

Infeción con helmintos: una alternativa para las enfermedades inflamatorias intestinales

Rodrigo Pérez Ortega | 21 de octubre de 2016

CIUDAD DE MÉXICO. En los últimos años, el impacto y la importancia de la microbiota humana ha revolucionado el entendimiento de la salud. En el caso de la microbiota intestinal, se ha estudiado su efecto en muchos padecimientos, desde la obesidad hasta problemas de desarrollo y psiquiátricos.

Sin embargo, en el intestino no sólo conviven bacterias y virus, sino también parásitos. Los helmintos son gusanos parásitos que normalmente, aunque no siempre, residen en el intestino de su huésped. Algunos ejemplos son: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* y *Taenia solium*.

Durante el XXI CONAPAR, el Dr. P'ng Loke, del Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, ofreció una sesión plenaria, en donde describió algunos de los últimos estudios que se han hecho sobre las distintas relaciones que tienen los helmintos y la microbiota, así como su impacto en la salud humana.

Actualmente, según la Organización Mundial de la Salud, [aproximadamente 2 mil millones de personas a nivel mundial están infectados con helmintos](#) – más que por malaria y VIH –, representando al 24% de la población mundial. Estos parásitos son transmitidos por huevos presentes en las heces humanas y animales, que contaminan el suelo en áreas precarias que carecen de higiene.

A diferencia de los virus y bacterias, los helmintos normalmente no se replican en su huésped mamífero, tienden a presentar una infección crónica y presentan efectos importantes en el sistema inmune.

Los helmintos causan una respuesta de tipo 2 caracterizada por la expresión de citosinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (entre otras) y los anticuerpos de isotipo IgG1, IgG4 e IgE, así como una población expandida de eosinófilos, basófilos, mastocitos y macrófagos alternativamente activados (M2) y las células TH2. [1] Se presume que este tipo de respuesta inmune ha evolucionado estrechamente con la presencia histórica de helmintos y otros parásitos con el humano, como una manera de procurar que el daño causado por el parásito sea mínimo y generar una cierta tolerancia. Así, el sistema digestivo e inmune operan óptimamente en la presencia de una infección ligera de helmintos. En las sociedades desarrolladas, la falta de exposición a helmintos y otros agentes patógenos podrían causar que el control inmunológico ejercido por una infección se pierda y a su vez, cause alergias y enfermedades autoinmunes, a lo que se le conoce como la hipótesis de la higiene. [1]

El paciente valiente

Con esta lógica, varias personas que sufren de enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca, se han infectado con helmintos – voluntariamente y sin supervisión médica – para contrarrestar los síntomas. Así fue el caso de un paciente que padecía de colitis ulcerosa desde el 2003 y después de haber probado varios tratamientos antiinflamatorios sin resultados (mesalamina, mercaptopurina y altas dosis de esteroides), se enfrentaba a infusiones de ciclosporina y a una colectomía. Desesperado, investigó por su cuenta y en 2004 tomó la decisión (en contra de la opinión de su gastroenterólogo) de autoinfectarse con alrededor de 1500 huevos de *Trichuris trichiura*, obtenidos en Tailandia. Tres meses después de la infección, sus síntomas empezaron a mejorar y para el 2005 no tenía ningún síntoma y ya no tomaba ningún medicamento.

Impulsado por su curiosidad, fue en el 2006 cuando el paciente se acercó al Dr. Loke para que lo ayudara a determinar los cambios causados por *T. trichiura* que pasaban en su intestino y que evitaban que se manifestara su enfermedad. Así, el Dr. Loke accedió a monitorear la colitis ulcerosa del paciente durante los siguientes cuatro años.

Después de 3 años de no presentar síntomas de colitis, en el 2008 tuvo un episodio severo de la enfermedad que

correlacionó con una baja carga de huevecillos en sus heces, lo que indicaba que ya no tenía tantos parásitos como cuando estaba en remisión. Al ingerir más huevecillos de *T. trichiura*, esta vez alrededor de 2000, sus síntomas mejoraron de nuevo en los siguientes meses y una colonoscopia confirmó la presencia de este nemátodo en el colon ascendente y no había señales de úlceras. Así, la colonización con estos gusanos se asoció con una mejora histopatológica, incluida una normalización de la arquitectura tisular y una recuperación de la integridad epitelial.

De igual manera, el Dr. Loke y sus colaboradores determinaron que los síntomas de colitis activa correlacionaban con la presencia de células TH CD4+ IL-17+ (TH17), mientras que la infección con *T. trichiura* y la remisión de la enfermedad se caracterizaron por la presencia de células TH IL-22+ (TH2) en la mucosa intestinal, por lo que el Dr. Loke y colaboradores propusieron que la colonización con el parásito disminuía los síntomas de colitis debido a una hiperplasia de las células caliciformes del intestino y la producción de moco a través de las citosinas de las células TH2 e IL-22. [2]

Enfermedades intestinales y microbiota

Sin embargo, después de este estudio no quedaba clara la contribución directa del helminto a las mejoras de los síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal. Teniendo en cuenta que las bacterias que se encuentran en el intestino están constantemente interactuando con el sistema inmune, en el 2013 el Dr. Loke y sus colaboradores determinaron que la reducción de células TH2 en pacientes con colitis ulcerosa estaba asociada con alteraciones de la microbiota, [3] ya que algunas especies proliferaban, mientras otras disminuían en el ambiente inflamatorio. De esta manera, el nuevo énfasis de las investigaciones del Dr. Loke se dirigieron a establecer las distintas relaciones entre los helmintos, el sistema inmune y la microbiota intestinal en el marco de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Interesantemente, en un estudio en macacos, que en cautiverio comúnmente desarrollan enterocolitis crónica idiopática, el Dr. Loke y su grupo determinó que la infección de estos macacos con *T. trichiura* mejoró los síntomas de la enfermedad y evitó la pérdida de peso de los individuos. De igual manera, se confirmó la inducción de una respuesta tipo 2 y también determinaron que el número de bacterias adheridas a la pared intestinal disminuyó, posiblemente a la producción restaurada de moco. Además, colonización con el helminto restauró la diversidad de las bacterias y la disbiosis que se presentaba en el intestino antes del tratamiento. [4]

Con estas evidencias, decidió comprobar la hipótesis de que la falta de diversidad y la disbiosis de la microbiota intestinal eran parte importante de los mecanismos de las enfermedades intestinales inflamatorias. Utilizando un modelo murino de la Enfermedad de Crohn, que es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, el Dr. Loke junto con el Dr. Ken Cadwell, también de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, descubrió que ratones *knockout* para *Nod2* – que es un sensor bacteriano citosólico y que su mutación incrementa el riesgo de presentar la Enfermedad de Crohn – presentaban una disbiosis en la microbiota intestinal, favoreciendo la proliferación de la especie *Bacteroides vulgatus*. Esta bacteria, a su vez, era causante de los defectos funcionales y estructurales de las células del intestino. [5] Recientemente, el Dr. Loke comprobó que la infección de estos ratones *Nod2*^{-/-} con *Trichuris muris* generó una resistencia a *B. vulgatus* dependiente de la inmunidad tipo 2, que promovió un cambio en la microbiota, hacia una protectora, caracterizada por una expansión del género *Clostridiales*. [6]

Del laboratorio a la clínica

De manera paralela el Dr. Loke, originario de Malasia, ha colaborado con la Dra. Yvonne Lim de la Universidad de Malaya, en Kuala Lumpur, Malasia, con quien ha estudiado la diversidad bacteriana de la etnia Orang Asli, que presenta hasta un 70,6% de incidencia de infección con helmintos asintomática. A diferencia de los individuos no infectados, aquellos infectados con helmintos (*Trichuris*, *Ascaris*) presentaban una diversidad bacteriana mayor, [7] menores niveles de *Bacteroides* que individuos controles. Al someter a los individuos Orang Asli infectados con helmintos a un programa de desparasitación con albendazol, se observó que disminuyó la diversidad bacteriana en estos individuos, aumentaron los niveles de *Bacteroides* y disminuyeron los niveles de *Clostridiales*. [6]

Recientemente, el Dr. Loke finalizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, en donde logró reclutar 4 pacientes con colitis ulcerativa para infectarlos con *Trichuris suis* y monitorear sus síntomas, así como la diversidad bacteriana.

“Es muy difícil reclutar pacientes para este tipo de estudios” aseveró el Dr. Loke. El estigma es una razón posible. Por otro lado, el Dr. Loke aprendió que su diseño era muy complejo y que los criterios de selección eran muy estrictos, por lo que no logró reclutar un mayor número de pacientes.

Los resultados de este estudio no fueron conclusivos, ya que indicaron que hubo un efecto placebo inesperado.

Es por ello que para la determinación de los mecanismos de acción específicos y el desarrollo de terapias en pacientes con enfermedades intestinales, es necesario que continúen este tipo de estudios clínicos. En Queensland (Australia) se está realizando un [estudio de infección con anquilostoma como terapia para pacientes con enfermedad celiaca](#) en la Universidad James Cook y otro ejemplo, es un [estudio clínico que tiene como objetivo determinar la seguridad y dosis de la infección con *Schistosoma mansoni*](#), para en un futuro desarrollar algún tipo de terapia similar a la del Dr. Loke.

La perspectiva a futuro de las investigaciones del Dr. Loke es centrarse en cómo el ambiente cambiante del intestino afecta la tolerancia hacia la comida y los agentes comensales, así como también en la forma en la que se puede restaurar esta tolerancia. Sin duda, las indagaciones del Dr. Loke y su grupo de investigación ayudarán a entender las enfermedades inflamatorias intestinales, así como otras enfermedades autoinmunes, para así desarrollar terapias efectivas para estas debilitantes y crónicas enfermedades.

Referencias

1. Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat. Rev. Immunol.* 2011 Jun; 11(6): 375-88. [Resumen](#)
2. Broadhurst MJ, Leung JM, Kashyap V, McCune JM, y cols. IL-22+ CD4+ T Cells Are Associated with Therapeutic Trichuris trichiura Infection in an Ulcerative Colitis Patient. *Sci Transl Med.* 2010 Dec 1;2(60):60ra88. doi: 10.1126/scitranslmed.3001500 [Resumen](#)
3. Leung JM, Davenport M, Wolff MJ, Wiens KE y cols. IL-22-producing CD4+ cells are depleted in actively inflamed colitis tissue. *Mucosal Immunol.* 2014 Jan;7(1):124-33. doi: 10.1038/mi.2013.31. Publicado en versión electrónica el 22 de mayo de 2013. [Artículo](#)
4. Broadhurst MJ, Ardeshir A, Kanwar B, Mirpuri J, y cols. Therapeutic Helminth Infection of Macaques with Idiopathic Chronic Diarrhea Alters the Inflammatory Signature and Mucosal Microbiota of the Colon. *PLoS Pathog.* 2012;8(11):e1003000. doi: 10.1371/journal.ppat.1003000. Publicado en versión electrónica el 15 de noviembre de 2012. [Artículo](#)
5. Ramanan D, Tang MS, Bowcutt R, Loke P, Cadwell K. Bacterial Sensor Nod2 Prevents Inflammation of the Small Intestine by Restricting the Expansion of the Commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity.* 2014 Aug 21;41(2):311-24. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.015. Publicado en versión electrónica el 31 de julio de 2014. [Artículo](#)
6. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, y cols. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):608-12. doi: 10.1126/science.aaf3229. Publicado en versión electrónica el 14 de abril de 2016. [Artículo](#)
7. Lee SC, Tang MS, Lim YA, Choy SH, y cols. Helminth Colonization Is Associated with Increased Diversity of the Gut Microbiota. *PLoS NTD.* 2014 May 22;8(5):e2880. doi: 10.1371/journal.pntd.0002880. eCollection 2014. [Artículo](#)

© 2016 WebMD, LLC

Cualesquiera puntos de vista expresados antes son del propio autor y no necesariamente reflejan los puntos de vista de WebMd o Medscape.

Citar este artículo: Infección con helmintos: una alternativa para las enfermedades inflamatorias intestinales. *Medscape.* 21 de oct de 2016.

This website uses cookies to deliver its services as described in our [Cookie Policy](#). By using this website, you agree to the use of cookies.

[close](#)