



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: PARÁSITOS Y ENFERMEDAD DE
CROHN**

Autor: Sandra Montaner Da Torre

Fecha: 10/05/2019

Tutor: Carmen Cuéllar Hoyo

ÍNDICE

1. Resumen y palabras claves.....	3
2. Introducción.....	4
- Etiopatogenia.....	4
- Alteración de la respuesta inmunitaria en la enfermedad de Crohn.....	5
- Respuesta inmune frente a parásitos.....	6
3. Objetivos.....	8
4. Metodología.....	8
5. Resultados.....	9
6. Conclusiones.....	15
7. Bibliografía.....	16

RESUMEN

La enfermedad de Crohn se define como una inflamación crónica del tubo digestivo, que puede darse desde la boca hasta el ano. En la actualidad la patogenicidad de la enfermedad sigue siendo desconocida, pero tras años de investigación se cree que podría estar originada por la interacción de varios factores destacando entre ellos: genéticos, inmunológicos y ambientales.

El siguiente trabajo pone de manifiesto el riesgo y el beneficio que supone la presencia de parásitos en un enfermo con EC. Los parásitos tienen la capacidad de modular la respuesta inmunitaria del paciente en concreto, los helmintos, que son parásitos extracelulares que desencadenan en la mayoría de las ocasiones una respuesta de tipo Th2. La presencia de estos parásitos en el organismo puede desempeñar dos papeles totalmente opuestos. Por un lado, la capacidad que tienen de modificar la respuesta inmunitaria, puede producir una alteración en el propio sistema inmunitario del individuo, que a posteriori propicie el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, esta modificación de la respuesta inmunitaria, se puede usar en el tratamiento de la enfermedad, ya que se cree que una de las potenciales causas por las que se desarrolla la enfermedad está relacionada con el sistema inmunitario del individuo, por lo tanto se usan estos mecanismos para modular la respuesta del paciente y así frenar la sintomatología de la enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn (EC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedades autoinmunes, parásitos.

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal se emplea habitualmente para hacer referencia a un proceso inflamatorio crónico del tubo digestivo y cuyo origen es desconocido. Bajo este concepto se engloban varias patologías, siendo las más relevantes dos entidades distintas, la colitis ulcerosa y la EC, debido a su prevalencia y gravedad.

A pesar de las similitudes que presentan ambas patologías, el diagnóstico diferencial es esencial, pues los tratamientos son distintos, aunque en ocasiones no es posible diferenciarlas y entonces se conoce como colitis indeterminada (Meucci et al. 1999). La principal diferencia entre ambas patologías es la localización, mientras que la EC se puede desarrollar a lo largo de todo el tubo digestivo y de manera discontinua, la colitis ulcerosa se localiza únicamente en la zona del recto y del colon y su principal manifestación es la aparición rápida de úlceras, mientras que en la EC tardan mucho más en desarrollarse.

La EC se caracteriza por la inflamación transmural de la mucosa del aparato digestivo, pudiendo afectar a cualquier zona del mismo, desde la cavidad bucal hasta el ano, afectando con mayor frecuencia a la zona del íleon y del colon terminal y cuya distribución suele ser discontinua (Oliva-Hemker y Fiocchi 2002). La enfermedad presenta un desarrollo difícil de predecir, alternando periodos de mayor y menor intensidad de la sintomatología, así como periodos de enfermedad con periodos de remanencia.

La EC es una enfermedad que aparece entre los 15 y 30 años de edad (Fiocchi et al. 1998), afectando principalmente a adolescentes y adultos. La prevalencia y la incidencia varían mucho en función de la localización geográfica, siendo más frecuente en personas de una clase social alta, y en zonas urbanas más que en las rurales (Andus y Gross 2000). Estudios epidemiológicos realizados en España muestran una incidencia de la EC de 79,2 por 100.000 habitantes/año, con una prevalencia de 87,5 por 100.000 habitantes, siendo muy similar al resto de países centroeuropeos. Esto se debe a los avances que se han producido en las zonas más desarrolladas, que han conllevado un cambio del estilo de vida de las personas, modificando su medio ambiente, sus costumbres, su hábito alimentario, etc. y en consecuencia, se ha visto alterada su microbiota, haciéndoles más propensos a padecer este tipo de enfermedades.

Los síntomas más característicos de la enfermedad son: fiebre, fatiga, dolor abdominal, sensación constante de necesidad de defecar (a pesar de que los intestinos estén vacíos), diarrea acuosa acompañada muchas veces de sangre, falta de apetito y pérdida preocupante de peso, entre otros.

Además de los problemas de salud que acarrea la propia enfermedad, que en muchas ocasiones requieren hospitalización y cirugía, estos pacientes sufren importantes cambios de actitud y de conducta en los distintos niveles de su vida, debido principalmente a los síntomas de la enfermedad, que propician en muchas ocasiones importantes problemas psicológicos.

Etiopatogenia

Desde hace décadas, a pesar de los esfuerzos realizados por los investigadores, la etiopatogenia de la EC sigue siendo un misterio. La EC es una entidad cuya patogenicidad es conflictiva, pues múltiples trabajos han abordado este tema encontrando diversas alteraciones: la inmunidad, tanto innata como adquirida, daños en la barrera de la mucosa intestinal, defectos en los sistemas encargados de regular la respuesta inflamatoria, etc. Siendo muy difícil atribuir a la enfermedad una única causa.

Este hecho, hace que los autores defiendan que el origen de la EC se debe a la interacción de distintos factores, entre los que destacan:

-Edad y sexo.

-Etnia.

-Factores ambientales:

- Hábito tabáquico
- Dieta
- Obesidad
- Fármacos
- Actividad física
- Agentes infecciosos
- Lactancia y otros eventos perinatales
- Apendicectomía
- Factores psicosociales

-Factores genéticos, que podrían afectar tanto a la aparición de la enfermedad como al desarrollo de un fenotipo clínico en concreto. En la actualidad se han estudiado 163 *loci* que están relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal y muchos de ellos casi el 70% al mismo tiempo están implicados en el desarrollo de otras enfermedades de origen autoinmunitario como por ejemplo la psoriasis (Gil et al. 2015). Entre los diversos genes implicados destaca el NOD2/CARD15 relacionado con el desarrollo de la respuesta inmune innata frente a bacterias (Figuroa et al. 2005).

- Factores inmunológicos, pues la EC se caracteriza por la activación de una respuesta inmunitaria e inflamatoria desproporcionada ante la propia flora intestinal y sus productos.

A pesar de todos estos factores, hay que tener en cuenta que es posible que no sea un único factor el responsable de la enfermedad, si no la interacción de los mismos sería lo que explicaría la frecuencia creciente de la EC en poblaciones donde antes la enfermedad no era común. El aumento de la susceptibilidad del individuo se puede deber a la falta de exposición a parásitos intestinales y la exposición de nuevos antígenos creados por los cambios sociales que se viven en la actualidad. Al mismo tiempo, la mejor higiene y sanidad, así como el cambio de la alimentación y el agua más limpia, debido a los avances de la sociedad y de la economía, pueden haber limitado la frecuencia y la variedad de estimulación antigénica, lo que deja al individuo desprotegido, limitando su capacidad para crear sus propios anticuerpos (Oliva-Henker y Focchi 2002). Este hecho se conoce como la “Hipótesis de la higiene”, aquella que defiende que el uso de antibióticos y la mejora de las condiciones sanitarias han hecho que disminuyan las infecciones en la infancia y en consecuencia el aumento a la larga las enfermedades mediadas por una respuesta Th2, en las que se incluye la EC.

Alteración de la respuesta inmunitaria en la enfermedad de Crohn.

Distintas observaciones de ámbito experimental indican que la alteración de la respuesta inmunitaria de la mucosa intestinal ejerce un papel central en la patogénesis de la enfermedad de Crohn. Existen varios rasgos que definen la enfermedad como una patología de perfil inmunológico.

Estos enfermos presentan un incremento de linfocitos y macrófagos en la mucosa intestinal, así como la presencia de auto-anticuerpos frente a las células epiteliales y anticitoplasmáticos de neutrófilos (P-ANCA) (Harrison 1965, Hibi et al. 1994, Kappeler y Mueller 2000, Saxon et al. 1990, Seibold et al. 1992). Cabe destacar, que estos auto-anticuerpos, no se han detectado únicamente en enfermos, sino que también están presentes en familiares directos del paciente,

lo que apoya la teoría de que la enfermedad tiene en su origen un componente hereditario al mismo tiempo.

Si a esto se le suman las complicaciones extraintestinales que desarrollan estos pacientes, su respuesta frente a fármacos inmunomoduladores y las alteraciones inmunológicas que presentan tanto a nivel intestinal como sistémico, se confirma el papel fundamental del sistema inmunitario en la patogenicidad de la enfermedad.

En pacientes con EC se han aislado linfocitos TCD4+ anormales, puesto que secretan una cantidad desproporcionada de IFN- γ y citoquinas como la IL-12 y la IL-18 que dirigen la respuesta inmunitaria hacia una respuesta Th1.

El desarrollo de una respuesta Th1, implica la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6 y el TNF- α , principal causante del daño intestinal, pues altera la integridad de la membrana intestinal y presenta un papel fundamental en la aparición de granulomas.

En estos pacientes también se han detectado neutrófilos en la lámina media del intestino, localización donde habitualmente no se encuentran. Posiblemente hecho que se deba al aumento de la producción de citoquinas que potencian la activación de neutrófilos y al aumento de moléculas de adhesión en células mononucleares.

Por otro lado, en pacientes con EC, se observa un aumento de la respuesta inflamatoria que podría estar ocasionado por un defecto en las células TCD8+, encargadas de suprimir la respuesta inflamatoria, que no es inhibida debido a que hay un defecto en la barrera intestinal y en consecuencia no hay activación de estas células supresoras.

Los últimos estudios en modelo animal de inflamación intestinal demuestran que las células T se activan debido a una estimulación antigénica, y que los antígenos responsables de dicha inflamación corresponden a bacterias intestinales, ya que los animales mantenidos bajo condiciones estériles no desarrollan la enfermedad (Kappeler y Mueller 2000, Laroux et al. 2001, MacDonald 1999). El resultado de los estudios en animales sugiere que la respuesta inmunológica que se produce por defecto, ante la presencia de bacterias inocuas por parte de la mucosa intestinal es una respuesta de tipo Th2 (Iwasaki y Kelsall 1999, Shanahan 2002). Sin embargo, en humanos la respuesta normal de la mucosa parece estar desviada hacia una respuesta de tipo Th1, aunque esto probablemente es variable, pudiendo estar afectada por factores genéticos y ambientales, incluyendo la composición de la flora bacteriana del propio individuo (MacDonald y Monteleone 2001, Nagata et al. 2000).

Respuesta inmune frente a parásitos

Con el avance de la sociedad, y con ello las mejoras del bienestar social, se han producido numerosos cambios en el estilo de vida de las poblaciones. Modificaciones que se observa en especial en las poblaciones urbanas, más que en las rurales y sobre todo en personas pertenecientes a las clases altas. Estos acontecimientos han propiciado un cambio en la microbiota de los individuos, y con ello un descenso de las enfermedades parasitarias, entre ellas las helmintiasis (Hiemstra et al. 2014). En muchos casos la presencia de helmintos en el organismo constituye un factor de protección frente a muchas enfermedades, puesto que, se ha observado que en aquellas poblaciones en las que las infecciones por helmintos siguen siendo frecuentes, la prevalencia de la enfermedad de Crohn es mucho menor que en aquellas donde estas parasitosis ya no son endémicas (Ramman et al. 2016).

La microbiota también constituye un factor de protección, pues hay especies bacterianas que colonizan el intestino bloqueando la producción de citoquinas proinflamatorias, mientras que hay otras que promueven la inflamación. Por ello muchas teorías apoyan el papel fundamental que presenta la flora intestinal en el desarrollo de la enfermedad.

La respuesta inmune que producen los helmintos en los seres humanos se caracteriza por ser

una respuesta estereotipada asociada a la proliferación de linfocitos T cooperadores de tipo Th2, con presencia de basófilos, eosinófilos y niveles elevados de IgE y metaplasia celular en el epitelio de la mucosa intestinal. También, es característico observar la presencia de macrófagos activados, en los tejidos afectados.

Recientemente se ha demostrado la importancia de los basófilos, ya que llevan a cabo funciones esenciales en relación a la respuesta inmunitaria e inflamatoria dependientes de citoquinas de patrón Th2, generada tras la exposición a helmintos.

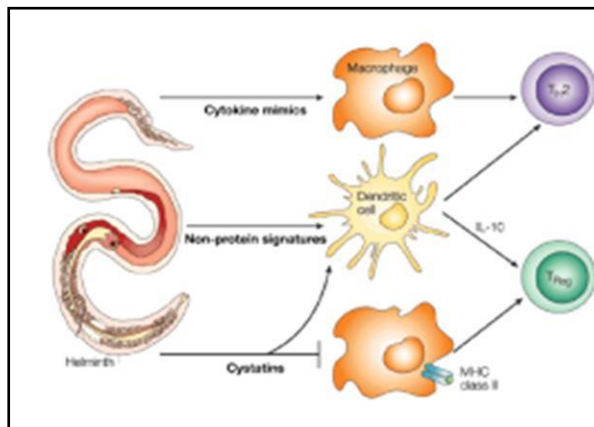


Figura 1. Respuesta inmunitaria originada por helmintos. Imagen tomada: Jwasmuth. The Dangers of Helminths with Concurrent Malaria, 2003.

La función de los basófilos, en colaboración, normalmente con las células dendríticas, es migrar a los ganglios linfáticos y presentar los antígenos a los linfocitos TCD4+, promoviendo su diferenciación hacia una respuesta de tipo Th2.

Además, los basófilos son las células encargadas de secretar IL-4 e IL-13, citoquinas que protegen a los individuos contra los helmintos intestinales, al inducir la diferenciación de las células epiteliales a células caliciformes que secretan mucina RELM β , que presenta una función antihelmíntica.

Se ha demostrado que las bacterias intestinales, que son comensales, son capaces de interactuar con los parásitos intestinales, como se ha visto en el estudio llevado a cabo con *Bacteroides vulgatus* y dos helmintos distintos *Heligmosomoide spolygyrus*, *Trichuris muris*, en el cual se demuestra que la presencia de la bacteria modifica la patogenicidad de estos helmintos, así como la respuesta inmunitaria que desencadenan en consecuencia (Ramanan et al. 2016).

Uno de los autores que inició el estudio de la respuesta inmunitaria en helmintos fue Rick Maizels, destacando que debido a la evolución simultánea de estos con el sistema inmunitario del ser humano, estos organismos han sido capaces de aprender a explotar las rutas inmunorreguladoras de su hospedador, por ello en muchas ocasiones se desarrolla una infección asintomática (Caballero Soto 1998).

Un ejemplo de ello es el estudio llevado a cabo con *Giardia duodenalis*, en el cual se demuestra que la presencia del parásito es capaz de atenuar la respuesta inflamatoria del intestino delgado en concreto.

G. duodenalis es un parásito intestinal, uno de los principales causantes de diarreas a nivel mundial. Es un parásito que se aloja principalmente en el intestino delgado, entrando en contacto con la mucosa intestinal. Cuando se produce este primer contacto el organismo para defenderse estimula una respuesta proinflamatoria, que conlleva la secreción de citoquinas,

produciéndose un incremento de eosinófilos, neutrófilos e IL-8 (CXCL8), desencadenando una fuerte respuesta inflamatoria a nivel intestinal (Yang et al. 1997).

Este parásito en el genoma presenta numerosos genes que codifican distintas catepsinas cisteínas proteasas, la mayoría de ellas sin función conocida, a pesar de ello se sabe que el parásito las emplea para modificar la respuesta inflamatoria del individuo (Du Bois et al. 2008).

Se llevó a cabo un estudio con enfermos de Crohn, en fase de remisión y con la inflamación activa. Se les realizaba una biopsia y posteriormente la muestra tratada se incubaba con trofozoitos de *G. duodenalis*. Se realizaron dos pruebas, primero con los tejidos de pacientes en remisión, a los que se añadía IL-1 β *ex vivo*, observándose un incremento de la respuesta inflamatoria, debido al aumento de la secreción de CXCL8 principalmente.

Por otro lado, se realizó el mismo proceso con los tejidos de aquellos pacientes que se encontraban en un periodo de intensa actividad inflamatoria, incubándose con trofozoitos de *G. duodenalis*, se les adicionaba IL-1 β y no se producía aumento de la respuesta inflamatoria, sino al contrario, la presencia de trofozoitos en el medio provocaba un descenso de la misma (Cotton et al. 2014).

Esto demuestra la capacidad que presentan los parásitos a la hora de modular la respuesta inmunitaria del individuo, pudiendo hacer que la infección discurra según sus directrices.

Objetivos

La etiopatogenia de la EC sigue siendo, en la actualidad, desconocida, pero parece ser indudable que su origen está relacionado con el sistema inmunitario del individuo. En muchas ocasiones la presencia de determinados microorganismos en el individuo, ya sea estableciendo una relación beneficiosa, como la flora bacteriana o una infección, puede ser esencial en la aparición de la EC. Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son:

1. Establecer una relación entre la aparición de la EC y la presencia de parásitos en el organismo.
2. Revisar los efectos beneficiosos de los parásitos sobre la aparición y desarrollo de la sintomatología en la EC.

Metodología

El trabajo ha consistido en realizar una búsqueda exhaustiva de artículos científicos, metaanálisis, revisiones, etc. publicados en revistas científicas de prestigio. Para ello se han empleado buscadores científicos, tales como: NCBI-Pubmed, ISI Web, Scielo, Google Scholar, Elsevier, Med-line.

También se han consultado distintas tesis doctorales que abordan el tema de la EC en relación con los parásitos y la alteración de la respuesta inmunitaria en dicha enfermedad.

Resultados

1. Establecer una relación entre la aparición de la EC y la presencia de parásitos en el organismo.

La relación entre la EC y la presencia de parásitos en el organismo presenta dos interpretaciones totalmente distintas.

Por un lado encontramos autores que defienden que el hecho de padecer la enfermedad de Crohn es lo que provoca que el individuo sea infectado por determinados parásitos, pues la EC provoca la alteración del sistema inmunitario del enfermo haciéndole más susceptible a la invasión por parte de estos organismos. Su sistema inmune es incapaz de controlar o hacer frente a la presencia del parásito, por lo que no es capaz de eliminarlo del organismo. Este hecho hace que el parásito se instaure en el tracto digestivo del individuo con mayor facilidad, además al no ser capaz de controlar la infección, la parasitosis aumenta y en consecuencia el daño, teniendo que ser finalmente intervenidos por medio de fármacos.

Por otro lado, encontramos a los autores que defienden que la invasión del parásitos es lo que propicia la aparición de la enfermedad, pues los parásitos son organismos que una vez que se establecen en el cuerpo humano son capaces de modificar su respuesta inmunitaria, pudiendo jugar un papel fundamental en el desarrollo de la EC, pues como apuntan varios autores, su etiopatogenia, aún desconocida, parece tener un componente fundamentalmente de origen autoinmune.

La primera corriente defiende que el hecho de que un paciente presente la EC propicia la aparición de la parasitosis, debido a que se encuentra alterado el sistema inmunitario del individuo y en consecuencia el parásito invade fácilmente el organismo, ya que el sistema inmune es incapaz de controlar la invasión. En la literatura encontramos dos ejemplos que apoyan esta teoría:

1. *Enterobius vermicularis*

E. vermicularis es un nematodo intestinal que se encuentra distribuido por todo el mundo, siendo más común en América. Es el helminto que constituye una de las principales causas de helmintiasis en humanos conocida como oxiuriasis o enterobiasis debido a que este es el único reservorio natural de la infección.

Se describe un caso en el año 2015, en el cual, una mujer joven ingresa en urgencias con síntomas abdominales, como dolor, diarrea, náuseas, fiebre, etc. Tras estudiar su historia clínica se observa que presenta varias enfermedades de carácter inmunitario, entre ellas la EC. Se realiza un TAC abdominal en el que se observa un proceso inflamatorio a lo largo del tubo digestivo pues la EC se encuentra activa en el momento, por ello se realiza a continuación una colonoscopia, donde se aprecia la presencia del parásito.

Concluyendo finalmente que los síntomas de la parasitosis se habían visto exacerbados debido a la presencia de la EC en fase aguda. Tras realizarle varias preguntas, se confirma que se debe a una transmisión oral-fecal ya que la paciente afirmó beber en ocasiones agua que recoge ella misma en su casa, al igual que toda su familia. La única que presentaba una parasitosis, a pesar de esto, era ella, el resto de

miembros de la familia estaban sanos. (Farah et al. 2015).

Posteriormente en el año 2016 se reporta otro caso, en el cual un paciente varón de 38 años y con síndrome de Down, presenta una anemia severa, y tras varias pruebas, entre ellas análisis de heces, se le detecta sangre en heces. Ante la sospecha de una enfermedad subyacente se le realizan varias pruebas, concluyendo que se trata de la EC. A pesar del tratamiento los síntomas continúan, por ello se somete a pruebas complementarias que confirman la presencia de *E. vermicularis* (Peixoto et al. 2016).

2. *Schistosoma* spp.

Schistosoma mansoni es un trematodo digenético, causante de la enfermedad conocida como esquistomosis o bilharziasis que constituye la enfermedad más importante en humanos causada por helmintos planos. Su ciclo de vida incluye dos hospedadores, el ser humano (hospedador definitivo) y un molusco (hospedador intermediario).

En el año 2016 se reporta un caso de un varón tunecino de 20 años, con apendectomía y EC que presenta dolor abdominal y vómitos. La palpación le provoca dolor y las pruebas revelan la presencia de una úlcera en el recto y estenosis en el intestino. Tras varias pruebas complementarias se confirma la presencia de *S. mansoni* (Limaïem et al. 2016).

Estos casos dan a entender que la presencia de la EC, al tener un origen autoinmunitario, provoca una alteración del sistema inmune del individuo, dejándole en muchas ocasiones indefenso frente a infecciones que comúnmente serían resueltas sin necesidad de intervención médica.

La deficiencia que presentan debido a la inflamación permanente del tracto intestinal incapacita a su sistema para defenderse perpetuándose la presencia del parásito en el tubo digestivo, principalmente en el intestino.

Por otro lado, existe otra corriente de autores, que defienden que la parasitosis es lo que propicia la aparición de la EC y no al contrario, como mostraban los casos anteriores. Defienden que la presencia de parásitos en el intestino conlleva a una modificación de la respuesta inmunitaria y en consecuencia la aparición de esta enfermedad, cuyo origen podría ser autoinmunitario.

1. *Anisakis simplex*.

La anisakidosis es una infección humana causada por la ingestión de pescado crudo, insuficientemente cocinado, en salazón o ahumado, que contiene larvas de distintas especies del género *Anisakis*, por ello presenta una mayor prevalencia en aquellas zonas en las que es común el consumo de pescado crudo como Asia.

El parásito se establece en el intestino provocando una inflamación desproporcionada del mismo, presentando una sintomatología muy similar a la de la EC, por ello en ocasiones se pueden llegar a confundir.

En la literatura se recogen varios casos de infección por este parásito cuyo desarrollo se asemeja a la patogenia de la EC.

Casos que se dan en personas jóvenes entre los 20 y los 50 años de edad, que refieren un dolor abdominal, con fiebre y vómitos. En el examen clínico se observan úlceras y granulomas en la mayoría de los casos. En muchos de ellos no se observan larvas del parásito, pero en la determinación serológica se observa un incremento de los neutrófilos y eosinófilos, así como la presencia de anticuerpos específicos IgE anti-A.

simplex, hecho que revela la presencia del parásito en el organismo o contactos anteriores con el mismo (Baron et al. 2014).

Un estudio posterior relaciona la presencia de anticuerpos anti-A.*simplex* con las poblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ en pacientes con EC. En la EC se ve alterada tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa, responsables de la defensa frente a la invasión de parásitos. La diferencia entre las poblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, está en el receptor que expresan en su superficie. En la sangre periférica se observa que entre un 5 y un 10 % se trata de linfocitos CD3+ $\gamma\delta$, mientras que en algunos epitelios estas poblaciones de linfocitos pueden alcanzar hasta el 50% de los linfocitos CD3+ totales. Uno de los epitelios en los que se observa un aumento de estos linfocitos es en el epitelio intestinal, sin embargo, en pacientes afectados por la EC se puede observar un descenso importante de estas poblaciones, tanto en este tejido como en sangre periférica (Andreu-Ballester et al. 2011). El descenso de estos linfocitos en concreto, conlleva a una inmunosupresión del enfermo de Crohn facilitando la infección por A.*simplex*.

Se realizó un estudio con 81 pacientes enfermos de Crohn y 81 pacientes sanos (grupo control), estos pacientes fueron seleccionados según el criterio Lennard-Jones de la EC en el que se clasifica a los enfermos en nuevos pacientes, pacientes en remisión, y pacientes con episodio activo. La actividad de la enfermedad fue clasificada en función del índice de evaluación de la enfermedad de Crohn (CDAI).

Para llevar a cabo el estudio se emplearon muestras de sangre de los 182 pacientes y las variables de estudio fueron: recuento de las poblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, así como el recuento de los anticuerpos específicos anti- A. *simplex* (IgG, IgM, IgA e IgE).

Las muestras de sangre se analizaron con los siguientes métodos: se usó citometría de flujo con los siguientes anticuerpos monoclonales: CD45, CD4, CD8, CD56, CD2, CD3, CD19, TCR $\alpha\beta$ y TCR $\gamma\delta$.

Estos análisis sirvieron para comparar los niveles de anticuerpos anti-A. *simplex* entre los pacientes con EC y los del grupo control.

	Crohn		Control		OR (CI 95%)	Sig (p)
	N/81	%	N/81	%		
IgG	15	18.5	3	3.7	3.25 (1.14–9.23)	0.005
IgM	15	18.5	2	2.5	4.63 (1.25–17.16)	0.001
IgA	2	2.5	2	2.5	1.00 (0.37–2.70)	NS
IgE	1	1.3	1	1.9	0.81 (0.20–3.28)	NS
Total IgS	3	3.9	3	3.9	1.00 (0.37–2.70)	NS

OR (CI 95%) odds ratio (95% confidence interval), SD standard deviation

Tabla 1. Comparación de los valores positivos para anticuerpos específicos anti- *Anisakis simplex* entre el grupo control y los enfermos de Crohn. (Benet-Campos et al. 2017, Determination of Anti-*Anisakis simplex* Antibodies and relationship with $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ Lymphocyte Subpopulations in Patients with Crohn's Disease)

Los resultados de la **tabla 1** se obtuvieron mediante el método de ELISA, observándose resultados muy distintos entre ambos grupos de estudio, a excepción del caso de las IgE. Se observa que en el caso de los pacientes con EC en las IgG y las IgM anti- *A. simplex* se obtiene un 20% de pacientes positivos, mientras que en el caso del grupo control solo se obtiene un 4%.

En este estudio se observa un incremento de las IgM e IgG, específicas, en pacientes con EC, mientras se puede observar un descenso en la IgA, cosa que no sucede en los pacientes sanos.

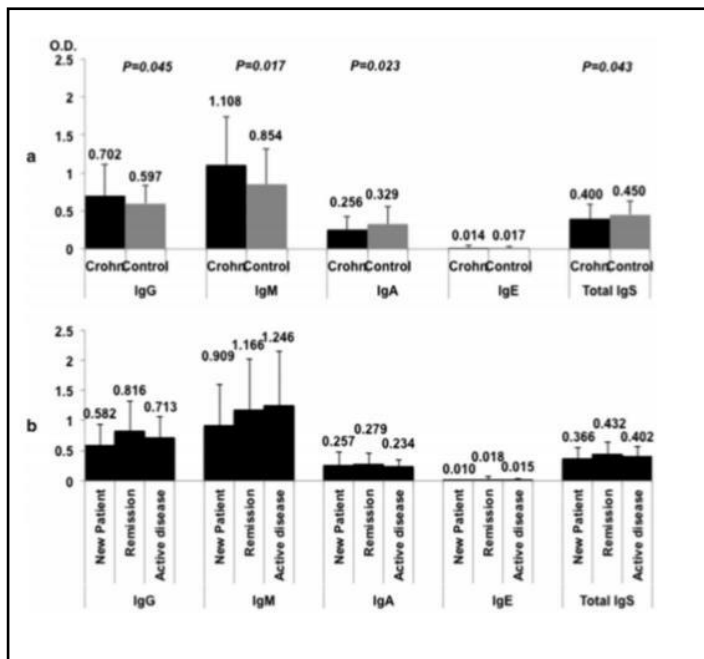


Tabla 2. Comparación de anticuerpos anti-*Anisakis* entre la población con EC (n=81) y el grupo control (n=81). (Benet-Campos et al, 2017, Determination of Anti-*Anisakis simplex* Antibodies and relationship with $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ Lymphocyte Subpopulations in Patients with Crohn's Disease)

Observando los resultados de la **tabla 1** y en la **tabla 2** queda patente que existe una prevalencia mayor de anticuerpos anti- *A. simplex* en enfermos de Crohn que en los controles sanos.

Este estudio no es el único que plasma el aumento de los anticuerpos específicos para un patógeno en enfermos de Crohn, estudios anteriores muestran esta relación (Guillen Bueno 1999). Este estudio relaciona también la enfermedad de Crohn con *Anisakis simplex* concluyendo entre otras cosas que la elevada prevalencia de estos anticuerpos y el hecho de que las lesiones que produce el parásito puedan mimetizar las aparecidas por la EC, es imprescindible un diagnóstico diferencial entre ambas.

Además como muestran las figuras anteriores, el estudio también concluye la existencia de un aumento significativo de las IgA específicas anti- *Anisakis simplex*, demostrando que existe una relación estadísticamente significativa entre este incremento y el índice de actividad de la EC. En estos pacientes los antígenos del parásito podrían producir una secreción local de anticuerpos que podrían provocar una reacción cruzada con antígenos celulares del epitelio intestinal induciendo el desarrollo de una respuesta local y en consecuencia produciéndose un daño celular.

Estos resultados reflejan la evidencia de que existe una relación entre la presencia del parásito y el desarrollo de la enfermedad.

A lo largo del tiempo se han llevado a cabo otros estudios que revelan este incremento con otros parásitos como *Ascaris suum* (Tanaka et al. 1983), incluso frente a antígenos de la comida (Paganelli et al.1985).

Estos resultados se pueden interpretar de dos maneras, bien, que el hecho de padecer la EC, hace al individuo más propenso a sufrir la infección o por el contrario; que el hecho de que el individuo padezca la infección, provoca una respuesta inflamatoria exacerbada en la mucosa intestinal, que conlleva al desarrollo de una respuesta inmunitaria en cadena que hace que permanezca la inflamación de la zona provocando el desarrollo de la enfermedad (Benet-Campos et al. 2017).

2.Revisar los efectos beneficiosos de los parásitos sobre la aparición y desarrollo de la sintomatología en la enfermedad de Crohn.

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para curar la EC, existen fármacos que ayudan a mejorar los síntomas, y en ocasiones no son suficientes y es necesario recurrir a la cirugía.

Los fármacos más empleados para su tratamiento son:

- Aminosalicilatos. Fármacos que contienen ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que ayuda a controlar la inflamación del intestino, entre estos encontramos: balsalazida, mesalamina, olsalazina y salsalazina.
- Corticoesteroides. Ayudan a reducir la actividad del sistema inmunitario y disminuyen la inflamación, destacan: budesonida, hidrocortisona, metilprednisolona y prednisona.
- Inmunomoduladores. Fármacos que reducen la actividad del sistema inmunitario, reduciendo la inflamación del aparato digestivo. Los inmunomoduladores no suelen tener un efecto inmediato, sino que en muchas ocasiones el efecto no se observa hasta después de tres meses de tratamiento. Los inmunomoduladores incluyen: 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, metotrexato.
- Terapias biológicas. Consisten en fármacos que atacan a proteínas producidas por el sistema inmunitario del individuo. Cuando se neutralizan estas proteínas, la inflamación del tubo digestivo se ve reducida. Las terapias biológicas funcionan rápidamente para ayudarle a entrar en remisión, sobre todo si no responde a otras medicinas. Las terapias biológicas incluyen: adalimumab y adalimumab-atto, certolizumab, infliximab y infliximab-dyyb, natalizumab, ustekinumab, vedolizumab (NationalInstitute of Diabetes and Digestiva and Kidneydiseases)

A pesar de la multitud de tratamientos que hay para tratar los síntomas hay que tener en cuenta que casi todos ellos tienen efectos secundarios muy desagradables como son acidez, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, etc. Además en muchas ocasiones con el paso del tiempo acaban perdiendo su eficacia y hay que recurrir a la cirugía.

Por ello, a lo largo de la historia muchos investigadores han relacionado el desarrollo de enfermedades inmunitarias con las infecciones parasitarias, pero sin embargo, en la actualidad ha surgido una corriente, en la cual varios autores defienden el papel del parásito como tratamiento de estas enfermedades y no como origen de las mismas, debido a la capacidad que

presentan estos organismos de regular la respuesta del individuo que invaden. Un ejemplo de ello, es el estudio que se está llevando a cabo en la universidad James Cook (Australia) desde 2016 en colaboración con hospitales y centros especializados (Giacomin et al. 2016).

Se trata de un ensayo multicentro aleatorizado, que cuenta con 60 participantes celíacos, entre los cuales 20 son el grupo control que recibe el placebo y a los otros cuarenta se les suministran como tratamiento larvas 3 de *Necator americanus*.

El objetivo del estudio es conseguir que los pacientes celíacos se vuelvan tolerantes al gluten, para ello les suministran pequeñas cantidades de gluten a pacientes infectados con estas larvas, y gracias a la regulación que ejerce el parásito sobre el sistema inmunitario del individuo, evita que se desencadene la respuesta inmunitaria que propician normalmente el gluten cuando entre en contacto con los tejidos de los pacientes con esta enfermedad. Sobre todo evitan el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada, que es la responsable de la mayoría de los síntomas.

Por el momento aún no se han publicado resultados, pero se prevé que el estudio finalice en diciembre de 2020.

Entre los estudios realizados en este campo, también hay algunos sobre la EC. Como se ha indicado anteriormente, en la actualidad esta enfermedad se trata con distintos fármacos como son el ácido 5-aminosalicílico, corticoides, inmunosupresores, etc. que paliar los síntomas por un tiempo pero no cura la enfermedad. Además en ocasiones, a pesar del uso de estos fármacos, los síntomas se exacerban afectando al tejido del intestino y requiriendo finalmente intervenciones quirúrgicas, que son casi siempre necesarias en estos enfermos debido a la gravedad de las lesiones que produce una respuesta inflamatoria descontrolada.

Uno de los parásitos empleado con mayor frecuencia en estudios de la EC es *T. suis*, ya que el empleo de sus huevos como terapia en la enfermedad inflamatoria intestinal ha dado buenos resultados en cuanto a la remisión de los síntomas.

El autor Huang y sus colaboradores llevaron a cabo en 2018 un meta-análisis acerca de los distintos estudios que se habían realizado hasta el momento sobre el tratamiento de la EC y la colitis ulcerosa empleando este parásito (Huang et al. 2018).

Para llevar a cabo este meta-análisis se seleccionaron estudios aleatorizados de doble ciego con grupo control, en el que la población de estudio sufría EC o colitis ulcerosa. En todos los estudios participaban adultos provenientes de Europa y de Estados Unidos.

Tras comparar los estudios y los resultados obtenidos en cada uno de ellos, la conclusión del meta-análisis fue la eficacia del empleo de huevos de *T. suis* en la remisión clínica de la enfermedad en el 40,7% de los pacientes.

Los huevos de *T. suis* impiden el desarrollo de una respuesta inmune Th1 promoviendo una respuesta Th2, beneficiosa para modificar el mecanismo de patogenicidad de la enfermedad (Huang et al. 2018).

Los resultados del meta-análisis demostraron que la eficacia del empleo de los huevos del parásito para el tratamiento de la enfermedad era muy elevada, mientras que los efectos adversos en comparación, eran despreciables. El helminto era capaz de modular la respuesta inmunitaria del individuo evitando una respuesta proinflamatoria desmesurada, y con ello evitaba la aparición de la mayoría de los síntomas de la EC.

Conclusiones

- 1.- En relación con la patogenicidad de la EC se puede observar que el hecho de sufrir la enfermedad y verse alterado el sistema inmunitario del individuo, en muchas ocasiones facilita la invasión por parte del parásito. Esto se debe a que los pacientes con EC presentan una alteración del sistema inmunitario y en consecuencia cuando entra en contacto con el parásito, el sistema inmunitario del enfermo es incapaz de hacer frente a la invasión y en consecuencia el parásito se instauro en el intestino, haciendo necesario el uso de antiparasitarios para acabar con la infección.
- 2.- En el caso de que el parásito sea el causante de la aparición de la EC se puede deber a que la infección provoca la activación de la respuesta inmune del individuo. Debido a distintas alteraciones la respuesta inmunitaria se desarrolla de una manera anormal, desembocando en una respuesta inflamatoria descontrolada, que provoca la aparición de granulomas en muchas ocasiones, manteniendo la respuesta inflamatoria activada de manera permanente. Esta sobreactivación de la respuesta inmunitaria puede provocar alteraciones en la mucosa intestinal pudiendo ser una de las causas de la aparición de la EC.
- 3.- El empleo de parásitos para el tratamiento de algunas enfermedades constituye una línea de investigación en auge, debido a la multitud de posibilidades que ofrecen estos organismos sobre la respuesta inmunitaria y lo poco que se conoce sobre ello. En la actualidad se están llevando a cabo distintas investigaciones con parásitos para el tratamiento de distintas enfermedades cuyo origen tiene un componente autoinmunitario como es la EC entre otras.
- 4.- Existe una evidencia clara de la capacidad que presentan los parásitos para modular la respuesta inmunitaria del individuo, lo que en estos casos puede ser beneficioso para el tratamiento de la EC, pues los fármacos que se emplean en la actualidad se emplean para frenar el avance de la misma y paliar su sintomatología, pero no curan.
- 5.- Varios estudios han demostrado la capacidad que presentan algunos parásitos para modular la respuesta inmunitaria del individuo provocando la remisión por lo menos de los síntomas de la enfermedad, pudiendo ser un tratamiento alternativo a los convencionales para el tratamiento de este tipo de enfermedades, y que en un futuro puede llegar a curar la EC o frenar su desarrollo, pues el efecto que tiene sobre el sistema inmunitario es más que evidente.

Bibliografía

1. Artículos

- Al-Saffar F, Najjar N, Ibrahim S, Clark M. Pin Worms Presenting as Suspected Crohn's Disease. *Am J Case Rep.* 2015 Oct 16;16:737-9.
- Andreu-Ballester JC, Garcia-Ballesteros C, Amigo V, Ballester F, Gil-Borrás R, Catalán-Serra I, Magnet A, Fenoy S, del Aguila C, Ferrando-Marco J, Cuéllar C. Microsporidia and its relation to Crohn's disease. A retrospectivestudy. *Los One.* 2013 Apr 18;8(4):e62107
- Benet-Campos C, Cuéllar C, García-Ballesteros C, Zamora V, Gil-Borrás R, Catalán-Serra I, López-Chuliá F, Andreu-Ballester JC. Determination of Anti-Anisakis Simplex Antibodies and Relationship with $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ Lymphocyte Subpopulations in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):934-943.
- Baron L, Branca G, Trombetta C, Punzo E, Quarto F, Speciale G, Barresi V. Intestinal anisakidosis: histopathological findings and differential diagnosis. *Pathol Res Pract.* 2014 Nov;210(11):746-50.
- Beghini F, Pasolli E, Truong TD, Putignani L, Cacciò SM, Segata N. Large-scale comparative metagenomics of Blastocystis, a common member of the human gut microbiome. *ISME J.* 2017 Dec;11(12):2848-2863.
- Caballero Soto, L. Inmunología de la infección por helmintos, 1998. Servicio de Inmunología. Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

- Cotton JA, Bhargava A, Ferraz JG, Yates RM, Beck PL, Buret AG. Giardia duodenalis cathepsin B proteases degrade intestinal epithelial interleukin-8 and attenuate interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis. Infect Immun. 2014 Jul;82(7):2772-87
- Giacomini P, Zakrzewski M, Jenkins TP, Su X, Al-Hallaf R, Croese J, de Vries S, Grant A, Mitreva M, Loukas A, Krause L, Cantacessi C. Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. Sci Rep. 2016 Nov 9;6:36797.
- Hiemstra IH, Klaver EJ, Vrijland K, Kringel H, Andreassen A, Bouma G, Kraal G, van Die I, den Haan JM. Excreted/secreted Trichuris suis products reduce barrier function and suppress inflammatory cytokine production of intestinal epithelial cells. Mol Immunol. 2014 Jul;60(1):1-7.
- Huang X, Zeng LR, Chen FS, Zhu JP, Zhu MH. Trichuris ova therapy in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(34):e12087.
- Limaiem F, Sassi A, Mzabi S. Crohn's disease and schistosomiasis: a rare association. Pan Afr Med J. 2016 Oct 31;25:124.
- Pêgo B, Martinusso CA, Bernardazzi C, Ribeiro BE, de Araujo Cunha AF, de Souza Mesquita J, Nanini HF, Machado MP, Castelo-Branco MTL, Cavalcanti MG, de Souza HSP. Schistosoma mansoni Coinfection Attenuates Murine Toxoplasma gondii-Induced Crohn's-Like Ileitis by Preserving the Epithelial Barrier and Downregulating the Inflammatory Response. Front Immunol. 2019 Mar 18;10:442.

- Peixoto A, Gonçalves R, Silva M, Gaspar R, Silva R, Portugal R, Macedo G. Eosinophilic ileocolitis due to *Enterobius vermicularis* infection: a rare cause of anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Mar;31(3):743.
- Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *American Journal of Gastroenterology.* 2012;107(11):1639–1701
- Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, Gause WC, Blaser MJ, Bonneau RA, Lim YA, Loke P, Cadwell K. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science.* 2016 Apr 29;352 (6285):608-12.

2. Libros

- Gil R, Bixquert M, Andreu J.C, Ballester F (2015). Relación de los linfocitos B1 (CD19+ CD5+) con la enfermedad de Crohn. Universidad de Valencia, Valencia, España.
- Guillén Bueno, R (1999). Determinación de anticuerpos anti-*Anisakis simplex* en enfermos de Crohn. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

3. Páginas web

- Jwasmuth. The Dangers of Helminths with Concurrent Malaria, 2003. <https://theparasiteblog.wordpress.com/2013/12/16/the-dangers-of-helminths-with-concurrent-malaria/> [09/05/2019, 18:50]
- <https://medlineplus.gov/spanish/ulcerativecolitis.html> [consulta: 10/05/2019 16:40]