensivamente ante reinvasiones parasitarias. Numerosos trabajos han demostrado la vigencia de este fenómeno en los tricostrongilidos de los rumiantes (GIBSON, 1952; LÓPEZ y URQUHART, 1967), en *N. brasiliensis* (JARRET y col., 1966, 1967, 1968), KASSAI y AITKEN (1967), KASSAI (1968). En *T. spiralis* (EWERT y OLSON, 1960; OLSON y EWERT, 1961; BASS y OLSON, 1955; OLSON y HILL, 1966, todos ellos con ratones, y MARTÍNEZ, CORDERO y ALLER (1969), en rata. En *Mecistocirrus digitatus* y la ternera, SOULSBY (1967).

La tolerancia inmunológica es fenómeno muy específico, claramente dependiente de la edad del hospedador. Cuanto más joven es éste, tanto más probable es conseguir la tolerancia. Cuando se infestan ratas jóve-

nes con *N. brasiliensis*, se implantan más fácilmente que en las adultas, y su infestación se mantiene más tiempo, no produciéndose en ellas la autocuración espontánea, característica del sistema con animales adultos.

La dosis antigénica es igualmente de interés. En nuestros trabajos con *T. spiralis* en ratas, si el estímulo es insuficiente, se puede provocar un aumento de la resistencia. En cambio, si el número de larvas es alto, con fuerte infestación muscular, se consigue la tolerancia ante la reinfestación. Idénticos resultados ha logrado SOULSBY con *M. digitatus*, y otros autores.

Además, importa mucho la persistencia del estímulo antigénico durante el período más prolongado posible. Según KASSAI (1967), cuando las ratas jóvenes parasitadas por *N. brasiliensis* quedan libres de vermes, reaccionan en el futuro ante nuevas infestaciones con las características de la autocuración.

La interpretación del fenómeno fue anticipada por BURNET y FENNER (1949), quienes señalaron que si el embrión entra en contacto con un antígeno, el futuro ser puede quedar incapacitado para responder inmunitariamente ante la repetición del estímulo. La inmadurez del SRE del individuo joven, sólo explica, en parte, el fenómeno, porque, cuando ocurre la reinfestación, puede ya estar plenamente desarrollado y, sin embargo, persiste el estado de indefensión. Es más, la aplicación de antígenos por vía parenteral, a estos elementos juveniles, proporciona adecuadas respuestas de anticuerpos.

La inmadurez del SRE, ciertamente, podía explicar que se formen anticuerpos con débil poder de combinación (los «non-avid antibodies», de SOULSBY), en detrimento de los más eficientes. EISEN y KARUSH (1964) apoyan una tesis parecida, indicando que los estímulos inadecuados darían lugar a la formación de complejos trimoleculares (con dos moléculas de antígeno y una de anticuerpo) incapaces de estimular la formación de anticuerpos específicos.

Sea lo que fuere, el interés práctico del problema es muy alto. Baste recordar que en las zonas enzoóticas el contagio precoz es la norma general, lo cual significa que los animales jóvenes pueden quedar en estados inmunitarios que permiten la instalación de sucesivos contagios, con riesgo de alcanzar magnitudes elevadas. Ello supone, desde otro punto de vista, una explicación más de la frecuencia de las nematodosis en los individuos jóvenes.

4. Reacciones humorales y celulares.

Ya hemos anticipado el papel antigénico del soma, secreciones y excreciones de los nematodos, más los líquidos de muda. En correspondencia con estos hechos, en las diversas nematodosis se ha comprobado la existencia de anticuerpos circulantes, de muy diversos tipos (precipitantes, hemoaglutinantes, fijadores del complemento, etc.), así como de otros más vinculados a las células, como son las reagentes. La dependencia del nivel de anticuerpos, con los procesos de liberación de los antígenos parasitarios es directa y evidente. Coincidiendo con los momentos de muda, se elevan las tasas de anticuerpos. Igual sucede cuando los vermes alcanzan el estado adulto, si es éste el más antigénico. Obvio es decir que

los anticuerpos así formados reaccionan específicamente con sus antígenos, aunque haya, a veces, reacciones de grupo, por las razones antes mencionadas.

Pero, ¿qué papel desempeñan los anticuerpos en la inmunidad, entendida como «protección»? En muchas parasitosis su papel es evidente. JARRET y col. (1955) consiguieron demostrar la protección pasiva de terneros, frente a *D. viviparus*, mediante aplicación parenteral de los sueros correspondientes (intraperitoneal). En las infestaciones del perro por *Ancylostoma caninum*, los anticuerpos circulantes logrados en la inmunización activa, si bien no son muy eficientes en la prevención de la implantación de los vermes, tienen al menos una influencia clara, favorable al hospedador, por cuanto los ancilostomas que consiguen llegar al estado adulto son mucho menos hematófagos que los que invaden los perros testigos, a consecuencia de la acción antimetabólica que ejercen los anticuerpos contra la secreción proteolítica de las glándulas esofágicas del verme. La consecuencia es una neta disminución de la cantidad de sangre ingerida por el nematodo (THORSON, 1956).

Sin embargo, también menudean las observaciones en las que el papel de los anticuerpos es poco menos que despreciable. En primer término, la resistencia del hospedador no guarda relación directa con los niveles de anticuerpos circulantes. En la dictiocaulosis, MICHELL y CORNWELL (1959) observaron que los anticuerpos fijadores del complemento aparecen más tarde que aquélla. STEWART (1950) y SOULSBY (1957) señalaron que la tasa de anticuerpos fijadores del complemento y hemoaglutinantes, sigue una tendencia inversa a la cifra de h/g que aparecen en las heces. De todos modos, el último autor citado ha observado que hay anticuerpos hemoaglutinantes incompletos, cuyo papel en la hipersensibilidad es interesante. Por su parte, LARSH y col. (1964) no lograron proteger ratones contra *T. spiralis* con suero ni sangre de animales inmunes. Otros autores, en cambio, lo han conseguido en la rata.

Aún más paradójica resulta la situación planteada por JACKSON (1961) con sus investigaciones sobre *Neoplectana glaseri*, *in vitro*. La presencia de suero hiperinmune da lugar a precipitados en torno a las diversas fases larvarias y en el propio medio. No obstante, ni el desarrollo, ni la reproducción sufrieron en absoluto. Cierta que SCHWABE (1957) apreció que el consumo de O en las larvas recubiertas por precipitados disminuye, pero no se aprecia menoscabo serio (DOUVRES, 1962). Ello supone que, si bien la reacción es específica en cuanto al mecanismo, el proceso defensivo requiere la cooperación de otros elementos, fundamentalmente los celulares.

En realidad, pues, los anticuerpos circulantes tienen un cierto papel protector en algunos sistemas y, con seguridad, complementan los mecanismos celulares. Acaso quepa citar como apoyo de esta tesis, que los sujetos sometidos a radiación total, no pierden su inmunidad en presencia de anticuerpos circulantes (STONER y HALE, 1963). La dificultad de acceso de los anticuerpos, hasta ponerse en contacto con los vermes en cantidad suficiente, podría ser uno de los factores.

De todos modos, su importancia diagnóstica está clara, sobre todo en ausencia de fases de patencia comprobables por otras técnicas.

4.2. Reacciones celulares.

Hoy tiene poco sentido la vieja polémica sobre si la inmunidad es de base humoral o celular, ya que, en último término, es en las células donde se forman los anticuerpos.

Ya hemos visto varios ejemplos en los cuales la misión defensiva principal en el hospedador la desempeñan las células y los anticuerpos liberados por ellas, particularmente en diversos tipos de reacciones de hipersensibilidad, generalmente inmediata o subinmediata.

Aparte del efecto negativo de los depresores de la actividad celular (Rayos X, corticoesteroides, Clorambucil, etc.), las pruebas aportadas por LARSH y col. (1964, 1966, 1969) para estudiar la transferencia del fenómeno de la hipersensibilidad en los ratones, son decisivas. En una serie de experiencias, iniciadas con linfocitos procedentes de ganglios linfáticos, seguidas de otras con células obtenidas de peritoneo, por inyección de aceite mineral, para terminar con otras a base de linfocitos de origen esplénico, demostraron que los receptores de estas células, procedentes de animales infestados con *T. spiralis*, quedaban sensibilizados ante la ulterior aplicación de antígenos (extracto bruto salino, fracción proteica ácido-soluble, o antígeno de MELCHER). Evidentemente, en este caso, al menos, el papel celular es claro. Lo corrobora también la importancia que, en la defensa contra *T. spiralis*, tiene el proceso inflamatorio agudo del intestino, en la eliminación de los adultos.

Lamentablemente, se han realizado pocos trabajos sobre los tipos de células más directamente implicadas, a lo que viene a asociarse la enorme confusión terminológica y doctrinal que reina en cuanto a la génesis de muchas de ellas.

Por supuesto, los eosinófilos tienen gran importancia, incluso desde el punto de vista diagnóstico, tanto los circulantes como los presentes en los infiltrados locales. Particularmente, los circulantes se hallan en razón directa de la intimidad de los nematodos con los tejidos. Es decir, los vermes con fases emigratorias y largas situaciones histotrópicas es más probable que inciten eosinofilia más prolongadas e intensas, que los puramente lumbinales del intestino, por ejemplo.

Las células cebadas son otro grupo celular importante que aparecen en gran cantidad en los fenómenos de autocuración, infiltrando la pared intestinal o gástrica, para transformarse en los leucoglóbulos, que se dirigen hacia el epitelio. La correlación entre la infiltración celular de este tipo y la autocuración es plena en *N. brasiliensis* en la rata, pues coincide su máxima presencia, con la iniciación del fenómeno. JARRET y col. (1967) consideran que tales leucoglóbulos posiblemente elaboren o porten las reaginas, u otro tipo de anticuerpos semejantes, responsables de la hipersensibilidad local.

Los trabajos de MILLER y col. (1967) sobre estas células, demuestran que, desde el punto de vista histoquímico y ultraestructural, están caracterizadas por inclusiones eosinófilas citoplasmáticas similares a las que aparecen en las células cebadas y como las de éstas, formadas de un mucopolisacárido sulfatado, una proteína de elevada basicidad, y una catecolamina.

Finalmente, SOULSBY (1968) señala otro elemento celular, el pironinó-

filo, que considera de origen linfocitario, que forma anticuerpos o puede evolucionar hacia formación de células plasmáticas, que tienen esta función. Cuando se produce la reacción inmunitaria, se encuentran los piroinófilos *in situ* y en los ganglios linfáticos regionales. Su adherencia a las larvas infestantes, *in vivo* e *in vitro* es neta, pero en situación axénica requiere la actuación de un anticuerpo sensibilizante previo. En *Ascaris spp.*, donde ha estudiado el fenómeno, ello significa que puede tener aplicación diagnóstica este tipo de células.

En definitiva, la inmunidad es de origen celular, pero no debe desecharse el valor de los anticuerpos.

5. Aplicaciones prácticas.

Independientemente de su interés biológico general, el conocimiento de los fenómenos inmunitarios en las nematodosis tiene una proyección práctica que puede esquematizarse en los siguientes puntos, algunos de los cuales analizó TERRY (1968).

a) Vacunación.

A pesar de la dificultad de determinar cuáles son los antígenos funcionalmente activos y de conseguir su producción en cuantía suficiente, los avances en este campo han sido considerables. Por una parte, hoy es relativamente fácil mantener en cultivos exénicos algunos vermes, con producción de muchos de los antígenos metabólicos, cuya concentración y fraccionamiento, para purificación, también son viables, con los progresos actuales de la bioquímica.

Sin embargo, hay suficientes observaciones para indicar que la vía de aplicación de éstos antígenos no es indiferente. Cuando se administran por vía parenteral incitan la formación de IgG, sin lograr la sensibilización celular. Por vía permucosa, en contacto local con las células responsables de la inmunidad en su momento, pueden formar IgA o IgE (reaginas) más implicadas en la hipersensibilidad.

De todos modos, existe otro acceso al problema, consistente en la debilitación de las larvas infestantes, de tal manera que puedan progresar en el hospedador solamente hasta la fase inmunógena, siendo posteriormente destruidas por el organismo. Dosis de 40 K, se han demostrado útiles en algunas parasitosis, como *D. viviparus*, contra el que hay vacuna comercial en Gran Bretaña, Alemania, Yugoslavia, etc. (JARRET y col., 1959; POYNTER y col., 1960; SOKOLIC y col., 1965). La inmunización heteróloga también puede ser importante. Contra *T. spiralis*, WEINER y NEELY (1964) han conseguido protección empleando antígeno O de *S. typhi*. Los adyuvantes, como el de FREUND, *Bordetella pertussis*, etc., pueden tener cierto papel.

En algunas parasitosis el problema es difícil de resolver. En las tri-costrongilidosis, por ejemplo, donde está demostrada la existencia de una cierta comunidad ecológica entre las diversas especies, es posible que la disminución de una, por inmunidad, pueda acarrear el incremento de otra. Además, la edad relativamente avanzada a que empiezan a reaccionar satisfactoriamente los animales, veda la utilización práctica en estos problemas.

b) *Diagnóstico.*

Gran parte de los métodos diagnósticos están basados en la determinación de huevos o larvas. Pero ello exige que los vermos hayan alcanzado el estado adulto y, como sucede con frecuencia, hayan acusado ya el mayor efecto patógeno. Por ello, la determinación de la existencia de anticuerpos, aunque no sean protectores, puede ser importante a condición de que sea temprana. Las pruebas intradérmicas, de precipitación en agar, fijación del complemento, sensibilización de partículas como la bentonita, hematíes o látex, con fines de aglutinación, tienen porvenir.

El problema no es sencillo, por la dificultad de selección de los antígenos, la frecuencia de las reacciones de grupo, etc., pero es prometedor.

c) *Conocimiento de la bioquímica y fisiología de los parásitos*, que pueda servir de base para el desarrollo de fármacos específicos, y para allegar datos de aplicación biológica general.

d) *Establecimiento de parentescos, entre grupos taxonómicos diversos*, para corroborar la corrección de algunas tesis evolucionistas.

León, 21 de marzo de 1970.