

¿Puede la *Fasciola hepatica* modular la gravedad del COVID-19?

Can *Fasciola hepatica* modulate the severity of COVID-19?

Comunicación Corta

Marco Cabrera-Gonzalez¹ , Carlos Quilcate-Pairazamán² , Medali Cueva-Rodríguez^{1*} 

¹Instituto Nacional de Innovación Agraria, Estación Experimental Baños del Inca, Laboratorio de Biotecnología en Sanidad Animal. Baños del Inca, Cajamarca, Perú.

²Instituto Nacional de Innovación Agraria, Dirección de Desarrollo Tecnológico Agrario. La Molina, Lima, Perú.

Autor para correspondencia: mcuevar@unc.edu.pe

RESUMEN

Perú es considerada una zona hiperendémica de fasciolosis con una prevalencia entre 6,7 a 47,7% (promedio 24,4%) en humanos. En esta zona, la eficacia del Triclabendazol en bovinos es solo del 25,2%, por ello la presencia de cepas resistentes está ampliamente distribuida. El problema se acentúa por ser una enfermedad zoonótica. Además, el Triclabendazol es el único fármaco eficaz contra las distintas formas del parásito. Las catepsinas L y B están involucradas en la migración, nutrición, reproducción y evasión de la respuesta inmune y supervivencia de *Fasciola hepatica*. Al analizar el proceso en el que el virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula, se requiere la presencia de proteasa de serina celular de transmembrana 2 (TMPRSS2) y catepsina L/B (CTSL); donde TMPRSS2 activa la glicoproteína S viral para fusionar la célula con la membrana viral, mientras que la glicoproteína S viral es activada por CTSL, lo que permite la fusión de la membrana endosómica y viral, que el virus infecte a la célula hospedadora es preocupante para estimar el posible efecto que podría generar en poblaciones infectadas con *F. hepatica* debido a que se necesita una coinfección existente, como resultado del aumento sistémico de las catepsinas L/B secretadas por este parásito y la supervivencia dentro del hospedador definitivo, posiblemente estas poblaciones se vuelvan más susceptibles a la infección viral por coinfección con el parásito; haciendo un llamado a la comunidad científica para identificar alternativas de control de parásitos y no tener un problema asociado a corto plazo.

Palabras clave: *Fasciola hepatica*, catepsinas L/B, entrada y replicación viral, SARS-CoV-2, COVID-19

ABSTRACT

Peru is considered a hyperendemic zone of fasciolosis with a prevalence between 6.7 and 47.7% (average 24.4%) in humans. In this area, the efficacy of Triclabendazole in cattle is only 25.2%, therefore the presence of resistant strains is widely distributed. The problem is accentuated by being a zoonotic disease. In addition, Triclabendazole is the only effective drug against the different forms of the parasite. Cathepsins L and B are involved in the migration, nutrition, reproduction, and evasion of the immune response and survival of *Fasciola hepatica*. When analyzing the process in which the SARS-CoV-2 virus enters the cell, the presence of cellular transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) and Cathepsin L/B (CTSL) is required; where TMPRSS2 activates viral S-glycoprotein to fuse the cell with the viral membrane, whereas viral S-glycoprotein is activated by CTSL, allowing viral and endosomal membrane fusion, virus infecting the host cell is of concern to estimate the possible effect that it could generate in populations infected with *F. hepatica* because an existing coinfection is needed, as a result of the systemic increase of the Cathepsins L/B secreted by this parasite and the survival within the definitive host, possibly these populations are become more susceptible to viral infection by co-infection with the parasite; calling on the scientific community to identify parasite control alternatives and not have an associated problem in the short term.

Key words: *Fasciola hepatica*; cathepsins L/B; viral entry and replication; SARS-CoV-2; COVID-19

INTRODUCCIÓN

Los parásitos pueden influir en el curso de la infección por COVID-19 como factores de riesgo [1]. Las enfermedades emergentes y desatendidas constituyen un desafío de salud pública en el mundo y particularmente en Perú [2], donde los parásitos zoonóticos se encuentran ampliamente distribuidos afectando a ovinos (*Ovis aries*) y bovinos (*Bos taurus*), pero también a humanos [3, 4, 5, 6, 7]. La fasciolosis, causada principalmente por *Fasciola hepática* y *Fasciola gigantica*, es una enfermedad zoonótica del ganado distribuida globalmente [8], en zonas templadas y tropicales. La creciente demanda de proteínas tiene el potencial de facilitar la translocación de parásitos de áreas endémicas a áreas no endémicas, debido a la salida de animales de un país a otro sin ningún control sanitario. Tal es el caso en el sudeste asiático, donde el comercio de ganado de países endémicos de *F. hepática* a China y Vietnam puede ser la causa de la detección de formas híbridas o introgresadas de *F. hepática* [9]. Ambas especies están ampliamente distribuidas en el ganado de África, siendo incluso coendémicas en provincias de Sudáfrica, como KwaZulu-Natal y Mpumalanga [10]. En cuanto a la fasciolosis humana, las principales zonas endémicas están presentes en Oriente Medio, Sudeste Asiático, América Latina [11] y Europa es incidental hasta el momento. En humanos, este parásito puede ser altamente patógeno y tiene implicaciones para la salud y el bienestar de las personas infectadas; sin embargo, en los animales, las infecciones suelen ser subclínicas, pero si no se diagnostican, provocan importantes pérdidas de producción [12]. Además, los datos epidemiológicos emergentes de la cuenca del Amazonas en América del Sur no respaldan la sugerencia de una disminución de la gravedad de la enfermedad en las regiones endémicas de helmintos. Esta región se ha visto fuertemente afectada por la ola pandémica en expansión del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [13].

En Perú, las áreas endémicas se encuentran principalmente en lugares de altura como los valles de Cajamarca y Mantaro [14, 15]. En Cajamarca, la prevalencia en humanos oscila entre 6,7 a 47,7% (promedio 24,4%), afectando principalmente a mujeres con una carga entre 24 a 864 huevos por gramo de heces [16]. Los factores de riesgo que afectan a la población son vivir con ganado, comer *Nasturtium officinale* y masticar pasto [17].

Uno de los factores limitantes para el control de la enfermedad ha sido el desarrollo de resistencia antihelmíntica, fenómeno descrito principalmente en el ganado debido al mal uso de medicamentos. En Perú, la eficacia del Triclabendazol en bovinos es solo del 25,2% [18]. Un problema asociado con el fracaso terapéutico del Triclabendazol en bovinos es la alta incidencia de fasciolosis en humanos en la misma área. Teniendo en cuenta que el Triclabendazol es el fármaco de elección en el tratamiento humano, existe el riesgo de que poblaciones parasitarias resistentes seleccionadas en el ganado infecten a los humanos [11].

F. hepática y sus hospedadores mantienen interacciones inmunológicas complejas, considerando que el parásito polariza la infección hacia una respuesta inmune Th2/Treg, y al mismo tiempo suprime las respuestas Th1/Th17, el parásito es capaz de modular la respuesta inflamatoria para permitir su supervivencia dentro del hospedador [19, 20]. La respuesta Th2 presenta un perfil de citoquinas caracterizado por la presencia de IL-4, IL-5 e IL-10 pero poco o nada de IFN- γ [21]. Además, *F. hepática* al infectar a sus diferentes hospedadores secreta un conjunto de proteasas, entre ellas las cathepsinas L y B, que representan las principales enzimas de los productos de excreción/secreción [22, 23].

Durante la infección, los helmintos patógenos expresan otras enzimas como cisteína peptidasas similares a la papaina, denominadas cathepsinas, que tienen funciones importantes en la virulencia, incluida la entrada al huésped, la migración tisular y la supresión de las respuestas inmunitarias del hospedador [24]. Específicamente, la familia de proteasas de cisteína cathepsina L es capaz de reducir la respuesta efectora mediada por anticuerpos [25, 26]. En consecuencia, cuando *F. hepática* infecta a humanos, la respuesta inmune está muy condicionada por la presencia de estas infecciones por helmintos [27].

Las infecciones por helmintos se encuentran entre las enfermedades infecciosas más comunes en los países subdesarrollados. Los helmintos suprimen las respuestas inmunitarias del huésped y, en consecuencia, mitigan la eficacia de la vacuna y aumentan la gravedad de otras enfermedades infecciosas. Las coinfecciones por helmintos podrían suprimir la respuesta inmunitaria eficaz contra el SARS-CoV-2 en la etapa inicial de la infección y podrían aumentar la morbilidad y la mortalidad de la COVID-19 [28].

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos en relación a que si la *Fasciola hepática* puede modular la gravedad del COVID-19 fueron obtenidos de base de datos de revistas indexadas de alto impacto. Para lo cual, se utilizó la revisión bibliográfica como metodología. La búsqueda de cada una de la información se realizó en distintas bases de datos electrónicas como. *Scielo*, *Web of Science*, *Scopus* (*Elsevier*), *PubMed*, *ScienceDirect* (*Elsevier*). Para la elección de cada una de las fuentes de información fueron considerados artículos relacionados a investigaciones de revisión de literatura y reportes de casos tanto en español e inglés. Se utilizó el operador booleano AND y OR. Los términos clave que se utilizaron en la búsqueda de las distintas investigaciones en las bases de datos fueron: COVID-19, pandemia, *Fasciola hepática*, zonas endémicas, cathepsina. Finalmente, en las diferentes bases de datos se emplearon los límites de búsqueda "abstract" y "full text".

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Coronavirus

El virus SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) y es el agente infeccioso responsable de la pandemia que estuvo afectando a todo el planeta durante los años 2020 y 2021. Desde que se identificaron los primeros casos en Wuhan, China, el 17 de noviembre de 2019, la infección se propagó rápidamente y fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 [1, 29, 30]. Este virus zoonótico está relacionado con el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo - SARS-CoV [31] y el virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio - MERS-CoV [32], lo que representa un grave problema de salud pública mundial [33]. Durante la infección, la proteína S del SARS-CoV-2 juega un papel clave en el reconocimiento del receptor y el proceso de fusión de la membrana celular. Esta proteína S está constituida por dos subunidades, S1 y S2.

Introducción de SARS-CoV-2 en la célula

La introducción del coronavirus SARS-CoV y SARS-CoV-2 en la célula se produce a través de un receptor celular que incluye el receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es la proteína de unión en la membrana celular [34]. La proteína ACE2 se expresa en pulmones, corazón, riñones e intestino

[35]. Por otro lado, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se une a la ACE2, mostrando una afinidad más cercana en comparación con la glicoproteína S del SARS-CoV [36]. Esta glicoproteína S del SARS-CoV2 se subdivide en subunidad 1 y subunidad 2 [35].

Es importante mencionar que cuando el virus ingresa a la célula hospedadora, requiere la presencia de proteasas como la serina transmembrana y la cathepsina L, codificadas por los genes TMPRSS2 y CTSL, respectivamente; TMPRSS2 activa la glicoproteína S viral a través de la fusión celular. Por tanto, la glicoproteína S es activada por el gen CTSL, promoviendo la fusión de la membrana viral con el endosoma [37, 38].

La proteína espiga (S) del SARS-CoV-2, que desempeña un papel clave en el proceso de reconocimiento del receptor y fusión de la membrana celular, esta constituida por dos(2) subunidades(S1 y S2), conteniendo dominio de unión al receptor, reconociendo y uniéndose a la ACE2 y finalmente se encarga de mediar la fusión de la membrana de la célula viral al constituir un haz de 6 hélices en todo el proceso del dominio repitiendo 2 heptadas [39].

Fisiopatología del SARS-CoV-2

La fisiopatología del SARS-CoV-2 está asociada con niveles elevados de IL1B, IFNy, IP10 y MCP1, en pacientes infectados con respuesta tipo Th1. Los pacientes que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se encontraron con mayor concentración de GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF α , sugiriendo la producción de tormenta de citoquinas y asociado a inflamación y daño pulmonar. Sin embargo, también se observó una mayor secreción de citocinas Th2 supresoras de la inflamación (IL4, IL10), por lo que se necesitan más estudios para determinar la polarización en la respuesta Th1/Th2 durante la infección viral por SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes infectados eran hombres. Se ha propuesto que los pacientes con COVID-19 podrían presentar desviaciones en las respuestas de Th1 a Th2, Th17 y Th22 que conducirían a una respuesta inadecuada al virus [40, 41, 42]. La participación de las respuestas de tipo 2 (Th2) en la inmunopatología del SARS y COVID-19 es motivo de preocupación al considerar los posibles efectos de la coinfección por helmintos. Sugieren que la modulación de la respuesta inmunitaria debido a respuestas de citocinas similares a Th2 mejoradas en personas infectadas por helmintos podría regular la intensidad de la respuesta inflamatoria a COVID-19, que se ha atribuido a una respuesta de citocinas proinflamatorias Th1 descontrolada que puede estar directamente relacionada a la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, los autores también señalan que, a diferencia de las infecciones por SARS y algunos otros virus, la respuesta en COVID-19 incluye la elevación de IL-4 e IL-10, consideradas citoquinas tipo 2 [43]. Como se describió anteriormente, las respuestas inmunitarias mediadas por células tipo 2 desempeñan un papel fundamental en la mediación de los mecanismos de resistencia y tolerancia a enfermedades del hospedador durante las infecciones por helmintos [44].

Coinfección por coronavirus SARS-CoV-2 y *F. hepatica*

Curiosamente, las principales proteasas excretadas por *F. hepatica* son las cathepsinas L/B, que están presentes en formas juveniles y adultas para la supervivencia del parásito dentro del hospedador [45]. En este contexto se ha determinado que, la coinfección de SARS-CoV-2 podría reducir la inmunidad del hospedador al virus, ya que la respuesta de tipo Th2 inducida por estos parásitos puede bloquear el desarrollo de la inmunidad antiviral [46]. Bajo este contexto, se

ha sugerido que *F. hepatica* podría actuar como modulador de la patología del COVID-19 [47].

Se reporta que la peculiaridad inmune que presentan los helmintos ayudaría en la reducción sobre la resistencia de los seres humanos a la infección por SARS CoV-2. No obstante, es necesario el trabajo articulado y multidisciplinario de los expertos que se enfoquen en realizar mas investigaciones y ver si la coinfección por helmintos con COVID-19 podría influir en la propagación de la pandemia a través de las regiones endémicas de helmintos del mundo [43].

La fasciolosis es considerada una enfermedad zoonótica que afecta a humanos y animales, de no ser tratada a tiempo la enfermedad la duración puede ser de años luego los humanos o animales positivos que no reciben algún tratamiento se comportan como diseminadores asintomáticos, en Perú se ha reportado en 17 de los 24 regiones, la prevalencia en humanos en la región Cajamarca está entre 6,3% y 47,7%, constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial [48]. Se reporta desde 1985 hasta el 2021 una prevalencia global de fasciolosis en humanos de 2,3% [49]. Considerando que la morbilidad destaca las consecuencias en relación a la pronunciada capacidad que tiene la *F. hepatica* de ser inmunomoduladora e inmunosupresora sobre el organismo de los hospedadores en la fase crónica y el COVID-19 presenta características similares en el hospedador, por ende, los pacientes inmunodeprimidos presentan mayor riesgo de enfermarse con COVID-19. Desde este aspecto se deben seguir enfocando y trabajando de manera articulada desde los gobiernos nacionales, regionales, locales y tanto empresas privadas como públicas y sin dejar de lado la parte académica, porque falta comprender a nivel epidemiológico, clínico, fisiopatológico y en relación a la respuesta inmunológica, incluyendo la interacción con otros patógenos principalmente con *F. hepatica*.

CONCLUSIONES

Concluyendo, que las poblaciones infectadas por el parásito pueden volverse más susceptibles a la infección viral, debido a la coexistencia con el parásito que aumenta la producción generalizada de cathepsinas L/B secretadas por *F. hepatica* para su supervivencia. Por ello, se hace un llamado a la comunidad científica para identificar alternativas de control en *F. hepatica* y no tener un problema asociado a corto plazo. Se podría plantear la hipótesis de que *F. hepatica* podría influir en la entrada del SARS-CoV-2 en las células calientes y ejercer un efecto antiinflamatorio en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, existe una gran necesidad práctica de realizar más estudios que examinen la gravedad de COVID-19 en áreas endémicas de *F. hepatica*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Gluchowska K, Dzieci T, Atkowski S, Edzikowska A, Zawistowska-Deniziak A, Młocicki D, Sebastiani M, Stefá W. Pandemic-Risk Factors or Protective Agents? J. Clin. Med. [Internet]. 2021; 10(11):2533. doi: <https://doi.org/mknx>
- [2] Muñoz-Zambrano ME, Placencia-Medina M, Del Pozo-Muñoz JA, Sevilla-Andrade C, Huiza-Franco A. Serological diagnosis of *Fasciola hepatica* infection: a systematic review. Rev. Gastroenterol. Peru. [Internet]. 2020; 40(2):155-161. doi: <https://doi.org/dm8c>

- [3] Peixoto R, Silva LMR, López-Osório S, Zhou E., Gärtner U, Conejeros I, Taubert A, Hermosilla C. *Fasciola hepatica* induces weak NETosis and low production of intra- and extracellular ROS in exposed bovine polymorphonuclear neutrophils. *Develop. Compar. Immunol.* [Internet]. 2021; 114:103787. doi: <https://doi.org/gqdtfj>
- [4] Saijuntha W, Tantrawatpan C, Agatsuma T, Wang C, Intapan PM, Maleewong W, Petney TN. Revealing genetic hybridization and DNA recombination of *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica* in nuclear introns of the hybrid *Fasciola* flukes. *Molec. Biochem. Parasitol.* [Internet]. 2018; 223:31-36. doi: <https://doi.org/gd3f6f>
- [5] Pritchard GC, Forbes AB, Williams DJ, Salimi-Bejestani MR, Daniel RG. Emergence of fasciolosis in cattle in East Anglia. *Vet. Rec.* [Internet]. 2005;157(19): 578-82. doi: <https://doi.org/mknz>
- [6] Miranda-Miranda E, Cossio-Bayugar R, Aguilar-Díaz H, Narváez-Padilla V, Sachman-Ruiz B, Reynaud E. Transcriptome assembly dataset of anthelmintic response in *Fasciola hepatica*. *Data Brief.* [Internet]. 2021; 35:106808. doi: <https://doi.org/hvzb>
- [7] Pinilla JC, Florez AA, Orlandoni G, Tobón JC, Ortiz D. Current status of prevalence and risk factors associated with liver fluke *Fasciola hepatica* in cattle raised in different altitudinal regions of Colombia. *Vet. Parasitol: Regional Studies Reports.* [Internet]. 2020; 22:100487. doi: <https://doi.org/hvzp>
- [8] Beesley NJ, Attree E, Vázquez-Prieto S, Vilas R, Paniagua E, Ubeira FM, Jensen O, Pruzzo C, Álvarez JD, Malandrini JB, Solana H, Hodgkinson JE. Evidence of population structuring following population genetic analyses of *Fasciola hepatica* from Argentina. *Intern. J. Parasitol* [Internet]. 2021; 51(6):471-480. doi: <https://doi.org/htj6>
- [9] Calvani NED, Ichikawa-Seki M, Bush RD, Khounsy S, Šlapeta J. Which species is in the faeces at a time of global livestock movements: single nucleotide polymorphism genotyping assays for the differentiation of *Fasciola* spp. *Intern. J. Parasitol.* [Internet]. 2020; 50(2):91-101. doi: <https://doi.org/htj9>
- [10] Addy F, Gyan K, Arhin E, Wassermann M. Prevalence of bovine fasciolosis from the Bolgatanga abattoir, Ghana. *Scientific African.* [Internet]. 2020; 8:e00469. doi: <https://doi.org/htc6>
- [11] Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *J. Helminthol.* [Internet]. 2005; 79:207-216. doi: <https://doi.org/b43x3r>
- [12] Walsh TR, Ainsworth S, Armstrong S, Hodgkinson J, Williams D. Differences in the antibody response to adult *Fasciola hepatica* excretory/secretory products in experimentally and naturally infected cattle and sheep. *Vet. Parasitol.* [Internet]. 2021; 289:109321. doi: <https://doi.org/gtkznx>
- [13] Ramírez JD, Sordillo EM, Gotuzzo E, Zavaleta C, Caplivski D, Navarro JC, Crainey JL, Luz SLB, Delgado LA, Schaub R, Rousseau C, Herrera G, Oliveira-Miranda MA, Quispe-Vargas MT, Hotez PJ, Mondolfi AP. Sars-cov-2 in the amazon region: A harbinger of doom for amerindians. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* [Internet]. 2020; 14(10):1-10. doi: <https://doi.org/gm5wmt>
- [14] Rinaldi L, Gonzalez S, Guerrero J, Aguilera LC, Musella V, Genchi C, Cringoli G. A One-Health integrated approach to control fascioliasis in the Cajamarca valley of Peru. *Geospat. Health.* [Internet]. 2012; 6(3):67-73. doi: <https://doi.org/mkn2>
- [15] Valero MA, Perez-Crespo I, Khoubbane M, Artigas P, Panova M, Ortiz P, Maco V, Espinoza JR, Mas-Coma S. *Fasciola hepatica* phenotypic characterization in Andean human endemic areas: valley versus altiplanic patterns analysed in liver flukes from sheep from Cajamarca and Mantaro, Perú. *Infect. Genet. Evol.* [Internet]. 2012; 12(2):403-410. doi: <https://doi.org/fzv728>
- [16] González LC, Esteban JG, Bagues MD, Valero MA, Ortiz P, Náquira C, Mas-Coma S. Hyperendemic human fascioliasis in Andean valleys: an altitudinal transect analysis in children of Cajamarca province, Peru. *Acta Trop.* [Internet]. 2011;120(1-2):119-129. doi: <https://doi.org/fsjsqr>
- [17] Rodríguez-Ulloa C, Rivera-Jacinto M, Del Valle-Mendoza J, Cerna C, Hoban C, Chilón S. Ortiz P. Risk factors for human fascioliasis in schoolchildren in Baños del Inca, Cajamarca, Perú. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* [Internet]. 2018; 112(5):216-222. doi: <https://doi.org/gnvc2v>
- [18] Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, Lamenza P, Solana H. Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Perú): a clinical trial and an *in vivo* efficacy test in sheep. *Vet. Parasitol.* [Internet]. 2013; 195(1-2):118-121. doi: <https://doi.org/f437bh>
- [19] Donnelly S, O'Neill SM, Sekiya M, Mulcahy G, Dalton JP. Thioredoxin peroxidase secreted by *Fasciola hepatica* induces the alternative activation of macrophages. *Infect. Immun.* [Internet]. 2005; 73:166-173. doi: <https://doi.org/dtvp2j>
- [20] Dowling DJ, Hamilton CM, Donnelly S, La Course J, Brophy PM, Dalton J. Major secretory antigens of the helminth *Fasciola hepatica* activate a suppressive dendritic cell phenotype that attenuates Th17 cells but fails to activate Th2 immune responses. *Infect. Immun.* [Internet]. 2010; 78:793-801. doi: <https://doi.org/e5ccsn>
- [21] O'Neill SM, Brady MT, Callanan JJ, Mulcahy G, Joyce P, Mills KHG, Dalton JP. *Fasciola hepatica* Infection Downregulates Th1 Responses in Mice. *Parasite Immunol.* [Internet]. 2000; 22(3):147-155. doi: <https://doi.org/b2mqch>
- [22] Tort J, Brindley PJ, Knox D, Wolfe KH, Dalton JP. Proteinases and Associated Genes of Parasitic Helminths. *Adv. Parasitol.* [Internet]. 1999; 43:161-266. doi: <https://doi.org/b3mk8k>
- [23] Sajid M, McKerrow JH. Cysteine Proteases of Parasitic Organisms. *Mol. Biochem. Parasitol.* [Internet]. 2002; 120(1):1-21. doi: <https://doi.org/frqdnq>
- [24] Robinson MW, Dalton JP, Donnelly S. Helminth Pathogen Cathepsin Proteases: It's a Family Affair. *Trends Biochem. Sci.* [Internet]. 2008; 33(12):601-608. doi: <https://doi.org/fqrqnr>
- [25] Berasain P, Carmona C, Frangione B, Dalton JP, Goñi F. *Fasciola hepatica*: Parasite-Secreted Proteinases Degrade All Human IgG Subclasses: Determination of the Specific Cleavage Sites and Identification of the Immunoglobulin Fragments Produced. *Exp. Parasitol.* [Internet]. 2000; 94(2): 99-110. doi: <https://doi.org/dfjdq8>
- [26] Smith AM, Dowd AJ, Heffernan M, Robertson CD, Dalton JP. *Fasciola hepatica*: A Secreted Cathepsin L-like Proteinase Cleaves Host Immunoglobulin. *Intern. J. Parasitol.* [Internet]. 1993; 23(8):977-983. doi: <https://doi.org/dzj8ff>

- [27] Hays R, Pierce D, Giacomini P, Loukas A, Bourke P, McDermott R. Helminth coinfection and covid-19: An alternate hypothesis. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* [Internet]. 2020; 14(8):1-3. doi: <https://doi.org/gg9vtw>
- [28] Abdoli A. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. *ACS Pharmacol. Translat. Sci.* [Internet]. 2020; 3(5):1039-1041. doi: <https://doi.org/gmzz4n>
- [29] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* [Internet]. 2020; 579:265-269. doi: <https://doi.org/dk2w>
- [30] Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* [Internet]. 2020; 16(8):e1008762. doi: <https://doi.org/ghtr89>
- [31] Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in 304 Guangdong, People's Republic of China. *Lancet.* [Internet]. 2003; 362(9393):1353-1358. doi: <https://doi.org/fhgzs9>
- [32] Zaki AM, Van-Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus A, Fouchier R. Isolation of a Novel Coronavirus From a Man With Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl. J. Med.* [Internet]. 2012; 367(19):1814-1820. doi: <https://doi.org/f4czx5>
- [33] Chacin-Bonilla L, Chacón-Fonseca N, Rodríguez-Morales AJ. Emerging issues in COVID-19 vaccination in tropical areas: Impact of the immune response against helminths in endemic areas. *Travel Med. Infect. Dis.* [Internet]. 2021; 42: 2-4. doi: <https://doi.org/gnvj3x>
- [34] Hoffmann M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhib. *Cell.* [Internet]. 2020; 181(2):271-280. doi: <https://doi.org/ggnq74>
- [35] Yan R. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Sci.* [Internet]. 2020; 367(6485):1444-1448. doi: <https://doi.org/ggpxc8>
- [36] Wrapp D. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Sci.* [Internet]. 2020; 367(6483):1260-1263. doi: <https://doi.org/ggmk2>
- [37] Bittmann S, Weissenstein A, Villalon G, Moschuring-Alieva E, Luchter E. Simultaneous Treatment of COVID-19 With Serine Protease Inhibitor Camostat and/or Cathepsin L Inhibitor. *J. Clin. Med. Res.* [Internet]. 2020; 12(5):320-322. doi: <https://doi.org/gjvhjr>
- [38] Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MiH. Amantadine Disrupts Lysosomal Gene Expression: A Hypothesis for COVID 19 Treatment. *Intern. J. Antimicrob. Agents.* [Internet]. 2020; 55(6):106004. doi: <https://doi.org/ggv28s>
- [39] Huang Y, Yang C, Xu X Feng, Xu W, Liu S, Wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sinica.* [Internet]. 2020; 41(9):1141-1149. doi: <https://doi.org/ghk6wr>
- [40] Monserrat J, Gómez AM, Oliva R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Med.* [Internet]. 2021; 13(33):1917-1931. doi: <https://doi.org/mkn4>
- [41] Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, Lili R. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* [Internet]. 2020; 395(10223):497-506. doi: <https://doi.org/ggjfn>
- [42] De León J, Pareja A, Aguilar P, Enriquez Y, Quiroz C, Valencia E. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte Med.* [Internet]. 2020; 20(2):e1209. doi: <https://doi.org/mkn5>
- [43] Bradbury RS, Piedrafita D, Greenhill A, Mahanty S. Will helminth co-infection modulate COVID-19 severity in endemic regions? *Nature Rev. Immunol.* [Internet]. 2020; 20(6):342. doi: <https://doi.org/ggtzdp>
- [44] Harris NL, Loke P. Recent Advances in Type-2-Cell-Mediated Immunity: Insights from Helminth Infection. *Immunity.* [Internet]. 2017; 47(6):1024-1036. doi: <https://doi.org/gcr6fp>
- [45] Caffrey CR, Goupil L, Rebello KM, Dalton JP, Smith D. Cysteine proteases as digestive enzymes in parasitic helminths. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 2018; 12(8):5840. doi: <https://doi.org/gd5cp8>
- [46] Mabbott NA. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection With Other Pathogens. *Front. Immunol.* [Internet]. 2018; 9:2579. doi: <https://doi.org/gfqc4f>
- [47] Siles-Lucas M, González-Miguel J, Geller R, Sanjuan R, Pérez-Arévalo J, Martínez-Moreno Á. Potential Influence of Helminth Molecules on COVID-19 Pathol. *Trends Parasitol.* [Internet]. 2021; 37(1):11-14. <https://doi.org/gmcq9d>
- [48] Ministerio de la Salud. Boletín Epidemiológico del Perú. [Internet]. 2020 [Consultado 22 Jul 2023]; 31 p. Disponible en: <https://goo.su/KVf2D7>
- [49] Luis Raul Rosas-Hostos Infantes LR, Paredes-Yataco GA. Prevalencia global de fasciolosis humana desde 1985 al 2021. [tesis de grado en Internet]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2022 [Consultado 12 Jul 2023]. 53 p. Disponible en: <https://goo.su/5Tu2uy>