

LOS PARÁSITOS Y EL HOMBRE: MILES DE AÑOS DE CONVIVENCIA

*Discurso de Ingreso como Académica Numeraria
Iltma. Sra. D^a. Juana M^a Ortiz Sánchez*

Los parásitos poblaban la tierra millones de años antes de que el hombre hiciera su aparición sobre ella. Intentar determinar la edad del parasitismo es una aventura puramente especulativa, pero la mayoría de los investigadores coinciden en afirmar que los parásitos debieron surgir hace unos 3.400 millones de años, poco después de haberse empezado a diferenciar la vida en el planeta. Los primeros hallazgos fósiles pertenecen a la era Paleozoica: en el periodo Silúrico conviven crinoideos con moluscos ectoparásitos. En la era Mesozoica ya abundan huellas de helmintos y artrópodos, y en la era Terciaria tenemos constancia de la presencia de la primera pulga: *Paleopsylla Klebsiana*.

Muchos miles de años después, surgió la especie humana. Hace unos dos millones de años aparece en las Indias orientales y en África, el primer homínido verdadero, el *Homo erectus*, y posteriormente, hace tan sólo unos cien mil años, el *Homo sapiens* en África. El hombre pronto tuvo conciencia de la existencia de los parásitos en su entorno más inmediato. Prueba de ello son los testimonios que han dejado antiguas culturas como la china, india, persa, babilónica, egipcia, etc. En sus dibujos y escritos se mencionan numerosos parásitos macroscópicos, como los áscaris, las tenias, los piojos, las pulgas o las garrapatas, y se habla de ciertas enfermedades parasitarias y los remedios aplicados en su tratamiento.

En torno a los parásitos existía también un cierto halo de misterio y trascendencia. Así, los chinos pensaban que Dios creó al hombre con los piojos que sacudió de su cabeza. En el Antiguo Testamento se citan numerosas referencias a helmintos, se describen “serpientes de fuego” haciendo clara alusión a la filaria *Dracunculus*

medinensis, endémica en la zona, o se relatan plagas que hoy vinculamos a enfermedades parasitarias. En virtud de esta naturaleza, aparentemente misteriosa, en algunas culturas, tanto orientales como occidentales, se les atribuyó incluso un valor terapéutico o cosmético. Los áscaris desecados se emplearon universalmente como eficaz antihelmíntico. En la medicina china este mismo polvo se aplicaba en afecciones oculares o en pústulas malignas. Los piojos vivos se usaban en Europa para curar la conjuntivitis, la malaria o el dolor de muelas, mientras que en China eran remedio contra los dolores de cabeza, fiebre o para extirpar los callos. Otras veces, con más fundamento se emplearon las sanguijuelas medicinales para bajar la presión sanguínea, o las larvas de mosca, para suprimir tejidos necróticos de una herida. En algunas ocasiones los tratamientos han sido realmente eficaces, como es el caso de la administración de polvo de *Diphyllobothrium latum* contra la anemia perniciosa, debido a la alta concentración de vitamina B12 que contienen los tejidos de esta tenia.

Pero a pesar de estos pretendidos o a veces ciertos efectos curativos, la historia de la convivencia del hombre con los parásitos ha estado más cargada de sombras que de luces. Basta recordar algunas de las terribles epidemias que han azotado la humanidad, como la malaria, o la peste negra. En la transmisión de ésta última jugaba un papel fundamental la pulga de los roedores, *Xenopsylla cheopis*. En el siglo IV, la peste bubónica destruyó los ejércitos de Marco Aurelio y Lucio Verus, abatió el Imperio Bizantino, y arrasó Roma y Constantinopla. Tras un periodo de ocho siglos de calma, en 1345 estalló otra terrible epidemia que se extendió desde Asia y África hasta Europa. En total, la Muerte Negra mató a más de 60 millones de personas, una cuarta parte de la población de la Tierra. Sólo en nuestro continente, en el siglo XIV, murieron 25 millones de personas. Europa tardó trescientos años en recomponer su población. Aún hoy día los parásitos están presentes de forma endémica en muchos países, afectando a millones de habitantes; tal es el caso de la Leishmaniosis, en países de Oriente Medio, África y América, la enfermedad de Chagas, producida por el *Trypanosoma cruzi* en Centro y Suramérica, la hidatidosis en la cuenca mediterránea, América del Sur o África, o las trematodosis digestivas vinculadas al consumo de pescado crudo en los países orientales. Muchas especies parasitarias, como *Plasmodium* o los helmintos intestinales siguen figurando entre las primeras causas de mortalidad infantil en países del tercer mundo.

Por todo ello, no es de extrañar que el término parásito evoque en cualquier persona, y en especial en un sanitario, toda una serie de apreciaciones con connotaciones claramente peyorativas: suciedad, enfermedad, menoscabo, muerte.... Pero detrás de estas primeras impresiones se esconde una realidad mucho más compleja,

un mundo apasionante de delicados equilibrios dinámicos e inestables, que se fundamenta en la esencia misma del parasitismo.

Un parásito es un organismo que vive en íntima relación con otro de distinta especie, al que llamamos hospedador, del que depende fisiológica y metabólicamente, y al que causa un daño. Por tanto, por definición, el parásito es siempre perjudicial para su hospedador. Pero este agravio o daño infringido no implica necesariamente un compromiso vital; ni siquiera una disfunción orgánica grave. Puede reducirse simplemente a ligeras molestias cutáneas o a una mera competición por unos nutrientes, que por otro lado, el hospedador suele poseer en exceso. Por tanto, podemos afirmar, sin temor a incurrir en herejías científicas, que el parasitismo es compatible con un estado de salud, entendida ésta, en términos de la Organización Mundial de la Salud, como el completo bienestar físico, mental y social, o según define el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, como el estado en que el ser orgánico ejerce normalmente todas sus funciones. Por otro lado, el marcado carácter de obligatoriedad de la relación parásito-hospedador, hace que el primero no busque la destrucción del segundo, ya que supone su fuente de nutrientes y hábitat, y por tanto es indispensable para su supervivencia. Muy al contrario, el parásito tiene como objetivo final es establecimiento de un equilibrio con su hospedador, o lo que es lo mismo con la respuesta del mismo o respuesta inmune, que le permita seguir viviendo a su costa, a cambio de no dañarle en exceso, y evitando desencadenar en él reacciones muy bruscas que conduzcan a su expulsión o destrucción. Éste ha sido el fin último que ha guiado la evolución de todas las especies parasitarias a través de los siglos: adaptarse lo más posible a su hospedador para mantener este equilibrio ecológico con él. Y en muchos casos lo han logrado de un modo excepcionalmente eficaz. Basta con considerar, por ejemplo, que probablemente, más de la mitad de los presentes en esta sala estamos infectados con quistes cerebrales vivos de toxoplasma, y aún así gozamos de una excelente salud.

Visto desde esta nueva perspectiva, el parásito pasa de ser un inapelable enemigo natural del hombre, a un incómodo compañero de viaje, que no tiene porqué molestarnos en exceso, si nuestro sistema inmunitario es competente y se encuentra funcional. Es precisamente, la ausencia de una respuesta inmune eficaz, o un error en la misma, la que en la mayoría de las ocasiones conduce a la ruptura del equilibrio parásito-hospedador, y convierte la relación del parasitismo en una verdadera enfermedad parasitaria. Esta situación se hace muy evidente, por ejemplo, en el caso de la Leishmaniosis canina. La infección por *Leishmania infantum* no se acompaña en todos los perros por su patología correspondiente, sino que ésta se desencadena cuando, el

hospedador desarrolla una ineficaz reacción inmune TH2, en vez de la TH1, que sería capaz de mantener al protozoo controlado en un estado latente.

Pero sorprendentemente, los parásitos, a pesar de ser esencial y consustancialmente perjudiciales para el hombre y los animales, pueden por otro lado, aportar algunos efectos beneficiosos a sus hospedadores. En este sentido es muy interesante conocer, los fundamentos de una novedosa línea de investigación surgida en la década de los 90, y que gira en torno a la respuesta inmune inducida por los parásitos. Es la conocida como Teoría de la Higiene. Dicha teoría parte de la constatación de un hecho cierto: actualmente, más de una cuarta parte de la población mundial presenta parásitos intestinales, pero estas infecciones están restringidas a países tropicales y del tercer mundo. Por el contrario, en los países más desarrollados estamos asistiendo a un incremento alarmante en la aparición de enfermedades de tipo alérgico. Se calcula que más de 130 millones de personas sufren asma, y el número va en aumento. Curiosamente, los mapas de distribución de ambos procesos son totalmente contrapuestos. Y no es que los procesos alérgicos no se diagnostiquen en países menos desarrollados, sino que su población, aún estando sensibilizada a esos mismos alérgenos, responde de distinta manera. Otro factor llamativo son las diferencias de prevalencias de enfermedades alérgicas entre áreas rurales o urbanas. Por ejemplo, estudios realizados en países tan diferentes como Etiopía o Alemania, coinciden en apuntar que el asma es más frecuente en zonas urbanas que en áreas rurales, dentro incluso de la misma ciudad. Es bien conocida la existencia de factores genéticos predisponentes para sufrir asma, pero un incremento tan rápido en los últimos años, así como unos patrones de distribución tan marcados, nos inducen a pensar que deben existir factores medioambientales que sean también responsables de este comportamiento de la enfermedad, y entre estos factores no podemos citar la contaminación ambiental, pues precisamente la mayor parte de los casos aparecen en zonas donde el aire está más controlado y limpio. Recientemente, Strachan y col. empezaron a asociar los cambios en el nivel de parasitación de las poblaciones con la presencia de casos de alergia. Desde entonces, se han escrito cientos de artículos tratando de dar forma a esta teoría, aportando datos con distintos modelos de infección y poco a poco, ganando la confianza de la comunidad científica. Dichos estudios giran en torno a los dos tipos de respuesta inmunitaria que desencadenan los agentes extraños al organismo: la respuesta TH1, de tipo básicamente celular, e inducida por la presencia de infecciones bacterianas y víricas y la respuesta TH2, de tipo humoral, desencadenada por parásitos, especialmente helmintos. En este último caso, el agente extraño es captado en el organismo por una célula dendrítica presentadora de antígeno,

que estimula a los linfocitos TH2, y a los colaboradores, para que se segreguen citocinas del tipo IL-4, IL-5 o IL-3. Estas interleukinas son las responsables del estímulo en la producción de Ig E y del aumento del número de eosinófilos y mastocitos. La unión del agente extraño con dos IgE unidas a los receptores de los mastocitos produce la degranulación de los mismos, y como consecuencia, la liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas. Un funcionamiento anómalo de toda esta compleja maquinaria inmunológica nos conduciría, en el caso de la respuesta TH1, a las enfermedades autoinmunes provocadas por antígenos propios del organismo, y en la respuesta TH2, a los procesos alérgicos ocasionados por contactos con alérgenos habituales en el medio donde el individuo se desenvuelve (como el polvo, los ácaros o el polen), y que en la mayoría de la población no originan las molestas consecuencias que sufren los pacientes alérgicos, tales como conjuntivitis, rinitis, picor, estornudos, etc...

Pero, volviendo al enigma que nos ocupa, ¿por qué son mucho más frecuentes estas reacciones alérgicas en personas de países desarrollados? O dicho de otro modo, ¿Porqué no están presentes en el mismo grado en países donde la población suele estar fuertemente parasitada? Varias teorías han intentado aclarar este extremo. Las primeras investigaciones apuntaban que la escasa exposición de la población a bacterias y virus durante la infancia podría ser la responsable del desencadenamiento de un fallo en el funcionamiento de la respuesta TH1, que el organismo derivaría hacia una exagerada respuesta TH2, y como resultado, a una predisposición a sufrir alergias. Sin embargo algunos hechos contradecían esta hipótesis, tales como los estudios en torno a la menor incidencia de enfermedades autoinmunes en zonas con frecuentes infecciones helmínticas, o a las asociaciones existentes entre algunas enfermedades autoinmunes y el asma. Estos fenómenos no se pueden explicar por una simple desviación en el balance TH1-TH2, sino que en ambos casos, inducen a pensar en un denominador inmunológico común.

Un segundo intento de esclarecer este fenómeno se basó en la suposición de que la IgE policlonal producida por los estímulos parasitarios podría ser capaz de bloquear los receptores de los mastocitos inhibiendo la unión con los alérgenos, y de esta forma la degranulación que desencadenaría todos los síntomas de la alergia. Pero esta explicación chocó frontalmente con otra serie de estudios clínicos, en los que la administración de Ig E policlonal exógena no conseguía evitar el desencadenamiento del cuadro sintomático, en individuos sensibilizados a diversos alérgenos. Por lo que la hipótesis del bloqueo de los receptores quedó en principio, también obsoleta.

A estas primeras les han seguido otras teorías, igualmente desechadas, de modo que hoy día, la explicación que más consenso ofrece es la de la existencia de unas hipotéticas células reguladoras y moléculas reguladoras del tipo IL-10. La aparición de estas células y moléculas se vería favorecida por el contacto con helmintos y otros parásitos durante el desarrollo y maduración del sistema inmunitario, y su función posterior sería la de modular su respuesta, evitando reacciones extrañas o excesivas que conduzcan a la aparición de cuadros alérgicos o autoinmunes.

Estas investigaciones acerca de la Teoría de la higiene, que en principio nos pueden parecer alejadas del terreno práctico, han tenido ya, a nivel experimental sus primeros ensayos de empleo terapéutico en procesos alérgicos y autoinmunes. Entre los más llamativos figuran los estudios realizados por Fallon y col. a partir del 2000, en el tratamiento de procesos asmáticos y atópicos mediante el empleo de glucoproteínas de *Schistosoma*, o los trabajos llevados a cabo con éxito por Summers y col., y publicados en marzo del presente año, sobre el tratamiento de la enfermedad de Crohn por medio de la ingestión de huevos de *Trichuris suis*.

En todos estos casos se llega a una conclusión común: los parásitos son con frecuencia longevos y habitan en hospedadores inmunocompetentes durante periodos prolongados de tiempo; consecuentemente, no nos debe sorprender que puedan poseer o sean capaces de inducir la síntesis de moléculas moduladoras que aminoren la respuesta del mismo, permitiendo su supervivencia. La comprensión de las bases genéticas de la interacción parásito-hospedador, y la identificación de las distintas moléculas que puedan tener estos efectos inmunomoduladores nos ayudarán a combatir la alergia, sin pagar el precio de ser infectados con patógenos potencialmente nocivos.

Al margen del tema anterior, el estudio de los parásitos, su fisiología y la naturaleza de la relación que establecen con su hospedador, puede contribuir al desarrollo de otras ciencias. Así, otra posible aportación positiva de los parásitos al hombre es su empleo como indicadores de contaminación medioambiental. En las últimas décadas existe una creciente preocupación por la detección de polución en el entorno que nos rodea, de ahí que se realicen continuos análisis de agentes contaminantes en agua o muestras de sedimentos. Desde principios del siglo pasado es conocida la capacidad de algunos animales para concentrar estos agentes contaminantes en su cuerpo. A estos organismos se les conoce como bioacumuladores, biomarcadores o *sentinels*. El uso de estos bioindicadores presenta claras ventajas sobre el análisis directo de polución en el medio, ya que, por un lado, sólo recogen y concentran las fracciones biológicamente disponibles de estos agentes; además, son capaces de acu-

mular los contaminantes a lo largo de un tiempo, y por tanto, detectan sustancias incluso cuando no están presentes de modo permanente en el ambiente. Finalmente, los *sentinels* serían nuestro único recurso para medir determinadas sustancias en los casos en que las concentraciones del contaminante en el medio sean tan bajas, que no se llegue a los niveles mínimos de detección de las técnicas. Hasta la fecha se han empleado distintos organismos como bioacumuladores. Entre ellos son conocidos algunos moluscos como los mejillones, peces como el barbo, e incluso mamíferos como los roedores o el cerdo. Pero estudios recientes, entre los que figuran los realizados por Sures, a partir del 2000, demuestran que más eficaces aún en la tarea de acumular contaminantes que estos animales, lo son sus parásitos. Así, los endoparásitos de gran tamaño, como nematodos, cestodos o acantocéfalos, se han revelado especialmente efectivos en concentrar metales pesados (como cadmio, cromo, mercurio, plomo o cinc), y con menos frecuencia pesticidas (como el lindano). En este sentido existen trabajos tanto en medios acuáticos como terrestres. En Galicia, Pascual y Abollo han constatado que las larvas de anisakis son capaces de acumular el Pb y el Cu, alcanzando concentraciones 300 veces superiores que los tejidos de los peces o cefalópodos que los albergan. Además estos parásitos presentan la ventaja de que afectan a muchos hospedadores y que se distribuyen en distintos hábitats y a diversos niveles de profundidad, con lo que nos sirven para establecer comparaciones entre ellos, e incluso inferir resultados del nivel de contaminación acumulativa en la cadena trófica. En medios terrestres, los trabajos realizados hasta la fecha son menos numerosos. En ellos se ha demostrado por ejemplo, la superior eficacia de parásitos como *Ascaris suum* o *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, *Fasciola hepatica*, o *Moliniformis moliniformis* o *Hymenolepis*, en acumular cadmio, plomo o hierro que sus respectivos hospedadores porcino, vacuno o roedores. Es precisamente en este medio terrestre donde los ecologistas han denunciado con más urgencia la necesidad de encontrar nuevos y más eficaces sentinelas que nos alerten de la presencia de contaminantes, especialmente en áreas urbanas. Y por tanto, donde los parásitos más pueden ayudar al hombre y a su entorno en esta continua labor de vigilancia.

Como muestra, hemos expuesto dos de los más novedosos supuestos en los que los parásitos ofrecen una aportación positiva a sus hospedadores o al hombre. Pero hay otros muchos casos más. Podríamos citar su papel en la lucha biológica: al igual que tradicionalmente se ha empleado el trematodo digestivo de las aves *Echinostoma*, para combatir la expansión de los trematodos circulatorios humanos *Schistosomas*, en los últimos años se ha dedicado una gran atención al aislamiento y desarrollo de especies de parásitos (como microsporidios o nematodos) que puedan usarse como patógenos naturales de insectos perjudiciales para el hombre y los animales. En ex-

plotaciones cinegéticas en semi-libertad, la distribución y carga de determinadas especies de parásitos que suelen convivir en equilibrio con sus hospedadores silvestres, pueden aportar información acerca de la corrección o no de las medidas de manejo que se están llevando a cabo. En otras ciencias la especificidad de los parásitos por sus hospedadores se ha llevado a extremos filogenéticos, utilizándose para establecer posibles analogías entre individuos que en principio, parecían muy separados en la escala zoológica. Del mismo modo, la presencia de parásitos comunes entre animales similares de distintos continentes ha llevado a esclarecer algunos puntos oscuros acerca de la separación de los continentes. Incluso el mundo cine se han inspirado en el terrorífico aspecto de algunas especies parasitarias para crear monstruos tan horribles como Alien.

En fin, como conclusión podríamos afirmar que, a pesar de que los parásitos son intrínsecamente perjudiciales para sus hospedadores, y consecuentemente, también para el hombre, es posible acercarnos a ellos con una mirada benévolamente ecológica, intentando comprender que su fin último no es lesionar gravemente al organismo que lo alberga, sino adaptarse al medio que éste le ofrece, haciendo lo más compatible posible su mutua existencia.