

## REVISIÓN CIENTÍFICA

# Inmunomodulación parasitaria y su relación con el desarrollo de mecanismos profilácticos. (Revisión científica 2005–2015)

García V<sup>1</sup>, Pedroza C<sup>2</sup>, Gouveia D<sup>1</sup>, Machado F<sup>1</sup>, Rocafull C<sup>1</sup>, Hagel I.<sup>3</sup>

### RESUMEN

Los agentes infecciosos que más han intrigado a la comunidad científica, por su elevada eficacia en la modulación del sistema inmunitario del hospedador, son los parásitos, debido a que favorece la creación del ambiente óptimo para su desarrollo. Dentro de la respuesta inmunomodulatoria generada, se produce la alteración de la respuesta inmune del hospedador ante otras enfermedades, desviándose la respuesta original que brindaría frente a los microorganismos individuales. Hechos que sustentan lo anteriormente descrito se evidencian a través del estudio del modelo de coinfección Helminthos-Tuberculosis, Helminthos-VIH, Helminthos-agentes desencadenantes de colitis y asociados a personas atópicas. A pesar del vasto conocimiento sobre la respuesta inmunológica generada contra helmintos, no se ha logrado la producción de vacunas contra las enfermedades parasitarias humanas más importantes, puesto a que su complejidad molecular y de su relación con el hospedero dificulta la producción de vacunas equivalentes a las empleadas contra virus y bacterias. Debido a la extensa cantidad de artículos publicados sobre la inmunomodulación generada por helmintos, y la necesidad de correlacionar los hallazgos con las vacunas creadas o en vías de desarrollo, se realiza una revisión descriptiva y de correlación de la literatura publicada en PubMed, EMBASE, LILACS, Biblioteca Cochrane, Up to Date y Clinical Evidence desde el 2005 al 2015. Se toman en cuenta ensayos clínicos aleatorizados, controlados, revisiones sistemáticas, revisiones científicas y guías de práctica clínica, utilizando las palabras clave “helminths”, “immune system modulation” y “coinfection”, asumiendo como variables: tipos de helmintos, naturaleza de la vacuna y efectividad, y coinfecciones con helmintos.

**Palabras clave:** Coinfección, helmintos, evasión inmune, vacunas.

**Parasitic immunomodulation and its relation with the difficulty of developing prophylactic methods (Scientific Review 2005-2015)**

*Parasites are one of the most intriguing infectious agents for the medical community because of their high efficiency in modulating the host's immune system, which stimulates the developing of a high level environment for its growth. Inside the immunomodulatory response, there is an alteration of the immune response of the host in front of other diseases, deviating the original response that the host would be able to assemble in case of infection of others microorganism. Facts that sustain what is said above can be evidenced throw the study of co-infected models of Helminths-Tuberculosis, Helminths-HIV, Helminths-colitis agents triggered and associated to atopic people. Despite the wide knowledge of the immunologic response generated in front of helminths, the medical community hasn't been able to stablish the assemble of a vaccine equivalent to those used against virus and bacteria. Due to the vast amount of published articles on vaccines created or that are in development, it is performed a descriptive and correlative review of the literature published in PubMed, EMBASE, LILACS, the Cochrane Library, Up to Date and Clinical Evidence, from 2005 to 2015. There will be included randomized clinical trials, controlled, systematic reviews, scientific reviews and clinical practice guidelines, using the keywords “helminths”, “immune system modulation” and “coinfection”, assuming as variables: types of helminths, the nature of the vaccine and co-infection with helminths.*

**Keywords:** Coinfection, helminths, immunomodulation, vaccines



1. Estudiante de la Escuela de Medicina “José María Vargas”, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela
2. Médico Cirujano. Escuela “José María Vargas” Universidad Central de Venezuela
3. Jefa del laboratorio de Inmunoquímica, Instituto de Biomedicina de Caracas.

E-mail:  
valentinavgarciav@gmail.com

Recibido: 27/06/2016.  
Aceptado: 15/06/2017.

Para citar este artículo/For reference this article: García V. Inmunomodulación parasitaria y su relación con el desarrollo de mecanismos profilácticos. (Revisión científica 2005-2015). Acta Cient Estud. 2016;11(2):6-15

García V, et al.

**E**n la actualidad el padecimiento de enfermedades infecciosas es un hecho global, millones de personas en el mundo se ven afectadas día a día por distintos agentes (virus, bacterias, hongos y parásitos). Las infecciones parasitarias, especialmente las helmintiasis, generan el deceso de millones de personas cada año, por lo que el tratar estas infecciones se hace una necesidad imperante[1].

Entre los distintos tipos de parásitos, uno de los que más afecta a la salud mundial son los helmintos, presentes con mayor incidencia en países subdesarrollados, donde la higiene y la salubridad son escasas [2]. Sus graves manifestaciones clínicas y alta letalidad deberían ser un tema de preocupación mundial, así como la prevención de este tipo de infecciones, el cuidado del paciente y el tratamiento en caso de enfermedad. Debido a la alta antigenicidad y biodiversidad antigénica de los parásitos y debido a la ausencia de un mercado comercial atractivo para la industria farmacéutica, se dificulta el hallazgo de una vacuna que logre prevenir y tratar dichas enfermedades y estimule la formación de anticuerpos para lograr la inmunización contra estas enfermedades [3]. Este objetivo se ve dificultado por los mecanismos inmunomodulatorios con los que cuentan los helmintos, que les permite evadir la respuesta inmunitaria del hospedador [4]. Existe evidencia que demuestra que la coinfección por parte de helmintos y alguna otra bacteria o virus pueden conllevar a una modulación de la respuesta que desvía la respuesta original que el organismo brindaría frente a cada uno de estos microorganismos individualmente [5,7].

Por motivo de lo anteriormente expuesto, se plantea como objetivo de esta revisión desarrollar los mecanismos inmunomoduladores más resaltantes de los helmintos y otros parásitos que afectan al humano con el fin de esclarecer el hecho de si es factible la creación de una vacuna completamente efectiva para limitar la parasitosis en un hospedador infectado.

Así mismo, determinar hasta qué punto es beneficiosa la inmunomodulación, y cuáles serían los efectos adversos de su limitación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión descriptiva y de correlación de la literatura publicada en PubMed, EMBASE, Biblioteca Cochrane y Up to Date desde mayo del 2006 hasta mayo del 2013. Se toman en cuenta ensayos clínicos aleatorizados, controlados, revisiones sistemáticas, revisiones científicas y guías de práctica clínica, utilizando las palabras clave “helminths”, “immune system modulation”, “immunomodulation”, “coinfection” y “vaccines”, asumiendo como variables: tipos de helmintos, naturaleza de la vacuna y efectividad, coinfecciones con helmintos y modulación parasitaria frente a otras vacunas.

## CUERPO DE LA REVISIÓN

### *Respuesta Inmunitaria frente a los Helmintos, y mecanismos inmunomodulatorios*

La respuesta inmunitaria que predomina en una respuesta en contra de los helmintos suele ser la adquirida, diferenciándose hacia el polo Th2, la cual va a estar acompañada de una respuesta T reguladora. Los Linfocitos ayudadores o helper Th2 son aquellos que secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que cuentan con funciones particulares, como la maduración del isotipo de los anticuerpos, la producción de eosinófilos, y la producción de mecanismos efectores de la inflamación y el desarrollo de fibrosis. La IL-4 y la IL-13 participan, además, en la activación alternativa del macrófago, con importantes propiedades antiinflamatorias, y favoreciendo la diferenciación de la respuesta hacia Th2, con lo que contribuyen a la fibrosis y reparación del sitio de lesión [8].

Los helmintos son parásitos altamente complejos, lo cual se acompaña de una gama amplia de antígenos en su superficie, pudiéndose encontrar diferentes patrones antigénicos para una misma especie, pues estos son sintetizados de acuerdo a las

condiciones ambientales intrahospedador una vez que el parásito ingresa al organismo, siendo posible el enmascaramiento con antígenos propios del organismo que ha invadido. Además parte de estos antígenos estructurales o somáticos variarán según el estadio en el ciclo evolutivo del parásito, al igual que los antígenos de secreción y excreción en las superficies membranales de los parásitos [9].

Aunque el sistema inmunitario tiene mecanismos efectores muy eficientes, los parásitos tienen mecanismos de evasión que le permiten eludir los efectos de éstos, en donde encontramos [10]:

a. La producción de variaciones antigénicas en su membrana, evidenciada al momento del ingreso al organismo donde se desencadena una respuesta humoral que conlleva a la elaboración de anticuerpos contra los antígenos glicoproteicos que posee en su superficie, los cuales, al llegar al parásito, no logran unirse a su objetivo ya que ha ocurrido una variante del código genético de las glicoproteínas y éstas no pueden ser reconocidas [10].

b. El parásito puede localizarse en zonas de difícil acceso para el sistema inmunitario, por ejemplo, dentro de las células o en órganos como el ojo y cerebro donde se necesita una respuesta inmune particular que toma mayor tiempo en desarrollarse [11].

c. Tienen la capacidad de cambiar de un estadio a otro en su ciclo de vida, con la consecuente presentación del antígeno de superficie característico de cada fase, es decir, tienen una rápida maduración, que se traduce en que una vez secretados los anticuerpos, éste ya se encuentra en otra etapa y por esto presenta otros antígenos permitiéndole pasar desapercibido [10].

d. El desprendimiento de su membrana, una vez que ya han sido reconocidos sus antígenos de superficie por los anticuerpos [11].

e. Producción de factores bloqueantes que inhiben a los anticuerpos producidos por el hospedero evitando así la neutralización u opsonización por parte de éstos [11].

Como se mencionó anteriormente, los parásitos no estimulan sólo a las células Th2 sino también a células T reguladoras CD4+CD25+, productoras de interleucina (IL) 10 y factor de crecimiento transformante beta (TGFB), capaces a su vez de inhibir la respuesta inflamatoria protectora, lo que favorece la persistencia de la infección. Este efecto protector puede ser revertido utilizando un tratamiento con anticuerpos anti CD25+, inactivando así la producción de citocinas supresoras [12].

### *Alteración de la respuesta inmune secundario a la infección helmíntica*

Existe evidencia que demuestra que la coinfección por parte de helmintos y alguna otra bacteria o virus pueden conllevar a una modulación de la respuesta que desvía la original que el organismo brindaría frente a cada uno de estos microorganismos individualmente, volviéndose el hospedero más susceptible a generar una respuesta inadecuada frente a cualquiera de ellos o en otras ocasiones pudiese inclusive favorecer el desarrollo de la respuesta inmunitaria [13]. Hechos que relatan lo mencionado se pueden evidenciar a través del estudio del modelo de co-infección por helmintos y tuberculosis, y el de infección por helmintos y el virus de inmunodeficiencia humana VIH, asociadas a personas atópicas y co-infección con mecanismos desencadenantes de colitis, que se exponen a continuación [13].

### *Coinfección por helmintos y tuberculosis:*

En la actualidad existe una fuerte evidencia experimental de que la respuesta impartida por las células T cooperadoras tipo 2 (Th2) y T reguladoras (Treg), inducida por helmintos, incide en la resistencia

del huésped contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Varios estudios muestran que la respuesta Th1 se reduce en anfitriones coinfectados con helmintos. Estudios emergentes también indican que los macrófagos activados alternativamente a través de la inducción por helmintos contribuyen a una mayor susceptibilidad a la tuberculosis, lo cual continúa siendo un problema significativo y una causa predominante de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo [5]. Así mismo, la pobreza asociada a dichas áreas consideradas zonas endémicas se relaciona con un incremento en la incidencia de infecciones helmínticas tropicales [5].

Coincidentemente, las infecciones por helmintos comparten el mismo “nicho de desarrollo” que la enfermedad de la tuberculosis [5].

Estos helmintos parasitarios constituyen una especie multicelular altamente diversa, que parece haber evolucionado para causar una variedad de enfermedades mediante la búsqueda de nichos definitivos en diferentes órganos del anfitrión [14].

Su ciclo de vida es complejo e implica un patrón migratorio de un intermediario a un huésped definitivo. La coinfección con múltiples helmintos podría ser un evento estocástico con la probabilidad de que se acrecienten las infecciones múltiples en las zonas de endemicidad. De hecho, las co-infecciones ocurren con bastante frecuencia en humanos, resultando una relación tanto simbiótica como competitiva, por lo que ha sido argumentado que las citocinas Th2 anti-helmínticas pueden afectar la respuesta inmune protectora frente a las micobacterias [15].

Los helmintos promueven una fuerte respuesta Th2 que resulta en la producción de moco, en el depósito de colágeno y en la creación de una respuesta curativa ante lesiones, hechos críticos determinantes en la expulsión de los helmintos. A pesar de la inducción de una respuesta Th2 protectora frente a parásitos extracelulares, los

helmintos a menudo son capaces de persistir en el huésped durante mucho tiempo, siendo el resultado final la cronicidad de la infección [16].

La persistencia del helminto dentro del anfitrión es alcanzada a través del desarrollo de respuestas inmunorregulatorias durante la infección, a través de la expansión de células T reguladoras productoras del factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) e interleucina 10 (IL-10), pudiéndose desarrollar de esta forma una respuesta de hiporreactividad generalizada en humanos tras la exposición prolongada a nematodos intestinales [17].

Las citocinas generadas durante una respuesta mediada por las células Th2 son potentes inhibidores de la respuesta Th1 específica contra la bacteria Mtb, particularmente la IL-4, IL-10 y el TGF- $\beta$ . En los humanos, la reactivación de la tuberculosis está asociada a un incremento en la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  por parte de los monocitos circulantes y posiblemente por las células T reguladoras, las cuales cuentan con la propiedad de suprimir la producción de citocinas por parte de las células Th1 [18,19].

Fue descubierto que la infección por helmintos intestinales concomitante en pacientes con tuberculosis afecta negativamente a la población de linfocitos T, que también se encontraba asociada a una disminución en los niveles de interferón (INF) gamma [5].

En hospederos coinfectados, los helmintos inducen una respuesta antiinflamatoria generalizada que pareciera prevenir el desarrollo de una respuesta Th1, situación que es crítica ante la generación de resistencia contra la infección por *M. tuberculosis* [5].

Es necesario destacar que los niveles de IL-4 se encuentran incrementados en pacientes con tuberculosis de países en vías de desarrollo. Esta relación puede establecerse mediante una posible co-infección parasitaria en estos individuos [18].

Además de la notable reducción de

la respuesta de Th1 por células específicas para el PPD (prueba cutánea de derivado proteico purificado) en pacientes helmínticos. Demostraron mediante la realización del Test Cutáneo de la Tuberculina (TST: Tuberculine Skin Test) que la producción de IL-17 e IL-23 en respuesta tanto al PPD como a la bacteria (Mtb) fue significativamente menor en pacientes TST-positivos que presentan infecciones filáricas, en comparación con los pacientes TST-positivos que carecen de mencionada infección [17].

A su vez, los pacientes co-infectados con filaria y Mtb exhibieron una reducción significativa en la expresión de los receptores tipo Toll (TLR: Toll-like receptor) tipo 2 y tipos 9 (TLR-2 y TLR-9), además de en la producción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF-, IL-6, IL-12 e IFN-). El tratamiento con fármacos anti-helmínticos restauraron estos mecanismos, sugiriendo que el efecto inmunomodulatorio inducido por helmintos es transitorio [5].

Una cuestión importante para el control de la tuberculosis es la amplia variabilidad en la eficacia de la vacuna con el BCG (bacilo de Calmette-Guérin) reportada en todo el mundo. Una causa probable de tal variación podría ser la presencia de infección por helmintos intestinales y la consiguiente alteración de la respuesta inmune a antígenos de memoria. Después de la vacunación con BCG, la producción de IFN-gamma inducida por el PPD en lactantes sensibilizados a helmintos en el útero fue significativamente más baja en relación con los niños que no estaban sensibilizados prenatalmente. Se observó que los bebés nacidos de mujeres embarazadas infectadas por helmintos que recibían una sola dosis de tratamiento contra helmintos tenían la capacidad de montar una respuesta inmune Th1 a la vacunación por BCG [20].

Las citocinas tipo Th1 o Th2 secretadas durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria, ejercen sus efectos moduladores principalmente sobre los macrófagos, quienes al encontrarse en reposo exhiben plasticidad, propiedad que les permite cambiar su fenotipo

en respuesta a diversas señales ambientales [21].

Los macrófagos tipo I (M1, activados clásicamente) tienen un rol efectivo en la defensa contra patógenos intracelulares, mientras que los macrófagos tipos II clase a (M2a, activados alternativamente mediante las citocinas del polo Th2), que son inducidos durante una infección helmíntica, presentan una función antiinflamatoria asociada a propiedades sanadoras de lesiones, así como conllevan a la inducción de células T de memoria para actuar en contra de los helmintos. Las células M2a ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inducción de la IL-10, el TGF- y especialmente por la regulación del alza de la anginasa-1 quitinasa y FIZZ (encontrado en las zonas inflamatorias), mientras que las células M1 llevan a cabo su acción en contra de la Mtb intracelular a través de la inducción de la Sintasa de Óxido Nítrico inducible (iNOS), a través de la activación de la autofagia o de la ruta de la Vitamina D3/catelicidina [22,23].

La respuesta tipo Th2, que activa a células M2a, resulta en la atenuación de la defensa innata pulmonar antituberculosis, así mismo, la inhibición de los mecanismos de defensa que estaban fuertemente relacionados con la ruta de señalización de del IL-4R (receptor de interleucinas) [23].

Se ha demostrado que la sobreexpresión de IL-10, secretada por las células Th2, exhibía un patrón de aumento de la carga bacteriana pulmonar asociada con una mayor expresión de macrófagos tipos M2 [18].

En personas co-infectadas, los efectos inmunomoduladores de las respuestas generadas por las células Th2 y Treg dirigidas en contra de los helmintos se encuentran segregadas. Las células T reguladoras han demostrado proliferar local y sistémicamente en pacientes con tuberculosis. Estas disminuyen la respuesta por parte de las células Th1 de memoria de forma sistémica para amortiguar la reacción inmunitaria en contra de la Mtb. Las células Treg también atenúan la respuesta protectora Th1 hacia las

vacunas. El agotamiento in-vitro de células T reguladoras a partir de cultivos de PBMC (células mononucleares de sangre periférica), ocasiona mayor proliferación celular y producción de IFN $\gamma$ , después de la exposición a BCG en niños co-infectados [23].

La migración larvaria a través de los pulmones es el principal inductor de una respuesta inmune local sesgada, que potencia la activación de células Th2 y la subsecuente reducción de la población de células Th1 específicas frente al Mtb [5].

En resumen, la coinfección e inducción de macrófagos tipo M2a en pacientes infectados con tuberculosis, resulta en una elevada contagiosidad y trasmisión. Los pacientes que presenten co-infección helmíntica y por Mtb, se encuentran en un mayor riesgo de progresar hacia la forma crónica de la enfermedad por tuberculosis. Sin embargo, se desconoce si la exposición a Mtb de pacientes infectados por helmintos pueda aumentar la susceptibilidad a contraer la enfermedad [5].

### ***Co-Infección por helmintos y VIH:***

Tanto los helmintos como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) presentan un efecto significativo sobre la respuesta inmune del anfitrión. Esta co-infección presenta una tasa de prevalencia elevada a nivel mundial. Los helmintos modulan el sistema inmunitario, mientras que el VIH lo destruye [24].

Durante la década de los 90s fue propuesto que los helmintos podían deteriorar la respuesta inmunitaria brindada frente al VIH, trayendo como consecuencia una mayor susceptibilidad a contraer dicho virus, así como a una mayor velocidad de progresión de la enfermedad ocasionada por el mismo [25].

Esta hipótesis se basa en el concepto de que la células T cooperadora (Th) tipo 2 inducida por helmintos, eran observadas como una forma de desregulación que podía

ser perjudicial en muchas formas, entre las cuales se incluye la promoción de la polarización de la respuesta inmunitaria hacia el tipo Th2, con supresión de la respuesta tipo Th1, la cual es de carácter protector; y la consecuente expansión del linaje celular Th2 que resulta en mayor propensión a contraer la infección por VIH, lo cual es atribuido a un aumento en el número de receptores para el virus, expresados en respuesta a la activación inmunitaria [25].

El aparente estado de salud de muchos pacientes infectados con helmintos refleja el hecho de que las vías efectoras activadas por estos tienden a estar equilibradas mediante mecanismos regulatorios. Existe particular interés en el rol que cumplen las células T CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ , la interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) [26].

Las células Treg han sido implicadas en la modulación de la respuesta inmunitaria frente a antígenos y pudiese suprimir la producción de citocinas derivadas de CD4 $^{+}$  y CD8 $^{+}$  así como la proliferación linfocitaria. Estos hechos sugieren que las células Treg pudiesen estar involucradas en la supresión de respuestas inmunes antivíricas [25].

Por otro lado, esta respuesta regulatoria pudiese traer ciertos beneficios, puesto a que la replicación del ADN pro vírico depende de la activación de los factores de transcripción de la célula anfitriona, por lo que la función supresora, ejercida por las células reguladoras inducidas por helmintos sobre dicha transcripción pudiese resultar provechosa, particularmente en relación a la progresión de la infección por VIH. Por el contrario, una disminución del número o de la función de células T reguladoras ha sido observada en fases avanzadas de la enfermedad por este virus; y una elevación en la expresión del marcador de superficie FoxP3 (propio de las células T reguladoras) ha sido relacionada inversamente con marcadores de activación inmunitaria, sugiriendo que la pérdida de estas células pudiese reducir la supresión de la reacción por parte del sistema inmune [27].

Las células Treg expresan en su superficie el correceptor CCR5 para el VIH y pueden ser fácilmente infectadas por el VIH *in-vitro*, por lo que tal vez son preferentemente eliminadas en la infección directa por el VIH con la finalidad de conducir a una activación inmunitaria incontrolada y la disfunción del sistema inmune [25].

Los datos relacionados a la coinfección por parte de estos microorganismos sugieren un rango amplio de escenarios en los que tanto el helminto como el VIH pudiesen promover o retardar la adquisición o progresión de la otra condición. Los efectos de los helmintos sobre el sistema inmune pudiesen influir en el resultado ante la exposición e infección por el virus de VIH, así como los efectos del VIH sobre el sistema inmune pudiesen influir en el resultado ante la exposición e infección con helmintos [27].

El tipo de reacción que se llevará a cabo en el caso de pacientes infectados con helmintos ante un contacto con el VIH, es decir, si será promotora o inhibitoria, depende de la especie del helminto por el cual se haya producido la infección y los signos y síntomas que le acompañen. Tal es el caso del *Schistosoma haematobium*, donde la presencia de lesiones genitales femeninas y de sangre y leucocitos en el semen eran factores que se esperaba promovieran la transmisión, sin tomar en cuenta los posibles efectos inmunológicos. Un estudio reciente realizado a las mujeres del área rural de Zimbabue, demostró una asociación significativa entre el VIH y la presencia de huevos de *S. haematobium* en muestras tomadas a partir de secreciones genitales, que apoya la hipótesis de un efecto específico sobre la susceptibilidad al VIH cuando las lesiones genitales están presentes [28].

Entre los nematodos, la única evidencia de una asociación positiva es para *Strongyloides stercoralis*. *Strongyloides* es inusual entre los helmintos en que es capaz de completar su ciclo de vida y replicarse en un huésped humano individual, y esto puede ser facilitado por la inmunosupresión<sup>29</sup>.

Otro estudio [25] sugiere una asociación negativa entre el VIH y la infección por nemátodos, lo que podría sugerir que el VIH tendería a “proteger” contra el establecimiento o supervivencia de una infección por nematodos maduros, o podría conducir a un mal diagnóstico debido a la fecundidad reducida [25].

La supresión del desarrollo de helmintos o la producción de huevos en las personas con enfermedad avanzada por VIH podría llevar a sub-diagnóstico y una impresión falsa de un efecto protector de los helmintos [25].

### *Infección en personas atópicas:*

Se ha registrado un descenso proporcional de las enfermedades autoinmunes con relación a la infección por helmintos en regiones donde dichas enfermedades son endémicas, situación que sugiere que existe una respuesta protectora de las helmintiasis contra los síndromes inmunopatológicos [30].

El fenómeno de las alergias puede explicarse mediante el mecanismo de hipersensibilidad tipo I, en donde un individuo sensibilizado frente a un alérgeno en específico, tras una segunda exposición, por una reacción cruzada entre las IgE adheridas al mastocito, produce su desgranulación de sustancia con efectos farmacológicos [30].

La respuesta anticuerpo específica tipo E desarrollada por los helmintos puede ser tanto mono como policlonal. Se ha comprobado que los niveles extremadamente elevados de este anticuerpo pueden suprimir la respuesta alérgica a través de la saturación de los receptores de los mastocitos y basófilos, que evita la respuesta inflamatoria que conduce a la expulsión de las larvas. Otro mecanismo que inhibe la reactividad alérgica en los individuos altamente parasitados es la dificultad que exhiben para responder con niveles adecuados de IgE específica contra el parásito y frente a otros antígenos ambientales<sup>30</sup>.

A pesar de las observaciones sugeridas, sin embargo, hasta ahora no ha sido establecida de manera concluyente una asociación inversa entre las infecciones por helmintos y las enfermedades alérgicas<sup>31</sup>. Por otra parte, las infecciones por helmintos han sido asociadas tanto con prevalencias reducidas como elevadas de enfermedades alérgicas en diferentes poblaciones<sup>32</sup>. La evidencia de una asociación causal entre algunos helmintos (particularmente geohelmintos) y un riesgo incrementado de asma podría conducir a programas de tratamiento antihelmíntico en poblaciones consideradas de alto riesgo [32].

### ***Coinfección por helmintos e inflamación intestinal:***

Gracias a la participación de células T-Reg se tiene una inmunomodulación que permite la sobrevida del parásito en equilibrio con el hospedero, lo que previene la eliminación de los vermes pero también protege al hospedero contra la inflamación excesiva. Además, es posible que esta inmunomodulación tenga otros efectos a largo plazo, ya que lleva a una interacción con mecanismos inflamatorios.

Según Ana Flisser (2011) [4]:

*“Las enfermedades inflamatorias intestinales son menos comunes en países tropicales en vías de desarrollo y los datos epidemiológicos sugieren que la gente portadora de helmintos tiene menos enfermedades inmunitarias. Por lo tanto, los helmintos intestinales –que son frecuentes en estos países– pueden prevenir enfermedades inflamatorias intestinales y demás enfermedades inflamatorias mediante la inducción de circuitos reguladores de inmunidad protectora en las mucosas, e inhibir la inmunidad adaptativa asociada a la inflamación”.*

Según lo anteriormente expresado, se le atribuiría a los helmintos un efecto modificador de la actividad inmunológica del huésped, estando actualmente dicha hipótesis bajo confirmación molecular mediante estudios

experimentales [4].

### ***Inmunización frente a helmintos:***

En la actualidad existen espectros amplios de vacunas y esquemas de inmunización dirigidos a enfermedades prevenibles de tipo bacteriana y viral<sup>33</sup>. La protección contra parásitos no se aleja de la realidad, específicamente en países del trópico donde la prevalencia de infecciones por este tipo de patógenos es mucho mayor que en otras partes del mundo, sobre todo en edades tempranas, es así como estos no han sido la excepción en relación al interés científico, medicinal y sobretodo humano en busca de desarrollar una vacuna contra las parasitosis.

En relación a esto, en el año 1992 Correa Beltrán [33] menciona:

*“A pesar del notorio avance en el conocimiento de la respuesta inmunológica que se genera contra protozoarios y helmintos parásitos, así como en la clonación molecular de genes que codifican para las proteínas de esos organismos, las cuales resultan potencialmente protectoras, todavía no se ha logrado la producción de vacunas operacionales contra las enfermedades parasitarias humanas más importantes (leishmaniasis, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, filariasis, triquinelosis, esquistosomiasis y cisticercosis).”*

Como bien es mencionado por la autora, es evidente destacar que se conoce con certeza los mecanismos de acción inmunológica de los parásitos, e incluso su capacidad de inmunomodulación y resistencia a pesar de ser característicamente cambiantes, pero esto no garantiza que seamos capaces de sintetizar una vacuna 100% eficaz contra los parásitos.

Según José Regidor (2013) en su ponencia presentada en el XVIII Congreso de la Sociedad Española de Parasitología [34]:

*“Hasta el momento, no existe ni una sola vacuna inocua, eficaz y de uso corriente contra las enfermedades parasitarias*



*humanas más importantes, como la leishmaniasis, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, filariasis, triquinelosis, esquistosomiasis y cisticercosis. La complejidad molecular y estructural de los parásitos y de su relación con el hospedero ha dificultado la producción de vacunas equivalentes a las que están en uso contra virus y bacterias”.*

En el segmento citado previamente es posible evidenciar la razón por la cual los intentos de vacunas no han sido del todo eficaces, puesto que los parásitos poseen una complejidad sumamente grande y la diversidad de sus antígenos son cambiantes en periodos cortos de tiempo, es por esta razón que muchos autores lo señalan como una resistencia de “baile de máscaras”, en que el parásito siempre está cambiando sus antígenos de superficie y por lo tanto desde un enfoque inmunológico es como si estuviera cambiando de identidad.

La gran mayoría de las vacunas para combatir enfermedades infecciosas son de tipo biológico y se desarrollan con una metodología creada hace ya más de 130 años<sup>34</sup>. Sin embargo, Manuel Elkin Patarroyo, director de la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, trabajó en un nuevo tipo de vacunas: las sintéticas. Si bien es cierto que hoy en día no contamos con una vacuna de uso fidedigno y con evidencias de buena relación beneficio-riesgo, la técnica propuesta por el Doctor Patarroyo se acercó bastante a la resolución del problema [35].

El Dr. Patarroyo fue el responsable de crear la primera vacuna contra la malaria, y por muchos años ha tratado de identificar todos los posibles receptores que se adhieren al glóbulo rojo, de manera que se puedan producir anticuerpos que impidan que el parásito se una al glóbulo rojo. Durante un tiempo se creyó que las vacunas que logró sintetizar eran realmente la respuesta para una inmunización real contra parásitos, pero los mecanismos de evasión no garantizan una inmunización del todo real [36].

Sin lugar a duda las inmunizaciones

contra helmintos se han presentado como una necesidad de gran relevancia para la sociedad médica y científica. Se cree que el reto de la sociedad científica en este ámbito es sumamente grande pues se han datado de muchas investigaciones con este fin.

El equipo investigador liderado por el Dr. Noya presenta una nueva alternativa que genera un enfoque innovador hacia los aspectos que se pudieran abarcar a la hora de generar vacunas contra parásitos capaces de evadir la gran mayoría de las respuestas inmunitarias. Plantean como estrategia contra los *Schistosomas spp.* las vacunas antifecundidad, que tienen como finalidad, limitar la oviposición y en consecuencia, la patología inducida por los huevos [37]. A través de un estudio empleando péptidos sintéticos polimerizables derivados de áreas circundantes al sitio activo de las moléculas escogidas como antígenos, a fin de que los anticuerpos inducidos pudieran impedir la hidrólisis del sustrato, al ocupar el sitio de acceso por competencia estérica, impidiendo la expulsión de los huevos [38].

---

### Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (Internet). Diciembre 2015. Inocuidad de los alimentos, Nota descriptiva N°399; [citado 13 de diciembre de 2015]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs399/es/>
2. Solano L, Acuña I, Barón MA, Morón de Salim A, Sánchez A. Influencia de las parasitosis intestinales y otros antecedentes infecciosos sobre el estado nutricional antropométrico de niños en situación de pobreza. *Parasitol. latinoam.* (Internet). Diciembre 2008 [citado 10 de marzo de 2015]; 63(1-2-3-4):12-19. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-77122008000100003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122008000100003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122008000100003>.
3. Herzog R. Las vacunas antipobreza. *Asociación Española de Vacunología.* (Internet). Noviembre 2016 [citado 13 de noviembre de 2015]; Disponible en <http://www.vacunas.org/las-vacunas-antipobreza/>

4. Flisser A. Inmunomodulación intestinal por helmintos: un tema de actualidad. En: XV Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. Biomédica.2011;31(sup.3):3-315.
5. Rafi W, Ribeiro-Rodrigues R, Ellner J, Salgame P. Coinfection-helminthes and tuberculosis. Current Opinion.2012; 7(3): 239-244
6. Brown M, Mawa P.A, Kaleebu P, Elliott A.M. Helminths and HIV infection: epidemiological observations on immunological hypotheses. Parasite Immunology. 2006;28:613-623
7. Nacher M. Interactions between worms and malaria: Good worms or bad worms?. Malaria Journal.2011; 10: 259
8. Helmbly H. Helminths and our immune system: Friend or foe. Parasitol Intern. 2009;58:1217
9. Ruiz V. Guillén S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Segunda edición. España: Ed. Panamericana. 2006;28:1016.
10. Fundora H, Menocal L, Rosado F, Venero S, Rodríguez A. Geohelminthiasis, asma y enfermedad alérgica. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2013 Dic [citado 2016 Ene 10]; 51(3): 320-330. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032013000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032013000300010&lng=es).
11. Rosales-Borjas D, Ortiz-Ortiz L. Infecciones parasitarias: Mecanismos de evasión de la respuesta inmune. Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA. 2008;2(2): 89-98.
12. Van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. Lancet. 2000;356:1723-1727
13. De la Cruz-Galicia M, Cardona-Regalado P, Martínez-Ordoñez L, González-Zavala M, Zugasti-Cruz A, Morlett-Chávez J. Regulación de la respuesta inmune por parásitos helmintos. Revista de Publicación Científica: Publicación de la Coordinación de Estudios de Postgrado e Investigación y la Facultad de Ciencias Químicas - AQM. 2009; 1(1).
14. Hotez PJ, Mistry N, Rubinstein J, Sachs JD. Integrating neglected tropical diseases into AIDS, tuberculosis, and malaria control. NEJM. 2011;364:2086-2089.
15. Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, et al. Can eradication of helminthic infections change the face of AIDS and tuberculosis? Immunol Today. 1999;20:485-487.
16. Hotez PJ, Mistry N, Rubinstein J, Sachs JD. Integrating neglected tropical diseases into AIDS, tuberculosis, and malaria control. N Engl J Med. 2011;364:2086-2089.
17. Babu S, Blauvelt CP, Kumaraswami V, Nutman TB. Regulatory networks induced by live parasites impair both Th1 and Th2 pathways in patent lymphatic filariasis: implications for parasite persistence. J Immunol. 2006; 176:3248-3256.
18. Rook GA. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis. Curr Mol Med. 2007; 7:327-337.
19. Ribeiro-Rodrigues R, Resende Co T, Rojas R, et al. A role for CD4 $\beta$ CD25 $\beta$  T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis. Clin Exp Immunol. 2006;144:25-34.
20. Elias D, Wolday D, Akuffo H, et al. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. Clin Exp Immunol. 2001;123:219-225.
21. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol. 2009;27:451-483.
22. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 2008;8:958-969.
23. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol. 2011;11:723-737.
24. Webb EL, Ekii AO, Pala P. Epidemiology and immunology of helminth-HIV interactions. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7(3):245-53.
25. Brown M, Mawa PA, Kaleebu P, Elliot AM. Helminths and HIV infection: epidemiological observations on immunological hypotheses. Inglaterra: Blackwell Publishing Ltd, Parasite Immunology. 2006; 28:613-623.
26. Mayer K. Coinfection with HIV and Tropical Infectious Diseases II. Helminthic, Fungal, Bacterial, and Viral Pathogens. Clinical Infectious Diseases. 2007;45(9):1214-1220.
27. Oswald-Richter K, Grill SM, Shariat N, et al. HIV infection of naturally occurring and genetically reprogrammed human regulatory T-cells. PLoS Biol. 2004;2:955-966.
28. Tsunemi S, Iwasaki T, Imado T, et al. Relationship of CD4+CD25+ regulatory T cells to immune status in HIV infected patients. AIDS. 2005;19:879-886.
29. Marchi J, Cantos G. Evaluation of techniques for the diagnosis of Strongyloides stercoralis in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV negative individuals in the city of Itajai, Brazil. Braz J Infect Dis. 2003;7:402-408.
30. Lynch NR, Hagel I, Pérez M, Di Prisco MC, López R, Álvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. J Allergy Clin Immunol. 2005.
31. Douwes J, Pearce N. Commentary. The end of the hygiene hypothesis? Int J Epidemiol. 2008.
32. Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. (Internet). Feb 2009 [16 de Octubre de 2014];9(1):29-37. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/ACI.0b013e32831f44a6>
33. Correa Beltrán, M. Vacunas contra parasitosis humanas. México. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo. Vacunas, ciencia y salud. México,D.F, Secretaría de Salud, dic.1992:543-52.
34. Medline Plus (Internet). Rockville Pike: U.S National Library of Medicine; 1998. Información general sobre vacunas. 2015 [13 noviembre 2015]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002024.htm>
35. Organización Mundial de la Salud (Internet). Octubre 2015. Tables of malaria vaccine projects globally; [citado 13 de diciembre de 2015]. Disponible en [http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow\\_tables/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/)
36. Encolombia (Internet). Colombia; 1998. Medicina, Vacuna Sintética contra la Malaria. [citado 13 de diciembre de 2015]. Disponible en <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/academedia/va-34/vacunacionsinteticamalaria/>
37. Noya O, Losada S, Bermúdez H, Lorenzo MA, Toledo M, Alarcón de Noya B. Vacunas anti-esquistosoma. Salus [Internet]. 2007 [11 de junio de 2017];11(1): 48-52. Disponible en: [http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/vacuna\\_antiesquistosoma.pdf](http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/vacuna_antiesquistosoma.pdf)
38. Losada S, Sabatier L, Hammann P, Guillier C, Matos C, Bermúdez H, et al. A combined proteomic and immunologic approach for the analysis of Schistosoma mansoni cercariae and adult worm protein extracts and the detection of one of the vaccine candidates, Sm28GST, from a Venezuelan parasite isolate. Scielo [Internet]. 2011 [15 de junio de 2017];52(2).