

Infección por helmintos y respuestas a vacunas. A propósito de una interacción poco conocida

Helminth infection and response to vaccines. About a little-known interaction

Luis Fonte Galindo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435>

María Ginori Gilkes² <https://orcid.org/0000-0003-3427-8177>

Yisel Hernández Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0001-7775-2962>

Dennis Pérez Chacón¹ <https://orcid.org/0000-0003-2993-933X>

Gissel García Menéndez³ <https://orcid.org/0000-0002-9851-2041>

¹Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia (CIDR). La Habana, Cuba.

²Policlínico Universitario “Plaza de La Revolución”. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luisfonte@infomed.sld.cu

Recibido: 24/01/2022

Aprobado: 27/01/2022

Las infecciones producidas por helmintos, parásitos pluricelulares de amplia distribución, están presentes en prácticamente toda la franja tropical del planeta. Sin embargo, el mayor número de casos se registra en Las Américas, China, este de Asia y África, especialmente en las áreas de mayor atraso socioeconómico (la mayoría de los países africanos al sur del Sahara y los asentamientos rurales y periurbanos de extrema pobreza en América Latina).⁽¹⁾ En estas áreas concurren las condiciones climatológicas e higiénico-sanitarias que hacen posible la transmisión de las formas infectantes de estos parásitos.

En Cuba, con el objetivo de conocer sobre la prevalencia de infecciones por parásitos intestinales y los aspectos clínico-epidemiológicos vinculados a ellas, se han realizado numerosos estudios en diferentes grupos poblacionales, incluidas dos encuestas parasitológicas de alcance nacional.^(2,3)

Grosso modo, se observa una reducción general del índice de prevalencia de geohelmintosis en el país. Sin embargo, ello no debe conducir a desestimar la existencia en la isla de numerosos asentamientos humanos en los que, por presentar características geográficas, climatológicas y socioeconómicas muy particulares, prevalecen las condiciones para una mayor transmisión.

Al menos dos estudios recientes así lo demuestran. El primero se desarrolló en un asentamiento rural y montañoso del municipio San Juan y Martínez, al occidente del territorio nacional, donde fue hallado un índice muy elevado de prevalencia de geohelmintosis (59,5 %).⁽⁴⁾ El otro estudio se realizó en una comunidad semiurbana y de desarrollo socioeconómico insuficiente del municipio San Miguel del Padrón, en la capital del país. En esta ocasión, se demostraron cifras de prevalencia e intensidad de infección elevadas (28,4 % y 14,7 %, respectivamente).⁽⁵⁾

Los helmintos, de manera particular los que son transmitidos por el suelo, exhiben un patrón de distribución agregado en las poblaciones que parasitan. La denominación de ese patrón, también se le conoce como de sobredispersión, hace referencia al hecho de que en las áreas endémicas de helmintosis, la mayoría de los individuos infectados alcanzan cargas parasitarias de intensidad leve o moderada, mientras que solo una pequeña parte de las personas muestran cargas severas.^(6,7) Ese equilibrio es el resultado de cientos de millones de años de coevolución de hospederos y parásitos. Ello ha conducido al desarrollo de respuestas defensivas por parte de los primeros, y al estímulo de complejos mecanismos inmunomoduladores por parte de los segundos.^(8,9)

El sistema inmunitario del humano, como también el de otros vertebrados, controla la infección por microorganismos patógenos (virus, bacterias, hongos y protozoos) de manera muy diferente a como lo hace con la infección por helmintos.⁽⁸⁾ Los microorganismos patógenos, de manera particular los que invaden los tejidos de sus respectivos hospederos, estimulan respuestas inmunitarias tipo 1, las cuales resultan en la secreción de interleuquina 12 (IL-12), IL-23, interferón γ (IFN- γ) e IL-17.^(8,10) Estas respuestas, que generalmente dan lugar a potentes mecanismos efectores (producción de anticuerpos específicos, estimulación de actividad fagocítica y microbicida de células

mononucleares, activación de células T-citotóxicas, entre otros), tienen lugar rápidamente.

La premura en el desarrollo de estos procesos es crítica para el control de microorganismos potencialmente letales, que pueden dividirse con celeridad y diseminarse por órganos y tejidos. Estas respuestas, al desencadenar procesos inflamatorios de intensidad variable, pueden tener consecuencias adversas para el hospedero, por ejemplo, la producción de daño tisular y, en ocasiones, de secuelas.⁽⁸⁾

Los helmintos, en cambio, estimulan respuestas inmunitarias tipo 2, las que se caracterizan por la secreción de IL-4, IL-5 e IL-13.^(8,11) Las respuestas generadas, que también dan lugar a potentes mecanismos efectores (variantes de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra estadios larvarios y vaciamiento intestinal de formas adultas) tienen lugar más lentamente y en su desarrollo participan células de los sistemas inmunitarios innatos y adquiridos. Estas células, además de actuar en la defensa del hospedero, realizan acciones antiinflamatorias y reparadoras de tejidos. Estas acciones son particularmente importantes si se tiene en cuenta que estos organismos pluricelulares migran por tejidos vitales del hospedero causando lesiones en ellos.^(8,12)

Adicionalmente, los helmintos estimulan poblaciones celulares regulatorias que funcionan por mecanismos diferentes de los mediados por citoquinas producidas por la subpoblación de células T auxiliaadoras Th2 (células auxiliaadoras tipo 2)⁽⁸⁾ y que, incluso, también modulan la actividad de estas últimas.⁽⁹⁾ Es decir, la interacción hospedero-helminto tiene, en términos regulatorios, dos consecuencias adicionales. La primera es la clásica y mejor conocida inhibición de las respuestas Th1 y Th17 (y sus correspondientes citoquinas IL-12, IFN- γ , IL17, IL-23, TNF- α) por las citoquinas Th2.^(13,14) La segunda es la limitación de las respuestas tipos 1 y 2 por la activación de células T regulatorias FOXP3+, células B regulatorias y macrófagos M2, lo que en conjunto causa la liberación de citoquinas regulatorias como IL-10 y, sobre todo, TGF- β (del inglés *Transforming growth factor*).⁽¹⁴⁾

La capacidad de los helmintos de modular las respuestas inmunitarias de sus respectivos hospederos, además de permitirles sobrevivir en estos, atenúa los efectos inflamatorios de los mecanismos defensivos de los animales parasitados y, con ello, reduce los daños inmunopatológicos asociados a esas respuestas.^(9,15,16)

Sin embargo, la regulación por los helmintos de las respuestas inmunitarias de los hospederos que parasitan puede tener consecuencias clínicas y epidemiológicas

adicionales. A saber, el incremento en la susceptibilidad a otras infecciones, los cambios en la frecuencia e intensidad de fenómenos alérgicos y autoinmunes, el desarrollo de algunos tipos de tumores y, las insuficiencias en las respuestas a vacunas contra otros microorganismos.^(8,9,17)

Estudios en humanos y en animales de experimentación han demostrado que la regulación de las respuestas inmunitarias del hospedero, consecuencia de la infección por helmintos, puede disminuir la eficacia de algunas vacunas, de manera particular de aquellas que requieren de respuestas Th1. En relación con los humanos, los resultados mejor conocidos son los siguientes:

-En un trabajo realizado en Ecuador, un grupo de niños infectados por áscaris, tratados con albendazol previo a la inmunización con una dosis de la vacuna oral viva atenuada de cólera, respondió con títulos de anticuerpos vibriocidas más altos e índices de seroconversión superiores a los de un grupo control integrado por niños también infectados por ese parásito al que se le administró un placebo.⁽¹⁸⁾

-Mediante un diseño similar al utilizado en Ecuador, un estudio realizado en Etiopía encontró que niños tratados con albendazol antes de la inmunización con BCG (Bacille Calmette-Guérin) desarrollaron mejores respuestas de IFN- γ ante componentes de la vacuna.⁽¹⁹⁾

-En relación con grupos de personas sanas, pacientes de oncocercosis y esquistosomosis desarrollaron respuestas de IFN- γ más débiles a la inmunización con toxoide tetánico.^(20,21)

Algunos estudios realizados en modelos animales han arrojado los siguientes resultados:

-En cerdos, la infección por áscaris altera la eficacia de la vacuna contra *Mycoplasma hyopneumoniae*.⁽⁶⁾

-En ratones, la infección por *Schistosoma mansoni* interfiere con los efectos protectores de la vacunación con BCG.⁽⁶⁾ La infección por *Heligmosomoides polygyrus* reduce la eficacia de la inmunización contra *Plasmodium chabaudi*.⁽²²⁾ La infección por *Litomosoides sigmodontis* reduce la eficacia de la vacunación contra el virus influenza.⁽²³⁾ La infección por *Taenia crassiceps* limita la eficacia de vacunas contra neumococos.⁽²⁴⁾

-En hámster, la infección por *Ancylostoma ceylanicum* deprime la respuesta linfoproliferativa, la producción de IFN- γ y la síntesis de anticuerpos a la vacunación con un antígeno recombinante del propio parásito (Ay-ASP-2).⁽²⁵⁾

La información acumulada en relación con la interferencia de las infecciones por helmintos sobre las respuestas a vacunas debe ser tomada en cuenta en el diseño de ensayos clínicos de vacunas humanas y en el desarrollo de estrategias de vacunación. La eficacia de los programas de inmunización, que tanto inciden en la protección de la población contra un grupo importante de enfermedades transmisibles, debe analizarse a la luz de las evidencias aquí comentadas.

A escala global por ejemplo, los bajos niveles de protección contra COVID-19, relacionados con la escasa administración de vacunas contra SARS CoV-2 en regiones del mundo subdesarrollado, como es el caso de África Subsahariana, podrían ser aún menores si en la respuesta a los inmunógenos utilizados interfiriera la alta endemicidad de infecciones por helmintos presentes en ellas. A nivel local, la existencia al interior de muchos países de asentamientos rurales y periurbanos en que están presentes las condiciones que propician la transmisión de infecciones helmínticas también debe ser observada.

Referencias bibliográficas

1. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in Sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution and disease burden. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(8):e412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000412>
2. Sanjurjo E, Rodríguez M, Bravo JR, Finlay CM, Silva LC, Gálvez MD. Encuesta nacional de parasitismo intestinal. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública; 1984.
3. Rojas L, Núñez FA, Aguiar H, Silva LC, Álvarez D, Martínez R, *et al.* Segunda encuesta nacional de infecciones parasitarias intestinales en Cuba, 2009. Rev Cubana Med Trop. 2012 [acceso 14/01/2022];64:15-21. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602012000100002&lng=es
4. Escobedo AA, Cañete R, Núñez FA. Prevalence, risk factors and clinical features associated with intestinal parasitic infections in children from San Juan y Martínez, Pinar

del Río, Cuba. West Indian Med J. 2008 [acceso 14/01/2022];57:377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19566020/>

5. Fonte L, Domenech I, Moreira I. Geohelminthosis en Cuba. De las generalidades de un país a las particularidades de comunidades en riesgo. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2013 [acceso 14/01/2022];51(3):239-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032013000300001&lng=es

6. Fonte L, Baldriche J, Sarracent J, Hernández Y, Fong A. Regulación por helmintos de las respuestas inmunitarias del hospedero. Rev Cubana Med Trop. 2016 [acceso 23/02/2022];68(1). Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/122>

7. de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soiltransmitted helminth infections: updating the global picture. Trends Parasitol. 2003;19:547-51. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pt.2003.10.002>

8. Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. Nat Immunol. 2013;14:1118-26. DOI: <http://doi.org/10.1038/ni.2736>

9. Mc Sorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. Clin Microbiol Rev. 2012;25:585-608. DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.05040-11>

10. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. Nature. 2012;484 (7395):465-72. DOI: <http://doi.org/10.1038/nature11047>

11. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. Nat Rev Immunol. 2007;7(12):975-87. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri2199>

12. Chen F. An essential role for TH2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection. Nat Med. 2012;18(2):260-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/nm.2628>

13. Turner JD, Jackson JA, Faulkner H, Behnke J, Else KJ, Kamgno J, *et al.* Intensity of intestinal infection with multiple worm species is related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness. J Infect Dis. 2008;197(8):1204-12. DOI: <http://doi.org/10.1086/586717>

14. Potian JA, Rafi W, Bhatt K, McBride A, Gause WC, Salgame P. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by

- engaging the IL-4 receptor pathway. *J Exp Med.* 2011;208(9):1863-74. DOI: <http://doi.org/10.1084/jem.20091473>
15. Fonte L, Acosta A, Sarmiento ME, Ginori M, García G, Norazmi MN. COVID 19 lethality in Sub-Saharan Africa and helminth immune modulation. *Front Immunol.* 2020;11. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574910>
16. Fonte L, Ginori M, Calderon EJ, de Armas Y. Prevalence of pneumocystosis in Sub-Saharan Africa and helminth immune modulation. *J Fungi.* 2022;8:45. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof8010045>
17. Maizels RM. Regulation of immunity and allergy by helminth parasites. *Allergy.* 2020;75(3):524-534. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13944>
18. Cooper PJ, Chico M, Losonsky G, Espinel I, Sandoval C, Aguilar M. Albendazole treatment of children with ascariasis enhances the vibriocidal antibody response to the live attenuated oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1199e206. DOI: <https://doi.org/10.1086/315837>
19. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(2):219e25. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01446.x>
20. Cooper PJ, Espinel I, Paredes W, Guderian RH, Nutman TB. Impaired tetanus-specific cellular and humoral responses following tetanus vaccination in human onchocerciasis: a possible role for interleukin-10. *J Infect Dis.* 1998;178(4):1133-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/515661>
21. He Y. The inhibitory effect against collagen-induced arthritis by *Schistosoma japonicum* infection is infection stage-dependent. *BMC Immunol.* 2010;11:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-28>
22. Su Z, Segura M, Stevenson MM. Reduced protective efficacy of a blood-stage malaria vaccine by concurrent nematode infection. *Infect Immun.* 2006;74:2138-44. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.74.4.2138-2144.2006>
23. Hartmann W, Brunn ML, Stetter N. Helminth infections suppress the efficacy of vaccination against seasonal influenza. *Cell Rep.* 2019;29:2243-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.051>

24. Immunomodulation of COVID-19 severity by helminth coinfection: Implications for COVID-19 vaccine efficacy. *Immun Inflamm Dis.* 2021;1-14. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.573>
25. Ghosh K, Wu W, Antoine A, Bottazzi ME, Valenzuela J, Hotez P. The impact of concurrent and treated *Ancylostoma ceylanicum* hookworm infections on the immunogenicity of a recombinant hookworm vaccine in hamsters. *JID.* 2006;193:155-62. DOI: <https://doi.org/10.1086/498528>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.