

---

# Helmintos, desnutrición y microbiota: “*ménage à trois*” en el intestino.

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor /a: Sonia Quesada Jiménez

Director/a: Violeta Moyà Álvarez

---

Primer semestre curso 2019-2020

## Índice

Resumen .....	3
Abstract .....	4
1. Introducción .....	5
2. Objetivos.....	11
2.2. Objetivo general: .....	11
2.3. Objetivos específicos: .....	11
2.4. Preguntas investigables .....	11
3. Metodología.....	12
4. Resultados.....	14
4.2. Helmintos intestinales y sintomatología asociada.....	16
4.3. Relación helmintos intestinales con estado nutricional .....	19
4.4. Interacción helmintos y microbiota .....	24
4.5. Modulación inmunológica por parasitosis por helmintos intestinales. ....	34
4.6. Manipulación del microbioma como estrategia nutricional .....	39
5. Discusión.....	12
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	47
7. Conclusiones.....	16
8. Bibliografía.....	52

## ANEXO I

## **Resumen**

Más de la mitad de la población mundial está infectada con una o más especies de gusanos intestinales, de los cuales los nematodos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomas son los más comunes e importantes en términos de salud infantil. Los helmintos intestinales son bien conocidos por alterar la fisiología intestinal, la permeabilidad, la secreción mucosa y la producción de péptidos antimicrobianos, todo lo cual puede afectar la supervivencia y la organización espacial de la microbiota intestinal. Como los helmintos intestinales y las bacterias habitan en el mismo nicho ambiental, es probable que estos organismos interactúen e impacten entre sí. Este trabajo se propone analizar esta situación de "menage à trois" intestinal entre los helmintos, la microbiota y la nutrición. Para lograrlo estudiaremos el impacto sobre el crecimiento y la nutrición que ejercen los helmintos intestinales, principalmente en la población infantil; así como la evidencia sobre la relación de los helmintos con la microbiota intestinal y la influencia de la microbiota y los helmintos intestinales en la nutrición y la inmunidad del huésped. Los resultados muestran que tanto las infecciones por helmintos intestinales como la desnutrición afectan de manera significativa a la microbiota intestinal, y, a su vez, al sistema inmune, haciendo de estas parasitosis un problema de salud mundial. Asimismo, asumimos que esta relación e interacción helminto-microbiota podría permitir manipular nutricionalmente la misma microbiota para reducir la morbilidad asociada a la desnutrición.

## **Palabras clave**

Revisión: parasitosis intestinal, microbiota intestinal, estado nutricional, helmintos, probióticos

## **Abstract**

More than half of the world's population is infected with one or more species of intestinal worms, More precisely *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworm nematodes are the are the most prevalent and important in terms of child morbidity. Intestinal helminths are well known for altering intestinal physiology, permeability, mucous secretion and the production of antimicrobial peptides. This might have a significant impact on intestinal microbiota and its spatial organization. Since intestinal helminths and bacteria inhabit the same environmental niche, these organisms are likely to interact and impact each other. This paper analyses the situation of intestinal "menage à trois" between helminths, microbiome and nutrition. Therefore, we will study the impact on growth and nutrition exerted by intestinal helminths, mainly in the child population; as well as the evidence on the relationship of helminths with the intestinal microbiota and the influence of microbiota and intestinal helminths on nutrition and host immunity. The results show that both intestinal helminth infections and malnutrition significantly affect the intestinal microbiota, and, in turn, the immune system, making these parasitosis a global health problem. Likewise, we assume that this helminth-microbiota relationship and interaction could allow the same microbiota to be manipulated nutritionally to reduce the morbidity associated with malnutrition.

## ***Key words.***

Review intestinal parasitosis, microbiota, nutritional status, helminths, probiotics

## 1. Introducción

Las parasitosis intestinales causadas por helmintos son una de las enfermedades más comunes a nivel mundial y se encuentra como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad ya que en el mundo se producen 60.000 muertes al año por *Ascaris lumbricoides*, 65.000 por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* y 10.000 por *Trichuris trichiura*.<sup>1,2</sup> A través de diferentes mecanismos, dependiendo del tipo de enteropatógeno, privan al organismo humano de nutrientes, pudiendo causar pérdida del apetito, incremento del metabolismo, mala absorción intestinal por tránsito acelerado y reducción en las sales biliares, y lesiones en la mucosa intestinal.<sup>1,2,3</sup>

Se estima que un tercio de la población mundial alberga una infección con helmintos intestinales. Las helmintiasis afectan aproximadamente a más de 1 500 millones de personas, principalmente en las zonas tropicales y subtropicales.<sup>4</sup> Más concretamente, sólo las helmintiasis transmitidas por el suelo involucran a más de 2000 millones de personas en todo el mundo. Según cálculos recientes, *Ascaris lumbricoides infesta* a 1221 millones de personas, *Trichuris trichiura* a 795 millones y los anquilostomas (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) a 740 millones. Asimismo, se cree que entre 200 y 300 millones de personas están infectadas por alguna de las especies de esquistosomas (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*), y más de 150 millones están infectados con alguno de los parásitos filariales patogénicos (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa*)<sup>5,6</sup> Son más prevalentes en las comunidades de bajos recursos económicos y en los sectores sociales más desamparados de los países en desarrollo ya que van a constituir un grupo de afecciones parasitarias vinculadas a las condiciones socio-ambientales como cambios climáticos, alimentación insuficiente, vivienda precaria, contacto con tierra contaminada, saneamiento inadecuado, carencia de agua potable y otros muchos etc.<sup>1,2</sup>

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que las enfermedades parasitarias ocupan el segundo lugar en el índice de morbi-mortalidad de la carga total de enfermedad. La mortalidad por parasitosis es un problema común en los diferentes grupos etarios, pero su magnitud destaca en la niñez evaluándose en términos de morbi-mortalidad que repercuten en años de vida potencial perdidos.<sup>1</sup> Los niños son el grupo de mayor riesgo especialmente aquellos que viven en zonas rurales debido a las carencias higiénicas y a la falta de prevención. La OMS calcula que más de 270 millones de niños en edad preescolar y más de 600 millones de niños en edad escolar viven en zonas con tasas de transmisión altas de estos parásitos.<sup>1,2,3</sup>

Los helmintos que parasitan al ser humano pertenecen a dos fila: nematelmintos, que comprenden a los nematodos (gusanos redondos) y platelmintos, que incluyen a los cestodos (gusanos planos) y trematodos.<sup>7</sup> Entre los gusanos planos se encuentran los géneros *Diphyllobothrium*, *Taenia* e *Hymenolepis* y trematodos como *Fasciolopsis*, *Heterophyes* y *Schistosoma*, viven en estrecha interacción con la mucosa y la luz intestinal humana. En cuanto a los nematodos, las lombrices intestinales más comunes son los geohelminos, también conocidos como helmintos transmitidos por el suelo (*Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostomatidae* y *Strongyloides*), y también otras especies como *Enterobius vermicularis* o *Anisakis*.<sup>8</sup>

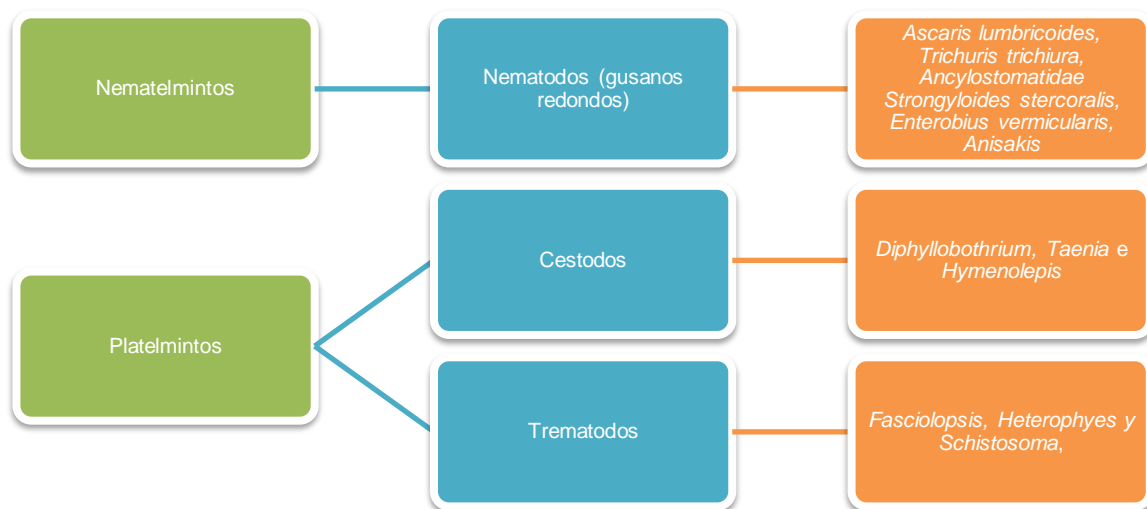


Figura 1. Clasificación morfológica helmintos intestinales

Además de por su morfología, los helmintos se pueden clasificar en función de su mecanismo de transmisión, o lo que es lo mismo, de su entrada al huésped humano:

- Geohelminos o helmintos transmitidos por el suelo (STH). Penetran en el huésped por vía oral o transcutánea. Entre ellos se encuentran *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria*, *Hymenolepsis nana* y *Strongyloides stercoralis*. También se incluyen en este grupo las uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*). Las helmintiasis transmitidas por el suelo se transmiten por los huevos eliminados a través de las heces de las personas infectadas. Los gusanos adultos viven en el intestino, donde producen miles de huevos cada día.

En las zonas que carecen de sistemas adecuados de saneamiento, esos huevos contaminan el suelo, lo que puede ocurrir por distintas vías<sup>9</sup>:

- A través de hortalizas insuficientemente cocidas, lavadas o peladas.
- A partir de fuentes de agua contaminadas.
- En el caso de los niños, al jugar en el suelo contaminado y llevarse las manos a la boca sin lavárselas.

No hay transmisión directa de persona a persona, ni infección a partir de heces frescas, porque los huevos expulsados por las heces necesitan alrededor de tres semanas para madurar en el suelo antes de hacerse infecciosos. Como estos gusanos no se multiplican en el huésped humano, solo hay reinfección en caso de contacto con las formas infectivas presentes en el medio.<sup>9</sup>

- Helmintos de transmisión directa entre personas (ciclo fecal-oral). En este grupo se encuentra *Enterobius vermicularis*. La infección que se transmite a través de la vía fecal-oral se contrae cuando una persona, de alguna manera, ingiere algo contaminado con heces de otra persona o de un animal infectado. Estos helmintos invaden el tubo digestivo del hospedador, por lo que sus huevos estarán presentes en sus heces. La infección se puede transmitir a través de la vía fecal-oral de varias formas: como beber agua contaminada, consumo de cierta carne cruda, bajas condiciones higiénico-sanitarias, actividad sexual, etc<sup>3,9</sup>

Los helmintos intestinales causan múltiples alteraciones del estado nutricional de las personas infestadas. Aunque rara vez matan, impactan en la salud humana a través de una nutrición deteriorada que conduce al retraso del crecimiento, deficiencias vitamínicas y una función cognitiva deficiente, incluso algunas especies causan anemia. Adicionalmente, pueden suprimir la inmunidad del huésped para establecer infecciones crónicas, y puede afectar las respuestas del huésped contra otros patógenos o antígenos ambientales.<sup>10</sup> Por ejemplo, al alimentarse de la sangre y otros tejidos del hospedador provocan una pérdida de hierro y proteínas y obstaculizan la correcta absorción de los nutrientes. Además, es posible que el áscaris compita por la vitamina A en el intestino <sup>11</sup>. Algunos helmintos transmitidos por el suelo también producen pérdida del apetito y, con ello, una reducción de la ingesta de nutrientes y un empeoramiento del estado físico. En concreto, *T. trichiura* provoca diarrea y disentería.<sup>12,13</sup>

Aunque estos organismos se han erradicado en gran medida dentro de las poblaciones humanas occidentales, las personas que viven en las zonas rurales de los países en desarrollo continúan sufriendo tasas de infección endémicas, y es en estos países donde los helmintos figuran entre las causas más frecuentes de infestación.<sup>9,10</sup>

Las deficientes condiciones sanitarias (ambientales, de infraestructura y educación) predisponen a un mayor riesgo de infección por helmintos y protozoarios debido a sus mecanismos de transmisión, lo cual repercute en el estado nutricional de las personas infectadas por diversos mecanismos, independientemente del estado nutricional previo, pudiendo empeorar un estado ya deficiente.<sup>6</sup>

Sin embargo, los helmintos no son libres de colonizar en solitario los intestinos de sus hospedadores ya que todos los mamíferos albergan comunidades densas de bacterias no patógenas que viven en armonía con su huésped y colonizan las membranas mucosas y la piel. En los humanos, la mayor densidad y complejidad de bacterias se encuentran dentro del intestino, con aproximadamente 10<sup>12</sup> organismos por gramo de contenido intestinal representados por aproximadamente 1000 especies diferentes que comprenden más de 3 millones de genes, 150 veces más que en el genoma humano. De hecho, la microbiota intestinal puede pesar hasta 2 kg.<sup>10,14</sup> Las bacterias que normalmente habitan en el tracto gastrointestinal cumplen funciones de mantenimiento del ambiente intestinal, nutrición y mantenimiento del sistema inmune, por lo que supone una primera barrera de resistencia frente a infecciones.<sup>14</sup> Estos microorganismos se diferencian evolutivamente en 3 dominios principales: *Bacteria* (>90%), *Eukarya* y *Archaea*.<sup>14</sup>

La microbiota intestinal es un sistema complejo de microorganismos integrado por especies bacterianas y fúngicas que normalmente habitan y coexisten en el tracto gastrointestinal. La microbiota se establece desde el nacimiento, o antes como se postula últimamente, y su composición va variando durante toda la vida del individuo. Esta variación depende de la región anatómica específica y puede ser afectada por la edad, la alimentación y el consumo de antibióticos.<sup>15,16</sup>

Aunque cada uno de nosotros tiene una microbiota única, esta cumple las mismas funciones fisiológicas, con un impacto directo en nuestra salud. Las funciones principales de la microbiota son:

- Funciones nutricionales como fermentaciones, generando ácidos grasos de cadena corta o incluso síntesis de algunas vitaminas del complejo B



- y K. también interviene en incrementos de absorción de algunos minerales como calcio y magnesio
- Función de resistencia a infecciones al constituir una barrera física frente al asentamiento de bacterias patógenas. Además, contribuye al mantenimiento de la barrera epitelial intestinal y proporciona resistencia a la colonización por enteropatógenos,<sup>17</sup> incluso la evidencia reciente indica un papel importante de la microbiota en el desarrollo del sistema inmune intestinal.<sup>18.19</sup> Estos efectos beneficiosos dependen de interacciones mutuas complejas entre la microbiota intestinal, el epitelio intestinal y el sistema inmunitario del huésped.

Por lo tanto, cualquier alteración en la composición de la microbiota del intestino puede conllevar a alteraciones patológicas, como diarrea, desnutrición y mayor susceptibilidad a ciertas infecciones. Cuando las bacterias gastrointestinales humanas comparten su entorno con estos gusanos parásitos, se permite esta interacción física y fisiológica entre los dos grupos. Dichas asociaciones tienen el potencial de afectar la salud del huésped, así como las poblaciones bacterianas y de helmintos.<sup>20</sup> Esta relación entre la microbiota intestinal y los parásitos intestinales muy probablemente se originó hace millones de años, los primeros protegiendo al hospedador y los últimos intentando infestarlos. Un número cada vez mayor de publicaciones han investigado la relación del microbioma intestinal con parásitos intestinales.<sup>15</sup>

Aunque todavía está en sus primeras etapas, la investigación sobre la interacción entre el microbioma y los helmintos parásitos en humanos ofrece el potencial de mejorar la salud al manipular el microbioma. Ya se ha estudiado que, por ejemplo, con la suplementación con varios compuestos nutricionales como los probióticos y los prebióticos se puede aumentar la abundancia de bacterias comensales intestinales potencialmente beneficiosas.<sup>20</sup>

Asimismo, tanto los helmintos intestinales como ciertas especies bacterianas de microbiota han sido acreditados con fuertes efectos inmunomoduladores, tanto a nivel sistémico como a nivel intestinal, además de la inmunomodulación por interacción con la microbiota.<sup>19</sup> Estudios recientes informaron que la presencia de infección por helmintos altera la composición de la microbiota intestinal bacteriana y, por el contrario, que la presencia y composición de la microbiota bacteriana afecta la colonización y la persistencia de helmintos dentro de los huéspedes mamíferos.<sup>21</sup>

Por ejemplo, un artículo reciente sugiere que la microbiota intestinal tiene un papel importante en el éxito de la eclosión de huevos del parásito *Trichuris muris*.<sup>22</sup> Por otro lado, la microbiota del huésped puede también tener un papel protector en la estimulación de células dendríticas para activar la respuesta inmune en contra de *Toxoplasma gondii*. Sin embargo, otros estudios han sugerido que algunos miembros de la microbiota podrían promover la infección por helmintos.<sup>15</sup>

Por lo tanto, es posible la manipulación nutricional de los microbiomas para producir un ambiente favorable a las cepas de la microbiota intestinal que tienen un efecto positivo contra la inflamación crónica y favorables a la estimulación del sistema inmune. Esta revisión analiza la relación de la microbiota intestinal y los helmintos con la nutrición e inmunidad del huésped y los efectos posteriores sobre la salud general del huésped humano. También analiza los cambios que ocurren en la microbiota después de las infecciones por helmintos y los mecanismos subyacentes que conducen a estos cambios. Comprender las interacciones complejas multidireccionales entre las bacterias intestinales, los parásitos helmínticos y el sistema inmunitario del huésped permite un mejor enfoque para usar probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos y antihelmínticos, así como al diseñar tratamientos para afecciones autoinmunes y alérgicas. Por lo tanto, en última instancia, esta revisión tiene como objetivo discutir nuestro conocimiento actual sobre la relación de los helmintos intestinales con el microbioma y su relación con el estado nutricional, así como destacar áreas que requieren mayor investigación.

## **2. Objetivos**

### **2.2. Objetivo general:**

Analizar las interrelaciones entre la microbiota intestinal, los helmintos, el sistema inmunitario y su impacto en el estado nutricional del ser humano.

### **2.3. Objetivos específicos:**

- Comprender el alcance del impacto de las infecciones por helmintos intestinales sobre el estado nutricional.
- Analizar los cambios de la microbiota intestinal tras una infección por helmintos en el huésped humano y su impacto sobre el estado nutricional y la absorción de nutrientes
- Comprender las interacciones multidireccionales entre los microbios intestinales, los parásitos helmínticos y el sistema inmunitario del huésped
- Analizar el efecto del estado nutricional sobre el sistema inmunitario.
- Analizar posibles manipulaciones alimentarias del microbiota intestinal como estrategia para disminuir la desnutrición producida por los helmintos intestinales en el huésped humano.

### **2.4. Preguntas investigables**

Las preguntas investigables del estudio serán las siguientes:

- ¿Cómo están relacionadas las infecciones parasitarias con el microbiota y el estado nutricional?
- ¿Cómo influye en el estado nutricional el impacto de los helmintos en la microbiota intestinal?
- ¿Cómo afectan al sistema inmune las infecciones por helmintos intestinales?
- ¿Cómo perjudica el estado nutricional a la situación inmunológica en el ser humano?
- ¿Puede la manipulación del microbioma mejorar los efectos sobre la salud nutricional producidos por helmintos?

### 3. Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica de documentos y estudios de revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre infecciones por helmintos intestinales, relación helmintos y microbiota intestinal, impacto nutricional de helmintos y manipulación de microbiota intestinal.

Se ha hecho una búsqueda en bases de datos científicas como Pub Med, Scielo y otras fuentes como Elsevier.

El objetivo de la revisión es identificar los estudios que relacionaban las infecciones por helmintos parásitos intestinales con el estado nutricional y analizar su interacción con el microbiota intestinal.

- Para el estudio de artículos que relacionaran las helmintiasis intestinales con el estado nutricional la búsqueda se centró precisamente en los helmintos con mayor prevalencia según la bibliografía, es decir, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y ambas especies de anquilostomas y sobre cómo se asocian al estado nutricional, medido principalmente por el crecimiento y el aumento de peso de los niños y las niñas, o factores bioquímicos en concentración de hemoglobina, o los niveles de vitamina A. Asimismo no se descartaron estudios o trabajos relacionados con otros parásitos a los ya mencionados como los relacionados con *Schistosoma spp* o *Strongyloides stercoralis*. Para este apartado se descartaron los estudios en animales. Finalmente se utilizaron 16 artículos para desarrollar esta parte del trabajo. Las palabras MeSh utilizadas para esta búsqueda fueron: Ascaris lumbricoides, Nutritional Status, Trichuris trichiura, Helminthiasis, Hookworm
- En paralelo se realizó una búsqueda que tratara de explicar la relación microbiota-helminto en el intestino y la modulación del sistema inmune. En esta investigación se trató de buscar principalmente estudios en humanos, sin embargo, al ser un campo de reciente estudio la mayor parte de los resultados se obtuvieron de ensayos en animales, por lo que no se han descartado estos últimos. En esta búsqueda obtuve un total de 12 estudios, de los cuales 4 eran en humanos y 8 en animales. Las palabras MeSh principalmente utilizadas para este apartado fueron: Helminthiasis, Gastrointestinal Microbiome

En cuanto a los términos de búsqueda, la búsqueda se limitó a publicaciones lo más recientes posibles, con un filtro de fecha posterior a 2015, tanto en inglés como en castellano. Se descartaron los estudios que no estuvieran en ninguno de estos dos idiomas. Para realizar esta revisión se aceptaron tanto estudios de intervención, como revisiones y metaanálisis. Además, la lista de referencia de cada artículo identificado se escaneó en busca de otros documentos, ya pudiéndose encontrar referencias de fechas anteriores. De las revisiones bibliográficas se pudieron extraer los estudios principales a los que se refería y así obtener una visión mas completa de esta relación intestinal.

De todas las fuentes encontradas y consultadas, he usado principalmente las encontradas en PubMed y, además, tesis doctorales de diseños de intervención relacionados con los helmintos y su impacto en la salud y el microbioma.

Para la sintomatología y cuadros clínicos se han buscado tanto casos clínicos como estudios en poblaciones posteriores a 2015. Comprando los resultados de la menos cuatro casos diferentes para exponer la sintomatología de cada helminto en cuestión.

Los pasos seguidos, para llevar a cabo la lectura crítica de los estudios seleccionados fueron:

1. Identificación de las bases del artículo: título, autor o autores, medio en el que ha sido publicado, fecha de publicación, secciones, inclusión de elementos visuales, posibles conflictos de interés, bibliografía utilizada.
2. Lectura del Abstract y las keywords.
3. Lectura de la discusión y conclusiones del artículo.
4. Resumen del tema central y subtemas del artículo.
5. Marcado de palabras o conceptos no comprendidos, y búsqueda en diccionarios oficiales.
6. Segunda y tercera lectura de los artículos, una vez resueltos conceptos y palabras no comprendidas.
7. Síntesis de datos recogidos en los diferentes estudios, para elaborar elementos visuales que expresen los resultados obtenidos en la revisión.

Finalmente se incluyeron para la realización del trabajo completo 116 referencias bibliográficas.

Palabras MeSh en general utilizadas: Helminthiasis, Gastrointestinal Microbiome, Nutritional Status, Probiotics,

#### 4. Resultados

Se ha reconocido durante muchas décadas que la infección y la desnutrición se superponen e interactúan.<sup>23</sup> La desnutrición actúa como un círculo vicioso: las mujeres desnutridas tienen bebés con un peso inferior al adecuado, lo que aumenta las posibilidades de desnutrición en las siguientes generaciones.<sup>14</sup> La desnutrición, al afectar a la capacidad intelectual y cognitiva de los niños y niñas, disminuye su rendimiento escolar y el aprendizaje de habilidades para la vida. Limita, por tanto, su capacidad de convertirse en un adulto que pueda contribuir, a través de su evolución humana y profesional, al progreso de su comunidad y de su país. Cuando la desnutrición se perpetúa de generación en generación, se convierte en un serio obstáculo para el desarrollo y la sostenibilidad de las comunidades<sup>14</sup> Esto se conoce como el círculo vicioso de infección, pobreza y desnutrición, por el cual, además de las condiciones socioeconómicas y sociosanitarias, las infecciones también predisponen a la desnutrición, a través de la ingesta reducida y la absorción y el desvío de nutrientes lejos del crecimiento, mientras que la desnutrición reduce la función inmune y aumenta el riesgo y / o la gravedad de las infecciones.<sup>24</sup>

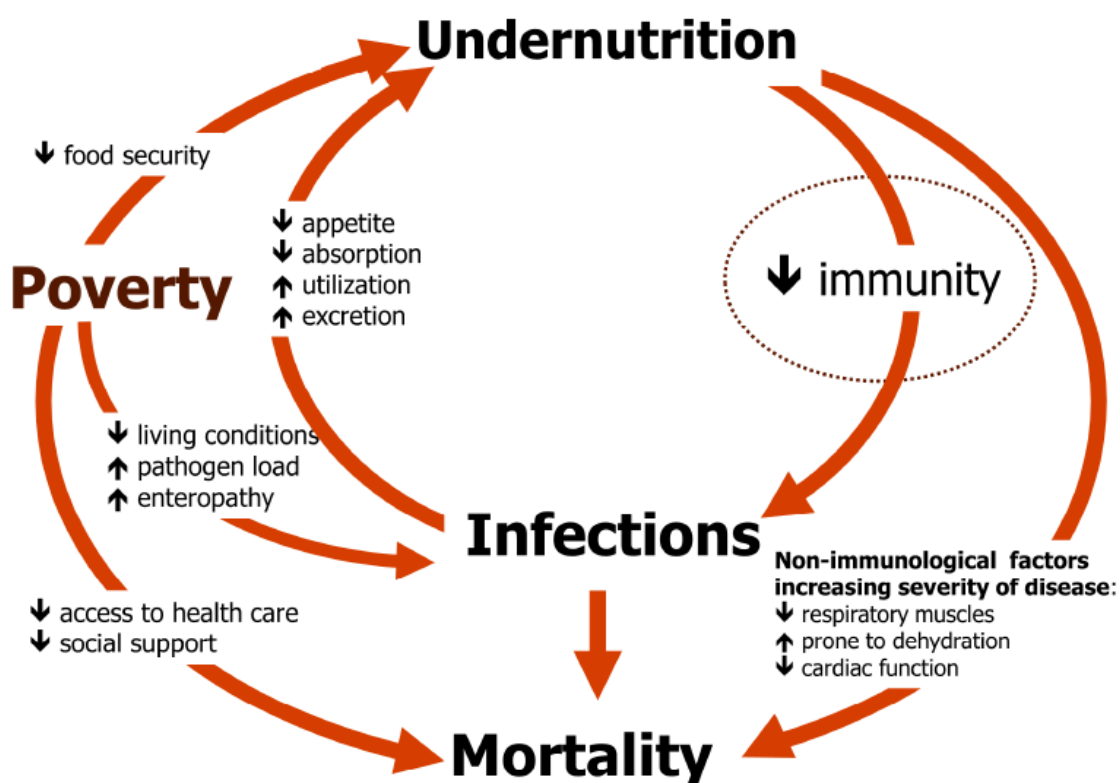


Figura 2. Círculo pobreza-enfermedad-Malnutrición<sup>25</sup>

La infección por helmintos afecta el estado nutricional de diversas maneras. Una de las causas es que algunas infecciones conducen a un aumento de las pérdidas de nitrógeno corporal empeorando la situación de malnutrición proteico-energética.<sup>23,25</sup> El principal motivo de esta pérdida es quizá una mayor ruptura de la proteína de los tejidos y movilización de aminoácidos, sobre todo desde los músculos. El nitrógeno excretado en la orina evidencia el agotamiento de la proteína muscular. Esto requiere mayor consumo de proteína, por encima de los niveles de mantenimiento, en el período posterior a la infección. En los niños cuya dieta es carente de contenido proteico, o en aquellos que ya tienen agotamiento de proteína, habrá retardo del crecimiento durante y después de las infecciones.<sup>23</sup>

Otro tipo de interacción de nutrición y la infección se observa en el efecto de algunas enfermedades carenciales respecto a la integridad de los tejidos. La reducción en la integridad de ciertas superficies epiteliales, notable en la piel y las membranas mucosas, disminuye la resistencia a la invasión y facilita la vía de entrada para los organismos patógenos. Ejemplos de este efecto son la queilosis y la estomatitis angular en la carencia de riboflavina, encías sangrantes y fragilidad capilar en la carencia de vitamina C, dermatosis descamativa en forma de copos y cambios intestinales atróficos en la carencia grave de proteína y serias lesiones oftálmicas en la carencia de vitamina A.<sup>23,26</sup> Así mismo, muchas infecciones parasitarias pueden interferir con la absorción suficiente de estos nutrientes y predisponer en mayor medida a la patología nutricional carencial.<sup>1</sup>

## 4.2. Helmintos intestinales y sintomatología asociada

Las infecciones por helmintos intestinales van a interferir con el estado nutricional de su hospedador por diferentes mecanismos, como veremos más adelante, desde la modificación de absorción de nutrientes, daño en la mucosa intestinal hasta la modulación del sistema inmunológico, todo ello perpetuando el círculo vicioso de pobreza y enfermedad.

De hecho, además de la carga de gusanos, el poliparasitismo o la infección concurrente con múltiples especies de parásitos, también se ha asociado con la desnutrición infantil<sup>27,28</sup> Incluso algunos estudios han informado que incluso las infecciones leves pueden imponer una amenaza para la salud de los niños y niñas, especialmente si viven en comunidades endémicas con un estado nutricional deficiente.<sup>27,29</sup>

El estilo de vida parasitario es muy exitoso para las lombrices en general, principalmente porque, una vez establecido dentro de un huésped, no hay depredadores y la vida es un estado estable protegido con un suministro constante de nutrientes sostenido por los mecanismos homeostáticos del huésped.<sup>28</sup> Debido a que el intestino es una cavidad dentro del huésped, podría decirse que tiene privilegios inmunológicos, ya que los organismos que viven allí no están expuestos a la fuerza total del sistema inmune humano. Sin embargo, como veremos más adelante, las lombrices intestinales desencadenan una serie de respuestas inmunes tanto a nivel celular como humoral que inducen respuestas Th-2, que es la defensa específica del organismo humano frente a helmintos.<sup>27,28</sup>

Si estudiamos cada parásito por separado entendemos de cada uno de ellos su mecanismo patológico en el hospedador humano. ANEXO I

Las ascárides o ***Ascaris lumbricoides*** son nematodos parásito que causa dos formas principales de patología: reacción inmunitaria a las larvas migratorias y agotamiento y / u obstrucción de nutrientes debido a la presencia física de gusanos adultos en el tracto gastrointestinal.<sup>23,30,31</sup>

La tricurosis, producida por ***Trichuris trichiura***, es la tercera causa más frecuente de infección por gusanos redondos. El cuadro clínico en infecciones más graves se caracteriza por episodios de colitis disintéricas y, en ocasiones, por prolapso rectal por hipotonía de los músculos perineales y relajación del esfínter anal. A largo plazo produce deterioro nutricional, detención del crecimiento y dificultad en el aprendizaje.<sup>32,33</sup>



Las uncinariasis están protagonizadas por ***Ancylostoma duodenale*** y ***Necator americanus***. Lo más destacable de estos nematodos es que la forma adulta se adhiere a la mucosa del intestino delgado, donde maceran la mucosa de las vellosidades y rompen los capilares, alimentándose principalmente de sangre y fragmentos de tejido por succión o lesiones ulcerativas, la fase intestinal cursa con pérdida de sangre intestinal por lo que existe una considerable pérdida de hierro.<sup>34,35,36,37,38</sup>

La vermicularis causadas por ***Enterobius vermicularis*** tiene una distribución mundial, pero rara vez es una causa de enfermedad grave y es más causante de irritación. Las lombrices hembra ponen sus huevos alrededor del ano por la noche. Esto causa picazón y prurito que ocasionalmente pueden provocar sepsis perianal en niños pequeños, probablemente porque se rascan ellos mismos.<sup>39,40</sup>

La infección por ***Strongyloides stercoralis*** es sintomática en alrededor del 50% de los casos, con diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos como síntomas gastrointestinales comunes.<sup>28,29,42</sup>

Los tres organismos que causan esquistosomiasis son ***Schistosoma haematobium***, ***Schistosoma mansoni*** y ***Schistosoma japonicum***.<sup>23</sup> Los gusanos no llegan a producir una anemia grave, pero la utilización de vitaminas, oligoelementos y al mismo tiempo la liberación de toxinas puede causar alteraciones metabólicas importantes.<sup>43,44</sup>

Entre los cestodos destacan las tenias, ***Taenia saginata*** y ***T. solium***. El efecto de las tenias en el intestino es mínimo, probablemente porque su masa relativa es pequeña en comparación con su huésped, pero están asociadas a pérdida de peso.<sup>45,46</sup>

Las parasitosis por ***Hymenolepis nana*** e ***Hymenolepis diminutais*** puede cursar de forma asintomática. Así mismo, en cuadros severos los síntomas más frecuentes de la parasitosis por *H. diminuta* son digestivos, como dolor abdominal y diarrea.<sup>23,47</sup>

La tenia del pescado, ***Diphyllobothrium latum***, absorbe selectivamente la vitamina B12 de la dieta de su huésped o puede interferir con la absorción, que ocurre solo en el último tercio del íleon.<sup>23,28</sup>

De todos estos helmintos, los cuatro gusanos nematodos más comúnmente asociados con la desnutrición y la enfermedad en la población infantil son *A. Lumbricoides*, *T. trichiura* y ambas especies de anquilostomas, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*.<sup>2</sup>

Una vez analizado parásito a parásito en la siguiente tabla (Tabla 1.) se muestra un resumen de los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica sobre el impacto a nivel intestinal de cada parásito ya anteriormente comentado:

Tabla 1. Helmintos y daño asociado

Clasificación			
Clasificación	Especie	Sintomatología	
<b>Nematodos (gusanos redondos)</b>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	reacción inmunitaria a las larvas migratorias y agotamiento y / u obstrucción de nutrientes. <sup>23,30,31</sup>	
	<i>Trichuris trichiura</i>	Colitis disintéricas, prolapso rectal, anemia, diarrea y dolor abdominal. Retraso en el crecimiento y dificultad de aprendizaje. <sup>32,33</sup>	
	<i>Ancylostoma duodenale</i>	Anemia por hemorragias intestinales. <sup>34,35,36,37,38</sup>	
	<i>Necator americanus</i>		
	<i>Enterobius vermicularis</i>	Enuresis, picazón y prurito. <sup>39,40,41</sup>	
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos. <sup>28,29,42</sup>	
<b>Platelmintos (gusanos planos)</b>	<b>Cestodos</b>	<i>Hymenolepis spp.</i>	Diarrea, dolor abdominal <sup>23,47</sup>
		<i>Taenia spp</i>	Efecto mínimo en intestino, pero puede cursar con pérdida de peso. <sup>45,46</sup>
		<i>Diphyllobothrium</i>	Secuestro de vitamina B12, anemia megaloblástica. <sup>23,28</sup>
	<b>Trematodos</b>	<i>Schistosoma spp</i>	fiebre, malestar abdominal <sup>43,44</sup>

### 4.3. Relación helmintos intestinales con estado nutricional

Con todas estas sintomatologías asociadas a los daños producidos por los helmintos podemos esperar un impacto en el estado nutricional del individuo parasitado. Sin embargo, al ser el estado nutricional, y en concreto la desnutrición, una consecuencia multifactorial, es difícil establecer una relación directa. Aun así, en la mayoría de los estudios sobre estado nutricional y parasitosis por helmintos se obtienen claras relaciones entre un mayor grado de desnutrición y la infección parasitaria. A la hora de analizar los resultados habrá que tener en cuenta que prácticamente todos los estudios encontrados tratan de evaluar el estado nutricional y la parasitosis en comunidades, principalmente rurales, en países empobrecidos.

En la siguiente tabla (Tabla 2.) se muestran los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica que relaciona estado nutricional e infección de helmintos intestinales:

Tabla 2. Estudios de impacto nutricional de helmintiasis intestinales

Autores	Muestra	Resultados			
		Prevalencia de helmintos	Estado nutricional asociado		
			Estado	Prevalencia	p-value
Solano L, Acuña I, Barón M, Morón de salim A, Sánchez A. <sup>48</sup>	n= 257, 2-18 años. Carabobo, Venezuela	Prevalencia general de parasitosis 49,6% Trichuris trichuria 13%.	Malnutrición-parasitosis.  Diarrea aguda	43.5%  44.4%	  p=0.00
Berto M, Cahuana J, Cárdenas J, Botiquín N.R., Balbín C.A, Tejada P et al <sup>49</sup>	n=42 estudiantes. Huánuco, Perú	<i>Ascaris lumbricoides</i> 42%	Relación nivel de desnutrición y parasitosis (p=0,77).		
Sanchez AL, Gabrie JA, Usuanlele MT, Rueda MM, Canales M, Gyorkos TW. <sup>50</sup>	n=320, 9-11 años. Catacamas, Honduras	Prevalencia general de STH de 72.5% (IC 95% = 67.6-77.4) <i>T. trichiura</i> 66.9% <i>A. lumbricoides</i> 30,3% Anquilostomas 15.9%	Retraso en el crecimiento  Delgadez  Bajo peso  Anemia	5,6%  2.2%  1.3%  2.2%	p=0.475  p=0.731  p= 0.057  P=0.478
Ortiz D, Afonso C, Hagel I, Rodriguez O, Ortiz C, Palenque M y Lynch NR. <sup>51</sup>	n=50, edad media 8,1 ± 2,6. El Cardón, Venezuela  n=75, edad media 7,3 ± 3,8. San Daniel, Venezuela	<i>T. trichiura</i> 70% p < 0,05. <i>A. lumbricoides</i> 38% p < 0,001  <i>T. trichiura</i> 22% p < 0,05. <i>A. lumbricoides</i> 30% p < 0,001	Bajo Peso-edad  Bajo Peso-talla  Bajo Talla-edad  Bajo Peso-edad  Bajo Peso-talla	42%  20%  44%  65%  39%	      p < 0,05

			Bajo Talla-edad	74%	
Moncayo AL, Lovato R, Cooper PJ. <sup>52</sup>	n=920, 6-16 años. Region amazónica, Ecuador	<i>Trichuris trichiura</i> 19,3% (IC 95%= 16.8-21.9) <i>Ascaris lumbricoides</i> 18,5% (IC 95%= 16- 20) Ancylostoma duodenale 5,0% (IC 95%= 3.6-6.4)	Malnutrición y <i>A. lumbricoides</i>	21.8%	p=0.190
			Malnutrición y <i>T. trichiura</i>	21.4%	p=0.306
			Malnutrición y <i>A. duodenale</i>	23.9%	p= 0.135
Molla E, Mamo H <sup>53</sup>	n=443, 6-15 años. Distrito de Yirgacheffee, Etiopía.	<i>Trichuris trichiura</i> 7.2% <i>Ascaris lumbricoides</i> 21.7% Uncinarias 16.7% Infección mixta 8.4% p= 0.04	Malnutrición	28.9%	p=0.275
			Retraso en el crecimiento	10.8%	p=0.089
			Delgadez	5.2%	p=0.089
			Bajo peso	12.9%	p=0.089
Rivero MR, De Angelo C, NUñez P, Salas M, Liang S <sup>54</sup>	n=303 <5-15 años. Puerto Iguazú, Argentina	Helmintiasis 79.0% Uncinarias 60.7% <i>Strongyloides stercoralis</i> 41.9% <i>Enterobius vermicularis</i> 28.4% <i>Hymenolepis nana</i> 26.7% <i>Ascaris lumbricoides</i> 5.3%	Retraso en el crecimiento cuando aumenta la edad - parasitismo	Fuerza de la asociación	p < 0.05
			Retraso en el crecimiento cuando aumenta la edad - Multiparasitismo		p < 0.001
Campbell SJ, Nery SV, D'Este CA, Gray DJ, McCarthy JS, Traub RJ, et al. <sup>55</sup>	n=2038 1-18 años. Distrito de Manufahi, Timor-Leste	<i>Necator americanus</i> 61% <i>Ascaris lumbricoides</i> 24% p<0.001	<i>N. americanus</i> -retraso crecimiento	RRA (Riesgo relativo ajustado) = 1.3	IC del 95%: 0.52-3.1
			<i>A. lumbricoides</i> -retraso crecimiento	RRA= 2.0	IC del 95%: 0.87 - 4.4
Gier B, Nga TT, Winichagoon P, et al. <sup>56</sup>	n=510, 6-9 años. Hung Yen, Vietnam	Helmintiasis transmitidas por el suelo 80,2% <i>A. lumbricoides</i> 64.1% <i>T. trichiura</i> 53.7% Anquilostoma 5.3%	<i>A. lumbricoides</i> – bajo retinol en sangre	aB = -0.10 µmol/L	IC del 95%: -0.17, -0.02
			<i>A. lumbricoides</i> – deficiencia de vitamina A	aOR = 2.31	IC del 95%: 1.23, 4.31
			Deficiencia hemoglobina - <i>T. trichiura</i>	aB = -5.32 g/L	IC del 95%: -7.46, -3.17
			Deficiencia hemoglobina - Anquilostoma	aB = -6.42 g/L,	IC del 95%: -11.20, -1.64

			Deficiencia hemoglobina – infección múltiple	aB = -4.20 g/L,	IC del 95%: -6.02, -2.37
			Anemia - <i>T. trichiura</i>	aOR =11.74, 95%	IC del 95%: 4.17, 33.04
			Anemia - infección múltiple	aOR = 4.91, 95%	IC del 95%: 2.11, 11.39
Kabongo MM, Linsuke S, Baloji S, Mukunda F, Raquel IDL, Stauber C, Geertruyden JV, Lutumba P <sup>57</sup>	n=197, 7-17 años. Kasansa, República Democrática del Congo	<i>Schistosoma mansoni</i> 89,3%.	Disminución hemoglobina - <i>S. mansoni</i>	Fuerza de relación	p=0.003
			Disminución hemoglobina – presencia de huevos <i>S. mansoni</i> en heces		p< 0.001
			Anemia- <i>S. mansoni</i>	91.7% OR= 1.8	IC del 95%: 0.4-2.1
Imam A, Farouk ZL, Hassan-Hanga F, Ihesiulor UG. A <sup>58</sup>	n=620, 6-56 meses. Kano, Nigeria	Helmintiasis transmitidas por el suelo 2.7%	Malnutrición - helmintos	OR= 1.44	IC del 95%: 0.54, 3.84)
			Malnutrición -gusanos redondos	OR= 1.00	IC del 95%: 0.32, 3.14)
			Malnutrición - uncinarias	OR= 3.02	IC del 95%: 0.31,29.19)
Cruz JL <sup>59</sup>	n=56, 18-65 años Tacna, Perú	<i>Parasitosis</i> 53,60 % <i>Ascaris lumbricoides</i> 5,40 % <i>Taenia spp.</i> 1,80 % <i>monoparasitismo</i> 86,70 % <i>poliparasitismo</i> 13,30 %	Nivel de hemoglobina bajo – parasitosis	3.6%	
Barreno JP <sup>1</sup>	n=237, 2-18 años. Chimborazo, Ecuador	<i>Hymenolepis nana</i> 21.2% <i>Ascaris lumbricoides</i> 6.2% <i>Taenia solium</i> 3.0%	Hemoglobina alta - parasitosis	52%	
			Hemoglobina normal – parasitosis	48%	
Lozano SL, Mendoza DL <sup>60</sup>	n=392, 3-5 años. Santa Marta, Colombia	<i>Ascaris lumbricoides</i> y/o <i>Taenia solium</i> 16.32%	Relación Talla para la Edad < percentil 5 - parasitosis	OR 0.51	IC del 95%: 0.29-0.92
León Huerta BM, Núñez Zarazu L, Alberto Veramend V. <sup>61</sup>	n=50 <5 años. Huaraz, Perú.	<i>Enterobius vermicularis</i> 2%	Anemia – parasitosis	69% ( $\chi^2 = 1,02$ gi = 1 p = 0,3136)	
Papale JF, García MN, Torres M, Berné Y, Dellan G, Rodríguez D, Mendoza N <sup>62</sup>	n=104, 1-14 años. Lara, Venezuela	<i>Á. lumbricoides</i> 51,43% <i>T. trichiura</i> 28.57%	Deficiencia vitamina A	84.54%	

Como muestran los resultados, muchos niños y niñas que viven en condiciones sanitarias deficientes son infestados con varias enfermedades parasitarias a la vez. En áreas donde estas infecciones son comunes y donde la malnutrición es prevalente, la desparasitación de los niños mejora el crecimiento, reduce el grado de malnutrición y aumenta el apetito. Además, influye positivamente en el estado físico y quizá también el desarrollo psicológico.<sup>23</sup>

Como ya hemos visto, cada especie tiene métodos diferentes mediante los que afectan la nutrición y el crecimiento de su hospedador. Si los agrupamos y los estudiamos con perspectiva global podríamos diferenciar los siguientes mecanismos<sup>28,29</sup>:

- Alimentándose del contenido del intestino, privando a su hospedador de la obtención de dichos nutrientes para el beneficio propio del helminto. Todos los parásitos intestinales obtienen sus nutrientes de los alimentos y las secreciones intestinales de su huésped, o de los tejidos y fluidos corporales de su huésped. Las necesidades nutricionales de los parásitos son relativamente pequeñas en comparación con un huésped bien alimentado, principalmente porque su biomasa relativa es pequeña (exceptuando *Ascaris lumbricoides*<sup>30</sup>), por lo que este secuestro de nutrientes, en un individuo sano, no debería ser muy significativo, no así si las condiciones nutricionales previas a la infección ya son deficientes, lo que no haría más que agravar la situación.<sup>29,30</sup>
- Al alimentarse de los tejidos del huésped, incluida la sangre y el suero, lo que conduce a una pérdida de hierro y proteínas.<sup>28</sup>
- Por respuestas inflamatorias que conducen a la producción de sustancias que pueden afectar el apetito y la ingesta de alimentos, o sustancias que modifican el metabolismo y el almacenamiento de nutrientes clave como el hierro. Esta inflamación, y el secuestro de los nutrientes propios del hospedador van a significar la mala absorción de los nutrientes.<sup>28</sup>
- A través de respuestas inmunológicas frente a la infección, como fiebre, que conduce a un aumento de la tasa metabólica; causando hipertrofia de los músculos; y por las respuestas inmunes a la infección, todo lo cual resulta en el desvío o uso de nutrientes y energía para fines que no hubieran sido necesarios si los gusanos no hubieran estado presentes.<sup>23,28</sup>

De hecho, la mayoría de los nutrientes esenciales para los humanos pueden verse afectados por estas infecciones incluidos el sodio, el potasio y el cloruro, que están particularmente relacionados con los vómitos y la diarrea.<sup>29</sup> Sin embargo, la ingesta de

energía es uno de los componentes más importante y más comúnmente comprometido en los niños y otros grupos vulnerables en los trópicos, incluidas las mujeres embarazadas. Esta disminución de la ingesta de alimentos es la consecuencia de una combinación de inhibición del apetito debido a infecciones.<sup>28</sup> Cuando las personas consumen menos energía alimentaria, generalmente también reducen su ingesta de micronutrientes esenciales.

A pesar de los mecanismos expuestos por los que los helmintos pueden interferir con el estado nutricional de su hospedador, el que parece ser más significativo es el debido a los daños físicos directamente sobre la mucosa intestinal con la posible consecuente anemia, inflamación intestinal, diarrea y desencadenamiento de respuestas inmunes.<sup>28</sup>

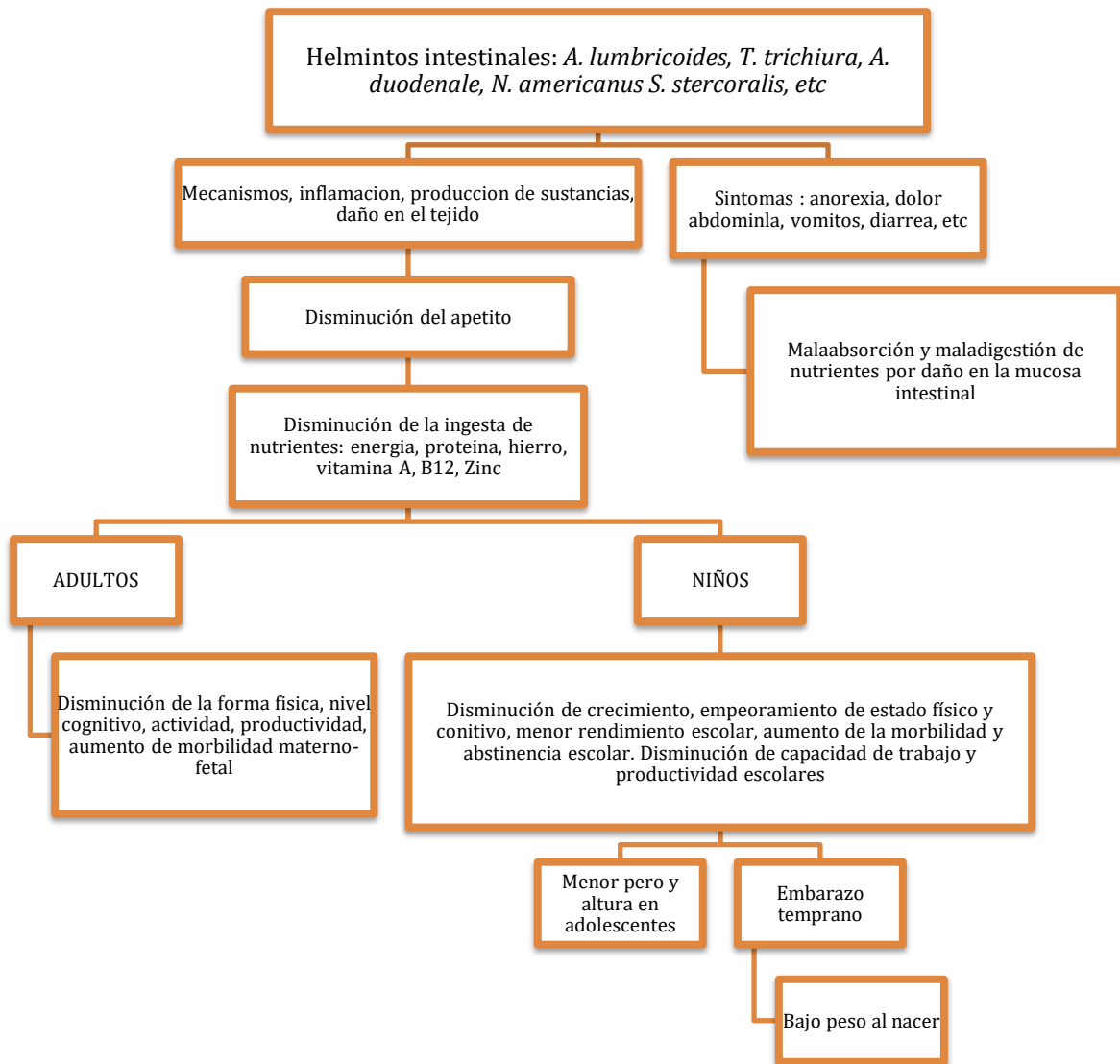


Figura 2. cómo la infección con nematodos intestinales puede influir negativamente en el estado nutricional de un individuo y, con ello, su desarrollo físico, cognitivo, educativo y social en general.

#### 4.4. Interacción helmintos y microbioma

Estos mecanismos de daño también van a afectar al microbioma intestinal, principalmente por el hecho de tener que compartir el mismo nicho y por el daño físico directo sobre la mucosa intestinal. Del mismo modo, la microbiota humana puede tener cierto impacto en las infecciones por helmintos.

Como ya se ha comentado, la microbiota intestinal es fundamental para determinar el estado de desarrollo, metabólico e inmunológico del huésped mamífero. Además de la barrera intestinal propiamente dicha, la microbiota humana también representa una barrera que saltar, o por lo menos con la que coexistir a la hora de la infección intestinal para la supervivencia del parásito.<sup>10,15</sup> Sin embargo, para que este microbioma puede ejercer sus funciones defensivas, metabólicas y a nivel regulatorio inmunológico tiene que encontrarse en unas condiciones adecuadas y que un microbioma se encuentre en condiciones adecuadas va a depender de múltiples factores, desde su composición, el estado del epitelio intestinal, alimentación, estado nutricional y otras condiciones patológicas entre otros.<sup>14,16</sup>

Hay diferentes hábitats para la microbiota intestinal, representados por la superficie de las células epiteliales, las criptas del íleon, ciego y colon, la mucosa que lo recubre y la luz del intestino. Por adhesión específica mediada por organelos especiales como las fimbrias, se unen a la superficie epitelial los microorganismos indígenas o patógenos. Por su parte, la capa de moco, además de albergar en su parte más externa a parte de nuestra microbiota, protege al huésped contra la colonización y concentración de las bacterias contenidas en la luz del intestino en relación con el tránsito intestinal.<sup>63</sup>

El desarrollo de la microbiota intestinal depende de diferentes factores, como el modo de parto, la edad gestacional, la alimentación, las condiciones de salud y estilos de vida.<sup>64</sup> Este desarrollo comienza incluso antes de la implantación de bacterias durante el parto, cuando se transmiten las bacterias vaginales y fecales maternas que se implantan en el intestino del recién nacido.<sup>64</sup> La colonización de la microbiota intestinal del nacido por cesárea es de aparición tardía, de poca proporción y escasa diversidad, en comparación con la de los niños y niñas al nacidos por parto vaginal. Sin embargo, la lactancia materna es otro factor principal de inicio de colonización de la microbiota, favorece implantación del género *Bifidobacterium* (85 %), mientras no exista predominio



en la alimentación artificial, pues, con esta, hay distintas variaciones en la composición de la microbiota.<sup>63,64</sup>

Estas bacterias que habitan de manera constante en el intestino forman la microbiota comensal, que participan en el proceso de digestión y absorción de nutrientes que son ingeridos, incluidos vitaminas, fibras y azúcares.<sup>65</sup> Por lo que el desequilibrio de la microbiota intestinal, como parte de su ecosistema, determina un estado de disbiosis y desregulación inmunológica, el cual contribuye, de manera decisiva, en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales y sistémicas como diarreas, estreñimiento, inflamación, e incluso enfermedades autoinmunes.<sup>66</sup> Estas enfermedades gastrointestinales pueden desencadenar en otras afecciones crónicas como las enfermedades inflamatorias intestinales, el síndrome de colon irritable, la alergia intestinal e incluso cáncer colorrectal por efectos citotóxicos (sin contar los desequilibrios producido por los procesos infecciosos agudos que cursan diarrea).<sup>66</sup> Todas estas afecciones van a afectar de manera directa al estado nutricional ya que se interviene en la digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes.<sup>65</sup>

Además, la propia microbiota tiene un papel fundamental en la inmunidad del huésped, y es necesario el buen equilibrio microbiológico intestinal para su buen desarrollo. Las relaciones de la inmunidad intestinal con su microbiota tienen como principio mantener la homeostasis energética del intestino, a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta, por fermentación de fibra soluble de la dieta y alimentos con efecto prebiótico.<sup>63-65</sup> Distintos mecanismos inmunorreguladores participan en su estabilidad mediante la respuesta inmunitaria con la supresión de antígenos extraños, que pueden variar desde antígenos alimentarios, componentes de la microbiota comensal, y antígenos asociados con gérmenes patógenos, todo lo cual está íntimamente relacionado con los mecanismos de tolerancia de los propios antígenos presentes en la dieta y el microbioma.<sup>63</sup>

Los mecanismos inmunológicos del ecosistema intestinal, al establecer una relación simbiótica con los microorganismos de la microbiota intestinal, fomentan una estrecha relación con su metabolismo, con especial referencia a los alimentos, medicamentos, y en las acciones de prevención de los gérmenes patógenos, a los cuales reconoce y puede eliminar por intermedio de mecanismos defensivos de la propia microbiota intestinal.<sup>67,68</sup> La microbiota intestinal regula los mecanismos innatos y adaptativos de homeostasis inmune. Estos mecanismos de acción bidireccional están relacionados con las células epiteliales e inmunes, que actúan como barrera epitelial, y en la tolerancia a

los microorganismos presentes en el intestino, representados por la multitud de bacterias que forman la microbiota, ya bien sean residentes o pasajeras; así como virus, hongos, y en ocasiones, parásitos.<sup>63,67</sup>

A pesar de la afirmación de que el desequilibrio del microbioma puede desencadenar procesos patológicos, uno de los desafíos del campo del microbioma es definir un microbioma "normal" o "saludable", que puede variar claramente entre géneros y entre diferentes edades, regiones geográficas y contextos médicos.<sup>68</sup> Para identificar un microbioma "anormal" y sus asociaciones con resultados adversos para la salud, es esencial contextualizar el microbioma "sano" en el entorno adecuado. Por ejemplo, en el contexto de la desnutrición, se considera un microbioma sano en aquellos niños y niñas de peso y altura para la talla adecuado, pero puede ser totalmente diferente del de los bebés sanos en un entorno con un nivel de ingresos totalmente diferente.<sup>64</sup>

En general, se habla de "eumicrobioma" para referirse al sano en oposición a la disbiosis, que tiene lugar cuando hay presencia de patobiontes de un género, ausencia de géneros necesarios o beneficiosos o diversidad reducida.<sup>64</sup>

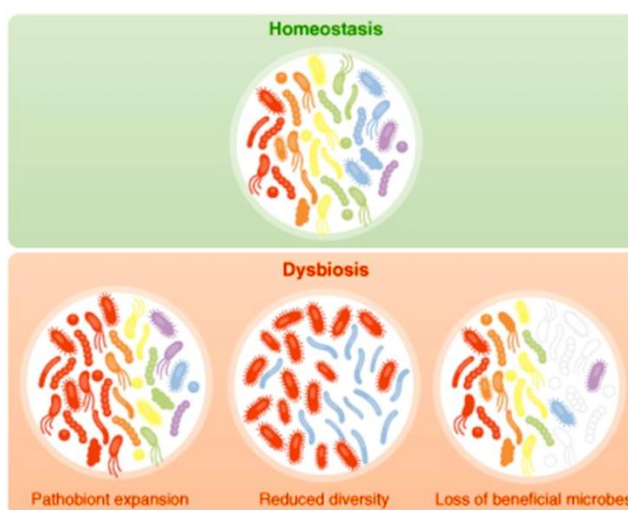


Figura 3. Eumicrobioma y disbiosis<sup>64</sup>

Aunque sea difícil establecer esta línea entre lo saludable y lo patológico en cuanto a microbioma se refiere, sí que se pueden observar diferencias entre las vías por las cuales los microorganismos en la luz intestinal interactúan con el crecimiento del huésped en niños sanos en comparación con niños que presentan desnutrición.<sup>64</sup>

La microbiota intestinal comensal regula una serie de procesos que afectan el crecimiento infantil en los primeros 1000 días. La integridad estructural y funcional de la barrera intestinal está regulada por la composición microbiana intestinal en los lactantes sanos, pero se altera en situaciones de desnutrición.<sup>63</sup> Además, hay que tener en cuenta que un microbioma sano también proporciona resistencia a la colonización contra los patógenos invasores por la interacción entre el microbioma y el sistema inmune, que

mantiene la homeostasis inmune y el reconocimiento de antígenos. El microbioma del huésped también regula la actividad del eje somatotrópico (regulando las hormonas del crecimiento GH/IGF-1) para estimular el crecimiento en la vida temprana.<sup>63</sup> Igualmente, ya hemos resaltado que el microbioma desempeña un papel fundamental en el metabolismo de nutrientes y del huésped, lo que afecta la digestión, la absorción y el almacenamiento de energía.<sup>63</sup> Por todos estos factores, un microbioma disbiótico en los primeros años de vida puede afectar cada una de estas vías relacionadas con el crecimiento, por lo que una microbiota inmadura no puede proteger la barrera intestinal, lo que conduce a un embotamiento vellosos, degradación del moco, permeabilidad intestinal y respuestas inmunes deterioradas. Los niños y niñas con desnutrición aguda han visto afectado el desarrollo de su microbiota intestinal, dejándolos con comunidades que parecen más inmaduras que las de individuos sanos cronológicamente iguales.<sup>64</sup> Estas alteraciones intestinales pueden contribuir a lo que se conoce como disfunción entérica ambiental, inflamación sistémica crónica, morbilidad infecciosa y diarrea, cada una de las cuales puede afectar al ritmo de crecimiento.<sup>63</sup>

Un pequeño estudio en India examinó la sucesión longitudinal de la microbiota infantil desde el nacimiento hasta los 2 años, informando que redujo la abundancia relativa de *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus mucosae*. Asimismo, la abundancia relativa elevada de *Desulfovibrio spp.* se asoció con retraso en el crecimiento<sup>69</sup>. En otro análisis secundario en niños y niñas de 0 a 2 años en Malawi y Bangladesh, se vio que la diversidad de microbiota reducida, el aumento de *Acidaminococcus spp.* y las vías elevadas de fermentación de glutamato fueron predictores de futuros déficits de crecimiento lineal.<sup>70</sup>

Por lo tanto, cada vez hay mayor evidencia del papel causal de la composición y función de la microbiota intestinal alterada en la desnutrición infantil. De hecho, más adelante se expondrá cómo ya se están utilizando terapias dirigidas a la microbiota para tratar o prevenir la desnutrición. Como ya hemos visto, durante esos primeros 1000 días de vida es donde es más crítica la regulación de procesos que afectan al crecimiento por parte de la microbiota intestinal, por lo que estas intervenciones deberían estar centradas en estos 3 primeros años de vida.<sup>64</sup>

Esta microbiota, junto con el sistema inmune, principalmente el intestinal, es la misma que tiene que lidiar con la acomodación intestinal de organismos patógenos como los helmintos. Por lo tanto, las interacciones entre la microbiota intestinal, el sistema inmune y los patógenos van a describir el intestino humano como un ecosistema complejo,

donde todos los componentes juegan un papel relevante en la modulación entre sí y en el mantenimiento de la homeostasis.<sup>8</sup>

Se ha sugerido que, en el curso de las infecciones por helmintos, se observan cambios significativos en la abundancia y composición de la microbiota del tracto gastrointestinal. Los parásitos intestinales interactúan con la comunidad microbiana modificando el equilibrio entre el huésped y la microbiota intestinal. Ya se ha revisado como los helmintos intestinales alteran la fisiología intestinal, la permeabilidad, la secreción mucosa y la producción de péptidos antimicrobianos, todo lo cual puede afectar la supervivencia bacteriana y la organización espacial.<sup>10</sup> Cada uno de estos organismos metaboliza y modifica sustratos de forma interactiva. Los productos de microbiota residentes pueden interferir fuertemente con la supervivencia y la fisiología de muchos parásitos y, en consecuencia, con el resultado de muchas infecciones parasitarias. Por otro lado, los parásitos intestinales, tanto protozoarios como helmintos, excretan y secretan constantemente moléculas que pueden cambiar el ambiente determinando alteraciones en las composiciones de microbiota intestinal.

Los estudios de microbiomas que comparan individuos de diferentes países han indicado una mayor diversidad microbiana en las poblaciones rurales que viven en países en desarrollo en comparación con las poblaciones urbanizadas que viven en países desarrollados.<sup>71</sup> Estas diferencias se han atribuido principalmente a las diferencias en la dieta; sin embargo, las poblaciones que viven en las zonas rurales en desarrollo sin acceso adecuado al saneamiento a menudo exhiben una alta prevalencia de infección por helmintos, mientras que estos organismos se han erradicado en la mayoría de las naciones desarrolladas.

No son muchos los estudios, realizados en humanos, que se han centrado en el impacto de los helmintos intestinales en el microbioma. Uno de los primeros estudios que lo hizo comparó comunidades bacterianas en muestras de heces de escolares que viven en zonas rurales de Ecuador. El estudio separó a los niños en tres grupos, aquellos sin infección obvia por helmintos, aquellos infectados con *T. trichiura* y aquellos coinfectados con *T. trichiura* y *A. lumbricoides*<sup>72</sup>. La secuenciación del material genético de la microbioma no reveló diferencias obvias en la composición de la comunidad bacteriana de los niños no infectados, o niños que albergan *T. trichiura*. Sin embargo, se observó una disminución en la abundancia de especies bacterianas pertenecientes a la clase *Clostridia* de Firmicutes, así como una reducción en la diversidad bacteriana general, para niños coinfectados con *T. trichiura* y *A. lumbricoides*<sup>72</sup>.

En un segundo estudio, se compararon muestras de heces fecales de individuos infectados con helmintos o no infectados que viven en zonas rurales de Malasia. Los autores informaron un aumento significativo en la diversidad bacteriana entre los individuos infectados con cualquier especie de helminto, y una mayor abundancia de especies bacterianas pertenecientes a la familia *Paraprevotellaceae* en aquellos individuos infectados solo con el helminto *T. trichiura*.<sup>73</sup>

Finalmente, un tercer estudio informó el impacto de la infección experimental con el helminto *Necator americanus* en comunidades bacterianas intestinales en pacientes que padecen enfermedad celíaca.<sup>74</sup> Los autores compararon muestras de heces de ocho pacientes celíacos (todos con una dieta libre de gluten a largo plazo) antes y después de la infección con una dosis baja de *N. americanus*.<sup>74</sup> No se observó un impacto claro en la estructura de la comunidad microbiana, la diversidad o la abundancia relativa 8 semanas después de la infección por helmintos; sin embargo, hubo una tendencia hacia una mayor riqueza bacteriana en individuos infectados.<sup>74</sup>

A pesar de no tener muchas referencias de estudios en humanos, los modelos animales experimentales aportan una imagen más completa de las alteraciones inducidas por helmintos en el microbioma. Como ocurre en los humanos, en el resto de los mamíferos tanto la microbiota autóctona como los helmintos deben evadir o manipular el sistema inmunitario del huésped para residir en el ambiente intestinal.

Un estudio en ratones mostró que la abundancia de las bacterias *Lactobacillus* se correlaciona positivamente con la infección con el nematodo *Heligmosomoides polygyrus*. Estudiaron como la infección de *H. polygyrus* se veía más favorecida en aquellos ratones colonizados por cepas de *Lactobacillus* que en los ratones sin gérmenes, es decir, ratones criados en ausencia de microbios comensales. Es resumen, se recuperaron menos gusanos adultos de *H. polygyrus* de ratones libres de gérmenes que los ratones convencionales durante la infección, asociados con un aumento de la eosinofilia, granulomas y engrosamiento de la pared del intestino delgado, lo que indica que las bacterias comensales pueden reducir la respuesta inflamatoria contra los gusanos, y que *H. polygyrus* requiere de ellos para desarrollarse adecuadamente.<sup>18,75</sup>

De dicho estudio se concluyeron diferentes cuestiones para explicar los cambios en la composición de la microbiota después de la infección por *H. polygyrus*. Primero, *H. polygyrus* podría estar modificando activamente la microbiota a través de productos antimicrobianos secretores como las lisozimas codificadas por parásitos reportadas previamente<sup>76</sup> Y, en segundo lugar, que la respuesta inflamatoria provocada por la

infección por helmintos, o la interrupción del parásito de la barrera epitelial puede alterar el nicho intestinal a favor de ciertos comensales.<sup>75</sup>

En los estudios centrados en infecciones por *Trichuris sp.*, consideraron la inmunomodulación por helmintos parásitos y la interacción entre la microbiota y el sistema inmune de manera integrada, donde Th17 y Tregs se ven afectados por la acción de la microbiota, y a su vez son capaces de actuar sobre la supervivencia del parásito. Al mismo tiempo, los gusanos parásitos producen moléculas que pueden alterar el hábitat para la microbiota intestinal.<sup>8</sup>

Además, más estudios demostraron una alteración significativa en la microbiota de colon de los cerdos inducida por *Trichuris suis* después de 21 días de la infección.<sup>77</sup> En cerdos, se demostró que la infección por *T. suis* aumenta la abundancia de ciertas especies bacterianas y cambios en las proporciones de las mismas presentes en el colon proximal presentes en los cerdos infectados en comparación con los controles. Este cambio en el microbioma también supuso cambios en los genes asociados con el metabolismo bacteriano, en el que se observaron disminuciones significativas en genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos y biosíntesis de aminoácidos como lisina, cisteína y metionina en los cerdos colonizados por *Trichuris*. Esto significa que, durante la infección, las bacterias colónicas proximales son menos capaces de utilizar carbohidratos de manera efectiva.<sup>77</sup>

Además, es importante remarcar, que otros estudios, también en cerdos infectados con *T. suis*, revelan que los cambios en el microbioma intestinal tras la infección por helmintos se mantienen hasta 53 días después.<sup>78</sup> Estudios de coinfección de *T. suis* con *Campylobacter*, demuestran que, aun resuelta la infección helmíntica, la otra infección aún permanece durante más tiempo en comparación con los cerdos que tenían poca carga helmíntica o estaban libres de gusanos. Este resultado concuerda con estudios anteriores sobre que la infección de *T. suis* puede exacerbar la campilobacteriosis.<sup>79,80,81</sup>

En otro estudio reciente, informaron que el establecimiento exitoso de *Trichuris muris* en ratones requiere la presencia de bacterias intestinales. Las especies de *Trichuris* habitan en el ciego y el colon proximal de una amplia gama de huéspedes mamíferos, y la infección ocurre después de la ingestión de un huevo embrionado. Los autores mostraron que la asociación bacteriana con el tapón polar del huevo proporcionó una señal esencial que desencadenó la aparición de larvas infecciosas después de su llegada al ciego rico en bacterias de los ratones.<sup>22</sup>

Otro ejemplo de tales interacciones, en un estudio reciente en moscas, los investigadores informaron que la presencia de una bacteria de transmisión materna, *Spiroplasma*, en *Drosophila neotestacea* protege a las moscas contra los efectos esterilizantes de un nematodo parásito. Aunque los mecanismos exactos por los cuales la bacteria protege contra la infección por helmintos siguen sin estar claros, la coinfección experimental de moscas con espiroplasma y el helminto *Howardula aoronymphium* resultó en la recuperación de gusanos hembras atrofiados que albergaban un número reducido de huevos<sup>10,82</sup>

En la tabla 3 se resumen los resultados de los estudios referentes a interacción helminto-microbiota ya mencionados y alguno más.

Mientras que el trabajo en moscas muestra un ejemplo de cómo la protección mediada por bacterias contra un el helminto puede beneficiar al huésped (al prevenir la esterilidad), el estudio en *Trichuris muris* demuestra una explotación de las comunidades bacterianas intestinales por un helminto para continuar su desarrollo.

Tabla 3. Estudios relación helminto-microbiota

	Muestra		Helminto estudiado	Interacción con microbioma
Estudios en humanos	Cooper P, Walker AW, Reyes J, et al. <sup>72</sup>	n=97, 8-14 años. Eloy Alfaro, Ecuador.	<i>T. trichiura</i> 17.52% <i>Trichiura- A. lumbricoides</i> 51.54%	Disminución en la abundancia de especies bacterianas pertenecientes a la clase <i>Clostridia</i> (p=0.001)
	Lee SC, Tang MS, Lim YA, et al. <sup>73</sup>	n=51 0.4-48 años. Orang Asli, Malasia	<i>T. trichiura</i> 21.6% <i>A. lumbricoides</i> 17.6% <i>Trichiura- A. lumbricoides</i> 23.5%	Los sujetos con helmintos positivos tenían significativamente mayor riqueza de especies (número total de especies presentes) que la de sujetos helmintos negativos (p = 0.04).
	Cantacessi C, Giacomini P, Croese J, et al. <sup>74</sup>	Ensayo clínico. No aporta esta información.	<i>Necator americanus</i>	No se observó un impacto claro en la estructura de la comunidad microbiana, la diversidad o la abundancia relativa 8 semanas después de la infección por helmintos; sin embargo, hubo una tendencia hacia una mayor riqueza bacteriana en individuos infectados

	Kay G. L., Millard A., Sergeant M. J., Midzi N., Gwisai R., Mduluzi T., et al. <sup>83</sup>	n=139, 6 meses-13 años. Distrito Murewa, Zimbabwe	<i>Schistosoma haematobium</i>	Existen diferencias significativas en la estructura del microbioma intestinal de los niños y niñas infectados frente a los no infectados en función de la edad (p<0.001). Mayor abundancia de <i>Proteobacteria</i> y menor de <i>Firmicutes</i> en individuos infectados que en los no infectados. Menor abundancia del género <i>Prevotella</i> en individuos infectados (p<0.05)
<b>Estudios en animales</b>	Walk ST, Blum AM, Ewing SA, Weinstock JV, Young VB. <sup>18</sup>		<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	Aumento de la abundancia bacteriana en el íleon murino
	Li RW, Wu S, Li W, et al. <sup>77</sup>		<i>Trichuris suis</i>	Aumenta la abundancia de ciertas especies bacterianas y cambios en las proporciones de estas presentes en el colon proximal
	Diferentes estudios <sup>79,80,81</sup>		<i>T. suis</i>	<i>T. suis</i> puede exacerbar la campilobacteriosis
	Wu S, Li RW, Li W, Beshah E, Dawson HD, Urban JF. <sup>78</sup>		<i>T. suis</i>	Los efectos sobre el microbioma perduran hasta 53 días tras la infección
	Hayes KS, Bancroft AJ, Goldrick M, Portsmouth C, Roberts IS, Grecnis RK. <sup>22</sup>		<i>Trichuris muris</i>	Son necesarias las bacterias comensales del intestino para el desarrollo de la larva de <i>T. muris</i> en el intestino.
	Jaenike J, Unckless R, Cockburn SN, Boelio LM, Perlman SJ. <sup>82</sup>		<i>Howardula aoronymphium</i>	La bacteria transmitida por vía materna, <i>Spiroplasma</i> , protege a <i>Drosophila neotestacea</i> contra los efectos esterilizantes de <i>H. aoronymphium</i> (p<0.001)
	Wang Y, Holmes E, Nicholson JK, Cloarec O, Chollet J, Tanner M, et al. <sup>84</sup>		<i>S. mansoni</i>	Disminución de los ácidos grasos de cadena corta por cambios en la distribución de las colonias microbianas intestinales
	Holm JB, Sorobetea D, Kilerich P, et al. <sup>85</sup>		<i>T. muris</i>	Disminución en la diversidad de comunidades bacterianas y un marcado aumento en la abundancia relativa del género <i>Lactobacillus</i> .



Como muestran los estudios, los helmintos intestinales pueden afectar la estructura de las comunidades microbianas intestinales a través de múltiples rutas paralelas.<sup>86</sup> Los helmintos pueden modificar la composición de la microbiota a través de la actividad antimicrobiana directa de sus productos llamados excreción-secreción que incluyen proteínas inmunomoduladoras y glicoproteínas entre otros.<sup>87</sup> De hecho, la presencia de helmintos puede alterar la absorción de nutrientes.<sup>86</sup> Por ejemplo, otros estudios revelan que la absorción epitelial de glucosa se ve afectada durante la infección por helmintos,<sup>88</sup> lo que probablemente favorezca a las especies de microbiota que fermentan azúcares. El moco intestinal juega un papel importante en el control de las poblaciones de microbiota<sup>89</sup>, y los cambios en la dinámica del moco durante la infección por helmintos también podrían favorecer el crecimiento de especies microbianas seleccionadas. Por ejemplo, las especies de *Mucispirillum* colonizadoras de moco<sup>89</sup> se incrementan en abundancia en ratones infectados con *T. muris* y cerdos infectados con *T. suis*<sup>77,84</sup> y la producción de moco inducida por helmintos se ha asociado con una floración de especies de *Clostridium*.<sup>90</sup>

Otro estudio reciente ha demostrado que infectar a ratones *H. polygyrus* redujo la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de alergia inducido por ácaros del polvo doméstico,<sup>91</sup> de acuerdo con informes anteriores de helmintos que suprimen la alergia.<sup>92</sup> Además, luego añadieron que la protección inducida por helmintos contra la inflamación de las vías respiratorias se anulaba sólo en ratones que recibieron antibióticos, lo que les sugirió que se requiere la microbiota intestinal para suprimir la inflamación de las vías respiratorias.<sup>92</sup>

#### 4.5. Modulación inmunológica por parasitosis por helmintos intestinales y desnutrición.

Así pues, en el intestino, los parásitos no sólo van a interactuar con la microbiota, sino que también van a tener un impacto sobre el estado inmunológico del hospedador, tanto a nivel intestinal como a nivel sistémico. Los helmintos parásitos son potentes reguladores de la inmunidad del huésped, incluso ya hay estudios que añaden que los cambios en la composición de la microbiota durante la infección por helmintos contribuyen a las formas multifacéticas en que los helmintos modulan la inmunidad del huésped.<sup>93</sup>

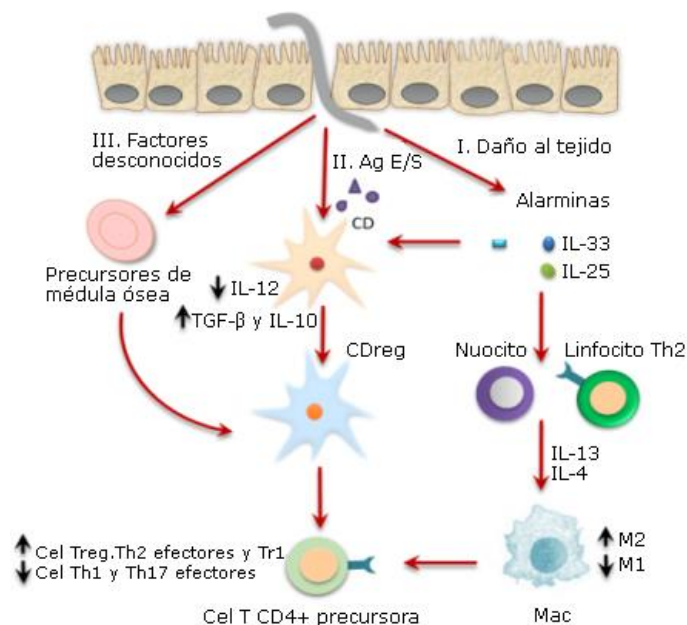


Figura 4. Interacción de helmintos con sistema inmune<sup>94</sup>

Las respuestas inmunitarias contra los helmintos involucran una amplia variedad de respuestas innatas y adaptativas que inducen y amplifican potentes mecanismos defensores. Los helmintos que colonizan el intestino humano pueden interferir en las respuestas inmunitarias de los hospedadores por medio de diferentes mecanismos regulatorios que podemos dividir en tres grupos:(Fig. 1).<sup>94</sup>

1. Las células epiteliales intestinales perciben el daño y presencia del parásito en el lumen intestinal y unas citoquinas denominadas alarminas. Estas señales son recibidas por las células CD4+ Th2. Gran cantidad de estudios han demostrado que la capacidad para expulsar nematodos intestinales está mediada

principalmente por las células Th CD4+ Th2 ya que la expulsión de los helmintos del intestino parece estar mediado por citocinas del grupo Th2.<sup>5</sup> Sin embargo, estudios de la última década han identificado una nueva línea de células innatas, denominadas células auxiliaoras tipo 2 innatas, que también responden a las alarminas. Estas células auxiliaoras van a continuar la cascada de señalización produciendo interleuquinas 4 y 13 modulando a los macrófagos circundantes promoviendo la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$  induciendo la inflamación.<sup>94</sup>

2. Los productos de excreción-secreción de helmintos estimulan cambios en la actividad de las células dendríticas modificando la actividad presentadora de antígenos de las células dendríticas de dos maneras<sup>87,94</sup>.
  - a. Desactivando los macrófagos tipo M1: disminuye la síntesis de mediadores proinflamatorios, como IL-12 y TNF que producen formas reactivas de oxígeno y nitrógeno y son efectores claves contra patógenos intracelulares. Es decir, se controla el proceso inflamatorio y se suprime la diferenciación de células Th0 a células Th1 o células Th17, lo que comienza a especificar la respuesta inmune, a Th2, respuesta implicada contra los helmintos.
  - b. Activando los macrófagos tipo M2: incrementa la producción de las moléculas antiinflamatorias e inmunoreguladoras IL-10 y TGF- $\beta$ , implicadas en procesos de resolución de heridas
3. La exposición de células dendríticas precursoras a helmintos, por factores no conocidos, puede diferenciarlas a células dendríticas reguladoras. Estas, a diferencia de las células dendríticas clásicas, son ineficientes en la presentación antigénica a células T. En lugar de ello, estas células promueven la diferenciación de células Th0 nativas a células Treg o, alternativamente, estimulan la expansión de subpoblaciones de células Treg preexistentes.<sup>94</sup>

La capacidad de los helmintos de modular las respuestas inmunitarias por activación de la respuesta th2 de sus respectivos hospedadores, además de permitirles sobrevivir en estos, atenúa los efectos inflamatorios de los mecanismos defensivos y, con ello, reduce los daños inmunopatológicos asociados a esas respuestas.<sup>86,91,92,94</sup>

Sin embargo, la regulación por los helmintos de las respuestas inmunitarias de los hospederos que parasitan puede tener consecuencias clínicas y epidemiológicas adicionales como el incremento en la susceptibilidad a otras infecciones.

Los estudios de distribución geográfica de las infecciones por helmintos y por microorganismos patógenos han demostrado que estas coexisten en muchas de las áreas geográficas en que están presentes las condiciones socioeconómicas y ambientales que propician su transmisión.<sup>95,96</sup> Como ya se ha comentado, las infecciones por helmintos, que con más frecuencia transcurren a edades tempranas, estimulan la producción de citoquinas tipo 2 y activan mecanismos T reguladores del tipo Th2 que, en su conjunto, inhiben el desarrollo de respuestas efectoras Th1 y Th17 necesarias para el control de otros microorganismos. Esto, sumado a la modificación de la microbiota por la presencia helmíntica en el intestino confiere una susceptibilidad a la hora de afrontar infecciones microbiológicas, ya que el organismo va a tener disminuidas las respuestas específicas para este tipo de infecciones.<sup>95,97</sup>

Un ejemplo de esta interacción se ve en un estudio en ratones de 2018, en el que caracterizaron los cambios en la composición de la microbiota asociados con la infección por *H. polygyrus* y probaron sus efectos en el curso de la infección por *Citrobacter rodentium*.<sup>19</sup> Demostraron que la infección por *H. polygyrus* induce anomalías dramáticas en la composición de la microbiota intestinal que dependen del sesgo inmune Th2 causado por la infección por helmintos y que no se corrigen eliminando el helminto con un tratamiento antihelmíntico.<sup>19</sup>

Igualmente, han demostrado por medio de experimentos de trasplante de microbiota que la microbiota alterada por helmintos es suficiente para desregular las respuestas inmunes de la mucosa y conferir una mayor susceptibilidad a la colitis por *Citrobacter*. Estos resultados indican que las alteraciones en la microbiota intestinal contribuyen significativamente a las consecuencias patológicas de la infección por helmintos, y sugieren que los helmintos pueden ejercer al menos algunos de sus efectos inmunorreguladores sobre la inmunidad protectora del huésped contra enteropatógenos bacterianos al influir en la composición de la microbiota.<sup>19</sup>

Por otro lado, no solo las infecciones parasitarias tienen un impacto sobre el sistema inmunológico, la desnutrición también puede afectar al funcionamiento normal de este sistema. Numerosas publicaciones han documentado estudios experimentales en animales y en humanos, que demuestran que las enfermedades por deficiencia alimentaria pueden reducir la resistencia del organismo a las infecciones y afectar de modo adverso el sistema inmunológico.<sup>23</sup>

Algunos de los mecanismos de defensa del organismo se adaptan al sujeto malnutrido y por lo tanto no funcionan en forma adecuada. Por ejemplo, hay estudios que

documentan que los niños y niñas con kwashiorkor no tenían capacidad suficiente para formar anticuerpos a la vacunación para la tifoidea o al toxoide diftérico.<sup>24</sup> Asimismo, los niños con malnutrición proteica tienen una respuesta antigénica disminuida a la inoculación de la vacuna para fiebre amarilla.<sup>23</sup> También se ha informado sobre la inhibición de la respuesta de aglutinación al antígeno del cólera en niños y niñas con marasmo nutricional y kwashiorkor. Estos estudios indican claramente que el organismo malnutrido tiene una capacidad reducida para defenderse a sí mismo contra la infección.<sup>23,25</sup>

La malnutrición no solo hace tener una respuesta menor frente a la vacunación, sino que también cursa con disfunción de la barrera mucosa, es decir, la primera barrera frente a la infección de la respuesta innata. Este compromiso de la barrera cutánea es el defecto clínicamente más evidente en niños con desnutrición edematosa (kwashiorkor).<sup>24</sup> Histológicamente, esto se caracteriza por atrofia y borramiento de las capas de la piel, hiperqueratosis y una respuesta inflamatoria cutánea pronunciada, que proporciona un posible portal de entrada para los patógenos.<sup>24,25</sup>

En los estudios en niños y niñas que presentan desnutrición se ha visto que la producción de ácido gástrico y el flujo de saliva se ve reducida.<sup>25</sup> También componentes humorales como IgA secretora (la inmunoglobulina presente en las mucosas) también se reduce en saliva, lágrimas y lavados nasales de niños con desnutrición severa, pero no tanto así en los que presentan desnutrición moderada.<sup>25</sup> El intestino delgado de los niños desnutridos en las zonas de mayor riesgo a menudo está colonizado además con abundantes bacterias alterando su patrón de bacterias comensales. Los granulocitos matan los microorganismos ingeridos con menos eficacia debido a la alteración inmunológica a la que predispone la desnutrición de por sí, incluyendo la disminución de niveles de proteínas de complemento.<sup>23,24,98</sup>

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en casos de desnutrición, el número total de glóbulos blancos se conserva (o incluso se eleva dando lugar a una leucocitosis) en niños desnutridos, mientras que el número de células dendríticas, que se requieren para presentar antígenos a las células inmunes adaptativas, tiende a reducirse en comparación con los niños bien alimentados mientras que los niños con kwashiorkor muestran una respuesta leucocitaria menor de lo normal ante la presencia de una infección.<sup>24</sup> La mayoría de los estudios muestran cierto deterioro funcional de los neutrófilos y niveles reducidos de proteínas del complemento, los cuales son componentes críticos de la defensa innata contra las infecciones bacterianas.<sup>25</sup> Quizá

de mayor importancia es la reducción de la eficiencia fagocitaria de los leucocitos polimorfonucleares en sujetos malnutridos, que es parte de la lucha contra la bacteria invasora. Cuando existe malnutrición, estas células parecen tener un defecto en su capacidad bactericida intracelular (capacidad para destruir la bacteria).<sup>26</sup>

Los autores aún no se ponen de acuerdo en los mecanismos que llevan a estas interferencias inmunológicas en los niños y niñas con desnutrición. Algunos estudios postulan que podría ser la falta de sustratos para crear ciertas estructuras o la falta de ciertos componentes para la formación del sistema inmunitario de forma satisfactoria.<sup>99</sup> Sin embargo, no todas las respuestas se ven disminuidas, como es el caso de la respuesta a helmintos, por lo que otros autores niegan esta afirmación, ya que, según esa teoría se verían afectadas todas las vías inmunológicas y no se explican porque la respuesta Th2 se mantiene.<sup>26</sup>

Los estudios en animales aportan otros datos que explican el deterioro inmunológico en situaciones de desnutrición. Sugieren que los factores hormonales están involucrados en el perfil inmune de la desnutrición.<sup>25</sup> La leptina<sup>100</sup>, la prolactina<sup>101</sup> y la hormona del crecimiento<sup>102</sup> estimulan el crecimiento y la función del timo, y sus niveles son bajos en los niños desnutridos. Esto es importante ya que el timo es la glándula responsable de la maduración y diferenciación de los linfocitos, y su desarrollo y maduración se produce durante la infancia, por lo que, en situaciones de desnutrición, las señales necesarias para su maduración podrían verse disminuidas, y por lo tanto no tener un desarrollo adecuado.<sup>98</sup>

#### 4.6. Manipulación del microbioma como estrategia nutricional

Como muestran los resultados, existe una relación bidireccional helminto-microbiota, por lo que la actuación sobre uno de ellos podría influir en la capacidad de subsistencia, diversidad o funcionalidad del otro. Desde esta perspectiva la manipulación de la microbiota podría ser utilizada para manejar la infección por helmintos intestinales o disminuir su impacto en el estado nutricional.

Asimismo, no solo las infecciones por helmintos intestinales van a condicionar la composición y funcionalidad del microbioma humano. La alimentación y el estilo de vida juegan un papel fundamental en el equilibrio microbiológico de este ecosistema. Es debido a esto, por lo que se está estudiando la manera de modificar el microbiota humano mediante estos factores para evitar el desarrollo de ciertos parásitos.<sup>8,103</sup>

Este podría ser el caso de los probióticos, que pueden ser un factor que potencialmente puede inhibir el desarrollo de varios patógenos. Según estudios previos, los probióticos han demostrado ser eficientes para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, infecciones respiratorias y síntomas alérgicos, y también pueden matar o inhibir a los patógenos mediante mecanismos específicos de la cepa que dependen de la competencia, la secreción de moléculas y / o la inducción inmune. Varios estudios han informado los efectos de los probióticos en parásitos, tanto protozoarios (por ejemplo, *Cryptosporidium*, *Eimeria*) como helmintos (por ejemplo, *Ascaris*, *Trichuris*).<sup>8,103</sup>

Específicamente, refiriéndose a helmintos, ya hay estudios que han sugerido que el tratamiento oral con *Lactobacillus casei* parece reducir la carga parasitaria de *Trichinella spiralis* en ratones.<sup>104</sup> En este estudio en ratones, los ratones tratados con probióticos redujeron su carga parasita entre un 53 y 58%.<sup>104</sup>

En otro estudio se investigó el efecto de la suplementación con *Bifidobacterium lactis* sobre la función inmune e intestinal de cerdos jóvenes posteriormente infectados con *Ascaris suum*. El tratamiento con probióticos no afectó la permeabilidad intestinal, pero disminuyó significativamente la absorción de glucosa y la respuesta hipersecretora a la histamina inducida por la infección por *A. suum*, lo que sugirió a los investigadores un efecto selectivo del probiótico sobre la absorción de nutrientes y las respuestas de mastocitos contra la infección parasitaria.<sup>105</sup> El tratamiento probiótico de los cerdos infectados con *A. suum* aumentó significativamente la expresión de genes asociados con una mayor protección contra la infección parasitaria. Los resultados, por lo tanto,

mostraron que las bacterias probióticas pudieron mejorar selectivamente la inmunidad local contra *A. suum* sin afectar la absorción de nutrientes.<sup>105</sup>

Un trabajo muy reciente investigó el tratamiento adicional con probióticos en infecciones concomitantes de *Giardia lamblia* y *Ascaris* en 28 pacientes.<sup>106</sup> Durante el estudio del estado de la microflora intestinal se identificaron diferentes cambios en todos los pacientes antes del tratamiento que luego mejoraron de forma significativa en los pacientes que recibieron tratamiento con probióticos, en comparación con los resultados antes del tratamiento y los pacientes que solo obtuvieron el tratamiento tradicional pero que no tomaron probióticos.<sup>106,107</sup>

Incluso se han estudiado los efectos protectores de probióticos y yogurt en la fibrosis hepática y estrés oxidativo en ratones infectados con *Schistosoma mansoni*. El tratamiento conjunto de probióticos y yogurt pareció ser efectivo como antioxidante, y disminución del granuloma del tejido hepático infectado por *S. mansoni*.<sup>108</sup>

Si es posible, la manipulación de la microbiota del huésped hacia una composición favorable para la nutrición (mayor disponibilidad de nutrientes para el huésped) o la eliminación de helmintos podría ayudar a reducir la morbilidad y la patología relacionada con el helminto. Varios países donde las infecciones por helmintos son comunes ya siguen las recomendaciones de la OMS sobre la suplementación de micronutrientes como la vitamina A, lo que significa que la suplementación nutricional para un microbioma saludable es una consideración factible para mejorar la salud, en concreto la salud pediátrica.<sup>20,103</sup>

Por consiguiente, las intervenciones dirigidas a la microbiota intestinal pueden no solo prevenir sino también ayudar a tratar la desnutrición aguda y crónica. Sin embargo, las terapias nutricionales para el manejo de la desnutrición, como los alimentos terapéuticos actuales listos para usar (RUTF), no se han formulado en base al conocimiento de cómo afectan la biología del desarrollo de la microbiota intestinal y por lo tanto son insuficientes para restaurar persistentemente la madurez de la microbiota, que vuelve a un estado inmaduro 3 4 meses después del tratamiento. Dos nuevos estudios en esta línea ahora sugieren que la microbiota intestinal también está involucrada en la desnutrición aguda severa.<sup>109</sup>

Uno de ellos mostró que en los niños con kwashiorkor, la capacidad metabólica de la microbiota afecta el desarrollo de la enfermedad. Este trabajo se centró en el



microbioma de 317 gemelos de Malawi, incluidos gemelos que estaban bien alimentados y que eran discordantes o concordantes para esta enfermedad. Los individuos sanos tuvieron un microbioma intestinal considerablemente más diferenciado que aquellos con kwashiorkor. Además, el tratamiento con RUTF no solo mejoró los síntomas de los pacientes, sino que también tuvo un efecto importante en la microbiota intestinal.<sup>110</sup>

En el otro estudio, mostraron que los resultados de la terapia con antibióticos junto con alimentos terapéuticos listos para usar (RUTF) fue superior a RUTF con placebo para mejorar la recuperación y reducir la mortalidad en niños con kwashiorkor. Es decir, que la inclusión de antibióticos a los regímenes terapéuticos para la desnutrición aguda grave sin complicaciones se asoció con una mejora significativa en las tasas de recuperación y mortalidad.<sup>111</sup>

Sin embargo, no todos los estudios concluyen que la adición de antibióticos a los regímenes terapéuticos supone una mejoría terapéutica significativa. Lo que actualmente esta teniendo mayor relevancia son los denominados MDF, por sus siglas en ingles *microbiota-directed complementary Food*, alimentos dirigidos a la microbiota, y están teniendo buenos resultados tratando de revertir estados de desnutrición en comparación con las terapias de renutrición oral tradicionales.<sup>112,113</sup>

Los probióticos como complemento alimenticio también son una opción para la recuperación de la microbiota intestinal inmadura en casos de desnutrición. En la siguiente tabla se muestran los microorganismos más comúnmente utilizados en la fabricación de probióticos<sup>114</sup>:

Type <i>Lactobacillus</i>	Type <i>Bifidobacterium</i>	Other Lactic Acid Bacteria	Other Microorganisms
<i>L. acidophilus</i> (a),*			
<i>L. amylovorus</i> (b),*			
<i>L. casei</i> (a),(b),*	<i>B. adolescentis</i> (a)		
<i>L. gasseri</i> (a),*	<i>B. animalis</i> (a),*	<i>Enterococcus faecium</i> (a)	<i>Bacillus clausii</i> (a),*
<i>L. helveticus</i> (a),*	<i>B. bifidum</i> (a)	<i>Lactococcus lactis</i> (b),*	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (a)
<i>L. johnsonii</i> (b),*	<i>B. breve</i> (b)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (a),*	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ( <i>boulardi</i> ) (a),*
<i>L. pentosus</i> (b),*	<i>B. infantis</i> (a)		
<i>L. plantarum</i> (b),*	<i>B. longum</i> (a),*		
<i>L. reuteri</i> (a),*			
<i>L. rhamnosus</i> (a),(b),*			

(a) Mostly as pharmaceutical products; (b) mostly as food additives; \* QPS (Qualified Presumption of Safety) microorganisms.

Figura 5. Probioticos más utilizados en humanos<sup>114</sup>

Los probióticos tienen numerosas funciones ventajosas en organismos humanos. Su principal ventaja es el efecto sobre el desarrollo de la microbiota que habita en el organismo para garantizar el equilibrio adecuado entre los patógenos y las bacterias que son necesarias para el funcionamiento normal del organismo.<sup>114</sup> De hecho, su efecto positivo se está utilizando para la restauración de la microbiota natural después de la terapia con antibióticos.<sup>114</sup>

Ya hay estudios muy recientes sobre como los probióticos pueden mejorar el resultado de las terapias frente a la desnutrición. Uno de estos ensayos trabajó muestras fecales recolectadas de niños y niñas de Bangladesh con desnutrición aguda y trabajaron con ratones la restauración del microbiota inmaduro con probióticos y MDF. Sus resultados apoyaron directamente la hipótesis de que el desarrollo saludable de microbiota está causalmente relacionado con un crecimiento saludable y la posibilidad de restaurar el mismo.<sup>113</sup>

Un estudio de este mismo año determinó la evolución del microbiota intestinal durante la rehabilitación de SAM y el impacto de los suplementos de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis BB-12). Tras el seguimiento durante todo el tratamiento probióticos y la restauración del estado nutricional se vio que en los niños y niñas suplementados el microbiota intestinal tuvo una diversidad y densidad similar a la de individuos sanos. El tratamiento con probióticos redujo la incidencia acumulada de diarrea durante la fase ambulatoria.<sup>115</sup>

## 5. Discusión

Las interacciones entre la microbiota intestinal, el sistema inmune y los patógenos describen el intestino humano como un ecosistema complejo, donde todos los componentes juegan un papel relevante en la modulación entre sí y en el mantenimiento de la homeostasis. El equilibrio entre la microbiota intestinal y el cuerpo humano parece ser crucial para el mantenimiento de la salud. Los helmintos intestinales al parasitar el mismo nicho que el microbiota intestinal van a tener que buscar la manera de relacionarse entre sí. Esta relación puede ser desfavorecedora para el huésped humano y a su vez se puede aprovechar para mejorar las terapias frente a estos parásitos.

El objetivo principal de un parásito es permanecer dentro de su huésped el mayor tiempo posible, mientras se encuentran formas de propagarse. No hay duda de que los helmintos son exitosos para lograr este objetivo, como lo demuestra su capacidad infectiva sobre huéspedes mamíferos. Muchas infecciones duran varios años y algunas incluso persisten durante décadas. Lo que está claro es que parte del éxito de estos parásitos se atribuye a su capacidad para modular las respuestas inmunes del huésped, lo que ayuda a su continua colonización y evita su expulsión.

La evidencia sobre los efectos de los helmintos sobre el epitelio y mucosa intestinal, y sus sintomatologías asociadas está de sobra demostrada. Lo que este trabajo trataba era relacionar este impacto con la malnutrición y el microbioma.

Del trabajo realizado podemos discutir que, si bien no existe evidencia clara de que la dieta o nutrición haga que los niños sean susceptibles a la infección por helmintos,<sup>23</sup> sí que se ha sugerido que la desnutrición aumenta la susceptibilidad a las enfermedades causadas por helmintos en los niños, debido a las respuestas inmunes deterioradas y una capacidad disminuida para reparar el daño causado por los parásitos.<sup>94</sup> Incluso se podría afirmar que, debido a la modulación del sistema inmune hacia respuestas específicas para la eliminación de helmintos y supresión de otras vías inmunológicas enfocadas a la defensa frente a otros patógenos<sup>94</sup>, como por ejemplo bacterias, la infección por helmintos dota de susceptibilidad frente a otras infecciones bacterianas intestinales, de manera que son frecuentes las coinfecciones intestinales.<sup>95-97</sup>

Dado que los helmintos coexisten en el tracto intestinal con el microbiota intestinal, las interacciones significativas entre estos organismos no son sorprendentes. En general, los estudios sobre el impacto de infecciones por helmintos en la microbiota intestinal indican que la infección por helmintos puede promover la diversidad bacteriana;<sup>8,18,77</sup> sin embargo, estas conclusiones están limitadas por el pequeño número de estudios, ya

que en humanos no hay más de cinco estudios que relacionen la microbiota con infecciones intestinales. Es más, hay diferentes trabajos sobre diferentes helmintos, pero no se podría decir que hay varias referencias sobre cada patógeno para poder tener una información más contrastada. De hecho, los estudios en este campo en humanos son bastante escasos, y hay mayor número de estudios en animales.<sup>8</sup> Aun así, existen bastantes discrepancias en los resultados de diferentes estudios en humanos. Incluso algunos que no revelan efectos estadísticamente significativos de la infección helmíntica sobre la composición bacteriana intestinal.<sup>70</sup> Serán necesarios más estudios de intervención y en diferentes áreas geográficas para aclarar el impacto de la infección por helmintos humanos en el microbioma, y estos deberían incluir un mayor número de individuos, comparaciones con datos dietéticos e información más detallada sobre la presencia o ausencia de otros patógenos intestinales comunes, además de determinar si estas discrepancias son el resultado de diferencias geográficas y de población o un resultado en el enfoque utilizado en cada estudio. Incluso habría que diferenciar los estudios por especie helmíntica para poder encontrar similitudes en los resultados en función del parásito específico.

Desde una perspectiva aplicada, algún estudio sí que arroja posibilidades para el futuro. Más concretamente, en el estudio en moscas *Drosophila*, los hallazgos sugieren nuevas medidas para el control de infecciones como; por ejemplo, la ceguera de los ríos y la filariasis linfática causadas por helmintos que son transmitidos por varias especies de moscas. En la oncocercosis, causada por el nematodo *Onchocerca volvulus*, se ha visto que el nematodo actúa como vector y el patógeno principal sería una bacteria simbiote en él, *Wolbachia*.<sup>116</sup> Si el espiroplasma perjudica el desarrollo de nematodos filariales dentro de sus vectores de insectos, esto podría reducir la transmisión de nematodos y, por lo tanto, la incidencia de enfermedades en las poblaciones humanas.<sup>82</sup>

Los efectos del estado nutricional sobre las infecciones y de éstas en la malnutrición tienen una relación muy importante, ya que nos encontramos en el círculo vicioso de la enfermedad y la pobreza.<sup>14,23,24</sup> La mayoría de los niños y niñas en casi todos los países en desarrollo sufren de malnutrición en algún período de sus primeros cinco años de vida.<sup>23</sup> Los problemas de infección y malnutrición están íntimamente relacionados, aunque los programas para controlar las enfermedades transmisibles y para mejorar la nutrición tienden a iniciarse en forma bastante independiente, sería mucho más eficaz y efectivo si ambos problemas se atacasen en conjunto.<sup>109</sup> De hecho, los estudios más recientes, aunque escasos, ya muestran ciertos beneficios, aunque aún no significativos, de tratar la desnutrición de forma combinada con nutrición y terapia

antibiótica.<sup>111</sup> Sin embargo, aunque estos enfoques mejoren los resultados en desnutrición, también se ha visto que no son suficientes para restaurar el microbiota.<sup>109</sup>

Por lo tanto, las futuras intervenciones deben continuar profundizando en el uso de nutrición combinada con tratamientos dirigidos a microbiota para restaurar de manera persistente la madurez de la microbiota y el crecimiento saludable.

Según los trabajos encontrados, sí que puede ser posible manipular el microbioma intestinal para evitar estas patologías, ya que la composición de la microbiota intestinal está altamente vinculada a la nutrición. Algunos estudios en animales analizan la progresión de la infección por helmintos tras la administración de probióticos<sup>104,105</sup>, otros, los resultados de la terapia combinada con probióticos<sup>106,107</sup> y todos obteniendo de resultado lo beneficioso de esta intervención. Con más investigación en humanos, es posible manipular el microbioma del huésped a través de estrategias nutricionales no complejas mantenidas en poblaciones en riesgo. Por ejemplo, si la desnutrición, asociada con la infección por helmintos, induce una disbiosis que conduce a una capacidad reducida para extraer nutrientes de los alimentos para la absorción del huésped, la suplementación pre y probiótica sería una herramienta terapéutica útil para acompañar el tratamiento estándar de helmintos, particularmente en niños.<sup>113</sup> Además, la manipulación del microbioma como estrategia nutricional tendría la ventaja de ser no invasivo y relativamente económico, ya que la microbiota puede manipularse con suplementos nutricionales o probióticos que podrían acompañar al tratamiento estándar

De hecho, este enfoque terapéutico no solo afectaría a las morbilidades asociadas con la helmintiasis, sino que favorecería de forma directa a la situación nutricional. Ya hay evidencia sobre la modificación de la microbiota en situación de deficiencia de micronutrientes<sup>118</sup>, situación muy común en casos de parasitismo intestinal por helmintos. Estudios novedosos declaran la diferencia significativa, en cuanto a disminución de la diversidad microbiana en el microbiota intestinal en estados de desnutrición asociados a diarreas<sup>118</sup> La frecuencia diarreica, la duración y la gravedad se relacionan de forma negativa con la diversidad y riqueza bacteriana, por lo que los niños que sufren múltiples episodios de diarrea en los primeros años de vida pueden sufrir deficiencias en el desarrollo de la microbiota intestinal que podrían contribuir a la diarrea repetida o la enfermedad persistente y el crecimiento vacilante y que las intervenciones pre y probióticas pueden mejorar sus resultados.<sup>63,119</sup>

Sin embargo, el desarrollo de estrategias efectivas para la reparación sostenida de la microbiota a través de alimentos o intervenciones microbianas requiere estudios preclínicos de estos mecanismos<sup>116</sup>

Con respecto a la relación de las helmintiasis intestinales con la malnutrición, hay que tener en cuenta como una limitación que la mayoría de los estudios encontrados se realizan en poblaciones en condiciones nutricionales desfavorables o ya en presencia de cierto grado de malnutrición. Además, los trabajos se han realizado principalmente en comunidades rurales, de bajos nivel socioeconómico y con menos acceso a condiciones higiénico-sanitarias suficientes.<sup>1,48-62</sup> Por lo tanto, habría que valorar la o las causas de la malnutrición en estos casos y eliminar factores confundentes. Es decir, la causa de desnutrición en general, y más en el tipo de poblaciones estudiadas, suele ser multifactorial y las parasitosis podrían ser un factor contribuyente pero no determinante de la misma. Por lo tanto, la superposición de la pobreza, la desnutrición y la endemia de infecciones por helmintos en algunas poblaciones puede ocultar el verdadero impacto de estas helmintiasis en la salud infantil y, en consecuencia, se necesita más investigación para apreciar plenamente la carga de estas infecciones en las personas que viven en estas áreas.<sup>23-25</sup>

## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

La desnutrición infantil es un importante desafío de salud global.<sup>1,2</sup> Según la OMS La mayoría de los niños y niñas en casi todos los países en desarrollo sufren malnutrición en algún período de sus primeros cinco años de vida<sup>23</sup>, y es, precisamente, en los primeros 3 años de vida cuando es crucial un buen asentamiento de la microbiota intestinal para un correcto crecimiento y desarrollo a todos los niveles.<sup>64</sup> Aunque los enfoques terapéuticos actuales han reducido la mortalidad en individuos con enfermedades graves, han tenido una eficacia limitada para mejorar las secuelas a largo plazo, especialmente el retraso del crecimiento, la disfunción inmune y los déficits neurocognitivos.<sup>109</sup> Probablemente esto se deba a la incapacidad de estas aproximaciones en la restauración de la madurez del microbiota. Por lo tanto y debido al papel que parece estar jugando el microbiota en el desarrollo infantil, especialmente en los primeros años de vida, las cepas bacterianas discriminatorias de edad y crecimiento identificadas en la microbiota de desarrollo normal representan objetivos terapéuticos en niños y niñas con desnutrición.<sup>112,116,117</sup>

Si a esto le añadimos que se estima que un tercio de la población mundial alberga alguna infección por helmintos<sup>4</sup> y empeoran las morbilidades asociadas a la desnutrición, parece clave atender a estos dos puntos con esfuerzos aunados. Desde hace varios años la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone como solución, aunque parcial, para las comunidades con alta prevalencia de geohelmintiasis o con porcentajes elevados de cargas parasitarias muy intensas, el uso de tratamientos antihelmínticos masivos y reiterados, sin diagnóstico parasitológico previo.<sup>118</sup> La quimioprofilaxis es una parte importante de las medidas integrales para eliminar la morbilidad por geohelmintos en las poblaciones en riesgo. No obstante, las soluciones a largo plazo para las infecciones por helmintos requieren que se aborden muchos factores, y en particular que se mejoren el agua, el saneamiento y la higiene.<sup>2</sup> Los antihelmínticos incluyen los bencimidazoles (tiabendazol, mebendazol y albendazol), ivermectina, nitazoxanida, prazicuantel, pamoato de pirantel y niclosamida.<sup>120</sup>

De hecho, la desnutrición y la infección parasitaria no son desafíos aislados, sino que como ya hemos visto, la presencia simultánea de malnutrición e infección es el resultado de una interacción que tiene consecuencias más serias sobre el huésped de lo que tendría el efecto aditivo si las dos se presentaran de modo independiente. Las infecciones empeoran la malnutrición y ésta aumenta la gravedad de las enfermedades infecciosas.<sup>23</sup>

Debido a las evidencias de la modificación del microbiota en estados de desnutrición (por disfunción de la barrera intestinal, embotamiento veloso, degradación del moco o aumento de permeabilidad intestinal<sup>63</sup>) y en infecciones por helmintos intestinales (modificaciones en la abundancia y en la diversidad) surge la idea de profundizar más en el planteamiento de terapias combinadas. De hecho, ya se ha visto que los RUTF, que son ricos en energía, fortificados con micronutrientes, listos para usar y efectivos para acelerar el aumento de peso a corto plazo en individuos con SAM, no tienen un impacto significativo en la restauración del microbiota inmaduro, por lo que no son la mejor estrategia, o por lo menos no como solución única para luchar contra la malnutrición crónica.<sup>112</sup>

Hay evidencia sobre el efecto de bacterias probióticas tanto en casos de parasitismo con el casos de desnutrición y malnutrición<sup>113,115</sup>, pero no las hay, de cómo mejorar el tratamiento antihelmíntico con suplementación probiótica y como esto puede afectar a estado nutricional y a mejorar la desnutrición, o por lo menos no en humanos.

Por lo tanto, planteo una posible línea de investigación para comprobar que la manipulación del microbioma ejerce efectos beneficiosos sumatorios al tratamiento antihelmíntico. Lo que sí se ha hecho ya es utilizar la manipulación del microbioma para mejorar el estado nutricional, no asociado a helmintiasis con los llamados MDF.<sup>113</sup> En este sentido, habría que realizar más estudios de intervención en humanos de terapias combinadas (antihelmíntico + probiótico), en poblaciones en las que la prevalencia de infecciones por helmintos intestinales es elevada, y, coinciden con altas prevalencias de desnutrición, asociadas o no a dichas infecciones.

Como ya hemos visto, durante esos primeros 1000 días de vida es donde es más crítica la maduración de la microbiota intestinal, por lo que estas intervenciones deberían estar centradas en estos 3 primeros años de vida.<sup>64</sup>

Sin embargo, el diseño e implementación de nuevas terapias dirigidas a la microbiota para la desnutrición resalta la necesidad de considerar una variedad de características de la biología humana, así como cuestiones sociales y alimentarias más amplias.

Tras todo lo expuesto, se me ocurren diferentes planteamientos para abrir vías de investigación o nuevas intervenciones:



- Estudio del tratamiento concomitante de antiparasitario con probióticos frente a tratamiento en monoterapia con antiparasitario para mejorar el estado de desnutrición asociado a la infección por helmintos intestinales. Modelo murino. Diseño: podría tratarse en un inicio de un estudio preclínico en animales gnotobióticos con trasplante de microbioma de individuos en estado de desnutrición para posteriormente hacer un estudio clínico en humanos. En el estudio preclínico se podría inducir la parasitosis helmíntica y podría haber los siguientes grupos de estudio:
  - o Animales con microbiota de estado de desnutrición
  - o Animales con microbiota de estado de desnutrición y helmintos intestinales y tratamiento con probióticos
  - o Animales con microbiota de estado de desnutrición y helmintos intestinales en tratamiento con antihelmíntico
  - o Animales con microbiota de estado de desnutrición y helmintos intestinales en tratamiento con antihelmíntico y probiótico

Objetivos: evidenciar que la inclusión de elementos manipuladores de la microbiota intestinal en el tratamiento antihelmíntico disminuyen la morbilidad, en este caso la desnutrición, asociada a infección de parásitos intestinales en comparación con la monoterapia antiparasitaria.

- Intervención en zonas endémicas de helmintos intestinales. “Tratamiento concomitante de antiparasitario con probióticos frente a tratamiento en monoterapia con antiparasitario para mejorar el estado de desnutrición asociado a la infección por helmintos intestinales”. En el ensayo clínico los participantes serían individuos, población infantil, que presenten parasitosis intestinal por helmintos y habría un grupo control en tratamiento monoterápico para la helmintiasis y el grupo de estudio en terapia combinada.

Objetivos: evidenciar que la inclusión de elementos manipuladores de la microbiota intestinal en el tratamiento antihelmíntico disminuyen la morbilidad, en este caso la desnutrición, asociada a infección de parásitos intestinales en comparación con la monoterapia antiparasitaria.

Variables de estudio: las variables del estudio podrían variar desde medidas antropométricas, para la evaluación del estado nutricional, hasta medidas bioquímicas para determinar los valores de micronutrientes, anemia, índices

glucémicos, etc. También habría que hacer examen coprológico para ver la evolución de la infección parasitaria

Consideraciones éticas: el estudio deberá ser aprobado por la comisión ética correspondiente, y al ser el grupo objetivo la población infantil habría que contar con el consentimiento informado de las familias.

- Como una posibilidad de nueva intervención propongo estudiar la posibilidad de incluir a las recomendaciones de la OMS de las terapias masivas con Mebendazol o Albendazol regulares dosificaciones de probióticos en la población infantil. De esta manera trataríamos de disminuir el impacto de la desnutrición y las helmintiasis en la microbiota inmadura en los primeros años de vida. Asimismo, se podría incluir la administración de probióticos infantiles junto con las terapias de renutrición convencionales en los casos de desnutrición severa aguda en los primeros años de vida con el fin de disminuir la desnutrición crónica.
- Por supuesto, profundizar en los MDF, como alternativa al RUTF y otros alimentos terapéuticos y estudiar su posibilidad de aplicación en la recuperación nutricional tras la infección parasitaria.

## 7. Conclusiones

Más de la mitad de la población mundial está infectada con una o más especies de gusanos intestinales, de los cuales los nematodos *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomas son los más comunes e importantes en términos de salud nutricional infantil por su impacto intestinal, tanto a nivel fisiológico como a nivel microbiano e inmunológico.

Estudios recientes tanto en humanos como en animales muestran que los helmintos pueden influir sobre la composición de la microbiota durante la infección y que esto está mediado por diferentes mecanismos, incluida la alteración de las vías inmunológicas y metabólicas. Estos helmintos son bien conocidos por alterar la fisiología intestinal, la permeabilidad, la secreción mucosa y la producción de péptidos antimicrobianos, todo lo cual puede afectar la supervivencia bacteriana y la organización espacial de la misma.<sup>8</sup> La infección por helmintos puede provocar cambios en la capacidad del huésped para extraer nutrientes de su dieta, particularmente importante en niños y niñas ya desnutridos, y también podría afectar la cantidad de bacterias potencialmente patógenas en el intestino, causando una coinfección bacteriana.

Los microorganismos comensales y los helmintos han coevolucionado dentro del huésped mamífero, y comienzan a surgir ejemplos de su mutualismo y las vías sinérgicas por las cuales causan que la inmunomodulación del huésped promueva su propia supervivencia. En particular, estos helmintos infecciosos humanos ejercen un fuerte efecto sobre la inmunidad del huésped, modulando el tipo de respuesta inmune de tal manera que se favorecen las coinfecciones bacterianas.

La modulación de la microbiota intestinal a través de los probióticos puede mantener o mejorar la salud de los individuos, actuando por antagonismo antimicrobiano ante patógenos, restauración del balance de la microbiota intestinal, mejora de las barreras físicas y la respuesta inmunológica, y por ende, es interesante su inclusión en el tratamiento frente a helmintos intestinales. Por consiguiente, puede ser posible manipular la microbiota para reducir la morbilidad (por ejemplo, la desnutrición) y la patología causada por la infección por helmintos y las enfermedades metabólicas derivadas de la disbiosis del microbioma intestinal.

## 8. Bibliografía

1. Barreno Izurieta J. Parasitosis intestinal y su relación con el estado nutricional en niños del centro de desarrollo de la niñez, La Vaqueria, Colta Provincia Chimborazo. [Internet]. Dspace.esPOCH.edu.ec. 2016 [cited 4 November 2019]. Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/5741>
2. OMS | Tratamiento vermífugo para combatir los efectos de los helmintos transmitidos por el suelo sobre el estado nutricional y la salud [Internet]. Who.int. 2012 [cited 4 November 2019]. Available from: <https://www.who.int/elena/titles/bbc/deworming/es/>
3. What are intestinal worms (soil transmitted helminthiasis)? [Internet]. World Health Organization. [cited 4 November 2019]. Available from: [https://www.who.int/intestinal\\_worms/disease/en/](https://www.who.int/intestinal_worms/disease/en/)
4. Sarmiento-Rubiano L, García Y, Fillot M, Gómez Lucila, Becerra Jimmy E. Intestinal parasitism in populations with a high degree of vulnerability in the Colombian Caribbean. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2018 Dic [cited 6 December 2019]; 70(3): 92-101. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602018000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602018000300010&lng=es).
5. Caballero-Soto ML. Inmunología de la infección por helmintos [Internet]. Rev Esp. Alergol Inmunol Clín, Diciembre 1998. [cited 6 November 2019]. Available from: <http://revista.seaic.org/diciembre1998/299-313.pdf>
6. OMS | La Organización Mundial de la Salud y un conjunto de colaboradores dan a conocer un nuevo plan coordinado para tratar a millones de personas que sufren enfermedades tropicales desatendidas [Internet]. Who.int. 2006 [cited 6 December 2019]. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr60/es/index1.html>
7. Vasquez R. Evaluación de la microbiota en niños con parasitosis intestinal [Internet]. 2007 [cited 9 November 2019]. Available from: <http://192.188.53.14/bitstream/23000/374/1/16591.pdf>
8. Berrilli F, Di Cave D, Cavallero S, D'Amelio S. Interactions between parasites and microbial communities in the human gut [Internet]. 2019 [cited 7 November 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499702/pdf/fcimb-02-00141.pdf>
9. Sanchez J. OPS/OMS | Geohelmintiasis: Más información [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [cited 4 November 2019]. Available from:

- [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5747:2011-informacion-general-geohelminthiasis&Itemid=4138&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5747:2011-informacion-general-geohelminthiasis&Itemid=4138&lang=es)
10. Zaiss MM, Harris NL. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. [Internet]. *Parasite Immunol.* 2016 Jan;38(1):5-11. [cited 10 November 2019]. doi: 10.1111/pim.12274. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019230/>
  11. Curtale F et al. Intestinal helminths and xerophthalmia in Nepal. A case-control study. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1995, 41(6):334–337. [cited 4 November 2019]. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article-abstract/41/6/334/1672732?redirectedFrom=fulltext>
  12. Helminthiasis transmitidas por el suelo [Internet]. *Who.int.* 2019 [cited 4 November 2019]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
  13. Callender JE et al. Growth and development four years after treatment for the Trichuris dysentery syndrome. *Acta Paediatrica*, 1998, 87(12):1247–1249. [cited 4 November 2019]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1998.tb00946.x>
  14. Información sobre la Microbiota Intestinal - Gut Microbiota for Health [Internet]. *Gut Microbiota for Health.* [cited 15 November 2019]. Available from: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/informacion-sobre-microbiota-intestinal/>
  15. García-Mazcorro J, Garza-González E, Marroquín-Cardona A, Tamayo J. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. [Internet]. Elsevier. 2015 [cited 4 November 2019]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-caracterizacion-influencia-manipulacion-microbiota-gastrointestinal-S0210570515000242>
  16. Dethlefsen L, Huse S, Sogin, ML, Relman, D. A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biology* [Internet]. 2016 [cited 7 November 2019]. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280 Available from:
  17. O'Hara AM, Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. [Internet]. *EMBO reports*, 7(7), 688–693. 2016 [cited 7 November 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500832/>
  18. Walk ST, Blum AM, Ewing SA, Weinstock JV, Young VB. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. [Internet]. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 [cited 8 November 2019].

- doi:10.1002/ibd.21299 Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2959136/>
19. Su C, Su L, Li Y, Long SR, Chang J, Zhang W, Walker WA, Xavier RJ, Cherayil BJ, Shi HN. Helminth-induced alterations of the gut microbiota exacerbate bacterial colitis. [Internet]. *Mucosal Immunol.* 2018 Jan;11(1):144-157. [cited 8 November 2019]. doi: 10.1038/mi.2017.20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620113/>
  20. Glendinning L. The microbiota and helminths: sharing the same niche in the human host. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014 [cited 4 November 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901211>
  21. Reynolds LA, Finlay BB, Maizels RM. Cohabitation in the Intestine: Interactions among Helminth Parasites, Bacterial Microbiota, and Host Immunity. *J Immunol* [Internet]. 2015;195(9):4059-66. [cited 4 November 2019]. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/195/9/4059>
  22. Hayes KS, Bancroft AJ, Goldrick M, Portsmouth C, Roberts IS, Grencis RK. Exploitation of the intestinal microflora by the parasitic nematode *Trichuris muris*. [Internet]. *Science* 2010; 328:1391 - 4; [cited 5 November 2019]. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1187703>; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428897/>
  23. Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Capítulo 3: Nutrición e infección, salud y enfermedad [Internet]. Fao.org. 2002 [cited 4 December 2019]. Available from: <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s07.htm>
  24. Prendergast AJ. Malnutrition and vaccination in developing countries. [Internet]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1671):20140141. [cited 5 November 2019]. doi:10.1098/rstb.2014.0141 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527386/>
  25. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The Immune System in Children with Malnutrition. A Systematic Review. [Internet]. *PLoS ONE* 9(8): e105017. 2014 [cited 7 November 2019]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105017> Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105017>
  26. Nutrición humana en el mundo en desarrollo Capítulo 15: Carencia de vitamina A [Internet]. Fao.org. 2002 [cited 7 December 2019]. Available from: <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s07.htm>
  27. Ezeamama AE, Friedman JF, Olveda RM, Acosta LP, Kurtis JD, et al. Functional significance of low-intensity polyparasite helminth infections in anemia. [Internet].

- J Infect 2005 Dis 192: 2160–2170. [cited 8 December 2019]. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/192/12/2160/841152>
- 28.** Hall A, Hewitt G, Tuffrey V, de Silva N. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. [Internet]. *Matern Child Nutr* 4 2008 Suppl 1: 118–236. [cited 8 December 2019]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1740-8709.2007.00127.x>
- 29.** Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections. [Internet]. *Parasitology* 121 2000Suppl: S23–38. [cited 8 December 2019]. Available from: [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7B648AE4E9EBC6C006AC39272FFA7BE7/S003118200006491a.pdf/malnutrition\\_and\\_parasitic\\_helminth\\_infections.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7B648AE4E9EBC6C006AC39272FFA7BE7/S003118200006491a.pdf/malnutrition_and_parasitic_helminth_infections.pdf)
- 30.** Pareja M, Aponte D. ASCARIDIASIS, REPORTE DE UN CASO DIAGNOSTICADO POR COLONOSCOPIA [Internet]. *Unisanitas.edu.co*. 2015 [cited 22 November 2019]. Available from: [http://www.unisanitas.edu.co/Revista/55/ASCARIDIASIS\\_REPORTE\\_DE\\_UN\\_CASO.pdf](http://www.unisanitas.edu.co/Revista/55/ASCARIDIASIS_REPORTE_DE_UN_CASO.pdf)
- 31.** Lamberton PH, Jourdan PM. Human Ascariasis: Diagnostics Update. [Internet]. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(4):189-200. [cited 22 November 2019]. doi: 10.1007/s40475-015-0064-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630244/>
- 32.** Pearson R. Tricurosis - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. 2019 [cited 29 November 2019]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/nematodos-gusanos-redondos/tricurosis?query=trichuris>
- 33.** Guerrero-Doria K, Escobedo-Chávez MP, Sevilla-Bacilio J, Moncada-Barrón D, Flores-Nava G. Síndrome disentérico, insuficiencia cardíaca y anemia grave por tricuriasis. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. [Internet]. *Acta pediátrica de México* 2018, 39(2), 185-189 [cited 22 November 2019]. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v39n2/2395-8235-apm-39-02-185.pdf>
- 34.** Rodríguez-Guardado A., Pozo E., Fernández-García R., Amo-Fernández J., Nozal-Gancedo T. Uncinariasis como causa de anemia ferropénica en población penitenciaria. [Internet]. *Rev. esp. sanid. penit.* 2013; 15(2): 63-65. [cited 23 November 2019] Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1575-06202013000200004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000200004&lng=es).

- 35.** Fabris JL. Hemorragia de vías digestivas altas masiva como presentación de uncinariasis. [Internet]. Acta Médica Colombiana Vol. 43 Núm. 1S (2018): Primera jornada nacional de residentes: Casos clínicos [cited 23 November 2019] Available from: <http://actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1352>
- 36.** Hotez PJ, Brooker S, Bethomy JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. [Internet]. N Engl J Med. 2004; 351(8): 799-807. [cited 23 November 2019] Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra032492?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra032492?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
- 37.** Rozo O Edwar Jassir, Vargas R Ledmar Jovanny, Jiménez W Jessica Paola, Szemmelveisz N Erika Tatiana. Uncinariasis: una causa poco común de hemorragia digestiva y anemia severa. [Internet]. Rev Col Gastroenterol 2019 Sep; 34(3): 303-306. [cited 23 November 2019] <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.250>. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572019000300303&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000300303&lng=en).
- 38.** Fonseca Aizpuru E. M., García Pinel E., Nuño Mateo F. J., Sánchez González V. Acute iron deficiency caused by uncinariasis in a patient. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2006 Sep [cited 23 November 2019]; 23(9): 451-452. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006000900014&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000900014&lng=es).
- 39.** Enterobiasis - Page 1 [Internet]. Mcdinternational.org. 2004 [cited 5 December 2019]. Available from: [https://www.mcdinternational.org/trainings/malaria/spanish/DPDx/HTML/Frames/A-F/Enterobiasis/body\\_Enterobiasis\\_page1](https://www.mcdinternational.org/trainings/malaria/spanish/DPDx/HTML/Frames/A-F/Enterobiasis/body_Enterobiasis_page1)
- 40.** CAZORLA DALMIRO J, ACOSTA MARÍA E, ZÁRRAGA ANAVELÍN, MORALES PEDRO. Estudio clínico-epidemiológico de enterobiasis en preescolares y escolares de Taratara, Estado Falcón, Venezuela. [Internet]. Parasitol. latinoam. 2006 Jun; 61(1-2): 43-53. [cited 5 December 2019] Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-77122006000100007&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122006000100007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122006000100007>.
- 41.** Chen KY, Yen CM, Hwang KP, Wang LC. Enterobius vermicularis infection and its risk factors among pre-school children in Taipei, Taiwan. [Internet]. J Microbiol Immunol Infect. 2018 Aug;51(4):559-564. [cited 5 December 2019]. doi:



10.1016/j.jmii.2016.12.013. Epub 2017 Jun 29. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118217301172>

42. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Virak Khieu V, Sinuon Muth S, Hanspeter Marti H, Penelope Vounatsou P, Odermatt P Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. [Internet]. 2013 [cited 5 December 2019]. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002288> Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002288>
43. Esquistosomiasis [Internet]. Who.int. 2019 [cited 16 November 2019]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
44. García Acosta José Abel, Delgado Rodríguez Ariel Efrain. Esquistosomiasis intestinal. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2014 Ago [cited 6 December 2019]; 18(4): 690-696. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942014000400015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000400015&lng=es).
45. Beltrán García S, Cemeli Cano M, Caballero Pérez V, García-Lechuz Moya JM. Taenia saginata en una adolescente. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2017 Sep [cited 25 November 2019]; 19(75): 263-265. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322017000400010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000400010&lng=es).
46. Torgerson, P.R., Abdybekova, A.M., Minbaeva, G. et al. Epidemiology of Taenia saginata taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in central and western Asia and the Caucasus. [Internet]. Parasites Vectors 12, 175 (2019) [cited 25 November 2019] doi:10.1186/s13071-019-3438-3 Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3438-3>
47. Rivero ZC, Villalobos R, Bracho AM, Fuenmayor A. Infección por Hymenolepis diminuta en un niño del municipio Maracaibo, estado Zulia, Venezuela [Internet]. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología 2009; 29:133-135. [cited 29 November 2019] Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1994/199414957012.pdf>
48. 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. [Internet]. Parasitol. latinoam. 2008 Dic [cited 10 December 2019] <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122008000100003>. Disponible en:

[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-77122008000100003&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122008000100003&lng=es)

49. Berto Moreano César Gabriel, Cahuana Aparco Judith, Cárdenas Gallegos Jesús Kevin, Botiquín Ortiz Nataly Ruth, Balbín Navarro Claudia Angélica, Tejada Llacsa Paul Jesús et al. Nivel de pobreza y estado nutricional asociados a parasitosis intestinal en estudiantes, Huánuco, Perú, 2010. An. Fac. med. [Internet]. 2013 Oct [cited 11 December 2019]; 74(4): 301-305. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000400006&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400006&lng=es).
50. Sanchez AL, Gabrie JA, Usuanlele MT, Rueda MM, Canales M, Gyorkos TW. Soil-transmitted helminth infections and nutritional status in school-age children from rural communities in Honduras. [Internet]. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8): e2378. [cited 11 December 2019] doi: 10.1371/journal.pntd.0002378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738480/#pntd.0002378-Stephenson1>
51. Ortiz D, Alfonso C, Hagel I, Rodríguez O, Ortiz C., Palenque M. & Lynch N. Influencia de las infecciones helmínticas y el estado nutricional en la respuesta inmunitaria de niños venezolanos. [Internet]. Pan. Am. J. Publi.C Health. 8: 156-163. 2000 [cited 11 Dicember 2019] Available from: [https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/rpsv/v8n3/3023.pdf](https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsv/v8n3/3023.pdf)
52. Moncayo AL, Lovato R, Cooper PJ. Soil-transmitted helminth infections and nutritional status in Ecuador: findings from a national survey and implications for control strategies. [Internet]. 2018 [cited 11 December 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931300/>
53. Molla E, Mamo H. (2018) Soil-transmitted helminth infections, anemia and undernutrition among schoolchildren in Yirgacheffee, South Ethiopia. [Internet]. [cited 11 Dicember 2019] Available from: <https://bmccresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-018-3679-9>
54. Rivero MR, De Angelo C, Núñez P, Salas M, Liang S. Intestinal parasitism and nutritional status among indigenous children from the Argentinian Atlantic Forest: Determinants of enteroparasites infections in minority populations. [Internet]. 2018 [cited 11 December 2019] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X18305436?via%3Dihub>
55. Campbell SJ, Nery SV, D'Este CA, Gray DJ, McCarthy JS, Traub RJ, et al. Investigations into the association between soil-transmitted helminth

- infections, haemoglobin and child development indices in Manufahi District, Timor-Leste. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2017;10(1):192. [cited 11 December 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395746/>
- 56.** Gier B, Nga TT, Winichagoon P, et al. Species-specific associations between soil-transmitted helminths and micronutrients in Vietnamese schoolchildren. [Internet]. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(1):77–82. [cited 11 December 2019] doi:10.4269/ajtmh.15-0533 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944714/>
- 57.** Kabongo MM, Linsuke S, Baloji S, Mukunda F, Raquel IDL, Stauber C, Geertruyden JV, Lutumba P. *Schistosoma mansoni* infection and its association with nutrition and health outcomes: a household survey in school-aged children living in Kasansa, Democratic Republic of the Congo. [Internet]. *Pan Afr Med J.* 2018 Nov 21; 31:197. [cited 10 December 2019] doi: 10.11604/pamj.2018.31.197.16364. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488962/>
- 58.** Imam A, Farouk ZL, Hassan-Hanga F, Ihesiulor UG. A comparative cross-sectional study of prevalence and intensity of soil-transmitted helminthic infection between healthy and severe acutely malnourished pre-school aged children in Kano, Northern Nigeria. [Internet]. *BMC Infect Dis.* 2019 Feb 6;19(1):121. [cited 10 December 2019] doi: 10.1186/s12879-019-3755-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364394/>
- 59.** Cruz JL. Relación entre parasitosis intestinal y valores de hemoglobina en porcicultores de la Asociación pecuaria Vilauta del distrito de Calana, Tacna [Internet]. 2017 [cited 11 December 2019] Available from: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3138>
- 60.** Lozano SL, Mendoza DL. Parasitismo intestinal y malnutrición en niños residentes en una zona vulnerable de la ciudad de Santa Marta, Colombia. [Internet]. *Duazary*, vol. 7, núm. 2, julio-diciembre, 2010, [cited 11 December 2019] Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/5121/512156323006.pdf>
- 61.** León Huerta BM, Nuñez Zarazu L, Alberto Veramend V. Estado nutricional, anemia ferropénica y parasitosis intestinal en niños menores de cinco años del asentamiento humano de chayhua distrito de Huaraz. [Internet]. 2008 [cited 11 December 2019] doi: 10.32911/as.2009.v2.n1.392 Available from: [https://www.researchgate.net/publication/329503903\\_Estado\\_nutricional\\_anemi](https://www.researchgate.net/publication/329503903_Estado_nutricional_anemi)

- a\_ferropenica\_y\_parasitosis\_intestinal\_en\_ninos\_menores\_de\_cinco\_anos\_del\_asentamiento\_humano\_de\_chayhua\_distrito\_de\_Huaraz\_2008
62. Papale JF, García MN, Torres M, Berné Y, Dellan G, Rodríguez D, Mendoza N. Anemia, deficiencias de hierro y de vitamina A y helmintiasis en una población rural del estado Lara. [Internet]. *Anales Venezolanos de Nutricion* 21(2) 2008 [cited 11 December 2019] Available from: [https://www.researchgate.net/publication/237365393\\_Anemia\\_deficiencias\\_de\\_hierro\\_y\\_de\\_vitamina\\_A\\_y\\_helmintiasis\\_en\\_una\\_poblacion\\_rural\\_del\\_estado\\_Lara](https://www.researchgate.net/publication/237365393_Anemia_deficiencias_de_hierro_y_de_vitamina_A_y_helmintiasis_en_una_poblacion_rural_del_estado_Lara)
  63. Rodriguez JM, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. [Internet]. *Micro. Ecol. Health Dis.* 2015; 26:26050. [cited 18 December 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315782/>
  64. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. [Internet]. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. [cited 18 December 2019] doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008. Available from: [https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/S0966-842X\(18\)30204-X.pdf](https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/S0966-842X(18)30204-X.pdf)
  65. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. [Internet]. *Revista Cubana de Pediatría.* 2018;90(1):94-110 [cited 19 December 2019] Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2018/cup181j.pdf>
  66. McDermont AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* [Internet]. *Immunology.* 2014 May; 142(1): 24–31. [cited 19 December 2019] doi: 10.1111/imm.12231 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992044/>
  67. Madsen K, Park H. Immunologic response in the host. En: Floch M, Randel Y, Walker WA, eds. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis.* [Internet]. Chapter 26. Boston: Academic Press; 2016. [cited 15 December 2019] Available from: <https://www.elsevier.com/books/the-microbiota-in-gastrointestinal-pathophysiology/floch/978-0-12-804024-9>
  68. Castañeda C. Microbiota intestinal e inmunidad intestinal. [Internet]. *GASTROHNUP* ;18(3):sup 3 2016 [cited 15 December 2019] Available from: <http://gastropediatria.org/a16v18n3s3/a16v18n3s3a5.pdf>  
<http://gastropediatria.org/a16v18n3s3/a16v18n3s3a5.pdf>
  69. Dinh, D.M. et al. Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in persistently stunted young children in South India. [Internet]. *PLoS One* 11, 2016 [cited 18

- December 2019] available from:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155405>
- 70.** Gough, E.K. et al. Linear growth faltering in infants is associated with *Acidaminococcus* sp. and community-level changes in the gut microbiota. [Internet]. *Microbiome*. 2015; 3: 24. [cited 18 December 2019] doi: 10.1186/s40168-015-0089-2 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477476/>
- 71.** Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* [Internet]. *Nature*. 2012 Jun 14; 486(7402): 222–227. [cited 3 December 2019] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376388/>
- 72.** Cooper P, Walker AW, Reyes J, et al. Patent Human Infections with the Whipworm, *Trichuris trichiura*, Are Not Associated with Alterations in the Faecal Microbiota. [Internet]. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10): e76573 [cited 10 November 2019] doi: 10.1371/journal.pone.0076573. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076573>
- 73.** Lee SC, Tang MS, Lim YA, et al. Helminth Colonization Is Associated with Increased Diversity of the Gut Microbiota. [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 22;8(5):e2880 [cited 10 November 2019] doi: 10.1371/journal.pntd.0002880 Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002880>
- 74.** Cantacessi C, Giacomini P, Croese J, et al. Impact of experimental hookworm infection on the human gut microbiota. [Internet]. *J Infect Dis*. 2014 Nov 1; 210(9): 1431–1434. [cited 10 November 2019] doi: 10.1093/infdis/jiu256 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195438/>
- 75.** Reynolds LA, Katherine A Smith, Kara J Filbey, Yvonne Harcus, James P Hewitson, Stephen A Redpath, Yanet Valdez, María J Yebra, B Brett Finlay & Rick M Maizels. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract, *Gut Microbes*. [Internet]. *Gut Microbes*. 2014 Jul 1; 5(4): 522–532. [cited 7 November 2019]. doi: 10.4161/gmic.32155 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822684/>
- 76.** Hewitson JP, Harcus Y, Murray J, vanAggmaal M, Filbey KJ, Grainger JR, Bridgett S, Blaxter ML, Ashton PD, Ashford DA, et al. Proteomic analysis of secretory products from the model gastrointestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* reveals dominance of venom allergen-like (VAL) proteins. [Internet]. *J Proteomics* 2011; 74:1573 - 94; [cited 7 November 2019]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.06.002>; Available from:

- [https://www.researchgate.net/publication/51461099\\_Proteomic\\_analysis\\_of\\_secretory\\_products\\_from\\_the\\_model\\_gastrointestinal\\_nematode\\_Heligosomoides\\_polygyrus\\_reveals\\_dominance\\_of\\_Venom\\_Allergen-Like\\_VAL\\_proteins](https://www.researchgate.net/publication/51461099_Proteomic_analysis_of_secretory_products_from_the_model_gastrointestinal_nematode_Heligosomoides_polygyrus_reveals_dominance_of_Venom_Allergen-Like_VAL_proteins)
77. Li RW, Wu S, Li W, et al. Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis*. [Internet]. *Infect Immun*. 2012 Jun; 80(6): 2150–2157. [cited 4 November 2019]. doi: 10.1128/IAI.00141-12 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370577/>
  78. Wu S, Li RW, Li W, Beshah E, Dawson HD, Urban JF. Worm burden-dependent disruption of the porcine colon microbiota by *Trichuris suis* infection. [Internet]. *PLoS ONE* 7(4): e35470 · April 2012 [cited 8 November 2019]. Doi: 10.1371/journal.pone.0035470 Available from: [https://www.researchgate.net/publication/224836389\\_Worm\\_Burden-Dependent\\_Disruption\\_of\\_the\\_Porcine\\_Colon\\_Microbiota\\_by\\_Trichuris\\_suis\\_Infection](https://www.researchgate.net/publication/224836389_Worm_Burden-Dependent_Disruption_of_the_Porcine_Colon_Microbiota_by_Trichuris_suis_Infection)
  79. Rutter JM, Beer RJ. Synergism between *Trichuris suis* and the microbial flora of the large intestine causing dysentery in pigs. [Internet]. *Infect Immun*. 1975 Feb; 11(2): 395–404. [cited 8 November 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC415076/>
  80. Mansfield LS, Urban JF. The pathogenesis of necrotic proliferative colitis in swine is linked to whipworm induced suppression of mucosal immunity to resident bacteria. [Internet]. *Veterinary Immunology and Immunopathology* Volume 50, Issues 1–2, March 1996, Pages 1-17 [cited 8 November 2019]. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05482-0](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05482-0) Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0165242795054820?via%3Dihub>
  81. Shin JL, Gardiner GW, Deitel W, Kandel G. Does whipworm increase the pathogenicity of *Campylobacter jejuni*: a clinical correlate of an experimental observation. [Internet]. *Can J Gastroenterol*. 2004 Mar;18(3):175-7. [cited 8 November 2019]. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/cjgh/2004/298064.pdf>
  82. Jaenike J, Unckless R, Cockburn SN, Boelio LM, Perlman SJ. Adaptation via symbiosis: recent spread of a *Drosophila* defensive symbiont. [Internet]. *Science* 329(5988):212-5 · July 2010 [cited 25 November 2019]. doi: 10.1126/science.1188235 Available from: [https://www.researchgate.net/publication/45113817\\_Adaptation\\_via\\_Symbiosis\\_Recent\\_Spread\\_of\\_a\\_Drosophila\\_Defensive\\_Symbiont](https://www.researchgate.net/publication/45113817_Adaptation_via_Symbiosis_Recent_Spread_of_a_Drosophila_Defensive_Symbiont)

- 83.** Kay G. L., Millard A., Sergeant M. J., Midzi N., Gwisai R., Mduluza T., et al. Differences in the Faecal Microbiome in *Schistosoma haematobium* Infected Children vs. Uninfected Children. [Internet]. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jul ; 9(7) : e0003969. [Cited 25 November 2019]. Doi : 10.1371/journal.pntd.0003861. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003861>
- 84.** Wang, Y., Holmes, E., Nicholson, J. K., Cloarec, O., Chollet, J., Tanner, M., et al. (2004). Metabonomic investigations in mice infected with *Schistosoma mansoni*: an approach for biomarker identification. [Internet]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Aug 24; 101(34): 12676–12681. [cited 19 December 2019]. doi: 10.1073/pnas.0404878101 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC15314235/>
- 85.** Holm JB, Sorobetea D, Kiilerich P, et al. Chronic *Trichuris muris* Infection Decreases Diversity of the Intestinal Microbiota and Concomitantly Increases the Abundance of Lactobacilli. [Internet]. PLoS One. 2015;10(5): e0125495. [cited 19 December 2019]. doi:10.1371/journal.pone.0125495 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420551/>
- 86.** Brosschot TP, Reynolds LA The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. [Internet]. Mucosal Immunol. 2018 Jul;11(4):1039-1046. [cited 22 December 2019]. doi: 10.1038/s41385-018-0008-5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41385-018-0008-5>
- 87.** Hewitson, J. P. et al. Proteomic analysis of secretory products from the model gastrointestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* reveals dominance of Venom Allergen-Like (VAL) proteins. [Internet]. J. Proteom. 74, 1573–1594 (2011). [cited 22 December 2019]. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722761>
- 88.** Shea-Donohue, T. et al. The role of IL-4 in *Heligmosomoides polygyrus*-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. [Internet]. J. Immunol. 167, 2234–2239 (2001). [cited 22 December 2019]. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.4.2234> Available from: <https://www.jimmunol.org/content/167/4/2234.long>
- 89.** Hooper, L. V., Littman, D. R. & Macpherson, A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. [Internet]. Science **336**, 1268–1273 (2012). [cited 22 December 2019]. doi: 10.1126/science.1223490 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420145/>
- 90.** Ramanan, D. et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. [Internet]. Science. 2016 Apr 29;352(6285):608-12 [cited 22

- December 2019]. doi: 10.1126/science.aaf3229. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905769/>
- 91.** Zaiss MM, Rapin A, Junt T, Benjamin J, Harris NL, Zaiss MM, et al. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation Article the Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. [Internet]. *Immunity*. 2015 Nov 17;43(5):998-1010. [cited 13 December 2019]. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658337/>
- 92.** McSorley H.J. Hewitson J.P. Maizels R.M. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators [Internet]. *Int J Parasitol*. 2013 Mar;43(3-4):301-10 [cited 13 December 2019]. doi: 10.1016/j.ijpara.2012.11.011. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751912003165>
- 93.** Reynolds LA, Finlay BB. Worming Their Way into the Picture: Microbiota Help Helminths Modulate Host Immunity. [Internet]. *Immunity*. 2015 Nov 17;43(5):840-2. [cited 13 December 2019]. doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.025. Available from: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(15\)00450-1?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761315004501%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(15)00450-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761315004501%3Fshowall%3Dtrue)
- 94.** Fonte Galindo Luis, Baldriche Acosta Jessica, Sarracent Pérez Jorge, Hernández Barrios Yisel, Fong González Annia. Regulación por helmintos de las respuestas inmunitarias del hospedero. [Internet]. *Rev Cubana Med Trop* 2016 Abr [cited 13 December 2019]; 68(1). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602016000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000100001&lng=es).
- 95.** Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. [Internet]. *Nat Immunol*. 2013;14(11):1118–1126. [cited 5 December 2019]. doi:10.1038/ni.2736. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955540/>
- 96.** McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. [Internet]. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):585–608. [cited 5 December 2019]. doi:10.1128/CMR.05040-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485755/>
- 97.** Emmanuelle Moreau and Alain Chauvin, “Immunity against Helminths: Interactions with the Host and the Intercurrent Infections,” [Internet]. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010, Article ID 428593, 9 pages,



2010. [cited 5 December 2019]. <https://doi.org/10.1155/2010/428593>. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/428593/>
98. San Miguel JL. El timo y el estado nutricional en niños preescolares residentes de gran altitud. [Internet]. Cuad. - Hosp. Clín. 2017; 58(2): 20-27. [cited 5 December 2019]. Available from: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762017000200004&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762017000200004&lng=es).
  99. Manary MJ, Yarasheski KE, Smith S, Abrams ET, Hart CA. Protein quantity, not protein quality, accelerates whole-body leucine kinetics and the acute-phase response during acute infection in marasmic Malawian children. [Internet]. Br J Nutr. 2004 Oct;92(4):589-95. [cited 13 December 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522127>
  100. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. [Internet]. J Clin Invest. 1999 Oct;104(8):1051-9. [cited 13 December 2019]. doi:10.1172/JCI6762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC408574/>
  101. De Mello-Coelho V, Savino W, Postel-Vinay MC, Dardenne M. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. [Internet]. Dev Immunol. 1998;6(3-4):317-23. [cited 13 December 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276021/>
  102. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotta S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. [Internet]. Scand J Immunol. 2002 May;55(5):442-52. [cited 13 December 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11975755>
  103. Travers MA, Florent I, Kohl L, Grellier P. Probiotics for the Control of Parasites: An Overview, [Internet]. Journal of Parasitology Research, vol. 2011, Article ID 610769, 11 pages, 2011. [cited 13 December 2019]. <https://doi.org/10.1155/2011/610769>. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jpr/2011/610769/>
  104. Bautista-Garfias, C. R., Ixta-Rodríguez, O., Martínez-Gómez, F., López, M. G., and Aguilar-Figueroa, B. R. Effect of viable or dead *Lactobacillus casei* organisms administered orally to mice on resistance against *Trichinella spiralis* infection. [Internet]. Parasite 8, S226–S228. [cited 19 December 2019]. Available from: <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/pdf/2001/03/parasite200108s2p226.pdf>

- 105.** Solano Aguilar, G., Shea-Donohue, T., Madden, K., Dawson, H.D., Jones, Y., Restrepo, M.P., Beshah, E., Urban Jr, J.F. 2007. Feeding probiotic bacteria to swine enhances immunity to *Ascaris Suum*. [Internet]. *Veterinary Immunology International Symposium*. p.110. [cited 19 December 2019]. Available from: <https://www.ars.usda.gov/research/publications/publication/?seqNo115=210468>
- 106.** Protsyk A. (2019) Usage of probiotics in therapy of patients with combined invasions of *Giardia* and *Ascaris*. [Internet]. *The Pharma Innovation Journal* 2019; 8(4): 793-796. [cited 19 December 2019]. Available from: <http://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue4/PartM/8-3-66-580.pdf>
- 107.** Travers MA, Florent I, Kohl L, Grellier P. Probiotics for the control of parasites: an overview. [Internet]. *J Parasitol Res*. 2011; 2011:610769. [cited 19 December 2019]. doi: 10.1155/2011/610769. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182331/>
- 108.** El-Khadragy MF, Al-Olayan EM, Elmallah MI, Alharbi AM, Yehia HM, Abdel Moneim AM. Probiotics and yogurt modulate oxidative stress and fibrosis in livers of *Schistosoma mansoni*-infected mice. [Internet]. El-Khadragy et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2019) 19:3 [cited 27 December 2019]. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2406-3> available from:
- 109.** Tilg H, Moschen AR. Malnutrition and microbiota—a new relationship? [Internet]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2013 10(5), 261–262. [cited 7 January 2020]. doi:10.1038/nrgastro.2013.48 Available from: [sci-hub.tw/10.1038/nrgastro.2013.48](http://sci-hub.tw/10.1038/nrgastro.2013.48)
- 110.** Smith, M. I. et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. [Internet]. *Science* 2013. 339, 548–554 [cited 7 January 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667500/>
- 111.** Trehan, I. et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. [Internet]. *N. Engl. J. Med.* 368, 425–435 (2013). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202851>
- 112.** Blanton LV, Barratt MJ, Charbonneau MR, Ahmed T, Gordon J. Childhood undernutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics. [Internet]. *Science* 24 Jun 2016: Vol. 352, Issue 6293, pp. 1533 [cited 21 January 2020]. doi: 10.1126/science.aad 9359 Available from: <https://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533>
- 113.** Gehrig JL, Siddarth Venkatesh S, Chang HW, Hibberd MC, Kung VL, Cheng J. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. [Internet]. *Science* 12 Jul 2019:

- Vol. 365. [cited 21 January 2020]. Doi:10.1126/science.aau4732 Available from: <https://science.sciencemag.org/content/365/6449/eaau4732.long>
- 114.** Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(9):1021. [cited 24 January 2020]. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021>
- 115.** Castro-Mejía JL, O’Ferrall S, Krych L, O’Mahony E, Namusoke H, Lanyero B, Kot W, Nabukeera-Barungi N, Michaelsen KF, Mølgaard C, Friis H, Grenov B, Nielsen DS. Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12) during treatment for severe acute malnutrition, [Internet]. *Gut Microbes* 1-12. 2020 [cited 23 January 2020]. DOI: 10.1080/19490976.2020.1712982 Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1712982>
- 116.** Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor MK. Onchocerciasis: the Role of Wolbachia Bacterial Endosymbionts in Parasite Biology, Disease Pathogenesis, and Treatment. [Internet]. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, July 2011, p. 459–468 [cited 20 January 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131055/pdf/zcm459.pdf>
- 117.** Hibberd MC, Wu M, Rodionov DA, Li X, Cheng J, Griffin NW, Barratt MJ, Giannone RJ, Hettich RL, Osterman AL, Gordon JI. The effects of micronutrient deficiencies on bacterial species from the human gut microbiota. [Internet]. *Sci Transl Med*. 2017 May 17;9(390). [cited 20 January 2020]. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4069. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524138/pdf/nihms877265.pdf>
- 118.** Rouhani S, Griffin NW, Yori PP, Gehrig JL, Olortegui MP, Salas MS, Trigos DR, Moulton LH, Houtp ER, Barratt MJ, Kosek MN, Gordon JI. Diarrhea as a Potential Cause and Consequence of Reduced Gut Microbial Diversity Among Undernourished Children in Peru. [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 17. pii: ciz905. [cited 20 January 2020]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz905> Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz905/5571185>
- 119.** Beltramiro D, Lurá MC, Carrera E. Selective vs. mass treatment with antihelminthic drugs: experience in two hyperendemic communities. [Internet]. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 13(1), 2003. [cited 22 January 2020]. Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2003.v13n1/10-18/pt/>

**120.** Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Antihelmintic Agents. [cited 23 January 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548602/>

## ANEXO I: HELMINTOS INTESTINALES. CARACTERISTICAS

Las **ascárides** *Ascaris lumbricoides* se encuentran entre los parásitos intestinales más comunes. Los áscaris son largos, de 15 a 30 cm de longitud, por lo tanto, sus necesidades metabólicas deben ser considerables, e incluso pueden presentar complicaciones como la obstrucción intestinal o presencia de lombrices en sitios aberrantes tales como el colédoco o conducto biliar mayor.<sup>30</sup> Después de ser tragada, una larva de *A. lumbricoides* sale del huevo infeccioso, migra al sistema vascular y es transportada a través de las venas porta y el lado derecho del corazón a la circulación pulmonar. Incapaz de cruzar la red capilar, el parásito penetra en las paredes de los alvéolos, migra a la laringe y es tragado, terminando como un gusano adulto en el intestino delgado.<sup>30,31</sup> El gusano hembra pone diariamente decenas de miles de huevos que, a través de la excreción de heces, ingresan al medio ambiente y pueden infectar a otros huéspedes humanos. Los gusanos adultos pueden vivir en humanos durante 1 a 2 años. *A. lumbricoides* es un nematodo parásito que causa dos formas principales de patología: reacción inmunitaria a las larvas migratorias y agotamiento y / u obstrucción de nutrientes debido a la presencia física de gusanos adultos en el tracto gastrointestinal.<sup>31</sup> La infección a menudo es asintomática y puede ocurrir junto con otras enfermedades. En algunos países los áscaris son causa de emergencias quirúrgicas en los niños, y fallecen muchos con obstrucciones. Sin embargo, en la mayoría de los casos cuando la malnutrición es prevalente, la desparasitación mejora el crecimiento del niño.<sup>23</sup>

La **tricrosis** (*Trichuris trichiura*) es la tercera causa más frecuente de infección por gusanos redondos. Se estima que entre 604 y 795 millones de personas están infectadas en todo el mundo con una distribución mayoritaria en las regiones tropicales y húmedas.<sup>32,33</sup> La infección se disemina por la vía fecal-oral. Los huevos ingeridos se incuban en el duodeno e ingresan en las criptas como larvas. Después de madurar durante 1 a 3 meses, los helmintos migran al ciego y el colon ascendente, donde se adhieren al epitelio superficial, se aparean y depositan sus huevos.<sup>32</sup> La lombriz adulta mide 4 cm, tiene forma de látigo con un segmento caudal grueso que se encuentra libre en la luz intestinal y un segmento anterior que se fija en la mucosa mediante un estilete que penetra la mucosa hasta los capilares.<sup>33</sup> La hembra produce hasta 20,000 huevos diarios que requieren ser embrionados en la tierra antes de ser infectantes, por eso no se transmite de persona a persona; se ubica en el colon y ciego pero en infestaciones puede abarcar a todo el intestino grueso.<sup>33</sup> Las infecciones leves por *Trichuris* suelen ser asintomáticas. El cuadro clínico en infecciones más graves se caracteriza por episodios de colitis disentéricas y, en ocasiones, por prolapso rectal por hipotonía de los

músculos perineales y relajación del esfínter anal. Se puede acompañar de anemia microcítica e hipocrómica como consecuencia de la implantación del parásito en la mucosa con un sangrado continuo y pérdida de hasta 0.005 mL de sangre por lombriz por día y no por hematofagia como en otros nematodos como la uncinaria.<sup>32,33</sup> A largo plazo produce deterioro nutricional, detención del crecimiento y dificultad en el aprendizaje.<sup>33</sup> Estos gusanos son pequeños y, en niños fuertemente infestados, pueden causar diarrea y dolor abdominal.

La **uncinariasis** (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) es un problema de salud pública a nivel mundial, pero es más común en los trópicos y subtrópicos; siendo más alta en África subsahariana, seguida por Asia, América Latina y el Caribe.<sup>34,35</sup> Se han identificado como principales factores de riesgo la residencia en áreas rurales de zonas tropicales y subtropicales, factores socioeconómicos, higiene deficiente, mal manejo de residuos biológicos y el caminar descalzo, que favorece la penetración de la larva por los pies. Las uncinarias habitan en el intestino delgado, emiten huevos que se eliminan por las heces al medio externo y en condiciones adecuadas maduran en el suelo y producen larvas. Tras madurar y convertirse en larvas filariformes, si se ponen en contacto con la piel llegan al torrente sanguíneo, alcanzan el pulmón y posteriormente la faringe, siendo deglutidas y completando su ciclo en el intestino<sup>36</sup>. Sin embargo, también se pueden adquirir por vía oral, donde no se encuentra un ciclo pulmonar asociado, por lo que afecta exclusivamente al intestino delgado.<sup>37</sup> El curso clínico de la infección consta de varias fases con síntomas asociados a cada fase del ciclo del parásito en el cuerpo humano; dichas fases son: invasión larvaria dérmica (causando prurito, eritema y rash papular que comprometen principalmente manos y pies), paso transpulmonar (suele ser asintomático, en ocasiones cursa con tos leve o irritación faríngea) y paso gastrointestinal con síntomas inespecíficos (náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, astenia entre otros) que si no se corrigen progresan a insuficiencia nutricional crónica.<sup>35,37</sup> Además, como la forma adulta se adhiere a la mucosa del intestino delgado, donde maceran la mucosa de las vellosidades y rompen los capilares, alimentándose principalmente de sangre y fragmentos de tejido por succión o lesiones ulcerativas, la fase intestinal cursa con pérdida de sangre intestinal por lo que existe una considerable pérdida de hierro por lo que la uncinariasis es una causa importante de anemia por carencia de hierro en muchos países.<sup>34,36,37,38</sup>

La **vermicularisis** de *Enterobius* tiene una distribución mundial, pero rara vez es una causa de enfermedad grave y es más causante de irritación. Las lombrices hembra ponen sus huevos alrededor del ano por la noche. Esto causa picazón y prurito que

ocasionalmente pueden provocar sepsis perianal en niños pequeños, probablemente porque se rascan ellos mismos.<sup>39,40</sup> La evidencia revela que las infecciones causan enuresis y rara vez se asocian con apendicitis. *Enterobius vermicularis* tiende a ser más común entre niños muy pequeños, especialmente en jardines de infantes o entre niños que viven en instituciones, probablemente porque sus hábitos personales no están bien desarrollados y están en contacto físico cercano con otros niños.<sup>39-41</sup>

Las infecciones con ***Strongyloides stercoralis*** también se asocian con una mala higiene, un contacto cercano entre las personas y la falta de instalaciones sanitarias. El gusano puede persistir por un proceso de autoinfección en el que las larvas eclosionan en el intestino grueso y se entierran directamente en la pared intestinal, emulando así una infección adquirida de forma natural.<sup>42</sup> Las infecciones con *S. stercoralis* sí que se pueden transmitir directamente de persona a persona por exposición a las heces frescas en el entorno de vida inmediato. *S. stercoralis* es la cuarta infección por nematodos intestinales más importante, pero su impacto es mucho menos apreciado que el de las infecciones por *Ascaris*, *Trichuris* o anquilostomas.<sup>29</sup> *S. stercoralis* es sintomático en alrededor del 50% de los casos, con diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos como síntomas gastrointestinales comunes.<sup>29</sup> Aunque hiperinfecciones con *S. stercoralis* puede ser peligroso en pacientes inmunocomprometidos, como los tratados con inmunosupresores o en ancianos, se sabe poco sobre cuántos niños están infectados en el mundo hoy en día, por lo que el estado del gusano como causa de desnutrición y pobreza se desconoce el crecimiento.<sup>28,42</sup>

Las infecciones de bilharzia o **esquistosomiasis** son prevalentes en algunos países. La distribución de las esquistosomiasis depende de la especie patogénica, es decir, las diferentes especies tienen prevalencias en diferentes áreas geográficas.<sup>43</sup> También contribuyen a la malnutrición, falta de apetito y poco crecimiento. Los tres organismos que causan esquistosomiasis son *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum*.<sup>23</sup> Las personas se infectan cuando las formas larvianas del parásito, liberadas por caracoles de agua dulce, penetran en la piel durante el contacto con aguas infestadas.<sup>3,8</sup> En el interior del organismo, las larvas se convierten en esquistosomas adultos, que viven en los vasos sanguíneos, donde las hembras ponen sus huevos. Algunos de esos huevos salen del organismo con las heces o la orina y continúan el ciclo vital del parásito.<sup>44</sup> Otros quedan atrapados en los tejidos corporales, donde causan una reacción inmunitaria y un daño progresivo de los órganos.<sup>43</sup> Los gusanos no llegan a producir una anemia grave, pero la utilización de vitaminas, oligoelementos y al mismo tiempo la liberación de toxinas puede causar

alteraciones metabólicas importantes. Pero los daños más importantes se deben a la puesta y migración de los huevos. La puesta causa una fiebre continua, a veces con gran malestar abdominal, los huevos que atraviesan la pared intestinal y pasan al lumen del colon serán eliminados con las heces, junto con algo de pus, sangre y moco.<sup>44</sup>

Entre los cestodos destacan las **tenias**. De las tenias más comunes de los humanos, las tres especies de *Taenia* tienden a no encontrarse entre los niños, ya que se transmiten al comer carne de res *T. saginata* o cerdo *T. solium*.<sup>28,45,46</sup> Estos alimentos no son comúnmente consumidos en poblaciones empobrecidas, o están restringidos en ciertas religiones y filosofías.<sup>45</sup> Las lombrices adultas viven en el intestino delgado y liberan sus huevos en paquetes llamados proglótides, una sección viva que interrumpe la tendencia de un gusano en crecimiento.<sup>46</sup> Los proglótides de *T. saginata* son móviles y se arrastran lejos de las heces humanas depositadas en el suelo, mientras que los proglótides de *T. solium* no muestra esta actividad. Cuando los huevos de las especies de tenias son tragados por estas especies animales, eclosionan, penetran en los tejidos y se desarrollan en los músculos u órganos para convertirse en cisticercoides infecciosos.<sup>45</sup> Los humanos se infectan al comer carne de res o cerdo cruda o poco cocida. Las infecciones pueden ser comunes entre las personas que habitualmente comen carne cruda.<sup>28</sup> El efecto de las tenias en el intestino es mínimo, probablemente porque su masa relativa es pequeña en comparación con su huésped. También se cree que la presencia de gusanos existentes puede inhibir el establecimiento de gusanos adicionales. Además, aún no existe una asociación conocida entre las infecciones con *Taenia spp.* y desnutrición en niños.<sup>28,29</sup>

***Hymenolepis nana*** es un parásito generalizado de niños, pero la prevalencia informada rara vez supera el 20% y suele ser inferior al 5%. El gusano puede persistir por medio de la autoinfección, un proceso en el cual los huevos eclosionan y maduran en el intestino humano para formar adultos, sin pasar al medio ambiente de la manera normal para infectar a un huésped intermediario de insectos.<sup>23</sup> ***Hymenolepis diminutais*** suele ser un parásito de roedores, pero se encuentra en niños en situaciones en las que entran en contacto con heces de ratas o humanos que contienen los huevos de gusanos. Por lo general, la parasitosis puede cursar de forma asintomática. Así mismo, en cuadros severos los síntomas más frecuentes de la parasitosis por *H. diminuta* son digestivos, como dolor abdominal y diarrea.<sup>23,47</sup> Debido a los efectos en el hospedador, ambas especies de *Hymenolepis* están asociadas con la desnutrición, ya que tienden a ocurrir entre los niños y niñas que viven en comunidades con menos recursos y condiciones



higiénicas deficientes, pero no se han realizado estudios que analicen el impacto del tratamiento para sugerir que causan desnutrición.<sup>47</sup>

La **tenia del pescado**, *Diphyllobothrium latum*, absorbe selectivamente la vitamina B12 de la dieta de su huésped o puede interferir con la absorción, que ocurre solo en el último tercio del íleon. Esto puede conducir a anemia perniciosa. Las infecciones ocurren al comer pescado crudo de agua dulce que contiene una larva plerocercóide, y alguna vez fueron comunes en países escandinavos como Finlandia. Esta especie ha sido reportada en todo el mundo.<sup>23,28</sup>