

Helmintos Una nueva y antigua forma de modular la inflamación intestinal

JAIME LUBASCHER

Servicio de Gastroenterología. Hospital Salvador
y Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Puntos clave

- Las enfermedades inflamatorias intestinales resultan de una excesiva respuesta inmune intestinal frente a estímulos comunes contenidos en el lumen intestinal de sujetos genéticamente predispuestos sometidos a factores ambientales favorables.
- En algunos modelos experimentales de EII se observa una excesiva, prolongada, destructiva y no inhibida reacción inmunológica mediada por linfocitos Th1 similar a la producida frente a infecciones bacterianas o virales.
- Las respuestas inmunológicas mediadas por linfocitos Th2 son capaces de inhibir y frenar las respuestas tipo Th1, como es el caso de la infección por helmintos intestinales.
- En múltiples modelos animales de colitis inducida se demostró que la presencia de helmintos era capaz de inhibir o moderar el grado de inflamación intestinal en relación a los controles.
- En estudios clínicos recientes en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa tratados con huevos de *Tricharis suis*, un helminto de origen porcino, se ha observado una respuesta clínica sin aparentes efectos secundarios, lo que ha abierto una nueva línea de investigación terapéutica en las EII.



Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), un conjunto de entidades clinicopatológicas con una incidencia creciente, se asocian desde el punto de vista epidemiológico a un mayor desarrollo socioeconómico y mejor saneamiento ambiental. Los datos de que se dispone sugieren que se producen por una disregulación del sistema inmunitario intestinal, que lleva a una pérdida de tolerancia frente a antígenos en el lumen intestinal, con el consiguiente daño producido por mediadores de la inflamación, tanto humorales como celulares. En este artículo se revisan las bases de la hipótesis que sostiene que el aumento de enfermedades intestinales mediadas inmunológicamente puede tener relación con una pérdida de exposición a parásitos intestinales (entre ellos los helmintos) y que la exposición a éstos podría inducir circuitos de regulación capaces de prevenir y tratar a los pacientes con EII.

Etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales

Las EII aparecen como una respuesta exagerada y no controlada frente a estímulos antigénicos de la luz intestinal. Normalmente, las células inflamatorias están presentes en la mucosa intestinal para protegerla de potenciales agentes dañinos lumbinales. Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC) no son capaces de controlar esta excesiva actividad inflamatoria inmunológica, que termina por producir una grave afección tisular que explica las lesiones histopatológicas características. Es por esto que los tratamientos actuales más efectivos van dirigidos a frenar la inflamación y la inmunidad celular utilizando medicamentos potentes (p. ej., corticoides, inmunosupresores, anticuerpos antifactor de necrosis tumoral [anti-TNF]) capaces de prevenir y revertir el daño tisular. Desgraciadamente, son fármacos que no están exentos de efectos colaterales y requieren un estricto control.

Los modelos animales de EII, particularmente los que reproducen las alteraciones inmunológicas de la EC, han demostrado una respuesta inmune exagerada de linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1). Esta respuesta es intensa, caracterizada por producción de interleucina 12 (IL-12), IL-2, interferón gamma (IFN- γ) y TNF- α . La reacción linfocitaria Th2 se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13¹⁻³. Cuando estas respuestas se generan en forma descontrolada y polarizada, ya sea Th1 o Th2, se pueden producir una serie de enfermedades. Las afecciones que se asocian a una respuesta Th1 son, además de la EC, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y la psoriasis, mientras que serían paradigmas de respuesta Th2 la rinitis alérgica, el asma bronquial y la dermatitis atópica⁴. La CU presenta elementos de ambas respuestas Th1 (IFN- γ) y Th2 (IL-4)⁵.

El individuo sano tiene múltiples sistemas homeostáticos de control del sistema inmunitario que le permiten inhibir o moderar su respuesta, como el IFN- γ producido por linfocitos Th1 que es capaz de inhibir el desarrollo y la proliferación de linfocitos Th2. A su vez, los linfocitos Th2 inhiben la acción de los linfocitos Th1 a través de la secreción de citocinas causantes de este mecanismo homeostático de contrarregulación⁶⁻⁷ entre las que se cuenta la IL-10 (fig. 1).

La causa de esta pérdida de la regulación inmune intestinal es aún desconocida, pero ya se ha demostrado la participación de factores genéticos y ambientales. Así, la mutación CARD15/NOD2, y otras variantes genéticas todavía no del todo caracterizadas en el gen, dan cuenta de una mayor susceptibilidad para desarrollar una EC⁸⁻⁹, pero ninguna de ellas explica por sí sola el rápido aumento de incidencia de la EC. El tabaquismo se asocia a la aparición de la EC y empeora su curso clínico, mientras que parece ejercer un efecto protector frente a la CU¹⁰⁻¹². La apendicetomía antes de los 20 años disminuye la incidencia de CU¹³. El riesgo de presentar EII varía también en relación con la geografía: son más frecuentes cuanto mayor es el nivel económico de los países, coincidiendo con un mayor saneamiento ambiental, en paralelo con otras enfermedades relacionadas con el alteraciones inmunológicas (esclerosis múltiple, asma, artritis reumatoide) y en franco contraste con la disminución de enfermedades infecciosas^{14,15}. De estos argumentos surge la hipótesis de que determinadas infecciones, particularmente contraídas en la infancia, podrían proteger frente al desarrollo posterior de enfermedades inmunológicas. En este contexto, algunos datos sugieren que la infección por helmintos podría proteger contra las EII y otras enfermedades autoinmunitarias, e incluso se ha propuesto que el control de estas infecciones por helmintos podría explicar, en general, el incremento en la incidencia de las EII¹⁶.

Enfermedad inflamatoria intestinal y helmintos

Estudios en modelos animales

Se idearon para demostrar que la exposición a helmintos intestinales era capaz de limitar la reacción inflamatoria tipo Th1. En un modelo de colitis experimental con ratones expuestos a *Schistosoma mansoni* se demostró una disminución de la actividad Th1 y un aumento de la respuesta Th2, con una disminución significativa de la gravedad de la colitis¹⁷. Esta experiencia se repitió en otros modelos, utilizando por ejemplo el ratón genéticamente deficiente en IL-10¹⁸⁻²⁰, y con administración de otros parásitos (*Hymenolepis diminuta*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris muris* y *Heligmosomoides polygyrus*, entre otros)²¹⁻²³. También se observó un efecto beneficioso de la exposición a estos parásitos sobre el curso de la colitis experimental.

Estudios clínicos

Las evidencias epidemiológicas, las observaciones de casos y los estudios en animales sugieren que los helmintos pueden tener un papel en la prevención e incluso en el tratamiento de los pacientes con EII. De aquí surge la necesidad de realizar ensayos clínicos utilizando un helminto que sea seguro y eficaz para su uso en humanos. Se decidió utilizar *Trichuris suis*, un helminto cuyo huésped es el ganado porcino y que está estrechamente relacionado con *Trichuris trichiura*, que afecta a los humanos. *T. suis* puede afectar a los humanos, pero de forma autolimitada²⁴. No se ha descrito enfermedad en huma-

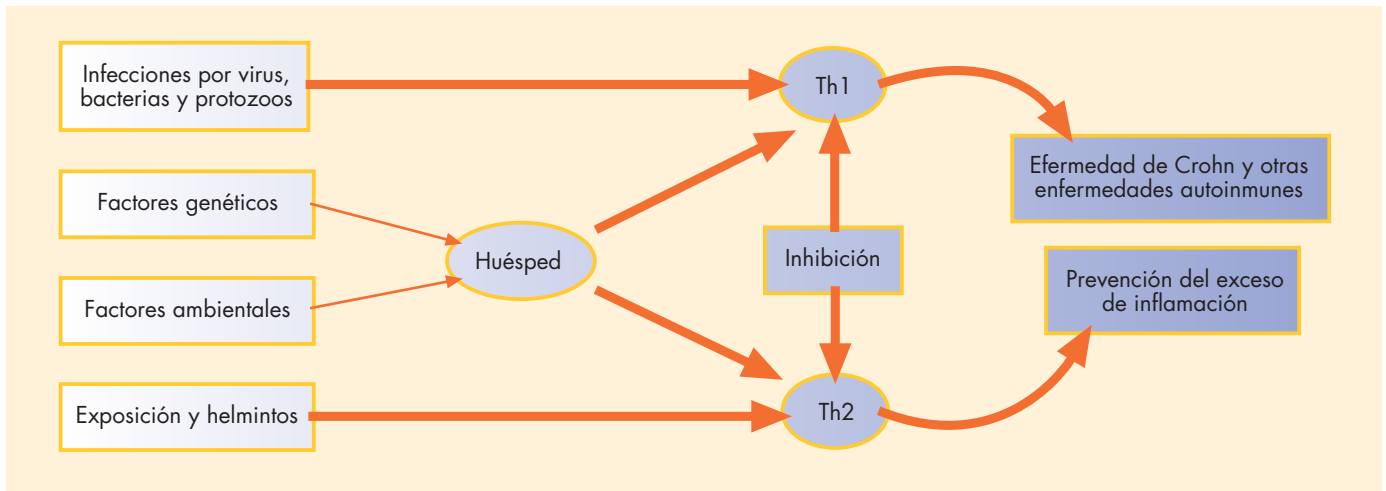


Figura 1. Muestra cómo un individuo, con su carga genética al recibir la influencia del ambiente, puede producir una reacción inflamatoria tipo Th1 que si no es inhibida o autorregulada puede desencadenar una enfermedad autoinmune. Por el contrario, si está colonizado por helmintos se produce un estímulo de linfocitos Th2 que inhiben la nociva reacción Th1, con la consiguiente prevención del descontrolado proceso inflamatorio.

nos atribuida a *T. suis*. Sus huevos se pueden obtener fácilmente de las formas adultas extraídas de porcinos y se pueden hacer crecer en un ambiente libre de patógenos. Las características que hacen de *T. suis* un buen candidato para tratar humanos se detallan en la tabla 1. Summers et al²⁵ fueron los primeros en mostrar un posible efecto beneficioso de la colonización por *T. suis* en pacientes con EII. A 4 pacientes con EC y 3 pacientes con CU activas se les administró una dosis de 2.500 huevos vivos de *T. suis* por vía oral. Tres de los 4 pacientes con EC estaban en remisión a las 12 semanas utilizando el Crohn's Disease Activity Index (CDAI)²⁶, al igual que los 3 pacientes con CU usando el Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)²⁷; no se observaron efectos negativos en este número (muy limitado) de pacientes. Los mismos investigadores han publicado recientemente dos nuevos estudios con un mayor número de pacientes. En el primero, un estudio abierto y no controlado, en el que trataron a 29 pacientes con EC activa con 2.500 huevos vivos de *T. suis* cada 3 semanas durante un período de 24 semanas, obtuvieron un 79,3% de respuesta, definida como un descenso del CDAI >

100 y un 72,4% de remisión, definida como CDAI < 150²⁸. El segundo estudio aleatorizado y controlado incluyó a 54 pacientes con CU activa. Se mantuvo el tratamiento que recibían en el momento de la inclusión en el estudio, que podía incluir mesalazina, prednisona < 25 mg o inmunosupresores, y se distribuyeron aleatoriamente para recibir, además, tratamiento con 2.500 huevos de *T. suis* o placebo, cada 2 semanas durante un período de 12 semanas. Los autores observaron que el grupo tratado con *T. suis* presentó una respuesta favorable (disminución del índice de actividad de la enfermedad) en el 43,3% (13/30) en relación con el grupo placebo, con sólo un 16,7% (4/24); en cambio, no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento por lo que se refiere a la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión²⁹. Aunque los resultados de estos estudios son muy interesantes, deben ser confirmados por otros grupos.

Tabla 1. Características de *Trichuris suis* que favorecen su uso en humanos

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gran similitud y relación con el helminto humano <i>Trichuris trichiura</i> |
| La colonización en humanos es autolimitada |
| No es capaz de multiplicarse en el huésped |
| No se le ha encontrado potencial patogénico |
| Permanece confinado sólo al intestino del huésped |
| El huésped elimina huevos inmaduros de <i>T. suis</i> |
| No puede propagarse o contagiar a contactos directamente |
| Los huevos se obtienen mediante un estricto y controlado proceso libre de bacterias y virus |

Conclusiones

Es clara la relación entre el aumento de la incidencia de EII y el desarrollo económico. Entre otros hechos, la mejoría en la higiene ha llevado a una disminución de la colonización por helmintos de las personas, con la consiguiente falta de respuesta Th2 capaz de inhibir la respuesta Th1 a otros antígenos. De este modo aumentaría la susceptibilidad a presentar EII y otras enfermedades autoinmunes y alérgicas en individuos predispuestos³⁰. Algunos estudios preliminares sugieren que la administración de huevos de *T. suis* es segura y efectiva para controlar la actividad de las EII. Sin duda, estas investigaciones abren nuevos caminos para el tratamiento y la prevención de las EII y otras enfermedades autoinmunitarias³¹⁻³³. Es por esto que estos antiguos helmintos moduladores de la inflamación intestinal pueden representar en el futuro una nueva alternativa terapéutica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
 ■ Metaanálisis
 ■ Epidemiología

1. Niessner M, Volk BA. Phenotypic and immunoregulatory analysis of intestinal T-cells in patients with inflammatory bowel diseases: evaluation of an in vitro model. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:155-64.
2. Fuss JJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, De la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996;157:1261-70.
3. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:933-44.
4. McDermott MF, Aksentjevich I. The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:511-6.
5. Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reverse transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol.* 1995;101:428-35.
6. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 1996;17:138-46.
7. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986;136:2348-57.
8. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:599-603.
9. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:603-6.
10. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1841-54.
11. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1994;106:643-8.
12. ● Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504-17.
13. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;344:808-14.
14. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology.* 1991;100:143-9.
15. Shivnanda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39:690-7.
16. Elliott DE, Urban JF Jr, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J.* 2000;14:1848-55.
17. ●● Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF Jr, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G385-91.
18. Reardon C, Sánchez A, Hogaboam CM, McKay DM. Tapeworm infection reduces epithelial ion transport abnormalities in murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *Infect Immun.* 2001;69:4417-23.
19. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Orsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immun.* 2002;70:5931-7.
20. Shi HN, Ingui CJ, Dodge I, Nagler-Anderson C. A helminth-induced mucosal Th2 response alters nonresponsiveness to oral administration of a soluble antigen. *J Immunol.* 1998;160:2449-55.
21. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF Jr, Weinstock JV. Heligmosomoides polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. *Eur J Immunol.* 2004;34:2690-8.
22. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med.* 1995;182:1281-90.
23. Neurath MF, Fuss I, Pasparakis M, Alexopoulou L, Haralambous S, Meyer ZUM, et al. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. *Eur J Immunol.* 1997;27:1743-50.
24. Beer RJ. The relationship between *Trichuris trichiura* (Linnaeus 1758) of man and *Trichuris suis* (Schrunk 1788) of the pig. *Res Vet Sci.* 1976;20:47-54.

25. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2034-41.
26. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-44.
27. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998;43:29-32.
28. ●● Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54:87-90.
29. ●● Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized trial [en prensa]. *Gastroenterology.*
30. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science.* 2002;296:490-4.
31. ● Hunter MM, McKay DM. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:167-77.
32. ● Weinstock JV, Summers R, Elliott DE. Helminths and harmony. *Gut.* 2004;53:7-9.
33. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:51-8.

Bibliografía recomendada

Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF Jr, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G385-91.

Este trabajo demuestra claramente que al infectar ratones con un helminto humano, Schistosoma mansoni, se produce una reacción inflamatoria tipo Th2 que protege al animal de la colitis inducida por TNBS, con disminución significativa de IFN-γ y aumento de IL-10.

Hunter MM, McKay DM. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:167-77.

Un completo artículo de revisión que analiza las teorías etiológicas, los mecanismos inmunológicos, la evidencia epidemiológica, los estudios en animales y clínicos, y los mecanismos de acción de la terapia con helmintos.

Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504-17.

Excelente revisión epidemiológica donde se analizan las evidencias actuales de cómo inciden los diversos factores de riesgo descritos para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (tabaquismo, apendicetomía, dieta, anticonceptivos, infecciones perinatales, micobacterias y otros).

Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2034-41.

Primer informe que demuestra que es posible y seguro administrar Trichuris suis a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized trial [en prensa]. *Gastroenterology.*

Primer estudio clínico aleatorizado que demuestra que Trichuris suis es más eficaz que el placebo para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, sin efectos adversos en los pacientes.