

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**PARASITISMO
ORIGEN E INTERÉS BIOLÓGICO**

DISCURSO

LEÍDO EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL
DEL CURSO CELEBRADA EL 16 DE ENERO DE 2014

por el

EXCMO. SR. D. ANTONIO R. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ
ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA RANF



MADRID - 2014

Depósito legal: M. 1.001-2014 - I.S.B.N.: 978-84-942290-0-8

Impreso en Realigraf, S.A. - Pedro Tezano, 26 - 28039 Madrid

ÍNDICE

	<i>Págs.</i>
ÍNDICE	5
PRESENTACIÓN	7
I. PARASITISMO COMO MODALIDAD DE SIMBIOSIS.....	9
1. Desarrollo histórico	9
2. Parasitología	13
II. RECONSTRUCCIÓN FILOGÉNICA	19
1. La década lúcida de la reconstrucción filogénica.....	20
2. Técnicas instrumentales de reconstrucción filogénica.....	21
3. Novedades conceptuales de la reconstrucción filogénica	22
III. SIMBIOGÉNESIS. INTERACCIONES DE COLABORACIÓN	25
1. Primeras simbiogénesis. Eucariogénesis	27
2. Segunda simbiogénesis	35
3. Simbiogénesis secundarias a la segunda simbiogénesis	36
4. Corolario de las interacciones de colaboración	41
IV. LAS INTERACCIONES DE CONFRONTACIÓN	49
1. Comensalismo. ¿En el pórtico del parasitismo?.....	52
2. Co-acciones heterotípicas negativas o antagónicas	54

	<i>Págs.</i>
i. Competición	54
ii. Parasitismo	55
V. PARTICULARIDADES DE LA VIDA PARASITARIA.	75
5.1. Tasa neta de reproducción y potencial biótico	75
5.2. Acomodaciones diversas de las especies parasitarias.....	79
5.3. Selección r/k y parasitismos	81
5.4. Historia biológica y parasitismo	82
5.5. Convergencias comportamentales en los parásitos	88
5.6. Especificidad y sus consecuencias.....	89
5.7. Infectibilidad, patogenicidad, virulencia	91
VI. CAMBIOS EN EL HOSPEDADOR PARASITADO	101
6.1. Presiones de selección sobre los hospedadores	104
VII. LA PARASITOLOGÍA HOY	107
EPÍLOGO	113
BIBLIOGRAFÍA CITADA Y NOTAS	115

PRESENTACIÓN

**Excmo. Sr. Presidente. Excmos. Señoras y Señores académicos.
Señoras y Señores.**

Cumplo hoy con el deber de iniciar este curso 2014 de la RANF con satisfacción y agradecimiento. Satisfacción porque si la suerte acompaña, en una designación que se hace siguiendo el turnos de las secciones y la antigüedad académica, llega el año en que, sin excusa mayor, corresponde abrir con una intervención el curso académico. Sí es verdad que el efecto de antigüedad y turno está aquí incrementado por la voluntaria pertenencia de los académicos a dos secciones. Confieso que me evadí una vez de esta obligación, hace ahora tres años, en el turno correspondiente de la sección segunda, mi sección desde el ahora lejano 1994 en que ingresé, ya que contaba con el dudoso honor de ser el más antiguo de la sección que aún no había pronunciado la conferencia inaugural. Esperar seis años no me pareció mala opción, me equivoqué.

Llegó el turno a mi otra sección, la 5ª –por cierto, más adecuada a mi especialidad–, y aquí estoy, explicando todo esto para así indicar que no son mis méritos, lo que aquí me trae, es mi obligación, servicio por encargo de la Sección 5ª, que esta vez sí, acojo y agradezco. Dije antes que me equivoqué pues a buen seguro que mejor hubiese sido mi intervención hace tres años que la de hoy: la sutil herida que el tiempo produce está hendiendo algo por estos adentros. En la penúltima conferencia del año pasado que por fortuna presidí, encantadora pieza de ciencia de la Dra. Doña Carmen Blasco titulada: Telómeros: una de las claves de., el envejecimiento, entré de lleno en el pensamiento que acabo de narrarles.

Al adquirir este compromiso, estuve demasiado tiempo, supongo, dudando sobre qué tema desarrollar, tema que les interese a ustedes y a mí, y esto es un buen problema; a mí me interesan muchos hechos biológicos que a buen seguro les aburrirían.

Me decidí, lleno de dudas que persisten, por las bases del parasitismo ya que después de unos 40 años de trabajar en aspectos profesionales –quimioterapia experimental sobre modelos parasitarios, principalmente– y de tratar de enseñar parasitología a estudiantes de veterinaria, biología y farmacia, debería discurrir con ustedes sobre el fascinante comportamiento biológico que denominamos parasitismo, una modalidad de vida universal y omnipresente: la mayor parte de los seres vivos que habitan este planeta son parásitos al menos en una parte de su vida. Ocuparse de esto es tanto como hacerlo de la Biología entera, de aquí que sólo intentaré acercarme al parasitismo en su historia, origen y evolución, ecología particular y cómo la molecularidad y su reconstrucción filogenética inciden en el conocimiento actual del mismo.

I. PARASITISMO COMO MODALIDAD DE SIMBIOSIS

1. *Desarrollo histórico*

La parasitología nació como ciencia médica mucho tiempo antes que una ciencia integradora, la Ecología, la situara en su espacio natural, la Sinecología. La ecología y la medicina también son a su vez biología, por lo que no es incorrecto definir parasitología como parte de la Biología dedicada al estudio integral del parasitismo.

El término “Parasitología” es bien reciente¹. Es un neologismo de raíces griegas compuesto de *παρά* (*para*, al lado de, a lo largo de, que no es propio), mas *ἴτιο-ἴτιος* (*sito-sitos*, comida) y *λογία* (*logía*, estudio; a su vez procedente de *λεγ-λογ* (*leg-log*, decir razonar). Literalmente es el estudio de aquellos que comen lo que no es propiamente suyo, los *parasitós*, pues así se llamaron a unos acólitos que participaban del consumo de la víctima del sacrificio sin ser sacerdotes.

Pronto el término parásito se atribuyó a todos aquellos que a cambio de adulación o servilismo comían a la mesa de otros. El uso social antecede al uso médico. El aspecto despectivo del término procede sin duda del arquetipo creado en Grecia por Menandro (342-292 a C) a través del personaje de sus comedias: El Eunuco (*Eunoukos*), El Adulador (*Kolax*); la primera recreada más tarde por Terencio (184c-154 a C) con el mismo nombre en latín *Eunucus*, así como, posteriormente, en el Siglo II de nuestra era, por el humorista sirio de cultura griega Luciano de Samosatra (125-181) en su obra *El Parásito* y *Anacarsis* y su coetáneo ateniense Alcifrom en sus cartas². El significado permanece en la cultura occidental, se aplica a la persona que vive sin trabajar a costa del Estado o de otra

persona, así como a todo lo molesto, por ejemplo, los ruidos que disturbaban las transmisiones radioeléctricas. Por otra parte, existe una sensación de temor, asco y repulsa ante los parasitismos biológicos, hacia las enfermedades parasitarias, situación aprovechada y reforzada por series TV de divulgación médica como Dr. House o la serie “Un parásito dentro de mí” que muestra “lo que ocurre cuando los seres humanos caen víctimas de unas de las criaturas más aterradoras de nuestro planeta: los parásitos” (www.discovery.com/programs/). Una exageración sin duda, aunque la serie está bien informada bajo el punto de vista biológico (morfología, ciclo, epidemiología).

Sin denominación genérica, los parásitos humanos y de los animales útiles se conocen desde tiempos remotos. En los textos antiguos de las culturas china, india, persa, babilónica, egipcia, etc. aparecen citados parásitos macroscópicos tales como áscaris, enterobios, tenias, piojos, pulgas, moscas, mosquitos, garrapatas, etc., así como ciertas enfermedades parasitarias: esquistosomosis, dracunculosis, pediculosis, sarnas, paludismo y los remedios aplicados para su tratamiento.

En dos documentos egipcios, el papiro de Kahun (c 2230-2100-1850 a de C) y el de Ebers (c 1500 a de C) hay referencias a parasitismos dérmicos e intestinales, así como a paludismo y dirofilariosis, y lo que es más importante, demuestran reconocer a los parásitos citados como agentes causales de enfermedad, cuyos signos describen, así como remedios para combatirlos como la corteza de la raíz del granado –un droga cuyos principios activos han inspirado la síntesis de antihelmínticos actuales–. Aquí está tempranamente el nacimiento de la parasitología médica.

Los egipcios, incluyendo las elites gobernantes que tuvieron acceso a la momificación, padecían parasitismos comunes. Se han encontrado infecciones por *Schistosoma haematobium* –en intestino y riñón– *Taenia solium* en el intestino y *Trichinella* sp en la musculatura de una momia con vísceras de una persona común de hace unos 3.200³. En la revisión de Chartel, C. 2004⁴ se cita la presencia en las momias de *Schistosoma*, *Dracunculus*, *Trichinella*, *Ascaris*, *Taenia* sp. De esta civilización y de las de Mesopotamia procede el método, tantas veces posteriormente repetido en los textos antiguos, de la paulatina extracción del gusano, la filaria de Medina (*Dracunculus medinensis*) enrollándolo en una astilla de ma-

dera; el pequeño dragón (*dracumculo*) y el bastoncito de madera, símbolos de las profesiones sanitarias.

También, oscurecido por el relato mítico, hay referencias a los parásitos o sus consecuencias en el Antiguo Testamento, como el que se refiere posiblemente al mencionado *D. medinensis* (Números, 21.4-9). Con frecuencia se ha especulado sobre el valor preventivo de enfermedades infecciosas y parasitarias de las normas sobre animales puros e impuros del capítulo 11 del Levítico, atribuyendo la prevención de la triquinosis y teniosis por *Taenia solium* a la prohibición del consumo de cerdo. Otras partes del capítulo de prohibiciones pueden haber tenido la virtud de evitar contagios, pero la prohibición del consumo de cerdos junto con la de conejos y liebres o pescados sin escamas, obedecerían más probablemente a que el pueblo se olvidara de los alimentos habituales en Egipto, tan explícitamente añorados (Exodo,16.3)⁵

Los griegos (Hipócrates 460-370/380 a C) conocen y denominan los parásitos macroscópicos: oxiúridos (*askaris*), vermes redondos de mayor tamaño (*strongylos*) y los de cuerpo aplanado (*helminth plateiae*), los vesiculares con contenido acuoso (*hidatis*) tisulares. Aristóteles (384-322 a C) describe y clasifica a gusanos (helminchos) intestinales y su discípulo y continuador, el de la bella palabra, el botánico Teofrasto (372-287 a C) aporta información sobre antihelmínticos, entre ellos el rizoma de helecho macho, del que dice que cura las tenias, –las moléculas activas de esta droga sirvieron de inspiración para la síntesis de fasciolicidad y cestodicidas modernos–. Los griegos heredan una buena parte del saber egipcio a través de la conquista de Alejandro el Magno (363-323) y la consecuente dinastía de los Tolomeos, cuerpo de doctrina traspasado sucesivamente a los romanos. En el siglo I el hispanorromano nacido en Cádiz, Columela (c2-4 a C- 40 d C) escribe un tratado de agricultura y ganadería, *Res rustica*, en el que se describen enfermedades parasitarias reconocibles y sus remedios. Se había producido ya el paso del concepto social de parásito, que persistía para denominar despectivamente a los *clientes* de los ricos, al concepto biológico y médico al denominar así a los vermes que debilitaban los caballos del ejército o los animales de granja. Posiblemente Columela recogió textos de autores romanos (Catón el Viejo y Varrón) y griegos anteriores, formando, juntamente con su otro tratado sobre los árboles, el saber agrario de su tiempo. Plinio (23-79) completa en este siglo el saber

biólogo en su obra recopilatoria, *Naturalis historia*, poco crítica al no distinguir intencionadamente lo fabuloso de lo real observado. También es de este siglo la obra *Materia medica*, escrita por Pedazio Dioscórides (40-90 d C), un farmacólogo, botánico y médico griego acompañante de las legiones romanas; manual de farmacopea que persiste durante el resto del imperio y la Edad media — se traduce al árabe en el siglo IX— hasta el Renacimiento. Aparecen en él múltiples remedios contra las cuartanas y tercianas, los vermes, las chinches. La versión española traducida y comentada por el segoviano Andrés Laguna (1459-1569) sigue siendo un libro consultable. Dos ideas persistían, la generación espontánea y transmisión de la madre al feto como explicación del tamaño extraordinario de las tenias y la intervención divina en el origen de la enfermedad. La generación espontánea, sí, pero con matices indicativos de la patogenicidad de los vermes intestinales. Por ejemplo, en el Libro II, cap. LX de los gusanos, escribe Dioscórides: “*Los gusanos de tierra mojados y puestos... sanan las fiebres tertianas...*” además de otras virtudes. Añade Laguna: “*engendranse tambien de alguna corrupcion en las entrañas de la tierra gusanos, asi como en las del hombre las cuales sirven para infinitas cosas al cuerpo humano, que se comen después en recompensa de lo servido*”.⁶ En la versión de Laguna hay 33 citas con remedios frente gusanos, múltiples para pulgas, piojos, sarnas, ocho para tercianas, nueve para cuartanas.

Roma llegó a erigir un templo dedicado al dios Verminus, causante de pestilencias y la idea persistió a lo largo de los siglos, hasta Mao Zedong en agradecimiento a una aldea que había resuelto su problema de esquistosomiosis construyendo un tractor que limpiaba los canales de riego, les elogia en un poema citando, en la última parte, al dios de las plagas: “Dinos, por favor, Príncipe de las Pestes,/ ¿a dónde viajarás?/ ¡Lámparas y barcos de papel/ iluminan el cielo para ti!”⁷.

Los conocimientos se van asentando. Cuando se resumen en un libro de gran revisión como es *Etimologías* de San Isidoro de Sevilla (570-636 d C) en un capítulo dedicado a los animales quia nonest illi spinae rigor, invertebrados, Libro. XII. IX De vermibus, además de arañas, escorpiones, moluscos, insectos molestos como chinches, pulgas, piojos, garrapatas, cita las lombrices intestinales, diferenciándolas de las de tierra. Herencia de la cultura grecorromana que persiste en España bajo los Godos. (Originum sive Etimologiarum libri XX. larramendi.es/i18n/consulta/registro.cmd?id=537).

La misma cultura que será absorbida por los expansivos musulmanes en obras como el Canon de Avicena (981-1037) cuyo libro III trata de plelmintos y nematodos, así como de los métodos para combatirlos y curarlos. sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/canon_de_avicena.pdf.

En el Renacimiento se enriquecen paulatinamente los conocimientos parasitológicos, contribuyendo inicialmente, de modo sustancial los datos sobre las enfermedades tropicales recogidos por la expansión colonial ibérica.

Francesco Redi (1626-1697), que demostró experimentalmente la falsedad de la generación espontánea de los seres vivos, escribe el primer tratado de parasitología, titulado de modo brillante: *Osservazioni intorno agli animalo viventi, che si trovano negli animali viventi* (1684). <http://fondosantiguos.com/obra/675/>.

Nicolás Andry (1648-1752) profesor de humanidades, médico tardío, convencido del origen infeccioso de las enfermedades, estudió los parásitos del hombre, escribiendo e ilustrando con imágenes impactantes algunos parásitos humanos. Fue un eficaz divulgador mostrando el origen infeccioso de algunas enfermedades. Se le considera el padre de la parasitología médica⁸

Como afirma el Prof. Cordero en su documentadísima Historia de la Parasitología que con matices y adiciones hemos seguido hasta aquí, (op.cit¹) en “conclusión, puede decirse que, a lo largo de este dilatado período, existen numerosas referencias a los helmintos y artrópodos, más descripciones clínicas que permiten identificar varias parasitosis inequívocamente (paludismo), o conjeturar su etiología (hematuria/hemoglobinuria, atribuible a esquistosomas o a babesias, según los hospedadores; diarreas sanguinolentas, por entre amebas o por coccidios, etc.”.

2. Parasitología

El término parasitología se atribuye al entomólogo francés Pierre André Letreille (1762-1833), siendo aceptado más tarde por los zoólogos Rudolf Luckart (1822-1898) en su tratado sobre los parásitos del hombre y las en-

fermedades causadas por ellos⁹, y Alcide Railliet (1852-1930) en su gran obra sobre los parásitos de los animales y su transmisión al hombre¹⁰.

Es durante el siglo XIX cuando se alcanzan los principales hitos: Gross, 1849 observa la primera ameba (*Entamoeba gingivalis*), Lösch, 1875, *E. histolytica* causante de la disentería amebiana; Manson 1877-78 la transmisión por mosquitos de las filarias; Laveran, 1880 la naturaleza protozoaria de *Plasmodium* spp. causante del Paludismo; Thebald Smith y Kilbourne, 1894, un médico y un veterinario juntos, la transmisión de los piroplasmas por garrapatas; Bruce, 1895-96 la transmisión de los tripanosomas por las moscas Tse-Tse; Ross, 1897¹¹ la transmisión de un plasmidio de los gorriones por mosquitos culicinos, y Grassi, 1898 la del paludismo humano por mosquitos del género *Anopheles*¹².

A lo largo del siglo XX la parasitología se desarrolla en sus diversos aspectos como ciencia médica y económica. Por razones del ejercicio profesional crecen en paralelo la parasitología médica, la parasitología veterinaria en sus dos aspectos, prevención de zoonosis y clínica de animales domésticos y útiles y la fitoparasitología. Curiosamente el desarrollo último de la parasitología molecular unifica, desde la sistemática de los agentes nosógenos a los mecanismos íntimos de las relaciones parásito/hospedador cualesquiera que éstos sean, en un único campo primario: las consecuencias de una modalidad de vida de unos seres sobre o dentro de otros, es decir las consecuencias del parasitismo. Y el parasitismo es una modalidad de simbiosis y por ello una porción de la sinecología, la ecología de las comunidades. Una parte de la Ecología. Se está yendo a la raíz biológica de esta simbiosis particular llamada parasitismo.

La ecología es una ciencia de síntesis, al constituirse y crecer alcanza e incluye en su cuerpo otras porciones de la biología desarrolladas por aspectos parciales de su contenido. Esto sucedió con las parasitologías médica, económica y botánica.

El paulatino desarrollo de la Ecología cuenta con dos antecesores reseñables, Ernst Haeckel (1834-1919) que inventa el término *ecología* (de *oikós*, la casa, el lugar donde se vive) para relacionar las condiciones de vida de las especies y su evolución por selección natural, y Karl Möbius (1825-1908) que establece el concepto de biocenosis (comunidad ecológica).

Pero el fundador de la Ecología, al menos como cátedra universitaria seminal, es el danés Eugene Warming (1841-1924) descubridor de la otra fuente de selección natural además de la darwiniana, el conjunto de los factores abióticos (temperatura, humedad, salinidad, pH, etc.). Escribe un primer libro, llamándole *Plantesamfund* (1895) (Ecología de las plantas), traducido de inmediato a otras lenguas, reeditado con actualizaciones hasta 1925.¹³

Siguiendo la obra clásica de los hermanos Eugene y Howard Odum (1913 y 1923-2002. *Ecología*. Interamericana, S.A. Mexico), la sinecología engloba las ecologías de las poblaciones, la de las comunidades y la de los ecosistemas.

El parasitismo, una modalidad de simbiosis, es uno de los contenidos de la ecología de las comunidades. Toda la parasitología queda así englobada en la ecología. Este camino de integración de la parasitología básica tiene a su vez una recompensa, las ciencias englobadas, en su conjunto y en muchas de sus partes particulares, hallan el sustrato raíz de su contenido.

Por ejemplo, un *Ascaris lumbricoides* no es un patógeno por capricho, lo es más bien a su pesar. En ello le va la vida: el niño, su hospedador¹⁴ favorito puede vivir perfectamente sin el *verme* que además de alimentarse a sus expensas en su intestino, le causó heridas con cicatrices permanentes al pasar emigrando por su hígado y su pulmón. El niño vive mejor sin su parásito. No así el parásito, que necesita al niño, lo necesita cada individuo y la especie entera, por eso y porque la dificultad de que su descendencia encuentre a otro niño (resistencia ambiental) su potencial biótico es muy elevado: el *verme* hembra produce hasta 250.000 huevos por día o más.

Además, la emigración por el hígado, corazón y pulmón lesionándolos antes de llegar a adulto en el intestino, no es su culpa, su afán de dañar, es una consecuencia de la historia evolutiva (filogenia) de su estirpe: en otro tiempo su ciclo estaba asociado a otra relación simbiótica, la interacción entre depredador y presa de sus hospedadores: el huevo embriionado infectaba a un vertebrado presa de un depredador; tenía dos estaciones parasitarias, una primera en la que progresaban sus primeros tres

estados de vida (primer hospedador, intermediario) seguida de una segunda estación en el hospedador definitivo. Esta situación persiste aun en géneros de ascáridos tal como *Ophidascaris* spp., del estómago de reptiles – depredadores y hospedadores definitivos—, con anfibios, reptiles e incluso mamíferos como hospedadores intermediarios. En el *A. lumbricoides*, un parásito patrimonial de los humanos, el hospedador intermediario se perdió, pero aún quedan en su genoma los genes que le obligan a imitar en su único hospedador el comportamiento ancestral.

Parece que es esta la causa de la necesaria emigración (intestino-hígado-pulmón-bronquios-intestino) previa al estado adulto que alcanza la madurez sexual y se reproduce. Así, el hombre es a su vez su hospedador intermediario y su hospedador definitivo, una doble utilidad. *A. lumbricoides* aún no alcanzó la ventaja evolutiva que supone la menor patogenicidad con la que ya cuentan sus parientes, *Toxascaris* spp., cuyas larvas ya no emigran y realizan todas sus mudas y fases progresivas en la luz del intestino.

En un solo ejemplo se resume la complejidad del parasitismo, de esta modalidad de simbiosis. La depredación es otro proceso de simbiosis. El depredador no vive sin las presas, las presas también cuenta con alguna ventaja marginal de la relación. El depredador libera a la especie de los débiles, los enfermos, los menos aptos; es esta una situación permanente, en equilibrio, cambiando con mayor velocidad las presas que el depredador.

Para cada individuo de la especie depredador o presa, en la relación brevísima entre las dos especies, el peso individual difiere; la presa juega en el encuentro su vida, por ello, su capacidad de reacción, su velocidad, agilidad, información a tiempo, es vital. Para el depredador, en la mayoría de los casos, el fallo no es más que el aplazamiento de la comida del día. Pero la relación es estable para las dos especies en conjunto a través del tiempo y sobre su permanencia puede instalarse con eficacia el ciclo parasitario de una tercera especie; el parásito se incorpora, se sube a este tren de comportamiento, confiando su persistencia a esta situación. Y no sólo en un ciclo simple de dos protagonistas, depredador y presa, también en toda una cadena trófica si esta permanece estable en un ecosistema.

Así ocurre, sin salirnos del grupo de los ascáridos, con *Anisakis* spp. Su hospedador definitivo, en el que alcanzan la madurez y se reproducen es un súper depredador, es en el tiempo presente un mamífero marino por ejemplo. En este hospedador definitivo, situado en la cima de la pirámide trófica, el nematodo llega al estado adulto y se reproduce lanzando las hembras miles de huevos que embrionarán en el medio, formando parte del plancton.

La larva que eclosiona de cada huevo embrionado es ingerida por un crustáceo que se alimenta de plancton y pasa en un estado quiescente, sin cambio alguno a otro crustáceo o a un pez que se alimenta de crustáceos y, en la cadena alimentaria, a otra especie de pez más grande que servirá de alimento al hospedador definitivo. Este estado tercero de desarrollo, con capacidad de cambio ecológico, con capacidad de resistir la alta temperatura de un mamífero y el pH ácido de su estómago, al llegar al mamífero prosigue su evolución, dos mudas más y alcanza el tiempo de reproducirse. Este complejo periplo visto a estas alturas de la evolución, a buen seguro que ha ido cambiando, a través de lentos rellanos después de alcanzar sus hospedadores la categoría de peces, de anfibios, de reptiles de dinosaurios, de aves sus sucesoras y mamíferos en la escalera del tiempo.

Así es en la circunstancia que observamos, volviendo al ascárido parásito del hombre, los homínidos a los que íntimamente se adaptó no eran exclusivamente depredadores, progresaban como omnívoro sin especialización alimentaria, consecuentemente su ascárido tuvo que correr a adaptarse y lo logró aceptablemente. Le restan flecos que disminuyen su eficiencia como parásito, se ve obligado a sobrepasar barreras que ya no necesita, la emigración intraorgánica, pero aun así su expansión como especie parásita no concluye.

Se presentó recientemente –hablamos de unos pocos milenios– una nueva oportunidad y la está aprovechando: los suinos –cerdos salvajes– acompañaron a los grupos de homínidos consumiendo su heces y residuos y a causa de esta proximidad terminaron siendo domesticados, asociados como presa cultivada; el ascárido humano se adaptó con rapidez a esta simbiosis sobrevenida, infectó también al cerdo.

Así se estableció una cuasi especie, *A. suum*¹⁵, con un éxito poblacional muchas veces mayor que el de las poblaciones de *A. lumbricoides*; por ejemplo, un español actual con una perspectiva vital de 80 años, convivirá con unos 45 millones de personas y con 32x80 millones de cerdos, hospedadores más eficaces ahora para *Ascaris*.

En otros grupos, los cánidos y félidos, por ejemplo, adquirió el ascárido correspondiente un comportamiento mixto, abandona progresivamente la dependencia de la depredación, cuya posibilidad conserva, prefiriendo vías de persistencia más seguras como la materno-fetal o la infección con emigración larvaria en el animal lactante. En este progreso de adaptación incluso se abandona la emigración intraorgánica, caminando con firmeza hacia un comensalismo más tolerable; paso desde *Toxocara canis* a *Toxocara felis*, a finalmente *Toxascaris leonina*.

Convencionalmente, al observar la biodiversidad de los eucariotas¹⁶ del momento presente, distinguimos entre ellos especies autótrofas, con plastos fotosintetizadores, y especies heterótrofas que se alimentan a consta de otras bien por depredación, bien por parasitismo en sus diversas modalidades.

Todas dependen de una interacción negativa para una de las especies, diferenciándose particularmente en el tiempo de contacto: breve en la depredación, prolongado en el tiempo en el parasitismo. A parte de los hongos, también heterótrofos y reductores, lo que prima es la depredación y el parasitismo, dos modalidades de simbiosis.

II. RECONSTRUCCIÓN FILOGÉNICA

Convencionalmente acostumbramos a distinguir también entre eucariotas de vida libre, los depredadores y eucariotas simbióticos, los parásitos. La distinción se encuentra en la libertad y frecuentemente múltiple, variada de los depredadores, frente a la más restringida, específica, del parasitismo. Cada especie es en realidad un conjunto de poblaciones interfértiles encerradas por el aislamiento reproductivo con poblaciones de otras especies, que progresan en un nicho, en un espacio ecológico de condiciones físicas y biológica que satisfacen su necesidades y les permiten nacer, crecer y reproducirse. Si este nicho está en el medio ambiente, entre los demás seres vivos, a esta especie la denominamos de vida libre. Por el contrario, si el nicho, en toda la vida o en tiempos ineludibles de su existencia esta sobre o en el interior de otro ser vivo, hablamos de parasitismo.

La reconstrucción filogénica, el armar con tronco y ramas firmes el árbol de la vida, aunque con antecedentes, arranca de la primera formulación clara de la transformación de los seres vivos realizada por Lamarck (Jean-Baptiste Pierre, Antoine Monet, Caballero de Lamarck) en su obra 1908¹⁷ titulada *Philosophie zoologique*, que tan certeramente alaba en el prólogo de su libro Chale Darwin; dice en “*El origen de las especies, etc.*” [Lamarck] “sostiene la doctrina de que todas las especies, inclusive el hombre, descienden de otras especies. Que los cambios y transformaciones dependen de leyes y no de intervenciones milagrosas”.

Charles Darwin, junto con Alfred Russel Wallace describen el mecanismo de los cambios, la selección natural –Darwin lo anticipa resumido en el título del libro que revolucionó para siempre la biología: “*El origen*

de las especies por selección natural o la conservación de las stirpes privilegiadas en la lucha por la vida"¹⁸—el libro del cambio radical en el entendimiento de la biodiversidad. En la vecindad del 150 aniversario de la publicación del Origen de las especies, el británico J. Whitefield comenta que “cuando el secretario de la Linnean Society leyó el 1º de julio de 1858 las comunicaciones de Alfred Russel Wallace y Charles Darwin la biología cambió para siempre”¹⁹ y nació la sistemática evolutiva. Tan sólo siete años después dibuja Ernest Haeckel el primer e imaginario árbol completo de la vida: en él, a partir de la raíz de los monera (Radix Moneres) se elevan los tres reinos: Plantae, Protista, Animalia²⁰, siguiendo el orden aristotélico: de abajo a arriba —de lo menos a lo más evolucionado—, de izquierda a derecha, de lo menos a lo más importante. Así nació y comenzó a crecer la sistemática evolutiva. La reconstrucción se hace sumando las reconocidas semejanzas entre los taxones terminales (las especies) más la inferencia de su origen común. La inferencia es el fruto de la triple alianza (Louis Agassiz, 1859²¹) observable: la morfología comparada (homologías), la ontogenia (desarrollo embrionario) y paleontología (los fósiles), resolviendo o intentando resolver las homologías verdaderas de las homoplasias (falsas debido a la convergencia o reversión de los caracteres). Es curioso que esta sistemática evolutiva darwiniana se apoya en los hallazgos de dos furibundos antidarwinianos, Richard Owen que describe las osteo-homologías de vertebrados y L. Agassiz, creacionista, creaciones múltiples y sucesivas. Durante los cerca de 100 años siguientes se resolvió satisfactoriamente la filogenia de los vertebrados y de buena parte de los moluscos, equinodermos y otros grupos con registro fósil abundante.

1. La década lúcida de la reconstrucción filogénica

La reconstrucción recibió en la década 55-65 del S XX tres impulsos novedosos y dos técnicas instrumentales particulares. Los impulsos novedosos y revolucionarios fueron: a) La sistemática clásica o cladista; b) el descubrimiento de que el pasado evolutivo estaba escrito en las moléculas orgánicas universales y c) las simbiogénesis como motores de la transformación evolutiva. Los dos grandes desarrollos técnicos fueron: a) la microscopía electrónica de transmisión y de barrido y b) la matematización de la biología.

2. Técnicas instrumentales de reconstrucción filogénica.

La microscopía electrónica de transmisión y barrido, la fractura criogénica y otras técnicas de imagen llenaron de contenido real las estructuras constitutivas de las células procariotas y eucariotas, así como la organización celular de los tejidos y órganos. Se reinterpreta la morfología, se asocia la morfología comparada, la genética y la ecología a la selección natural en el neodarwinismo, obra iniciada por Th. Dobzhansky, 1937²² que une evolución y mendelismo, y que es seguida por GG Sinsom, 1961²³, E. Mayr, 1969²⁴, y otros, potenciándose la sistemática evolutiva.

El segundo desarrollo técnico es la matematización de la biología de la escuela norteamericana de Sokal²⁵. Consideran que la sistemática evolutiva y su reconstrucción filogénica son artificiosas. Prefieren un acercamiento taxonómico, consistente en conocer y distinguir todos los aspectos observables de la biodiversidad; lo que son y cómo son las especies actuales, traduciendo todas las observaciones en unidades taxonómicas operativas, OTUs matemáticamente manejable y no sólo procedentes de un individuo sino de las poblaciones de individuos (UE, unidades evolutivas) que forman las especies. Así, la individualidad de las especies y sus relaciones de parentesco se obtienen comparando el máximo número de observaciones homogéneas y medibles, de todo tipo (morfológicas, de comportamiento, frecuencias alélicas, secuencias de nucleótidos, etc.). Inicialmente siguieron a este fin tres métodos: aglomerativo, relacionando una con otra las UE; métodos de ajuste, que tratan de dibujar el árbol de semejanza entre las UE y la longitud de las ramas; métodos de parsimonia, sencillez, es decir elegir el fenograma (árbol fenético) con menor cantidad de evolución. Se propusieron sólo identificar fenéticamente las especies, identificar las especies gemelas, las poblaciones dentro de las especies y sus parentescos. No querían hacer filogenia pero iniciaron el camino de todos los análisis numéricos con los que se construyen las filogenias de los diferentes grupos: SIMQUAL – Similaridad de datos cualitativos, que ordena (computa) un variedad de coeficientes –de asociación– de similaridad y disimilaridad. SIMGEND – Similaridad de datos genéticos. En ambos casos construyendo árboles mediante unión de racimos de datos SAHN (análisis de agrupamiento jerárquicamente aglomerado y secuencialmente anidado).

Entre los desarrollos posteriores destaca el método NJ (asociación de vecinos) de Saitou y Ney, 1987²⁶ como procedimiento de construcción de árboles filogénicos a partir de matrices de OTUs obtenidas observando caracteres analizados por similitud (SimQual, SimGen, etc.). Esto sólo fue el comienzo, las herramientas numéricas progresaron y se afianzaron. Gracias además a su difusión gratuita o muy económica y al uso de los ordenadores, todas estas herramientas de análisis se encuentran hoy al alcance de todos los que analizan comparativamente la riqueza inusitada de la vida y sus componentes y funciones.

3. Novedades conceptuales de la reconstrucción filogénica

El primer impulso novedoso, en este contexto, de esta mitad del siglo XX lo causa la obra del entomólogo alemán Willi Hennig²⁷ (1950-1966) con su postulado de sistemática clásica o filogénica. Un método hipotético-deductivo, empírico de reconstrucción sobre homologías graduadas: a) distinguiendo entre los caracteres tocogénicos y los filogénicos (homologías); b) diferenciando homologías primitivas (plesiomórficas) de homologías derivadas (apomórficas); c) recomendando sólo el uso de las secuencias de homologías derivadas (sinapomorfía) para agrupar a los taxones. Los métodos de reconocimiento de las apomorfías diferencian entre sí a las escuelas del cladismo, una rama ya de la biología sistemática.

Como el número de árboles que se pueden construir en la inferencia sobre el pasado devenir es $T_n = \prod_{k=2}^n (2k-3)$ en el que T_n es el multiplicatorio desde $K=2$ a “n” unidades evolutivas: 1 para 2 unidades; $3^3 = 27$ para 3 unidades, 4^5 para 4 unidades. $10^{17} = 34\ 456\ 424$ árboles para 10, es necesario hallar el árbol más parsimonioso, es decir el más sencillo, el que conlleve menos complejidad o menor evolución, desarrollándose así los métodos de parsimonia: método Wagner y método Fitch que contemplan tanto la posibilidad de convergencias como reversiones en las homoplasias; Camin-Sokal que excluye las reversiones, o Dollo que excluye las convergencias; y otros procedimientos como los aplicados para el análisis de menos de 20 taxones (algoritmos exactos) o de más de 20 (algoritmos eurísticos); así como, métodos de remuestreo (“bootstrapping”, atrapamiento), programas que ensayan y obtienen el porcentaje de veces que se produce en un número elevado de ensayos el emparejamiento de las

especies en el árbol de consenso, a partir de una matriz transformada (SimQual o de otro tipo), lo que informa de la bondad del enramado, de la inferencia y por lo tanto de la marcha de la estirpe a través del tiempo como grupo monofilético, o no; así como métodos de compatibilidad y métodos probabilísticos²⁸. Todos los trabajos hoy de taxonomía o filogenia van acompañados de uno o varios árboles, enraizados (con un grupo externo) no relacionado, indicando la hipótesis más verosímil que se deduce de las observaciones o experimentación realizada.

El segundo impulso revolucionario partió, según mi criterio, de la publicación en 1965 de trabajo seminal de Emile Zuckerkandle y Linus Paulin²⁹ "*Moléculas como documentos de la historia evolutiva*" en que sugieren que los seres vivos conservan en sus moléculas la mayor cantidad de información sobre su pasado; inician con ello la idea de la evolución molecular y del reloj molecular. Las moléculas son los mejores fósiles posibles siempre que cumplan algunas condiciones como: ser evolutivamente homogéneas, expresión de genes estables, que cuentan con secuencias conservadas, sometidas sólo a cambios pausados, y áreas variables.

Siguiendo este criterio el microbiólogo americano C.R. Woese^{30,31,32} elige el ARN ribosómico que es una molécula ubicua, con constancia funcional, que cambia lentamente, es experimentalmente manejable y refractaria al tráfico horizontal de genes. Construye así el primer árbol filogénico molecular universal, inferido del análisis comparativo de secuencias de ARN ribosómico (fracción pequeña) enraizado en la la pareja de genes ("parálogos"³³) EF-Tu/EFg. Divide a los seres vivos en dos ámbitos, bacterias y arqueas más eucariotas. Se considera como una piedra miliar del desarrollo de la evolución, abriendo un nuevo campo, la filogenia molecular.

En el trabajo de Woese se sugiere que las arqueas, a pesar de su nombre son más jóvenes que las bacterias y que los eucariotas están más próximos a ellas que a las bacterias. Esta parece ser la hipótesis más verosímil, por ejemplo, en un trabajo de Iwabe et al. 1989³⁴ en que se comparan seis genes parálogos, genes que han divergido antes de la separación de los tres ámbitos de seres vivos-como son los de los factores de elongación Tu y G; ATPasas F1-β y ATPasa F1-α; y, ARN de transferencia de elongación MET-E y Met 1, hallan máximos porcentajes de atrapamiento (96, 79, 100, 100, 55, 50 % respectivamente para cada gen) si se considera la hipótesis

de que las arqueas proceden de las bacterias y que los eucariotas están más próximos a las arqueas que las bacterias.

Desde los 60 a los 80 del SXX , la comparación entre moléculas (isoenzimas, genes, ITS) conservadas permitió: a) identificar mejor a las especies y sus poblaciones diferenciadas, además de la vuelta a la identificación y descripción de nuevas especies; b) reconstruir la genealogía de los organismos con la historia de los genes.

Desde los 90 del siglo pasado se empezó a comparar porciones fijas y anónimas del genoma entero (RAPDs; microsatélites, etc), aportando nueva información a la identificación y reconstrucción. En la primera década del s. XXI, la secuenciación rápida produce genomas enteros, cada vez más ajustados, y de modo más rápido y económico. La bioinformática desarrolla aplicaciones de identificación múltiple de ortologías y “paralogías” , lo que redundará en una mejor visión del pasado. Como siempre estaremos con ello a las puertas de nuevos horizontes.

III. SIMBIOGÉNESIS. INTERACCIONES DE COLABORACIÓN

El tercer impulso revolucionario de la biología es el reconocimiento de la simbiogénesis, un concepto enunciado por el botánico ruso Kostantin Merezhkousky, 1905, que afirmó como hipótesis que “las células complejas proceden de la asociación entre sí de células sencillas”, a su vez apoyado en las observaciones de histólogos vegetales que habían descrito la semejanza entre los cloroplastos de las plantas y las cianobacterias.

Se considera hoy como simbiogénesis a todos aquellos procesos simbióticos, que aportaron novedad evolutiva³⁵.

Aunque simbiosis en sentido general es cualquiera de las asociaciones entre dos especies diferentes, en *sensu stricto*, como fue difundido por el médico, botánico y micólogo alemán Anton de Bary, 1873³⁶ del griego: σύν, syn, ‘con’; y βίωσις, biosis, ‘vivir’, se denominan así las asociaciones interespecíficas, permanentes, mutuamente beneficiosas, con mutua pérdida de identidad.

Las ideas de Mereschowsky sobre simbiogénesis se reproducen en la teoría endosimbiótica desarrollada y popularizada más tarde por Lynn Margulis (1938-2011)³⁷, bióloga norteamericana, gran divulgadora científica.

La simbiogénesis está implicada en sucesos evolutivos trascendentes tales como: la formación de la célula eucariota, tras o con la incorporación y simbiosis subsiguiente de la mitocondria y acaso de los peroxisomas, sus acompañantes permanentes y necesarios, así como la posterior incorporación del plasto y finalmente, las simbiosis secundarias (terciarias y secuenciales a veces).

En resumen, como afirmó Dobzhanski²⁰ “nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución” y ésta no se entiende hoy sin el reconocimiento de los grandes saltos de bases simbiótica –procesos megaevolutivos– sin las asociaciones heteroespecíficas³⁸ exitosas que aportaron novedad, que iniciaron rumbos nuevos de la diversificación de los seres vivos.

Las simbiosis de base se producen entre unicelulares heterotípicos, previamente diferenciados en especies estables, refractarias a la transmisión genómica horizontal, lateral. Son dos o más especies diferentes que se asocian por razones económicas –de interdependencia nutritiva, sintroficas– mediante procesos que genéricamente se denominan englobamiento, infección y fagocitosis³⁹. Los dos últimos términos pertenecen plenamente, con excepciones, a las simbiosis entre procariotas y eucariotas o entre éstos entre sí (parasitismos).

El primero, englobamiento, se aplica de modo genérico a los hipotéticos sistemas de asociación entre procariotas que condujeron a simbiosis mutuales y estritas. El englobamiento fue seguramente un modo simplificado, antecesor de la fagocitosis. No se entendía sin la previa organización de la membrana citoplásmica y la estructura del retículo y citoesqueleto de los eucariotas, pero es bien posible que existiera porque aún persiste.

En el bacterioma de la cochinilla (*Pseudococcidae*) del naranjo, las células que lo componen albergan β -proteobacterias simbióticas endocelulares las cuales, a su vez, albergan dentro de vacuolas citoplásmicas de englobamiento, γ -proteobacterias simbióticas (Dohlen et al. 2001)⁴⁰.

Es como un conjunto de muñecas rusas: la cochinilla es un parásito – se alimenta de la savia de las hojas – . El parásito cochinilla posee como auxiliar nutritivo un órgano, bacterioma, con células especializadas provistas de bacterias simbióticas β -proteobacterias, que a su vez albergan otras bacterias simbiote, γ -proteobacterias en su interior.

La constatación de que sobre los parásitos había otros parásitos y sobre éstos otros, inspiró al escritor y clérigo anglo-irlandés J. Swift su verso satírico⁴¹ y el que más tarde y en el mismo sentido compuso Augustus Morgan a su vez inspirador de los versos de Don Carlos R. López-Neyra⁴²

sobre el mismo proceso. De nuevo la historia de las matrioskas, en verso didáctico en este caso.

La diferencia entre fagocitosis e infección es conceptual, se entiende sólo si previamente existen diferencias de organización entre los componentes simbiótico; uno es más organizado, con mayor tamaño y complejidad morfológica, es el receptor si el proceso es una fagocitosis y hospedador, si el proceso es una infección. La otra especie componente de la simbiosis es un ente pasivo (un alimento vivo) o un recolector de un componente (sintrófico) o un explotador del medio intracelular; es un candidato a esclavo o un parásito.

En otras palabras, en la fagocitosis la especie activa es el heterótrofo, en la infección el parásito. La realidad es que el fenómeno en sí es muy parecido bajo el punto de vista molecular, es un transporte activo de un individuo vivo, iniciado por el receptor o iniciado por el invasor.

Requiere molecularmente pasos similares y la previa constitución en el aceptante de la membrana bicapa de fosfolípidos con proteínas funcionales insertadas (receptores para los ligandos del fagocitable) y el citoesqueleto y sus funciones tractoras hacia el interior del citoplasma, en la fagocitosis o empujadoras desde el motor de actina del invasor sobre el anillo de penetración formado al efecto, en el parasitismo por protistas. Los proceso de fagocitosis o de infección son molecularmente muy complejos, aunque inusitadamente rápidos.

Aunque fagocitosis e infección endocelular, excluyendo la interiorización de los virus, es entre procariotas y eucariotas, o eucariotas entre sí, también hay infecciones de procariotas sobre procariotas simbióticos, concretamente sobre mitocondrias de ciliados⁴³ y mitocondrias en gametocitos de ácaros en una especie de modalidad de herencia vertical⁴⁴.

1. Primeras simbiogénesis. Eucariogénesis

Sobre la tierra sólo parece que existen dos categorías de seres vivos los procariotas (bacterias) y los eucariotas. Los procariotas pertenecen, según el análisis inicial de Woese²⁸ a dos ámbitos, eubacterias y arqueas.

Existe práctica unanimidad en aceptar que la formación de los eucariotas es posterior a la de los procariotas y que por ello, dado que la vida es única, originada en un único proceso singular, son el resultado de la transformación de uno o varios procariotas preexistentes.

Los eucariotas tienen núcleo con cromatina y nucléolos, que no poseen los procariotas. El núcleo está encerrado por una membrana simple, con dos caras, interna y externa que se encuentran en los poros nucleares y que se extiende en pliegues en el retículo. Este hecho distingue al núcleo de otras estructuras del citoplasma.

La complejidad de su origen se debe al hecho de que el genoma de los eucariotas parece una quimera: su núcleo sólo puede compararse con el genoma de las arqueas, pero la maquinaria molecular implicada en el metabolismo y biosíntesis es más próxima a la de las eubacterias.

El origen de la vesícula nuclear es objeto de un amplio debate, con diversas hipótesis sobre su formación por: 1) invaginación de la membrana externa de una eubacteria Gram-positiva transformada; 2) invaginación de la membrana externa de una arquea; 3) endosimbiosis de una arquea por una eubacteria; 4) formación de la membrana envolvente y el retículo después de la incorporación de la mitocondria y a su causa; 5) formación posterior a la simbiosis en serie (distintas bacterias para los diferentes orgánulos: flagelo, mitocondria, cloroplasto; 6) formación posterior a la asociación sintrófica e infección vírica.

Originariamente, Woese²⁸ y su grupo durante la década de los 70 del siglo pasado, consideraron que los eucariotas, así como las bacterias metanógenas y similares, definidas como arqueas (archaebacteria), provistas de una fracción pequeña (16S) del ribosoma diferente, formaban un grupo particular, ahora menos numeroso, tan antiguo como las restantes bacterias (eubacterias). Lo que fue pronto matizado por van Valen y Maiorana, 1980⁴⁵ demostrando que las arqueas eran realmente bacterias derivadas de las eubacterias y en buena medida heraldos de los eucariotas; no encuentran grupo alguno de arqueas antecesor inmediato de los eucariotas, pero sí caracteres pre-eucarióticos aquí y allá de los grupos de arqueas. Por ejemplo, *Thermoplasma*, una arquea de vida libre, puede invaginar su superficie celular al carecer de pared rígida –otras arqueas por el contrario

fabrican paredes-coraza exteriores de diferentes naturalezas—. *Thermoplasma* cuenta además con proteínas similares a las histonas formando condensaciones del ADN como nucleosomas y proteínas similares a actina y miosina. Otras especies como *Halobacterium* muestran características metabólicas específica o derivadas de las que poseen los eucariotas. Concluyen que las arqueas derivan de las eubacterias y entre ellas sucedió que una ancestral englobó a otra para producir el primer eucariota. Este trabajo seminal, fue seguido por numerosos autores.

En la revisión que como antecedente de su hipótesis de que el origen de los eucariotas se produce por la simbiosis consecuente del englobamiento por una eubacteria Gram–negativa de una arquea eocito (*archaeobacterium*) de Gupta y Golding⁴⁶ y en la posterior de Martin,⁴⁷ se resumen las hipótesis principales sobre el origen simbiótico del núcleo y la eucariogénesis:

Con simbiosis mitocondrial posterior:

1. Por fusión entre una eubacteria y una arquea (Zilling,1991).⁴⁸
2. Por englobamiento: eubacteria engloba una arquea (Lake y Rivera,1994⁴⁹; Gupta y Goldin,1996); una eubacteria gram-negativa que engloba una arquea (eocite).
3. Porque un protoeucariota (*progenote*, hipotético antecesor común de eubacterias, arqueas y eucariotas) fagocita una arquea (Sogin, 1991).⁵⁰
4. Por simbiosis seriadas: [(progenote + espiroqueta) + α -proteobacteria] + cianobacteria = eucariota unicelular autotrófico (Margulis, 1993).⁵¹

Con simbiosis mitocondrial simultánea:

5. Sintrofia de dos componentes: arquea metanógena que se asocia y engloba a una α -proteobacteria donante de hidrógeno (Martin y Müller, 1998).⁵²

6. Sintrofia del azufre: las mitocondrias están próximas a las bacterias que oxidan el azufre a anhídrido sulfuroso bien fotosintéticamente o usando O_2 . El hospedador sería la arquea reductora de S a SH_2 . La premitocondria (eubacteria) oxidaría SH_2 a S y la arquea lo reduciría de vuelta a SH_2 ; el azufre sería el portador de electrones entre las dos especies.⁵³
7. Sintrofia múltiple entre δ -protobacterias y arqueas metanógenas. El proceso implica la fusión entre sí de un anillo de δ -proteobacterias que encierra a eocites metanógenas que fusionadas formarían el núcleo (David Moreira y Purificación López-García, 1998⁵⁴). En una segunda versión el sincitio formador del ditoplasma por fusión atrapa también α -proteobacterias origen de la futura mitocondria (López-García y Moreira, 1999).⁵⁴
8. Sintrofia e infección vírica. Una arquea metanógena asocia en su citoplasma eubacterias sintróficas y es infectada por un virus ADN (Takamura, 2001⁵⁵; Bell, 2001).⁵⁶

La hipótesis simbiogénica sintrófica con origen común de mitocondria y célula eucariota supone que una arquea estrictamente dependiente de H, anaeróbica, actuó como hospedador de una eubacteria capaz de respirar y excretar H como final de su metabolismo (el prosimbionte), la incorporación de este último al primero inició simultáneamente la célula eucariótica y la simbiosis primaria. Esta hipótesis de Martin y Müller 1998 (loc.cit.⁵²) cuenta con abundantes partidarios y su mayor obstáculo, la organización de un citoesqueleto como estructura previa a la fagocitosis, parece que no es necesaria dado que existen bacterias simbióticas de bacterias (Dolhen et al. (loc.cit.⁴⁰).

También cuenta con muchos partidarios la hipótesis simbiogénica sintrófica por azufre⁵⁷. Existen ejemplos de sintrofia experimentales, co-cultivando bacterias productoras con reductoras de azufre y en la naturaleza, como el consorcio *Chlorochromatium aggregatum* consistente en grumos de asociación de dos especies de bacterias, una β -proteobacteria heterótrofa central rodeada de bacterias fotosintéticas oxidadoras de azufre. La bacteria central produce SH_2 y CO_2 empleados por las fotosintetizadoras que en correspondencia suministran S y moléculas orgánicas para la he-

terotrofa. Un escenario sintrófico múltiple en cierto modo semejante al que imaginan en la hipótesis sintrófica múltiple (Purificación López-García y David Moreira; loc.cit.⁵⁴). A pesar de la toxicidad del SH₂ en los niveles micromolares se produce en la célula eucariota normal: el SH₂ es producido en el citoplasma y consumido por las mitocondrias.

Otros autores consideran innecesaria la simbiosis primaria origen del núcleo, bien por suponer un autodesarrollo a partir de la arquea fundadora (Iwabe et al³²), o bien por considerar que arqueas y eucariotas son grupos hermanos, ambos procedentes de un antecesor común, una eubacteria gran positiva del grupo de las actinobacterias (Cavalier-Smith, T. 2002)⁵⁸ capaz de fabricar esteroides sustituyendo el peptidoglicano mureina por glicoproteínas N-asociadas, inventando una nueva pared celular, por lo que a este antecesor bacteriano común a arqueas y eucariotas lo denomina “neomura” literalmente, “de nueva pared”.

Descendientes de este antecesor común que cambió también la maquinaria de replicación, transcripción y traslación, son las arqueas que por adaptación a medios muy ácidos y calientes se procuraron un exoesqueleto proteico protector; este esqueleto les constriñó a una evolución dentro del esquema bacteriano del que procedían. Su grupo hermano pre-eucariota, por el contrario, empleo las glicoproteínas para crear una superficie de revestimiento más flexible, capaz de invaginare formando pliegues que aumentaran la superficie sostén de los ribosomas y la envuelta de la asociación ADN histonas –un gel proteico denso con genes encamados en él– que forma el núcleo; endomembranas y pared nuclear que con la fibras proteicas forman el esqueleto celular; la bicapa lipídica desnuda, limitante elástico pero firme capaz de insertar proteínas funcionales y englobar, pinocitar y fagocitar como base de su nutrición heterótrofa, depredadora, lo que a su vez permitió la adquisición y esclavismo de la α -proteobacteria mitocondrial donante de genes bacterianos por transmisión horizontal interna (la externa estaba esencialmente limitada por individualización de las especies).

El proceso organiza a su vez la división (mitosis) consecuencia del ciclo celular reglado y el sexo (garantía de continua variabilidad), proceso esencial sustrato de la evolución, causante de la explosión en tiempo geológicamente breve de la biodiversidad pasada y presente de los eucariotas.

Si la eucariogénesis e incorporación de la mitocondria se consideran un modo de parasitismo, al parasitismo debemos la raíz del mundo eucariota; la vida fue durante dos y pico eones bastante aburrida, gracias al parasitismo, todo cambió a mejor, más divertido.

El relato de la hipótesis justifica la naturaleza química del genoma. Su coincidencia con las arqueas procede del antecesor común de ambos grupos, y los genes eucariotas, de la transferencia horizontal facilitada por la incorporación de la α -proteobacteria directamente en el citoplasma, encadenada, veremos más adelante, al retículo rugoso.

En conclusión, la simbiosis entre eubacterias y arqueas pudo ser el origen de la célula eucariota, pero aunque así no fuera por innecesaria si se admite la revolución neomura, antes esbozada, lo que sí es casi unánimemente admitido es que la simbiosis primaria con una α -proteobacteria fue un suceso único, imprescindible y necesario, persistente además en la organización de los eucariotas.

Importa menos si sucedió antes de la formación del núcleo, después de la formación del protoeucariota o simultáneamente a su organización. La asociación cierta de dos especies permanece y si la evolución condujo a algunos grupos a prescindir de su funcionalidad, las mitocondrias persisten siempre como orgánulos parcialmente funcionales, hidrogenosomas, aun con genoma, o simples sacos mínimamente funcionales, mitosomas. Y en todo caso, persisten en el genoma nuclear los genes insertados desde la pasada mitocondria original. La simbiosis y la condición animal heterotrófica anteceden a todo el desarrollo posterior de los seres vivos eucarióticos.

Cavalier-Smith enumera los sucesos de la eucariogénesis, considerando de formación simultánea a los siguientes seis: *i.* endomembranas, *ii.* citoesqueleto, *iii.* núcleo con su estructura –masa limitada por una membrana, comunicada por poros– con el ADN y del que parte los ARN de transporte de la información, *iv.* cromosomas lineales con centrómeros y telómeros, *v.* ciclo celular y segregación mitótica y *vi.* sexo, meiosis, singamia y fusión nuclear. Como sucesos derivados, los cuatro siguientes: *vii.* formación de los peroxisomas, *viii.* nuevas funciones procesantes del ARN ribosómico (pequeñas ribonucleinas nucleares *snoRNPs*), *ix.* origen de la mitocondria, *x.* origen de los intrones separadores de exones expresables.

Cada una de estas funciones informa y afecta a las otras, retroalimentándose. El orden no obedece a sucesión en el tiempo, es una enumeración de sucesos.

La mitocondria es esencial y la discusión sobre su incorporación persiste viva. La disyuntiva es:

- a) fue una incorporación mutua, de “consenso útil” en origen (hipótesis del hidrógeno de Martin y Müller⁵² y, o, hipótesis sintrófica de López-García y Moreiras⁵⁴; hipótesis del metabolismo del azufre, Searcy⁵⁷;
- b) fue una modalidad de parasitismo (teoría fagotrófica).

Esta última hipótesis conlleva según Cavalier-Smith⁵³ los siguientes pasos:

- i.* La fagocitosis de una α -proteobacteria aeróbica por un hospedador aerobio facultativo.
- ii.* El escape de la protobacteria de la vacuola digestiva al citoplasma y multiplicación libre en el mismo (parasitismo tolerado).
- iii.* Inserción, por parte del hospedador, en la membrana de la proteobacteria de la proteína traslocasa de intercambio ADP/ATP con lo que el hospedador empieza a obtener una ventaja sustancial: cambia un desecho (piruvato que depreda la bacteria) por la preciosa molécula energética ATP que excreta la bacteria. El parásito se convierte en un servidor útil, un esclavo fijado ahora permanentemente al retículo por un puente proteico⁵⁹ y entre ambos nace una relación holótica.
- iv.* La evolución posterior elimina genes redundantes y transfiere genes al núcleo expresados con etiqueta que unirá la proteína resultante al donante originario del gen; en este momento de la evolución de la relación mutua, el parásito se transforma en un orgánulo, en un componente estructural y funcional de la célula.

El genoma original se reduce, desde alrededor de 1.600 proteínas codificables en la mitocondria del protista excavado de vida libre *Reclinomonas*, con genoma próximo a las rickettsias con las que están emparentadas a⁶⁰, unas 100 proteínas de media con reducciones extraordinarias en los apicomplejos: sólo tres genes de proteínas, sin RNAt y fracciones grande y pequeña ribosomal fragmentadas en *Plasmodium falciparum*.

Las mitocondrias están más próximas a las rickettsias –parásitos simbióticos también, causantes de importantes enfermedades como el tifus exantemático, que a los otros numerosos grupos de α -proteobacterias donde también se encuadran los importantísimos simbioses de plantas fijadores de nitrógeno⁶¹.

No proceden de las rickettsias, ni todos los rickettsiales son endobióticas (parásitos obligados) ya que abundan las de vida libre como *Pelagibacter* sp. que es uno de los seres más abundantes sobre la tierra. El genoma de esta bacteria sí que pertenece a un grupo hermano al que originó las mitocondrias⁶².

Tampoco hay consenso en el tiempo en que sucedió éste y los sucesivos saltos megaevolutivos simbióticos. La información paleontológica es escasa y fragmentaria. Para Cavalier-Smith 2002 (loc.cit.⁵⁸) la formación de los eucariotas aconteció aproximadamente unos 100 millones de años antes del comienzo del Criogénico (entre 800 y 900 Ma).

La vida en su conjunto, bacterias y protistas iniciales tuvo que pasar un tiempo de prueba extraordinario, las sucesivas glaciaciones totales, sucedidas en la edad Criogénica del Neoproterozoico Precámbrico.

Para otros autores, Falconet,⁶³ los tiempos se alargan: el origen de la mitocondria se produce después del incremento de oxígeno atmosférico hace 2.200 Ma, por lo que los eucariotas son el resultado de 2.000 Ma de evolución. Los plastos entre 1.600 y 600 Ma, las simbiosis secundarias entre 1.200 y 550 Ma.

Para Laura Wegener Parfrey et al. 2011,⁶⁴ el último eucariota común vivió hace entre 1866 y 1679 Ma y que la divergencia de los clados euca-

riotas sucedió antes de hace 1.000 Ma, lo que significa que fueron capaces de sobrellevar los larguísimos periodos de la tierra convertida en bola de hielo de 60 y 40 millones de años del periodo Criogénico.

Un segundo orgánulo limitado por una unidad de membrana y sin ADN propio, el peroxisoma, está permanentemente asociado a las mitocondrias como sustrato físico de varios mecanismos bioquímicos del procesado enzimático imprescindible de los radicales superoxidantes, así como otros papeles. Sólo está ausente en los protistas que han reducido sus mitocondrias a mitosomas. Durante varios periodos de su estudio reciente, tanto morfológica como bioquímicamente, se les consideró de origen simbiótico. Podrían ser anteriores a las mitocondrias o simultáneos a su adquisición. La hipótesis se debilitó al comprobarse que pueden ser creados *ex novo*, por la célula, a partir del retículo, pero persiste y es sugestiva (véase la magnífica revisión de Toni Gabaldon⁶⁵).

2. Segunda simbiogénesis

Parece que existe consenso en considerar que la segunda gran simbiogénesis, la incorporación del cloroplasto, sucedió como asume la teoría simbiogénica serial de Taylor⁶⁶, millones de años después de la mitocondria y no simultáneamente. Esta segunda simbiogénesis originó al diversificarse los tres grupos de vegetales genuinos: glaucofitas, rodofitas y clorofitas (algas verdes y plantas terrestres).

Por la presencia de alveolos corticales en las algas dulceacuícolas glaucofitas se considera que el protista heterótrofo que esclavizó una cianobacteria aprovechándose de su capacidad fotosintética, poseía alveolos corticales —refuerzo de la cubierta celular externa por la adición de sacos aplanados, subpelículaes—.

Las glaucofitas, que conservan flagelos como sus ancestros, parecen ser el grupo basal más próximo al que inició la simbiogénesis ya que su cloroplasto conserva un relicto bacteriano de pectidoglicano en su pared externa; tiene clorofila A y capturan la luz a través de ficobilisomas, con ficobiliproteínas, lo que también ocurre en las rodofitas (algas rojas), pero que desaparece en las algas clorofitas y plantas terrestres

Este segundo suceso megaevolutivo es muy probable que aconteciera un vez concluidos los tremendos vaivenes geológicos del criogénico, en el calentamiento global posterior, hace unos 580 Ma. La explosión vegetal fue sucedida de inmediato por la correspondiente animal; los depredadores empezaron a tener algo más consistente que bacterias como alimento, así parece deducirse también de los árboles filogénicos de proteínas conservadas que en la práctica atribuyen la misma edad a vegetales que a animales y el hecho cierto que los más antiguos fósiles animales son de aproximadamente 570 Ma.

Según otros cálculos, como ya fue mencionado, si se admiten como auténticos registros fósiles de rodofitas datados en 1.200 Ma, los eucariotas habrían aparecido antes de 1.700 Ma. Se necesitan más fósiles con identificación cierta y marcadores moleculares, posiblemente ocultos o indecifrados en depósitos de hidrocarburos o impregnando rocas ocultas.

La confusión aumenta si lo que se considera son los cálculos de reloj biológico del ritmo de cambio de proteínas conservadas con estimaciones entre 1.000 y 2.800 Ma; estas cifras se producen por extrapolación del ritmo de cambio constatable en fósiles más actuales, por lo que no cuentan con fiabilidad contrastable con lo sucedido en el pasado⁶⁷.

Tampoco existe unanimidad en considerar si los procesos de transformación radicales fueron pausados y progresivos durante un largo periodo de tiempo –millones de años–, o por el contrario surgieron de un modo geológicamente explosivo, en un corto periodo de tiempo.

En principio, este segundo proceso simbiogénico primario, fue el origen del mundo (Reino) vegetal: algas verde-azuladas, algas rojas, algas verdes y plantas terrestres, pero también secundariamente contribuyeron a la formación del “reino medio”, el reino de los Chromistas (Cromistas) o reino SAR (Stramenopila + Alveolata + Rhizaria).

3. Simbiogénesis secundarias a la segunda simbiogénesis

En la década de los 70 del siglo pasado, los datos de la microscopía electrónica de transmisión, destaparon viejas tendencias sobre cuál debía

de ser la filiación animal o vegetal de una gran mayoría de flagelados unicelulares, considerados “protozoos” –patrimonio de zoólogos– por unos autores y “algas” –patrimonio de botánicos– por otros.

Como indicó el profesor Levine,⁶⁸ la cuestión no es más que fruto de la formación básica como zoólogos o botánicos de los investigadores, fruto y servidumbre de la antigua división por Aristóteles de los seres vivos, arrastrada al mundo microscópico desde el trabajo pionero de Antonio van Leeuwenhoek.

Los biólogos, sin adscripción, empezaron a reconocer que la fotosíntesis se había extendido lateralmente a través del “árbol” de los eucariotes; grupos, morfológicamente muy diferenciados, pertenecientes a líneas evolutivas distantes, tenían plastos fotosintetizadores y estos plastos habían sido adquiridos por fagocitosis y esclavismo de un alga clorofita o rodofita, es decir una simbiosis secundaria entre eucariotas; un salto cualitativo que aporta una novedad evolutiva extraordinaria.

Una de las primeras observaciones del hecho se llevaron a cabo con un modelo de laboratorio, *Euglena viridis*, un flagelado autótrofo gracias a la presencia de múltiples cloroplastos⁶⁹. Se observó que estos cloroplastos eran como los de las algas verdes, con dos circunstancias diferenciales, estaban en una organización morfológica, la de los zooflagelados (*Excavata*⁷⁰) muy diferente a la de las algas y rodeados de una triple unidad de membrana, en vez de las dos –la de la vacuola fagocítica y la propia de la cianobacteria simbiote– de los cloroplastos de las algas. Para haber sido adquiridas por fagocitosis faltaba una membrana por lo que es posible que la introducción del huésped haya sido por mizocitosis literalmente, el huésped portador del cloroplasto fue chupado al interior del citoplasma; no queda de él más que su membrana externa y su cloroplasto.

Otro caso de esclavismo de un alga verde es el de los ameboflagelados del grupo de los Rhizaria (Rizarios) chlorarachniophyta (chlorachnia) también con un gran plasto verde, curiosamente aun dentro de la vacuola que atrapó al esclavo que además conserva su núcleo; un núcleo reducido, aun con parte de su genoma, denominado *nucleomorfo*⁷¹. Es una especie de quimera, la suma de al menos cuatro genomas (cloroplasto, nucleomorfo, mitocondria del hospedador que es la única que persiste, y núcleo

del hospedador). Es también biológicamente un ejemplo del paso intermedio del salto evolutivo del esclavismo.

Mucho más abundantes, no menos de seis linajes de organización son los que albergan un plasto procedente organizativa y bioquímicamente de un alga roja. Se incluyen en este grupo aparentemente natural denominado por Cavalier-Smith **CHROMISTAS**,⁷² las “algas”⁷³ cryptophytas, cuyo esclavo conserva también el relicto nuclear, *nucleomorfo*, del alga roja fagocitada, además de las haptophytas, estramenopilas (diatomeas algas pardas), alveolata (apicomplejos, dinoflagelados y ciliados) y un par de flagelados con fases libres y simbióticos, como *Chromera velia*.

En los tres primeros grupos: criptofitas, haptofita y estramenopilas el esclavismo del alga roja y los genes de la misma transferidos horizontalmente al núcleo del anfitrión, es dominante; el plasto está frecuentemente rodeado por cuatro membranas. En los alveolata (alveolados) las situaciones son más complejas⁷⁴. Así, en los apicomplejos uno de los grupos con los parásitos protistas más importantes por causar enfermedades como el paludismo, toxoplasmosis, coccidiosis, etc. el plasto queda reducido a un orgánulo yuxtapuesto con frecuencia a la mitocondria, el *apicoplasto*, que conserva parte de su genoma y funciones metabólicas imprescindibles para su anfitrión, pero que ha perdido su función fotosintética inútil en una vida parasitaria intracelular, a oscuras.

En algunos grupos de apicomplejos como los que parasitan invertebrados (artrópodos y anélidos), los gregarínidos y a mamíferos (*Cryptosporidium* spp) el apicoplasto se pierde íntegramente. También lo han perdido los ciliados, quedando sólo como recuerdo del pasado, genes de algas verdes, esclavizadas y perdidas, transferidos al núcleo.

El descubrimiento de *Chromera velia* y su plasto único y funcional –fotosintetizador–, similar en origen al apicoplasto, proporcionó un enlace claro con la historia evolutiva de los apicomplejos. La hipótesis es que los apicomplejos, con su plasto relicto, el apicoplasto, fueron en su tiempo autótrofos por fotosíntesis y que este mecanismo autotrófico se perdió por el parasitismo o bien su pérdida condujo al parasitismo, como medo de supervivencia⁷⁵.

Diversos análisis filogenéticos comparando genes similares establecieron la relación estrecha entre *C.velia* y los apicomplejos y dinoflagelados.

Pruebas bioquímicas subsiguientes demuestran que *C. velia*, apicomplejos y dinoflagelados contiene un plasto derivado del propio de un alga roja, lo que se confirmó posteriormente a través de la secuenciación de sus respectivos ADN^s⁷⁶.

Aunque no se conoce cómo los apicomplejos sacrificaron su capacidad fotosintética y se convirtieron en parásitos, es posible que las claves del proceso se encuentren en el análisis comparado del plasto de *C. velia* con el de algunos de los dinoflagelados; aquellos que no han experimentado simbiosis terciarias. El mismo grupo de investigadores ha encontrado a otras especies, aun innominadas, con un comportamiento similar a estos proto-apicomplejos⁷⁷

Los más diversificados de este grupo (Alveolados) son los dinoflagelados. Por encima de la mitad de sus especies han vuelto a una nutrición heterótrofa, depredadora, habiendo prescindido de su esclavo.

Otros cuentan con plasto con pigmento rodeado de tres membranas, posiblemente adquirido por mizocitosis⁷⁸.

Otros cuentan con plastos originarios de otros simbioses secundarios, en una suerte de simbiosis terciaria, es decir plastos que han sido adquiridos por esclavismo de criptofitas, o haptofitas o estramenopilas. Pierden su esclavo originario y esclavizan posteriormente a un simbiote secundario de otro grupo que conserva el plasto.

Aún más complejo, al menos en un grupo el plasto procede de un simbiote de alga verde, de una prasinofita, en lo que se llama simbiosis secundaria seriada.

Algunas de las simbiosis secundarias, con diatomeas (estrmenopilas) el suceso simbiótico es tan reciente, que el neosimbiote esclavizado, además del plasto conserva el núcleo y la mitocondria.

En algunos dinoflagelados como *Pfiesteria piscicida* cultivada en fase flagelada con una criptofita se observa como mediante depredación por mizocitosis *Pfisteria* roba selectivamente el plasto de la criptofita que depreda⁷⁹. Otros dinoflagelados en la naturaleza roban por mizocitosis el

plasto de otros portadores de una simbiosis secundaria, lo utilizan y lo arrojan cuando ya no les es útil. Es un complejo cleptoplastismo que de algún modo justifica la hipótesis de la gran diversificación, el gran éxito evolutivo que supuso “introducir en el cuerpo de un depredador, la maquinaria fotosintética bacteriana previamente domada por un alga.

El flagelado corticado original hizo el trabajo duro: fagocitar la cianobacteria fotosintetizadora, doblegarla a su servicio, tomando de ella parte de su genoma de tal modo que sellaba entre ambos un pacto perpetuo de mutua tolerancia y colaboración. Esto mismo puede haber sucedido de modo espontáneo al abrirse en la situación intracitoplasmática la traslación horizontal de genes, impedida previamente. Lo que hace el siguiente flagelado esclavista, heterótrofo es aprovecharse de la situación lograda por el alga, al incorporarla y transferir a su núcleo los genes no redundantes del capturado; los nuevos que habían sido adquiridos y el plasto, que como en el refrán castellano –“a dónde va el buey que no are”– siguió con su trabajo, cambió de dueño, no de oficio.

En resumen, en principio se han observado tres modalidades diferentes de simbiosis secundarias, dos con algas verdes: en euglenozoos y ciliophora y las múltiples con algas verdes y rojas de los cromistas (en los Cromistas se incluyen, en esencia, los mismos grupos que en los SAR) –ver antes–.

Los Cromistass ya no son el fruto de un solo suceso simbiogénico de esclavismo de un alga, sino de dos sucesivas realizada por flagelados heterótrofos corticados (Cavalier-Smith,1981; loc.cit.⁷²).

La última simbiogénesis y por ello la más aparente, fue por esclavismo de un alga roja, pero ello no explica los centenares de genes de origen de un alga verde que tienen también los cromistas. En su versión de 2009 Cavalier-Smith⁸⁰, propone que hubo primero una incorporación de un alga verde posiblemente simultánea a la que persiste en las clorarachneas, que se perdió antes de la siguiente incorporación de un alga roja.

Hay además una situación curiosa, la de la simbiosis directa por una arcélido (“ameba” testácea con el cuerpo protegido por una urna transparente) *Paulinella chromatophora*, directamente con una cianobacteria.

La urna en forma de ánfora está formada por láminas rectangulares de cuarzo y en el citoplasma hay dos cianobacterias relacionadas con los géneros *Prochlorococcus* y *Synechococcus* de vida libre. Lo extraordinario de esta situación que al parecer es reciente, es que *Paulinella* es un género de las llamadas amebas testáceas, que no tienen nada que ver con los emebozos (*Entamoeba*, *Acanthamoeba*, etc.) son rizarios (Rhizaria), del tipo Cercozoa, Filosa, es decir, pertenecen a uno de los grupos de los Cromistas o SAR, formados como consecuencia de al menos dos simbiosis secundarias, perdidas, cuyas huellas quedan en los genes transferidos al núcleo en el proceso simbiogénico. Pues bien, lo sorprendente en *Paulinella chromatophora*, es que vuelve a ensayar la historia evolutiva, desde la base. Es un tremendo ejemplo de la complejidad de las inferencias filogénicas: la lectura desde las moléculas del pasado, ya que los procesos simbiogénicos se han repetido en una y otra dirección.

En resumen, los datos moleculares obtenidos gracias a las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa —PCR—, secuenciación de las secuencias de expresión (ESTs) y los genomas enteros y su organización mediante procesos matemáticos de similaridad, probabilidad, etc. han modificado profundamente la imagen del origen y evolución de los eucariotas.

4. Corolario de las interacciones de colaboración

Consecuencia de estos avances han sido, en el intento de relacionar los grupos principales entre sí, la descripción de esquemas evolutivos. Hasta prácticamente la última década del siglo XX todos los esquemas partían filosóficamente del marco aristotélico, de dos reinos, vegetal y animal, dispuestos gráficamente como un árbol, con las ramas más importantes hacia la derecha. Así es el primer árbol de la relación entre sí de los seres vivos de Haeckel, 1866. *Monophyletischer Stammbaum der Organismen*. La idea persiste en el esquema de cuatro reinos Copeland, 1938: monera, protocista incluyendo hongos, plantas y animales y en la más duradera, el esquema de cinco reinos del ecólogo Whittaker, 1957 que añade al de Copeland el reino de los hongos, con la particularidad de ser extraordinariamente didáctico al señalar que a partir de los monera que ocupan la base, cada grupo, en el nivel unicelular (protista) o pluricelular: plantas, hongos y animales se separan por su papel ecológico como productores (fotosintetiza-

dores, plantas), reductores (los hongos) o consumidores (los animales). Además, cada grupo pluricelular tendría su raíz protista como protofita, protomicotas, protozoos respectivamente⁸¹.

Los avances de la morfología comparada mediante microscopía electrónica y especialmente la comparación entre sí de moléculas conservadas, revolucionaron el sistema: las bacterias cuentan con un grupo diferenciado en sus ribosomas, la arqueas⁸², y de un tronco común con las arqueas se elevan los eucariotas con los diplomonádidos (*Giardia*), microsporidios (*Encephalitozoon*) y trichomonádidos (*Trichomonas*) como primeros grupos ascendiendo como ramas del árbol, seguido de los tripanosomas, esporozos (*Plasmodium*), ciliados, dinoflagelados, plantas hongos, amebas y animales. Así es el primer árbol (Woese et al. 1990; loc.cit.³¹).

La aparente ausencia de mitocondrias en los primeros grupos, más próximos en un árbol de similaridad como el de Sogin et al. 1989⁸³ a las arqueas, indujo a pensar que estos grupos eran el relicto eucariota anterior a la incorporación de la mitocondria. Cavalier-Smith, 1993⁸⁴ propone dividir a los eucariotas en dos super-reinos, el de los Archezoa incluyendo a Diplomonádidos, Trichomonadidos, Microsporidios y amebas sin mitocondrias y los Metakaryota, donde se incluyen el resto de los protozoos y plantas, animales, hongos y cromistas (flagelados con plastos rodeados de más de dos membranas y otras características), que alejaba el esquema sólo morfológico de la clasificación de Levine et al. 1980⁸⁵.

El progreso que significó pasar de los árboles contruidos por comparación de un solo gen a varios y particularmente, genes mitocondriales y genes de proteínas conservadas, fue modificando el esquema. Los microsporidios se identificaron como grupo enteramente relacionado con los hongos, demostrándose además que su arborización al lado de los diplomonádidos y tricomonádidos era un artefacto de la técnica (la atracción de las ramas largas).

Por otra parte, la demostración de que en el genoma nuclear de los protistas sin mitocondrias funcionales había genes mitocondriales y en el citoplasma estructuras como de mitocondria con alguna funcionalidad residual, los hidrogenosomas en trichomonas –aun con un pequeño genoma autónomo–, los mitosomas en *Giardia*, *Entamoeba*, microsporidios, ya sin

genoma. Los Archezoos dejaron de existir y tomaron ventaja los grupos que supuesta o realmente proceden de simbiosis secundarias.

A resultas de todo ello, desapareció lentamente el sentido taxonómico de términos como protozoo, alga, flora bacteriana, quedando relegados al sentido ecológico o desapareciendo poco a poco.

En 2003 Tomas Cavalier-Smith⁸⁶ diseña un sistema, basado en la estructura de microtúbulos y fibrillas que dependen del corpúsculo basal, así como en la fusión de genes, partiendo de la idea de que el antecesor común a todos los eucariotas fue un flagelado, con un solo flagelo, que se prolonga en el tiempo con fusión triple de los genes de la biosíntesis de la piridina y la separación entre DHFR y TS (dihidrofolato-reductasa y timidilato sintasa); un uniconto del que parten los amebosos y posteriormente los opistocontos: coanoflagelados, hongos y animales. El resto de los seres vivos, con duplicación del flagelo, anterior y posterior y fusión de los genes DHFR-TS, producirían en línea directa los apusozoa, rizarios y excavados. Otros bicontos por incorporación de un plasto, las algas y las plantas, y otros más, por simbiosis secundaria de un alga roja los cromistas: alveolados, heterocontos, haptofitas.

Este esquema tan sugestivo y al mismo tiempo didáctico fue echado por tierra en, entre otros por Roger y Simpson, 2008⁸⁷ pues en la práctica no existen seres unicontos, sólo unas pocas amebas que, o no tienen corpúsculos basales pues han perdido el centrosoma y el flagelo o tiene un solo centrosoma, todos los demás seres vivos cuentan con dos corpúsculos basales, incluso en los opistocontos (animales, por ejemplo) dispuestos de modo ortogonal, con uno de ellos formando el blefaroplasto del flagelo, en caso de existir.

A partir del 2004 se cambia la representación de los seres vivos, ya no es un árbol, son brotes –con la diversificación de los seis grupos reconocidamente monofiléticos– de la misma longitud final partiendo de un mismo punto situado en un tronco común que arranca de la raíz de unión de eubacterias y arqueas.

En el esquema de Simpson y Roger, 2004⁸⁸ los seis grupos parten de cinco ramas independientes. Una rama que se divide para formar el aba-

nico de los opistocontos: coanoflagelados, hongos y animales, la otra para las amebas: lobosas, mixomicetos, entamoebidos. Una segunda para las plantas. Una tercera para los cromoalveolados: alveolados: dinoflagelados, apicomplejos y ciliados, y, estramenópilas (diatomeas), haptofitas y criptofitas. Una cuarta que incluye los rizarios: radiolarios, foraminíferos. La quinta para los excavados: los euglenozos: *Trypanosoma*, *Leishmania* y etc., los heterolobosa (*Naegleria*), los diplomonadida (*Giardia*), los tricomonádidos.

La idea de este nuevo tipo de representación parte de la consideración de que todos los taxones vivientes actuales son fruto del mismo sistema: la diversificación y evolución de los seres vivos, a través de los 850 a más de 2.000 millones de años, según opiniones. Todos están evolucionados al mismo nivel, no hay entre ellos inferiores y superiores, ni primitivos o primarios y derivados.

Cada taxón actual de los miles de especies reconocidas son el resultado con éxito de su patrón morfológico, de su comportamiento. Por esta causa, cuando el Comité para Sistemática y Evolución de la Sociedad de Protozoólogos elaboró una nueva clasificación de los protozoos (Adl et al. 2005⁹¹) la representación del “árbol” de los seres vivos, hecha con los grupos demostradamente monofiléticos, es como la flor de un arbusto, con 6 pétalos, los seis grupos: amebosozos, opistocontos, rizarios, plantas, cromoalveolados, excavados.

En el 2009, Cavalier-Smith (loc.cit.⁸⁰) intenta resucitar la división jerárquica de los seres vivos, considerando que hay dos grupos basales, anteriores a la segunda simbiogénesis (alrededor de 600 millones de años) los eozoa representados por los euglenozos (*Euglena*, *Trypanosoma*, etc.) como los más antiguos, y de modo separado, el resto de los excavados. La raíz de los eucariotas estaría en un antecesor común a ambos, sería por lo tanto un biconto, con microtúbulos subpeliculares, citoesqueleto, dos flagelos, heterótrofo, con núcleo, retículo, Golgi, etc. Por otra parte, los neozoa, después de adquirir una hemoliasa del citocromo-c, originarían dos ramas, la de los unicontos con amebas, apusozos, coanozos, hongos y animales. La otra rama, con alveolos corticales ensayaría la simbiogénesis con el plasto dando lugar a las tres ramas vegetales: glaucofitas, rodofitas, clorofitas (plantas terrestres). Las simbiosis secundarias de algas ver-

des y rojas habrían dado lugar a los cromistas donde están incluidos rizarios, alveolados, heterocontos por una parte y haptofitas, heliozos y criptofitas por otra.

Vuelve la representación a modo de árbol, arbusto dice, como tres arbustos, el primario de los eozoa y los dos derivados, el de los unicontos (amebas, hongos y animales) y el de los corticados (cromistas y plantas). El esquema de este profesor de Oxford vuelve a ser didáctico, bien sencillo para entender de una vez el conjunto gigante de los eucariotas que poblamos la tierra.

También la morfología comparada, a través de la estructura de los corpúsculos basales, confirma la diversificación en abanico de los eucariotas⁸⁹: rama común de amebas, opistocontos y apusozos, rama de los excavata, rama común de los SAR (estramenopilos, alveolados y rizarios), rama de las plantas, y tres ramas independientes: haplofitas, criptofitas, colodictionidos.

Parece una simplificación, reduccionista en extremo, la propuesta bien razonada de Nozaki, 2005⁹⁰ para el que todos los seres vivos eucariotas son sólo de dos categorías, los unicontos (animales, hongos y amebas) y bicontos (todos los demás formados por simbiosis primaria de un plasto – algas y plantas – y por dos sucesos únicos de simbiosis secundarias: con un alga verde y con un alga roja. Realmente es como una vuelta al esquema aristotélico de dos reinos. El encaje más extraño es el de los excavados, a pesar de que hay euglenozos con cloroplastos. No sucede así, ni hay demasiadas huellas moleculares en otros excavados como Naegleria, Giardia, Trichomonas.

Otra simplificación muy razonada es la presentada por Wideman et al 2013 (loc.cit.⁵⁹). Se apoya en el hecho de la presencia o ausencia del complejo molecular ergastoplasma-mitocondria un conjunto de proteínas del retículo que casan con otras de la membrana externa mitocondrial y que fijan la primera al segundo, lo que ocurre en hongos, animales, amebas y excavados. No en el resto de los eucariotas formados por los vegetales y aliados (algas verdes, rojas y verdeazuladas) mas todos los que proceden de los que esclavizaron algas y retienen sus plastos o los vestigios moleculares de su pasada presencia. Adopta la terminología de Adl et al. 2012⁹¹ reuniendo en

un bloque, los Diaforéticos suma de los CCTH: Criptofitas y Haptofitas mas los SAR: Estramenopilas, Alveolados y Rizarios, mas Arqueplastidas: clorofitas y rodofitas. El resto de los seres vivos son los que poseen la unión mitocondria/ergastoplasma; excavados, opistocontos, apusozos y amebas.

Una simplificación previa, bien documentada, realizada comparando: 15 genes de proteínas conservadas más la fracción menor del ADNr de 451 taxones, por Wagener Parfrey, L.W et al. 2010⁹². Proponen que los SAR son un grupo hermano de los vegetales y que ambos lo son de los excavados y éstos a su vez de las amebas y éstas de los apusozoos y éstos de los opistocontos; nos imagináramos como tres brotes de un arbusto: excavados, opistocontos, corticados (sares y plantas). Los excavados (tripanosomas, guardia, trichomonas) son como el grupo central del que partirían las amebas por una parte y los corticados por otra. En los extremos, como los más recientes, los opistocontos en uno de los extremos, los SAR en el otro. Es una imagen muy sugerente.

En la actualización de su gran trabajo organizador de los seres vivos de Susane L. Adl y 20 colaboradores, de 2012, se mantiene en esencia la clasificación de 2005 con una gran excepción, la de los cromalveolados que posiblemente son polifiléticos, aunque conservan la asociación o parentesco entre los SAR (llamarles cromistas es más sencillo y adjetivable): estramenopilos (diatomeas, y otros), alveolados (dinoflagelados, apicomplejos y ciliados) y rizarios. En el abanico de grupos monofiléticos del trabajo, además de los cinco comunes: chromistas, archaeplastida (plantas y algas), excavata, amebozoa y opisthokonta, hay otra serie de ramas separadas: haptofitas, criptofitas, centrohelidos, etc.

De momento se observa un cierto reposo y consenso sobre lo conocido y una buena inquietud sobre lo aun oculto, sin destapar, ya anticipado en los trabajos que se dedican a aislar y analizan RNAs ambientales, es decir, directamente del medio ambiente^{93, 94},

Conclusión

A pesar de que los fenómenos de simbiosis se extienden más allá del ámbito morfológico de los protistas, salvo quizás la representada por los

líquenes, sólo ocasionan novedades evolutivas en conjuntos más reducidos. A pesar de ello, en la práctica totalidad de los clados eucariotas existen grupos taxonómicos diversificados por su causa; diversificación que se debe aparentemente a la acción de sus simbioses o microbiomas. La evolución de los eucariota ha sido orientada por los continuos sucesos temporales de interacción heterotípica: interacción, lucha en equilibrio inestable y equilibrio con dependencia unilateral o mutua. Es una fuerza de cambio superior a la selección natural. En todo caso es previa al trabajo de la selección natural.

La tarea de este análisis supera con creces mi capacidad y el objeto de esta revisión.

IV. LAS INTERACCIONES DE CONFRONTACIÓN

Como dijimos más arriba, las asociaciones heterotípicas son fenómenos ecológicos, se estudian mejor bajo el punto de vista de la ecología. Lo que diferencia un especie de “vida libre” de una especie comensal, mutual, o parasitaria es el ámbito de su nicho ecológico. El nicho de una especie es el espacio vital dentro del cual encuentra todos los requerimientos que le permiten cerrar su ciclo (nacer, crecer, alimentarse y reproducirse), es para cada especie “un hipervolumen n-dimensional bordeado por sus límites de tolerancia” Hutkinson, 1980⁹⁵. Si el nicho de una especie se halla sobre o en el interior de otra especie, ocurre necesariamente una simbiosis. Simbiosis estricta si el proceso deviene continuo en el espacio y en el tiempo o parasitismo, proceso discontinuo. En ambos extremos el tiempo de la relación les separa: las simbiosis estrictas son más antigua que los parasitismos. Este hecho no significa necesariamente que los parasitismos sean la antesala de futuras simbiosis, este es posiblemente un error que procede de la mayor patogenicidad de los parasitismos recientes y la mayor tolerancia de los más antiguos. La mayor tolerancia por el hospedador o la mejor eficacia del parásito, son fruto de la coevolución larga o corta de cohabitación. Los parasitismos muy antiguos podrían evolucionar a comensalismos, nunca a simbiosis. No tienen el mismo origen, pueden converger en cierta medida, no confundirse.

El término simbiosis contiene en el sentido amplio a todas las asociaciones interespecíficas, es decir, lo que denominamos comensalismo, parasitismo, mutualismo, simbiosis estricta son diferentes manifestaciones de un gradiente de interdependencia.

La interdependencia absoluta se produce en la simbiosis estricta: no hay célula eucariota sin mitocondria ni mitocondria sin célula eucariota,

ambas juntas forman una nueva unidad. La interdependencia es básicamente útil para ambos asociados en el mutualismo, pero no es imprescindible, los asociados no han perdido su individualidad. La interdependencia es unilateral, sólo para uno de los asociados en el comensalismo y especialmente en el parasitismo. Pero su diagnóstico no es sencillo dado que las relaciones heterotípicas son muy dinámicas, sin límites tajantes.

La categorización es completamente artificial, y ni siquiera la utilidad o el daño que se sigue de la interacción entre las especies puede ser considerado de modo absoluto. Sí, muchos parásitos son dañinos, comprometen seriamente la salud humana o la de los animales y plantas útiles, pero ecológicamente, los parasitismos también pueden ser beneficiosos⁹⁶.

Para llegar al concepto de parasitismo, es necesario considerar los factores bióticos del ecosistema, pues el parasitismo no es más que un tipo particular de las interacciones que se producen entre los diversos organismos vivos de un medio determinado. Las interacciones conocidas como co-acciones (Clement y Shelford,⁹⁷ son de dos tipos (Dajoz,⁹⁸) *homotípicas*, *homoespecífica* y *heterotípicas*, heteroespecíficas respectivamente, entre individuos de la misma especie y entre individuos de especie diferente. Sólo nos interesan ahora las heteroespecíficas

El análisis racional de las reacciones asociativas interespecíficas, condujo a la creación de una serie de tipos o grados de asociación, todos ellos bajo la idea de que la cohabitación ocasiona sobre cada especie influencias nulas, favorables o desfavorables (Dajoz, (loc.cit.⁹⁸). Esto no significa que en la naturaleza, estas interacciones así sustantivadas existan separadas e independientes, puesto que no son más que categorías artificiales para distinguir aspectos diversos de la misma ley general de la asociación entre especies diferentes (Caullery,⁹⁹). Por esta razón, el alcance y significado de cada una de estas categorías difiere según los distintos autores.

En principio, la enorme complejidad de las relaciones interespecíficas, justifica la divergencia de apreciación de los límites de las categorías asociativas. Existen relaciones de animales con animales, de plantas con plantas, de plantas con animales y viceversa; relaciones vitales y permanentes, u ocasionales y accidentales; relaciones de una gran especificidad o por el contrario muy flexibles.

Además, si se considera el beneficio o perjuicio de la asociación, para una o ambas especies y para el momento actual o para el futuro de una o ambas, aparecerán nuevas series de gradaciones. Así, desde la necesidad absoluta de la asociación para ambos asociados o para uno de ellos, o del beneficio mutuo y unilateral, o la inapariencia del beneficio; o bien, en el aspecto contrario, desde la relación absolutamente dañina para una especie, hasta que sólo se produzcan ligeros perjuicios o sean esencialmente neutras.

En todo caso, la naturaleza de la interacción está subordinada a otros factores extrínsecos a la asociación, factores que determinan el paso sucesivo de una categoría a otra; del Inquilinismo al comensalismo, por ejemplo; o que modifiquen la valoración de una asociación ya definida, por ejemplo, el paso del parasitismo a la parasitosis, en el concepto del clínico médico o veterinario.

En este orden de relaciones (Clarke, ¹⁰⁰), siguiendo a Burkholder¹⁰¹ considera dos grandes grupos de coacciones, las de carácter positivo o de cooperación y las de carácter negativo o de antagonismo. Esta generalización es útil bajo un punto de vista didáctico. Abundando en la misma idea de la influencia favorable, neutra o desfavorable del encuentro en el tiempo y en el espacio de las especies, Kühnelt(1969) ¹⁰² denomina *sinecias* a las relaciones permanentes, distinguiendo las de colaboración recíproca (*mutualismo*) de las de no colaboración: *episitismo* para las de depredador/presa; *comensalismo* y *parasitismo*.

Algunos autores como Smyth, J.D. (1976) ¹⁰³ simplifican, lo que también tiene interés didáctico, según el beneficio o no de la concurrencia, a las distintas categorías de asociación (Cuadro adjunto):

1. Heterotípicas positivas

1.1. Bilaterales:

a) Laxas:

Protocooperación

Sinfilia

b) Íntimas: Mutualismo

Simbiosis

1.2. Unilaterales

a) Por el espacio, inquilinismo:

- Exógeno:
 - Estático: Epioiquia
 - Transporte: Foresia
- Endógeno:

b) Por el alimento: comensalismo

2. Heterotípicas negativas o antagónicas

2.1. Competición

2.2. Amensalismo

2.3. Explotación

a) Depredación

b) Parasitoidismo

c) Parasitismo

No nos ocupamos aquí de las múltiples figuras de carácter ecológico y fisiológico que allí se resumen, salvo brevemente el comensalismo.

1. Comensalismo. ¿En el pórtico del parasitismo?

Por ser lo más próximo al parasitismo, conviene detenernos mínimamente en esta figura, tan controvertida, a las puertas del parasitismo en ocasiones, cuando los comensales, ante un debilitamiento manifiesto del hospedador se convierten en patógenos oportunistas.

Ecológicamente es como el último paso de las relaciones interespecíficas antes del parasitismo, de tal manera que es difícil, en muchos casos, distinguir la condición de un determinado asociado; saber si es realmente un comensal o un parásito. El comensalismo es una relación ecológico-fisiológica. Se encuentra entre el Inquilinismo o mutualismo por una parte y el parasitismo o simbiosis por otra.

Muchos autores (Caullery especialmente, (loc.cit.⁹⁹) consideran que el comensalismo es la fuente cierta del parasitismo, el paso obligado en la adaptación al parasitismo previo un Inquilinismo. Esta hipótesis gradualista no es admitida como universal, puede haber sido el origen de algunos de los parasitismos, como los que ensayaron y lograron artrópodos ectoparásitos.

El comensal se alimenta a expensas de los productos ingeridos por el hospedador durante la digestión o a su final (comensales intestinales) o lo hace de productos de desecho que ya no son útiles para el hospedador, o bien es un depredador de componentes del microbioma gastro-intestinal.

Algunas de las asociaciones comensales son extraordinariamente complejas, como las que se establecen para la digestión de la celulosa por los ciliados ruminales entodinomorfos gracias a las arqueas simbióticas celulolíticas que albergan en su citoplasma^{104, 105}. Este puede ser el caso de protozoos y bacterias comensales, que a su vez pueden ser útiles para el hospedador, contribuyendo a la digestión de productos o a la síntesis de micronutrientes indispensables. En estos casos, el comensalismo se confunde con el mutualismo, gracias a simbiosis estrictas bacteria (arquea)-ciliado anaerobio, por ejemplo.

Teóricamente, los comensales no son necesariamente perjudiciales, no dañan aparentemente al hospedador, el parásito sí real o potencialmente. Por ejemplo en el hombre se han descrito seis especies del protista *Entamoeba* habitando en su intestino: *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. coli*, *E. hartmanni* y *E. polecki*. Cerca del 10% de la población porta lo que morfológicamente parece *E. histolytica* pero sólo el 10 % está realmente infectado con este patógeno causante de disentería amebiana, enfermedad que produce unas 100.000 muertes/año¹⁰⁶ mientras que el 90 % es portador de su especie hermana *Entamoeba dispar*, un simple comensal. Con excepción de la ameba de vida libre *E. moshkovskii* a la que se han atribuido casos minoritarios de disentería, el resto de las especies no son patógenas, depredan en la microbiota intestinal, sin causar lesiones o signos de enfermedad.

La idea de sucesión de las asociaciones en su intensidad, a lo largo del tiempo evolutivo, es sugestiva y discutible. Dowdeswell¹⁰⁷, piensa que el primer eslabón de la serie asociativa sería la *epioiquia*, pasando al comensalismo y de éste al parasitismo; es muy posible que este haya sido el camino de ectoparasitismos por artrópodos.

Lo que sí parece claro es que las asociaciones de carácter ecológico tuvieron que sufrir un largo camino de adaptación para pasar a ser asociaciones más íntimas fisiológicas, con autosometimiento de los respectivos

genomas y que estos intentos se produjeron muchas veces a lo largo de la historia de la evolución, dirigiéndola. Parece verosímil que la simbiosis estricta proceda de utilidades metabólicas compartidas o de procesos de esclavismo. El parasitismo sí es posible que en algunos casos proceda de etapas de inquilinismo-comensalismo.

2. Co-acciones heterotípicas negativas o antagónicas

i. Competición

Puede entenderse como la acción recíproca de dos especies que se empeñan en conseguir las mismas cosas, que compiten por el mismo nicho, con el resultado final de la exclusión de una de ellas o la especialización y adaptación diferencial de una de ellas. El principio de Gause lo define Dice1952¹⁰⁸, «como la improbabilidad de que coexistan en la misma comunidad, dos especies con nichos idénticos o casi idénticos».

La competición debió jugar un papel importante en la especiación y se manifiesta a todos los niveles, incluidas las comunidades parasitarias. La competición explica también probablemente, la especiación conocida como de «explotación de hábitat», entre los nematodos parásitos intestinales de los vertebrados. La competición explica la exclusión de especies de parásitos en complejos parasitarios (parasitocenosis) de interés económico.

La antibiosis o amensalismo. Es un caso extremo del cuadro anterior. La exclusión en este caso es absoluta, debida a la eliminación al medio de principios tóxicos para los competidores.

El concepto de *explotación* (Clarke, loc.cit.¹⁰³), significa el beneficio de una especie a costa de otra de la cual obtiene alimento. En la explotación hay dos extremos, el *parasitismo* y la *depredación*. Además, existen otras modalidades de explotación tales como el *esclavismo* de las hormigas o el hábito “parasitario” del cuco (*Cuculus canorus*), difíciles de incluir en los tipos anteriores.

Entre el parasitismo y la depredación, existe una gran serie de grados intermedios, colocándose en un extremo el parásito, permanente o tem-

poralmente unido al hospedador y dependiendo en este tiempo, exclusivamente, de él, y el depredador en el otro, individuo de vida libre que caza, mata y devora a su presa. El concepto de asociación permanente separa pues el parasitismo de la depredación. Si el depredador es “un organismo libre que busca un alimento viviente, animal o vegetal, el parásito, al menos en un estado de su desarrollo, está unido a la superficie (ectoparásito) o al interior (endoparásito) de un ser vivo, la especie hospedadora” Dajoz (loc.cit.⁹⁸).

En la naturaleza, la diferencia entre parásito y depredador no está tan marcada. Hay formas intermedias que son difíciles de identificar, o aun formas de tránsito del parasitismo a la depredación. El ejemplo más clásico es el *parasitoidismo*, fenómeno entomológico del ciclo biológico de avispas Ichneumonida sobre larvas de coleópteros. Las larvas que eclosionan de los huevos inyectados por la avispa comienzan comportándose como parásitos, respetando los órganos vitales de su hospedador, hasta que al final se transforman en depredadores comiéndose al hospedante. Este fenómeno no es considerado como parasitismo por algunos autores tan autorizados como Cameron¹⁰⁹, precisamente por conducir a la muerte del hospedador, lo que contraviene ese “mito definitorio” ya denunciado por López-Neyra¹¹⁰ de que el parásito “respeto la vida del hospedador”. Realmente es una faceta particular del parasitismo y así la consideran los entomólogos, Doult¹¹¹.

ii. Parasitismo

El parasitismo es otro tipo de asociación fisiológica como la simbiosis, pero con la particularidad de que el beneficio es unilateral, sólo obtenido por el parásito. Generalmente se considera al parasitismo y la simbiosis como los extremos opuestos de las coacciones heterotípicas.

Definir el parasitismo encierra las mismas dificultades clásicas de hallar el número suficiente de frases breves y llenas de sentido que marquen totalmente lo que es el fenómeno, sus límites y relaciones.

La definición de parasitismo tiene que ser algo que surja como resumen final del conocimiento satisfactorio de la Parasitología. La definición, cual-

quiera que demos, estará impregnada de aquella porción de la ciencia parasitológica en la que más profundamente nos encontremos inmersos. Y así es en los distintos autores, según su especialidad: un morfológico, fijará todo el interés en la definición de parasitismo sobre las adaptaciones reflejadas en la forma y estructura del parásito; un fisiólogo, en el grado y forma de las interdependencias parásito/hospedador; un patólogo en los efectos nocivos sobre el hospedador; un inmunólogo sobre el hecho del establecimiento o evasión de la respuesta ocasionada por el contacto macromolecular parásito/hospedador, en otras palabras, en el estímulo ejercido por el parásito y en la manera en que el hospedador se informa de ello y responde.

En un afán sintético, podrían considerarse tres parámetros que informan el fenómeno biológico del parasitismo: el ecológico, el fisiológico y el morfo-patológico.

El primero lo limita y encuadra dentro de las relaciones interespecíficas como una co-acción negativa o antagónica. Como dice Caullery (loc.cit.¹⁰²) es un proceso ecológico: “no es más que un caso especial de las relaciones de todos los organismos con el medio ambiente y en particular con los otros organismo”, dándose la circunstancia de que el “hospedador suministra el medio único donde puede vivir el parásito” Rogers ¹¹². El nicho ecológico.

El segundo, reconoce, que la asociación es un estado de “equilibrio inestable” en el cual uno de los miembros, el parásito, se nutre de sustancias elaboradas por el otro, el hospedador (Baer,1946 ¹¹³), o se alimenta sobre la sustancia viva del hospedador, ((Caullery (loc.cit.⁹⁹), López-Neyra (loc.cit.¹¹⁰), Cameron (loc.cit ¹⁰⁹)) de tal manera que establece contacto macromolecular con el mismo, Sprent ^{114,115,116}; dependiendo por tanto de él por “circunstancias fisiológicas indispensables”, o más concretamente, por uno o varios procesos enzimáticos o la síntesis de una o varias moléculas esenciales” Noble y Noble¹¹⁷, Tragger¹¹⁸, Moulder¹¹⁹, Lincicome¹²⁰, Smyth¹²¹, Dogiel¹²², Geiman ¹²³.

El tercer concepto resalta dos hecho básicos: uno sólo aparente, que el parásito se ve modificado morfológicamente por el parasitismo, apartándose –no siempre– de las formar libres originarias; otros de apreciación unánime, que el parasitismo no aporta ningún beneficio (también discutible en los casos observados por Lincicome ¹²⁴ o Thomas et al. ⁹⁶) al

hospedador, sino que le perjudica en mayor o menor medida (López-Neyra, op.cit.¹¹⁰) (Cameron loc.cit.¹⁰⁹) (Audy,¹²⁵). Estos dos hechos son consecuencia de las “influencias mutuas” de Baer: adaptaciones morfo-funcionales del parásito y lesión acompañada de reacción de defensa por parte del hospedador.

No es un factor definitorio de parasitismo, aunque intente separarlo de la depredación la tan socorrida en definiciones antropomórficas (van Benedem¹²⁶; Elton¹²⁷), *preservación de la vida*; “sin que se vea amenazada la existencia mutua de parásito y hospedador”, Baer, loc.cit.¹¹⁶; “sin producir la destrucción total o parcial inmediata del hospedador”. Indudablemente no existe esta conciencia de preservación por parte del parásito, sino que, generalmente, su alimentación localizada preserva la vida del hospedador, lo que no quita que el número de parásitos o el estado de respuesta deficiente del hospedador pueda acarrear la muerte de éste.

En resumen, el parasitismo es una asociación heterotípica negativa, temporal o permanente, externa o interna, entre una especie, el parásito, normalmente más pequeña, menos organizada, filogénicamente alejada y otra especie, el hospedador, mayor y más organizada. El parásito depende metabólica y evolutivamente del hospedador: vive a sus expensas —nutriéndose, estableciendo contacto e intercambio macromolecular—, con lo cual, altera el equilibrio homeostático e induce la respuesta innata y adaptativa de su sistema inmunitario, deprimiendo su salud y bienestar. El hospedador es temporal o permanentemente el nicho del parásito. La permanencia en el tiempo de la relación origina una evolución compartida con injerencias mutuas en la respectiva anagénesis.

Como fenómeno ecológico que es, el parasitismo, o mejor las relaciones continuas parásito/hospedador están sometidas a procesos ecológicos comunes y particulares estudiados en la ecología de las poblaciones

1. El origen del parasitismo. Preadaptación

Antes de proseguir, convendría hacer una acotación. El proceso entero del parasitismo y su evolución atañe al conjunto de todos los seres vivos.

Por razones históricas en el desarrollo universitario de nuestro país, el ámbito de estudio de la parasitología se restringió a los “eucariotas animales: protozoos, helmintos y artrópodos”. Los virus, bacterias y hongos patógenos y útiles quedaron en el campo de estudio de los microbiólogos. Como parasitólogo, las referencias y ejemplos del desarrollo de este texto se referirá sólo al campo de la parasitología estudiada en las facultades de farmacia de nuestra universidad; las especies parásitas de interés médico o económico pertenecientes a los tres ámbitos de eucariotas: excavados, alveolados y amebas *sensu stricto*, entre los protistas y helmintos, nematodos y artrópodos entre los animales invertebrados.

Como fue ya indicado, en cada caso particular, se puede asimilar a un fenómeno peculiar de mega-evolución que, como en los otros niveles de cambio evolutivo, es el resultado de una especiación.

Una población fundadora, preparada genéticamente para ello, es decir, preadaptada, es capaz de cambiarse con éxito desde un medio adaptativo principal —la vida libre— a otro medio adaptativo —la vida parasitaria—, en el cual inicia el camino evolutivo¹²⁸. El comienzo es una especiación, es decir, un proceso microevolutivo que da paso a una macroevolución particular.

Los parásitos son politípicos, por lo que el origen de cada uno de los parasitismos ocurrió muchas veces, en tiempos diferentes, bajo diferentes circunstancias, pero por el mismo mecanismo universal, la adquisición de un nuevo medio donde vivir, reproducirse y evolucionar; medio situado sobre o en el interior de otro ser vivo. La adquisición de este nuevo medio supuso una división permanente, cladogénesis. La radiación adaptativa separada alejó a los parásitos de sus grupos hermanos de vida libre, si es que persisten en esta condición, diferenciándolos en mayor o menor grado en virtud de la antigüedad de la separación.

Como quiera que existen parásitos entre los distintos grandes sistemas de organización, phyla (tipos) y clases, está claro que la macroevolución que ocasionó la formación de estos grandes patrones fue anterior al origen particular del parasitismo en cada caso. Por ello, el parasitismo fue ensayado y logrado con éxito por muchos grupos de invertebrados y, particularmente, de protistas a lo largo de la historia de la transformación en el tiempo de

los seres vivos. El número de grupos de protistas parásitos supera al de metazoos, lo que es un reflejo de la biodiversidad, más rica en formas microscópicas, así como del mayor tiempo evolutivo (edad real) que tienen los eucariotas microscópicos, comparado con el de los metazoos.

2. Preadaptación

Es la condición primaria para alcanzar el parasitismo. Se puede definir como la capacidad de una especie para vivir una vida alterada tal como soportar cambios bruscos de ambiente. Es una condición genética intrínseca o adquirida de la especie, previa al inicio del parasitismo.

La preadaptación es un camino con una serie de pasos sucesivos: coincidencia ecológica masiva entre proto-parásitos y proto-hospedadores; capacidad de los proto-parásitos para superar las barreras anti invasivas de los proto-hospedadores; inocuidad relativa de los primeros niveles de asociación.

Coincidencia ecológica

Sólo se concibe el origen del parasitismo si, previamente, existe una concurrencia de hábitat, un contacto masivo y milenario entre protoparásitos y protohospedadores. El hecho se sigue observando entre los parásitos ya establecidos y sus hospedadores, preservándose la especificidad gracias a la concurrencia ecológica. Concurren, por ejemplo, en el mismo medio xerófilo el gasterópodo *Zebrina detrita*, la hormiga *Formica fusca* y la oveja; sobre esta coincidencia el parásito *Dicrocoelium dendriticum* en el hígado de las ovejas y sus huevos embrionados saliendo con las heces, alimento de *Zebrina* y las bolas de mucus cargadas de cercarías eliminadas por éstas, recogidas por *hormigas*, como alimento de sus larvas y las hormigas cargadas de metacercarias, paralizadas por las cercarías altruista, en las hierbas que la oveja pasta.

Esta primera condición inclina a concebir que el origen del parasitismo aconteció en medios ecológicos muy reducidos y fue más frecuente, por tanto, en la tierra emergida que en los mares.

Superación de defensas y ambiente físico-químico

En los ectoparásitos, el proceso adaptativo supuso la previa modificación del aparato bucal masticador original, lo que pudo suceder por la adaptación anterior o simultánea de la alimentación de excreciones de defensa del vegetal y sucesivamente de los haces vasculares de las hojas. El mismo mecanismo para la adquisición de jugos vegetales, debidamente adaptado, sirvió para llegar al ectocomensalismo y ectoparasitismo. El proceso continúa activo: en muchos insectos hematófagos, sólo uno de los sexos se alimenta sobre animales, el otro sexo, lo hace sobre vegetales. La adaptación simultáneamente útil sobre un espectro tan amplio de hospedadores, vegetales y animales debió acelerar el proceso.

En los endoparásitos, el problema es más complejo. La puerta de entrada principal fue y es el tubo digestivo. Desde la puerta de entrada bucal el proto parásito tiene que sobrepasar condiciones fisicoquímicas diversas y simultáneas: mecánicas— masticación, peristaltismo —, osmóticas, térmicas, microaerofílicas, de pH muy bajo, ambiente enzimático hostil, así como mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos.

El tamaño de los proto parásitos o de sus formas de propagación (huevos, larvas) es la condición inicial para vencer la primera de las barreras, la preparación de los alimentos, masticación. Esta barrera, importante en mamíferos, es posterior al desarrollo de los principales parasitismos por platelmintos y nematodos y no afecta en cualquier caso a los propagos de protistas. El peristaltismo sí que juega un papel importante. Vencerle supone la necesaria formación de elementos de anclaje: ganchos, ventosas, botrios; cápsulas bucales armadas, musculatura longitudinal de reptación o nadado antiperistáltico, etc.

La temperatura, alta y constante en los homeotermos, es un limitante para la inmensa mayoría de los protistas e invertebrados que mueren a 37-40 °C. La presión osmótica alta y la concentración de hidrogeniones (pH) en el estómago son, también, insoportables para los invertebrados no preadaptados. La acción enzimática digestiva sólo permitió el inicio del parasitismo endógeno a aquellos invertebrados con formas de transmisión resistentes o provistos de cutícula inatacable por proteasas y, o, provistos de un tegumento con actividad anti enzimática continua.

La capacidad para vencer las barreras inmunitarias se inscribe, posiblemente, dentro de la posterior adecuación genética mutua entre parásito y hospedador, equilibrio evolutivo de la situación simbiótica inestable del parasitismo.

Todo este proceso de preadaptación lo tenían aquellos invertebrados concurrentes que vivían en medios ya hostiles para otros invertebrados, por ejemplo, nematodos viviendo sobre materia orgánica en descomposición y, por tanto, resistentes a grandes cambios de temperatura, pH, tensión de oxígeno, etc., con cutícula, con movimientos natatorios para no ser arrastrados, de pequeño tamaño, etc.

Por otra parte, a través del tiempo evolutivo, los parasitismo establecidos en principio en invertebrados superiores —anélidos, moluscos, artrópodos, equinodermos— alcanzaron, más tarde, a los vertebrados; esto, además de los que intentaron y lograron el establecimiento en los vertebrados por vía directa o indirectamente a través de un ectoparásito hematófago. Habrá habido tantas posibles figuras como las características de los ciclos biológicos de los parásitos actuales sugieren.

3. Inocuidad relativa de los primeros niveles de asociación

Una condición necesaria, después de la preadaptación, es que la asociación, en principio, no pudo ser muy perjudicial para el protoparásito ni para el protohospedador, permitiendo a ambos vivir y reproducirse de tal manera que sus descendientes pudieran continuar con el mismo modo de vida. Las asociaciones radicalmente destructivas para cualquiera de los asociados no tienen posibilidad de continuarse en el tiempo. La no lesividad extrema del principio no significa que el parásito tienda a dejar de ser patógeno. Como analizamos en la coevolución, en la patogenicidad sostenida de muchos parasitismos se asienta el equilibrio continuo de la relación parásito hospedador.

Por otra parte, parece verosímil que el origen del parasitismo en otros casos no sucedió como un único salto de cambio total, sino más bien en un acercamiento paulatino a través de otras figuras de asociación, tales como inquilinismo y comensalismo. Por otra parte, muchos de los ensayos

adaptativos hacia el parasitismo, fracasaron sin dejar huella o se extinguieron junto con sus anfitriones.

4. Especiación inicial del ensayo parasitario

Con las condiciones previas, el origen en sí se puede asimilar a un determinado tipo de especiación. La más probable es la de tipo alopátrico. Cuando una población del protoparásito, aún interfértil con las de vida libre de la misma especie, como consecuencia de su asociación con el protohospedador del que obtiene ventajas (alimento, albergue, transporte, etc.), queda aislada del resto de las poblaciones de vida libre.

El aislamiento (barrera de separación) pudo ser de diferente naturaleza. La más simple sería el alejamiento del protohospedador del área de distribución del resto de las poblaciones de la especie protoparasitaria; también es verosímil la presencia concomitante de presiones de selección contra las secciones de población protoparasitaria de/en vida libre; con ellas, el tender a la vida parasitaria se convierte en adaptativo. Otro proceso que acelera el paso al parasitismo es la coincidente deriva génica, ocasionada por el adelgazamiento poblacional de aquella sección de población de la especie protoparásita aislada por el propio parasitismo, ya casi eficaz.

En los primeros casos, si la duración de la barrera fue lo suficientemente estable, la microevolución secuencial, que trabaja continuamente sobre todas las especies, reafirmó el aislamiento reproductivo.

Las dos circunstancias posteriores, una necesaria y otra posible, son:

La anagénesis consecuente con la adaptación gradual parásito/hospedador, permanentemente hostil en ambos sentidos –carrera armamentística– en equilibrio a través del tiempo, tanto en el corte transversal representado por el parasitoma de una especie de hospedador actual, como en el tiempo filogénico.

La cladogénesis posterior, es decir, las sucesivas especiaciones dentro del esquema parasitario, que originan los grupos trans-específicos que ahora contemplamos (familias, géneros de animales parásitos monofiléticos) especialmente entre los nematodos.

El tiempo evolutivo y el conjunto de los dos frentes de adaptación que tiene el parásito, el externo ambiental e interno, ambiente intra-hospedador y oposición a los medios de rechazo, actuando sobre las subsiguientes particiones –especiaciones–.

Las grandes perturbaciones les afectan discretamente, de modo directo, sobre sus fases de ciclo directamente sometidas al ambiente o secundariamente como consecuencia de las modificaciones que experimentan en el cambio sus hospedadores. Por otra parte, arrastrados por la especiación de sus hospedadores, cuando alcanzan previamente especificidad alta, especian también más tarde. Cada especie de un protoparásito que ensayó con éxito la nueva modalidad de vida entró en un espacio evolutivo particular donde, tiempo y circunstancias evolutivas por el medio, irradiará.

Sucede en todo caso, aún en las especies de parásitos que parecían hasta hace poco tiempo únicas de género y de familia; el análisis del aislamiento reproductivo, perfil isoenzimático y porciones discretas de su genoma o el genoma entero, demuestran que lo que morfológicamente parecía una especie, es en realidad un conjunto de especies hermanas, aisladas reproductivamente : especies biológicas, reales, aunque crípticas.

Podría pensarse que son fruto de una especiación reciente o que han sido observadas en pleno proceso de especiación-separación. No es así necesariamente, lo más probable es que pertenezcan a taxones que en la situación actual de observación, el interglaciar en el que estamos, se hallen instaladas en un estasis evolutivo.

Ocurre con helmintos que aseguran su éxito en el comportamiento como depredadores o carroñeros de sus hospedadores y que conservan un alto grado de inespecificidad. Este es el caso de las especies de *Trichinella* o las de *Echinococcus*. La microevolución secuencial y divergente dentro del contexto parasitario, funciona con las limitaciones propias, como entre las especies de vida libre.

Los condicionantes en la evolución de las especies con hábito parásito dependen de circunstancias muy diversas, complicándose el análisis en las especies sin reproducción sexual, clonales o en aquellas en que, aun poseyendo reproducción sexual, prefieren la multiplicación clonal. En

este caso, los mecanismos simpátricos de especiación actúan con mucha eficacia, ya que cuando la reproducción es clonal cualquier modificación genómica, compatible, adaptativa o no, queda fijada en el genoma. Esta característica hace que muchas especies parasitarias, sean en realidad especies prácticas. Este es el caso, por ejemplo, de *Leishmania infantum*, que es en realidad un conjunto de poblaciones genéticamente diferentes, denominadas por algún tiempo, *zimodemas*^{129, 130} más distantes entre sí, que algunos géneros entre sí de otros grupos.

El fenómeno se produce también entre los helmintos. *Echinococcus* spp, unas tenias hermafroditas, con capacidad de autoinseminación en el hospedador definitivo, que se multiplican por la poliembrionia en el hospedador intermediario, con lo que es muy probable que en el siguiente hospedador definitivo todos los individuos sean hermanos, tienen una gran posibilidad de fijar en el genoma cualquier modificación; cuentan, por ello, con una gran posibilidad de separación simpátrica. Así se explica que, en un tiempo evolutivo breve, no sólo se hayan separado los conjuntos conocidos hasta hace poco tiempo como *E. granulosus*, *E. multilocularis*, etc., resultado del complejo trófico de un cánido (lobo/perro/zorro) determinado hospedador definitivo –alohospitalismo como veremos más adelante–, sino que, además, la separación por especialización hacia un hospedador intermediario único produce la formación de especies crípticas diferentes.

Así, dentro de la vieja especie *E. granulosus* –restringida ahora sólo a las cepas biológicamente *ovicanis* (oveja/perro) (genotipos G-1, G-2 y G-3)^{131,132}–, el estudio molecular confirma que son válidas antiguas descripciones como la de la especie que López-Neyra y Soler (1943)¹³³ denominaron *E. ortleppi* biológicamente *bovicanis* (vaca/perro) (genotipo G-5) o *E. equicanis* (caballo/perro) (Genotipo G-4)

5. Tendencias adaptativas de las especies parasitarias

Una vez establecido el parasitismo, la evolución de los parásitos en los largos períodos de calma intercatastróficos, se produce, como en el resto de las especies de vida libre, con particularidades específicas, por la acción ordenadora de la selección natural a través de variaciones heredables, debidas a mutaciones y recombinación cromosómica.

La actuación de la selección natural determinando la persistencia de las variaciones favorables o neutras y eliminando las perjudiciales, goza en los parasitismos establecidos, como dijimos antes, con dos frentes. El externo que actúa sobre las fases libres del ciclo del parásito, normalmente sus propagos (huevos, larvas, embriones, quistes, ooquistes), así como de sus hospedadores intermediarios si los hubiere y siempre su hospedador definitivo principal. El segundo frente es el medio interno sobre el que también ejerce su papel regulador la selección natural. Cuenta con una serie de peculiaridades básicas, a favor o en contra de la permanencia del parasitismo que analizamos:

Circunstancias favorables:

- Ausencia o limitada competencia interespecífica por el espacio y alimento.
- Abundancia de alimento y uniformidad de las condiciones físicas, obtenidas de modo gratuito, sin consumo energético

Entre los helmintos modalidades de reproducción facilitada: hermafroditismos, autofecundación, multiplicación clonal por poliembrionia. En protistas excavata y amebozoa por predominar la reproducción asexual. Secundariamente, si no se tiene esta capacidad, como veremos mas adelante, se suple en cierta medida la tendencia adaptativa a la clonalidad.

Circunstancias desfavorables:

Todas resumidas en una sola, la reacción continua del hospedador que trata de anular, matar y expulsar al intruso poniendo en marcha procesos de defensa prestablecidos como son los de la inmunidad innata o adaptativos, ambos iniciados por la presencia del extraño y sus secreciones y excreciones

Como todas estas tendencias adaptativas son más o menos comunes para todos los grupos que iniciaron el parasitismo, el resultado es un cierto grado de convergencia evolutiva.

Estas tendencias convergentes pueden resumirse en:

- Expresión variable de antígenos de superficie como medio de evasión de la respuesta inmunitaria humoral.
- Modificaciones especializadas de la superficie dérmica, cutícula, tegumento activo,
- presentes como condición preadaptativa o sobrevenidas tras el parasitismo.
- Desarrollo de órganos especializados para la fijación: ganchos, ventosas, armadura bucal, musculatura somática, etc., especialmente para las formas juveniles que inician la convivencia.
- Pérdida de órganos: ambulatorios, sensoriales, digestivos. Regresión de sistemas
- Incremento y regulación del potencial biótico: reproducción facilitada por la abundancia de nutrientes y ausencia de gasto energético para otras funciones facilitadas por el hospedador. Modulada por otra parte para asegurar que la descendencia complete el ciclo.
- Modificaciones en los tiempos del ciclo por plasticidad.
- Mayor capacidad evolutiva que la de sus hospedadores.

6. *Cladogénesis en las especies parasitarias*

Como en las especies de vida libre, cada especie parásita actual procede mediados uno o varios sucesos sucesivos de división de una especie ancestral. Los grandes grupos actuales proceden de las pocas especies fundadoras que iniciaron, con éxito, el parasitismo y que se encuentran representadas por los taxones: familias y géneros actuales formados en un proceso consecuente a especiaciones sucesivas.

Las especiaciones se mantuvieron estables o microevolucionaron por deriva génica, alopatrismo, simpatrismo e hibridación.

1. Radiación adaptativa

Toda especie está formada por un conjunto de poblaciones, o demes, separadas entre sí aunque ensambladas en el área de dispersión de la especie, cada cual con su cierta personalidad, algunas muy acusadas —razas geográficas— y siempre interfértiles si se reproducen sexualmente. Cuando entre dos *demes* o razas geográficas se establece una barrera infranqueable que impide su libre intercambio genético y que persiste un largo período de tiempo evolutivo, el acúmulo de características útiles (anagénesis) separa tanto a estas dos poblaciones, que las hace perder capacidad de cruzamiento, es decir, las aísla reproductivamente; se han constituido, si persisten, en dos nuevas especies o una sola nueva si la otra, por causas diversas, se extingue.

Wolfdietrich Eichler ¹³⁴ establece, para algunos de los posibles, la siguiente terminología:

Alopátrica, cuando se produjo por aislamiento geográfico de los hospedadores.

Alotópica, cuando el aislamiento y la barrera separadora fue de tipo ecológico, interviniendo los hospedadores intermediarios.

Alohospitálica, cuando se produce por adopción de una nueva especie hospedadora, con requerimientos similares.

Aislamiento dentro del hospedador, por explotación del nicho intra-hospedador. Cuanto más amplios y numerosos sean los nichos intra-hospedador, mayor número de especies alopátricas se habrán producido. A esta explotación del nicho contribuyó poderosamente la presión de selección interespecífica, que nace de la competencia o lucha por el mismo nicho.

Todas estas modalidades de especiación, además de las posibles convergencias evolutivas e hibridaciones, edificaron el árbol actual de géneros, familias, etc., formándose los grupos transespecíficos parasitarios, fenómeno que debe distinguirse de la macroevolución previa que originó los taxones más altos: tipos, clases que son anteriores al hecho parasitario.

2. Coevolucion parasito/hospedador

Muchas de las asociaciones simbióticas observadas hoy día han persistido a pesar de los numerosos eventos geológicos climáticos y extinciones masivas que han afectado la distribución mundial de los organismos. Esta persistencia en las asociaciones simbióticas ha inducido a diferentes científicos tanto desde la perspectiva ecológica como genética a tratar de dar explicaciones plausibles a este fenómeno originándose así el concepto de coevolución como un campo progresivo de estudio dentro de la biología evolutiva.

La adaptación gradual parásito/hospedador, se tuvo que ir perfilando en una mutua interacción génica, expresable en el fenotipo y en el comportamiento, dirigida al equilibrio de la relación. Es decir, en el genotipo del hospedador tiene que haber genes que se expresan oponiéndose al parásito o soportándolo, que a su vez, se corresponden a genes del parásito que se oponen a la expulsión, en una especie de “carrera armamentística” continua. O lo que es lo mismo, la interacción de los genotipos se encuentra en equilibrio.

Cuando, al cabo del tiempo, esta compatibilidad es grande, aparece un grado de especificidad tan alto que cada estirpe de parásito sólo puede vivir sobre una especie de hospedador. Y si el parasitismo persiste, es porque no son adaptativas las variaciones desequilibrantes. Por ejemplo, una tendencia desmesurada a una prolificidad exagerada por parte del parásito, acarrearía tales cargas parasitarias al hospedador que acabaría con su vida, lo que haría de esta variación una presión de selección negativa para el parasitismo; por el contrario, una variación del hospedador que le acarrearía grandes infecciones, dejaría de ser, por la misma causa, útil para la relación equilibrada.

A pesar de estos hechos generales, las variaciones en la capacidad de respuesta de los individuos son importantes para el mantenimiento del parasitismo. Así, en muchos helmintos y artrópodos, el equilibrio gira alrededor de los miembros de la población de hospedadores más tolerantes, capaces de soportar mayores cargas parasitarias, eliminadores asintomáticos, que contribuyen a mantener la población parasitaria —huevos, larvas libres, etc.— en niveles suficientes para la persistencia de la especie parasitaria.

El equilibrio conduce a la especificidad y, ésta, a la *historia evolutiva compartida o especificidad filogenética*. El fenómeno se llama coevolución parásito/hospedador¹³⁵. Se da entre aquellas especies con escasa capacidad intrínseca para difundirse, es decir, de transmitirse lateralmente a nuevos hospedadores.

Mucho antes que se dispusiera de herramientas moleculares de análisis filogenético se especuló con acierto, tras la identificación del parentesco morfológico de parásitos específicos, que la historia evolutiva de los organismos así asociados, coevolución puede reflejar la historia geológica del área donde viven.

El reconocimiento de la coevolución, su aplicabilidad filogenética y la evolución de los métodos de establecerla han ocupado una buena parte de la actividad de parasitólogos y zoólogos básicos durante la primera mitad del siglo pasado.

Al final del siglo XIX tras los trabajos del codescubridor de la selección natural como motor del origen y evolución de las especies, Alfred Rusell Wallace, creando la biogeografía en áreas geográficas inamovibles¹³⁶, se planteó un problema aparentemente insoluble, el hallazgo de especies fósiles indistinguibles y especies actuales muy semejantes en áreas tan disjuntas como Suramérica y Australia, o África y Suramérica. Los posibles puentes de conexión ahora hundidos resultaron imposibles dada la profundidad de los océanos por lo que debería haber otra explicación. Surgió ésta desde campos diferentes y de modo simultáneo por la suma, a la hipótesis de la deriva de los continentes de Alfred Lothar Wegener (1880-1930)¹³⁷ de numerosos trabajos previos y contemporáneos de geólogos, botánicos y zoólogos.

Entre otros el de Germann von Ihering que demuestra estudiando la fauna de invertebrados dulceacuícolas que especies primitivas de parásitos como los temnocephalidos (platelmintos primitivos antecesores de los monogéneos, cestodos y trematodos), que parasitaban cangrejos de agua dulce de Nueva Zelanda eran hermanos indistinguibles de los que se encontraban en los arroyos de las colinas de Argentina. En un trabajo extraordinario¹³⁸ en que refuta la idea de la inmovilidad de los continentes de Wallace —al que de paso pide perdón por contradecirle—, haciendo

ciertas correcciones también al recientemente publicado de F.W. Hutton, "On the origin of fauna and flora of New Zealand" demuestra con datos sobre moluscos y crustáceos de agua dulce como el Cono Sur americano había estado unido, con cursos de agua dulce comunes, a Nueva Zelanda.

Inaugura con su trabajo la idea de la coevolución parásito-hospedador, previamente esbozada por Charles Darwin, 1862¹³⁹ al observar que las flores de las orquídeas y los abejorros tenían una relación estrecha para la polinización mediante estructuras morfológicas bien adaptadas. Von Ihering, un tanto antidarwinista, aunque no por negar la realidad de la evolución, fue sin duda el primero en reconocer y usar las asociaciones parásito hospedador predecibles, es decir como elementos de confirmación biogeográfica y deriva continental.

En el mismo sentido de entender la coevolución, bautizado como ortogenicista, Fahrenholz en 1913¹⁴⁰ postuló que la presencia de piojos chupadores, y su especificidad de hospedador sobre primates demostraban que los catarrhinos eran más próximos a los homínidos que lo otros grupos de primates.

Durante los años 30 del siglo XX los biólogos (parasitólogos) ortogenicistas elaboraron una visión íntegra de la coevolución: los parásitos son altamente específicos de hospedador por lo que evolucionan con sus hospedadores y porque lo hacen así, se tornan más hospedador-específicos. Como quiera que consideraban que la especificidad era la causa de la coevolución, en vez de la consecuencia de la interacción ecológica entre las dos partes asociadas, cualquier conflicto o inconsecuencia observada entre la filogenia especular entre los hospedadores y los parásitos la consideraban como una falsa identificación, como un error ya que contradecía la visión ortogénica de la coevolución.

De aquí proceden las numerosísimas sinonimias de algunas especies, en viejos textos, por ejemplo: sinónimos de *Trichinella spiralis* (Owen 1835) Railliet, 1865 –identificada en una persona– anteriores al reconocimiento en 1972 por Britov y Boeb¹⁴¹ de la existencia de especies crípticas: *T.suis* y *T.domestica*, aisladas de cerdo; *T.canis* Kremer, 1835, aislada de un perro; *T.felis*, aislada de un gato en China; *T.affinis* Dies., 1851¹⁴².

El desarrollo más extenso de la hipótesis ortogenicista de la coevolución se debe a Wolfdietrich Eichler (1912-1994) (loc.cit¹³⁷) especialista en malófagos (piojos masticadores ectoparásitos que se alimentan de escamas dérmicas, pelos y plumas, con escasa capacidad de difusión, muy específicos de hospedador). Postuló que cuando una especie de malófago se encontraba en más de un hospedador era debido bien a que los hospedadores actuales de este malófago procedían directamente de un ancestro común, o bien a que la muestra estaba mal tomada o identificada. Como quiera que se demostraron numerosos errores de identificación, Eichler se reafirmó en el valor de la especificidad, estableciendo una norma rígida: los parásitos que tienen alta especificidad de hospedador, están atados de tal modo que coevolucionan con su hospedador, tras él y haciéndolo así, su especificidad aumenta; cada hospedador con su especie de parásito, con la especificidad por encima de cualquier otro criterio como norma de diagnóstico de la especie.

Cada aislamiento de parásito procedente de un hospedador diferente, dentro del mismo género, se consideró como una especie nueva; se unió taxonomía con especificidad, una exageración evidente que duró años entre los parasitólogos, bien reflejada también entre nosotros como se puede observar en el Índice-catálogo de Zooparásitos Ibéricos¹⁴³.

El criterio ortológico no dejaba de ser evolucionista, lo que hace, contra la corriente imperante de revitalización darwiniana, el neodarwinismo antes citado, es restar importancia a la selección natural en las series coevolutivas estudiadas. Así sucede no sólo con ectoparásitos, sino también con otros grupos: opalínidos de ranas, Metcalf 1920 cit por Earl¹⁴⁴, helmintos de aves, Harrison¹⁴⁵.

Otra segunda corriente de la coevolución bajo una visión parcialmente darwiniana, es la de Kellogg (1896-1913)¹⁴⁶ estudiando piojos chupadores de aves en California. Describe la fuerte coevolución en este modelo, postulando que la filogenia de los ectoparásitos estudiados es como una imagen especular de la de sus hospedadores, aunque también que hay especies de parásitos que rompen el esquema, saltando a otro hospedador además del primitivo patrimonial. Kellogg trata de fundir la selección natural con la especiación por aislamiento, considerando también la especificidad de hospedador como componente importante aunque variable de la coevolución.

Tras 120 años de estudios de coevolución Klassen,1992¹⁴⁷ reconoce tres fases cronológicas: i.) reconocimiento de las asociaciones parásito/hospedador, ii.) predicción por su filogenia o biogeografía y iii.), desarrollo de métodos objetivos y reproducibles de reconstrucción e interpretación de las características de la asociación.

Los trabajos de von Ihering citados, Manter,1913¹⁴⁸, Metcalf, 1920 (loc.cit.¹⁴⁴), Fahrenholz condujeron a la formulación por Eichler de las tres reglas de la coevolución¹⁴⁹ y la conclusión de que la especificidad no era un componente sino la causa de la coevolución y a la postre, la tautología inherente al acercamiento filogenético. Todo ello volcado a una asunción, que la filogenia del parásito y del hospedador se reflejaban en la jerarquía taxonómica.

A pesar de que Henning (loc.cit.²⁷) criticó esta asunción, su método cladista sirvió a Brooks (1979,85,88)¹⁵⁰ para diseñar un nuevo procedimiento filogenético de la coevolución, con un igualmente nuevo método biogeográfico (biogeografía vicariante), proporcionando las bases del enfoque macroevolutivo actual del estudio de las asociaciones parásito-hospedador. Define la coevolución como la combinación de dos procesos: la acomodación entre el parasite y su hospedador mientras no especian y la co-especiación concomitante de ambas. La especiación del parásito se contempla como alopatrismo con independencia de la especiación del hospedador o cambios en el tipo de hospedador.

En el modelo de biogeografía vicariante, el patrón predominante de co-especiación, se encuadra más en el principio general de la especiación alopátrica que en el supuesto de que la especiación del hospedador es la causa de la del parásito.

La estrecha relación ecológica entre hospedadores y parásitos, se asemeja al modelo biogeografía de la vida en las islas¹⁵¹, que explica la proximidad espacial en cualquier tiempo durante el cual se produce un suceso de aislamiento. La previa especiación del hospedador puede ser necesaria en algunos casos, pero no es suficiente para explicar sólo por coevolución, la filogenia del parásito,¹⁵².

La actualización de esta línea de pensamiento biológico indica que la regla de Fahrenhold de que la filogenia de los parásitos y de sus hospede-

dadadores son imágenes especulares debido a la coespeciación, no se cumple necesariamente, a pesar de observarse en ectoparásitos muy especializados y con escasa capacidad de difusión. Como ya había sido observado en 1896 por Kellogg algunos piojos se las han arreglado para cambiar de hospedador, de tal modo que un hospedador además de su especie patrimonial de parásito, tiene una segunda adquirida lateralmente.

Efectivamente, cuando se han estudiado con técnicas depuradas largas series de hospedadores¹⁵³ y sus piojos masticadores se demuestra que efectivamente, la coespeciación existe, se pueden observar árboles filogénicos especulares en algún grupo (Demastes y Hafner, 1992 (loc.cit.¹⁵²) (Taylor y Purvis¹⁵³), pero, en los momentos actuales de la evolución observada, son más excepción que norma. Los malófagos, a pesar de su especialización y especificidad sí saltan de especie de hospedador e incluso a especies alejadas filogénicamente de las habituales en sus especies hermanas. Por otra parte, parece que no hay diferencias significativas en la cantidad de coespeciación entre los clados de piojos, ni entre piojos de diferente familia de hospedador. Pero también, cuando se establecen árboles filogénicos especulares, se observa que la evolución de los parásitos se ve arrastrada por la de sus hospedadores, con un taxón al menos de retraso. Por ejemplo, entre los malófagos de carnívoros Feliformia (familias Herpetidae y Hyaenidae) y Mustelidae. Pertenecen éstos a sólo a tres géneros diferentes *Lutridia* de *Lutra lutra*; *Protelicola* de Hyenidae y *Felicola* de Herpestidae. Así, carnívoros de tres familias diferentes tienen ectoparásitos de tres géneros próximos; se observa el retraso taxonómico de la filogenia de los parásitos con relación a sus hospedadores.

Otros diferentes autores mediante técnicas de biología molecular han llegado a conclusiones parecidas¹⁵⁴. Recientemente, algunos de los hallazgos de Eichler han sido reactualizadas por el trabajo experimental de Vas et al.¹⁵⁵ concluyendo que hay una extraordinaria y evidente correlación coevolutiva entre familias de aves y mamíferos y los géneros de sus piojos parásitos. No obstante conviene recapacitar, como lo hace Hugot (2006)¹⁵⁶ en el sentido que el término coevolución (cofilogenia) no es necesariamente un fenómeno recíproco (coespeciación), mientras que es posible que la especiación del albergue promueva a la del albergado, la del parásito por su cuenta no tiene porque afectara a la de su hospedador. Hay otros patrones de coevolución que pueden intervenir tales como la adopción de

un nuevo albergue, la extinción o por el contrario la duplicación de especies sobre un mismo hospedador. Todos estos factores alteran las cofilogenias.

Estos patrones coevolutivos refutan la idea de que la evolución de los parásitos se haya caracterizado por la pérdida continua de rasgos morfológicos o bien, por el contrario, que la homoplasia¹⁵⁷ sea un fenómeno común en este grupo de organismos, idea que habían llevado a pensar que la evolución del parásito no es independiente de la de su hospedador (Brooks et al 2001,loc.cit¹⁵³)

V. PARTICULARIDADES DE LA VIDA PARASITARIA.

5.1. *Tasa neta de reproducción y potencial biótico*

Los parásitos, consecuentemente a lo arriba esbozado necesitan evolucionar con mayor rapidez y eficacia que sus hospedadores y lo hacen gracias a dos recursos: una tasa neta de reproducción (R_0)¹⁵⁸ alta a muy alta, en estrecha relación con la resistencia ambiental o dificultad en alcanzar un nuevo hospedador, pasando necesariamente por el medio ambiente y sus limitaciones abióticas y bióticas, difundiéndose, así como un tiempo de generación más corto. Dos factores con los que no cuenta generalmente su hospedador, más grande, más complejo, más diferenciado. Consecuencia de estos dos hecho el potencial de adaptación a cualquier circunstancia cambiante del medio es mayor en el parásito que en el hospedador. Es un hecho también que permite al parásito la ventaja de la especificidad amirando su riesgo intrínseco.

El potencial biótico de muchos de los parásitos es extraordinario. Una *Fasciola hepática* ricamente instalada en uno de los canales biliares de un herbívoro u omnívoro ya que conserva para este estado una baja especificidad, alimentada del epitelio del vaso que raspa mientras gira en su interior y eritrocitos, bañada por la rica secreción biliar, termostatzada, dedica todos sus recursos a la reproducción, a elaborar y fecundar –es hermafrodita– huevos que pone a un ritmo de uno cada 3 segundos durante unos 6 a 10 años de vida activa. Pero los huevos tienen que llegar a un agua somera y bajo límites de oxigenación y temperatura embrionar para producir una larva ciliada, el miracidio con una reserva de 6 horas de autonomía y vida, plazo en el que necesita encontrar y penetrar el cuerpo de una sola especie de molusco *Galba truncatula*, los pocos que lo logran transformados en esporocistos (sacos de embrionamiento) se multiplica

como redias que emigran a la glándula digestiva del caracol esterilizándolo para que sólo dedique su esfuerzo vital a soportar al parásito . Cada redia genera en su interior un conjunto de larvas finales, cercarías con cola nadadora que abandonan a este primer hospedador y se enquistan en el espacio de los vegetales ahora inundados, adecuado para que el herbívoro hospedador definitivo que corte e ingiera esa planta que lleva la larva enquistada (metacercaria) y se infecte. Las metacercarias desenquistadas en el estómago del nuevo hospedador definitivo, atravesando la pared del duodeno contigua al hígado, entran en el parénquima hepático comiéndose el frente del túnel que labran, mientras crecen y llegan a adulto para instalare como su antecesor en un canal biliar. No le importa demasiado qué especie de hospedador definitivo, un omnívoro o herbívoro cualquiera, en cada hábitat disfruta del más abundante, ovejas y vacas, camélidos, equinos, lagomorfos, ratas, hombres ..., su único limitante, está en su molusco – el gasterópodo anfibio, *Galba truncatula*, una servidumbre de su pasado evolutivo en el continente Laurasia donde se formó. Sin duda, la resistencia ambiental es muy alta, compensada por su alta tasa de reproducción a dos niveles, en el hospedador definitivo mediante reproducción sexual hermafrodita y en el hospedador intermedio, mediante un proceso de desarrollo embrionario múltiple y diferido en las larvas esporocistos, y redias. Además, madura sexualmente en un tiempo breve, 4 semanas y alcanza una considerable longevidad, en la práctica tanto como alguno de sus hospedadores definitivos.

El potencial biótico está bien relacionado con la resistencia ambiental. En un *Trichinella* cuyos embriones son depositados directamente en los vasos linfáticos de la lámina propia del intestino, su potencial biótico es bajo, unos 1.200 embriones que llegarán con una pérdida mínima a larvas L-1 maduras infectantes en el propio tejido muscular del hospedador que albergó en el intestino los padres adultos. Por el contrario, una hembra de *Ascaris lumbricoides* cuyos huevos tienen que embrionar y resistir las condiciones físicas del medio externo hasta que el azar haga que contaminado alimentos o agua de otro hospedador sean ingeridos, hace un esfuerzo reproductor altísimo, poniendo unos 250.000 huevos diarios.

El potencial biótico está coordinado por el pasado filogénico y la acomodación del ciclo actual variadísimo, pero siempre, venciendo los obstáculos interpuestos en su difusión, en su supervivencia como especie.

En términos generales, como acabamos de indicar, hay una diferencia notable entre los factores que gobiernan la microevolución secuencial de las especies. En las de vida libre la economía de los recursos alimentarios es el factor principal que informa y gobierna la Ro. En las especies parásitas, la economía de los recursos alimenticios tiene poca influencia, los parásitos están sobre el alimento, generalmente abundante y por ello la Ro cuenta con un elemento nuevo que le gobierna, la eficacia de la transmisión, este es el elemento director de la Ro en los parásitos. Cuanto más sencilla es la transmisión, cuanto más baja la tasa de reproducción.

Como acabamos de ver, la Ro es mínima en *Trichinella*, con un ciclo autoheteroxeno y es muy alta en los trematodos con dos y tres hospedadores y en algunos cestodos. En el género *Taenia* la Ro en *T.solium* es muy alta, hasta 50.000 huevos/proglotis grávido (unos 200.000 huevos/día) (realmente son embriones encerrados en una esfera proteica, embrióforo), embriones que para que el ciclo se cierre tienen que alcanzar a un hospedador intermediario adecuado, otro mamífero, el hombre incluido, presa del depredador.

En los homínidos originales que arrebataron este cestodo a las hienas, que como carroñeros oportunistas compartían, como parece indicar la presencia en las hienas de *Taenia hyaena*, molecularmente especie hermana¹⁵⁹ de la tenia exclusivamente humana *T.solium*. En el antecesor común de estos dos cestodos actuales la infección del hospedador intermediario, facoceros omnívoros, sería muy fácil, la infección de otros homínidos también, con la neurocisticercosis como factor facilitante de la depredación interespecífica o intraespecífica. Especialmente a través de la neurofagia –comer el cerebro del enemigo equivale a adquirir también su fuerza y destreza y hasta su amor y recuerdo en la neurofagia familiar de los muertos. Por otra parte, el abandono de los débiles y ancianos y los muertos al consumo de las hienas, facilitaría el sostenimiento del ciclo con dos hospedadores definitivos y varios omnívoros –homínidos incluidos– como hospedadores intermediarios.

La salida repetida de África del *Homo sp.* forzó la especiación, el ciclo estrechado quedó sólo al albur de un solo hospedador, el hombre utilizado por la tenia como hospedador intermediario albergado “larvas” (metacestodos en forma de cisticerco, es decir un preadulto invaginado en

una vesícula protectora) y adultos (la tenia) intestinal. El consumo –canibalismo– de un homínido infectado con cisticercos daba lugar a los adultos como tenias intestinales. Este ciclo fue perdiendo capacidad al quedar sólo *Homo sapiens* como su única especie albergante del adulto. Tiempo por medio, breve en este caso, un nuevo suino oportunista, los jabalís, consumidores de heces y desperdicios humanos, seguidor de los grupos de cazadores/recolectores adquirió el papel de hospedador intermediario; su papel se perfeccionó por la domesticación – cerdos modernos –, hecho múltiple a través de Eurasia¹⁶⁰.

Con este historial filogénico y la resistencia ambiental añadida, la Ro de *T. solium* es muy alta, alcanza entre 2 a 7 metros de longitud, producida por unidades hermafroditas de reproducción (proglotis) que maduran quedando convertidas en un almacén de embriones, proglotis grávidos. Cada día desprende para que lleguen con las heces al medio ambiente 4-6 proglotis cargados con cerca de 50.000 embriones infectantes. Une a esta prolificidad una larga vida de años dedicada exclusivamente a reproducirse.

Su pariente próximo, *Echinococcus granulosus* es un cestodo diminuto, 2 a 7 milímetros, con sólo un proglotis grávido cada vez, con un número relativamente corto de embriones. Así es porque cuenta con varios hospedadores intermediarios y el metacestodo (quiste hidatídico) que en ellos se forma multiplica por cientos el número de protoescolices (“cabezas” iniciadoras de una nueva tenia), de tal modo que cuando el perro, su hospedador definitivo se infecta lo hace simultáneamente con miles de tenias.

Dos residencias diferentes del potencial biótico en el ciclo: en un solo individuo, procedente de un metacéstodo (cisticerco) con un único excolex en el hospedador definitivo, gigante y longevo en *T. solium*; en muchos individuos, multiplicados en varios hospedadores intermediarios – el hombre incluido, hidatidosis –; con miles de protoescolices en los quistes hidatídicos fértiles; con miles de pequeñas tenias, enanas y de vida corta, en el hospedador definitivo, en *Echinococcus granulosus*.

La Ro trata de optimizar la reproducción del parásito por lo que tampoco puede separarse de la patogenicidad y virulencia. La tasa óptima es también la que con mayor probabilidad asegurará el cierre del ciclo en sucesivas generaciones, la persistencia como especie.

Curiosamente el término virulencia se confunde con infectibilidad, o mejor éxito en la transmisión y por lo tanto mayor extensión del parasitismo¹⁶¹, este es el uso que dan al término los fitoparasitólogos principalmente. Clásicamente, bajo una formación médica humana y animal, la virulencia es un grado mayor de patogenicidad. Para los biólogos evolucionistas el concepto es ambivalente, si se refieren al parásito, su significado equivale a la tasa de reproducción del parásito dentro de su hospedador, y si la referencia es al hospedador, el concepto se aproxima al médico, la virulencia mide el grado de disminución de la aptitud en el hospedador como causa del parasitismo¹⁶², ¹⁶³. La tasa de crecimiento cero, cuando la $R_0 = 1$ es útil y posible en medios estables, con poblaciones de hospedadores discretas para los recursos alimenticios que explotan. Esto ocurre en las infecciones naturales de los animales salvajes. Siempre sorprende al investigador el número escaso de ejemplares de helmintos adultos que se encuentra en animales salvajes, en contrasta con lo que sí es frecuente entre los animales domésticos donde las condiciones de cría y explotación precisa de reunir muchos animales (hospedadores) demasiado juntos, hacinados en áreas reducidas, donde los ciclos biológicos directos se pueden cerrar sin mayores obstáculos.

5.2. Acomodaciones diversas de las especies parasitarias

Las especies de vida libre están sometidas a la continua adaptación a las condiciones de medio y su cambio, –modificaciones de los factores abióticos y bióticos del medio–, lo que produce el curso de su anagénesis, es decir, el conjunto de cambios en la frecuencia de genes en sus población a través del tiempo, sin cladogénesis –división consecuente a un proceso de especiación de otro tipo–. En ambos casos, anagénesis y cladogénesis, según interpretaciones, sucede como un proceso continuo o discontinuo, interrumpido y reanudado, tras puntos y aparte, de la macro evolución.

Los cambios son lentos y la adaptación ocurre de modo imperceptible. Pero parece constatado que, de trecho en trecho geológico hay también cambios bruscos, durante y después de grandes crisis; por ejemplo, los sucesos de extinción por impacto de un meteorito. Aunque la crisis dure varios millones de años, sólo persisten las especies que encuentran el ne-

cesario cambio adaptativo rápido, las que no lo encuentran se extinguen. Los mamíferos superaron la extinción K/T, los dinosaurios, salvo sus descendientes, las aves, se extinguieron.

En la situación parasitaria, además de estos factores externos que afectan a los hospedadores y a las fases libres de su ciclo – generalmente formas de transmisión: quistes, ooquistes, huevos, embriones protegidos, larvas – y fases de vida libre, por ejemplo estados larvarios L-1 a L-3 en los nematodos secernenteos parásitos (Strongyloidea, Trichostrongyloidea, etc.), el parásito tiene que lidiar con los factores dependientes del hospedador a los que con más o mejor eficacia se opone, en el proceso continuo de lucha –“carrera armamentística”–.

En permanente equilibrio estable en el continuo del proceso pero inestable en cada relación individual de ejemplares de un parásito sobre un determinado hospedador.

Este equilibrio se desestabiliza además por crisis en la capacidad de respuesta del hospedador tales como la edad, el estado fisiológico de gasto energético extraordinario: reproducción, parto, lactación; estado nutritivo depauperado; plenitud o decadencia, inmunocompetencia o inmunodeficiencia, concurrencia de procesos infecciosos por otros patógenos. Así como por factores parasitarios interespecíficos, competencia entre especies parásitas ocupantes del mismo medio (tubo digestivo, por ejemplo, en la misma porción: estómago – cuajar de los rumiantes; yeyuno, íleon terminal, ciego), o factores intraespecíficos como la sobrepoblación (exceso de carga parasitaria).

El parásito cuenta por lo tanto con dos frentes evolutivos: el externo, medio ambiental y el interno, micro-ambiental intra-hospedador, sistémico (multiorgánico) en unos casos o local, en una región determinada de un sistema canalicular.

El frente exterior formado por los factores abióticos y bióticos que inciden sobre las fases libres, incurre igualmente en los hospedadores, por lo que su peso sobre la persistencia de la especie parasitaria puede ser directo –aumentando o disminuyendo su viabilidad– e indirecto a través de la incidencia que estos elementos ocasionen a los hospedadores habitua-

les y alternativos concurrentes, con poblaciones hipertrofiadas o por el contrario debilitadas y finalmente extinguidas.

Los factores internos pertenecen a la permanente “carrera armamentística”, en el combate entre los medios de rechazo de lo extraño, innatos estáticos, innatos proyectable o activos, adaptativos y las capacidades de evasión: simulación molecular, regulación a su favor del sistema inmune, o a favor del ciclo y por ello del mantenimiento de la especie.

5.3. Selección r/k y parasitismos

El concepto central de la teoría ecológica de la selección r/k es la existencia en la naturaleza observable en un medio delimitado, una isla de cualquier naturaleza, para cada especie, una diferente estrategia reproductiva óptima, limitada por los recursos y condiciones del medio, que asegure su persistencia. La teoría de selección r/K supone que las fuerzas evolutivas operan en dos direcciones diferentes: r ó K en relación con la probabilidad de supervivencia de los individuos.

Las denominadas estrategias de reproducción (y selección) r o selección k proceden de la ecuación ecológica diferencial de la dinámica de poblaciones de Verhulst¹⁶⁴, en donde r es la tasa de crecimiento de la población, N es el tamaño de la población y, K es la capacidad de carga del ambiente. De acuerdo con la teoría algunas especies siguen una estrategia r produciendo numerosos descendientes, cada uno de los cuales posee una probabilidad de supervivencia baja, abandonado al azar de su futuro. Otras especies con estrategia K invierten gran cantidad de recursos en sus poco numerosos descendientes, cada uno de los cuales tiene una alta probabilidad de supervivencia; esta estrategia puede resultar exitosa pero hace a la especie vulnerable respecto a la suerte de un pequeño número de individuos.

Si se consideran las características de los organismos con selección r : maduración rápida y llegada temprana a la edad reproductiva; vida corta; gran número de propagos (descendientes potenciales) por unidad de tiempo en un solo acto (semelporia) o en varios sucesivos (iteroporia); tasa alta de mortalidad de la descendencia (menor supervivencia); cuida-

do escaso o inversión mínima en la supervivencia de los descendientes y sus inversos en la selección k , en la práctica, todos los parásitos son más r que k selectivos. Hay excepciones contadas en parasitismos que dependen fuertemente de procesos vitales obligados de sus hospedadores, por ejemplo, como veremos más adelante, las especies de *Trichinella*.

La teoría de la selección r/k fue muy manejada durante las pasadas décadas 70 y 80, pero fue perdiendo fuerza dado que los resultados experimentales acumulaban más excepciones que confirmaciones de las proyecciones teóricas, por lo que poco a poco fue sustituida por la teoría de la *historia biológica* (HB) que toma de la selección r/k algunos de sus aspectos básicos. La teoría de la selección r/k sitúa el foco en la densidad de población: nacimiento, reproducción, edad reproductiva..., es decir al inicio del ciclo en función de los resultados conseguibles, la supervivencia. Poco a poco este foco se sustituye por el espacio opuesto del vector de ciclo, la edad específica de muerte, como mejor evaluador de la relación entre ciclo y ambiente.

5.4. Historia biológica y parasitismo

La hipótesis es que en cada especie, para producir el mayor número de descendientes vivos, las condiciones ambientales, modulan en el tiempo presente de observación, la duración y tiempo de los hechos clave de la historia de los individuos. En otras palabras, la duración y tiempo (momento) de los sucesos clave de la historia (ciclo biológico, CB) de un individuo que aseguren el máximo número de sus descendientes, está regulado o moldeado “en tiempo real” por el ambiente.

La historia biológica (HB para abreviar) no es el CB. El CB es el comportamiento característico de una especie, el conjunto de sucesos típicos por los que pasan sus componentes desde que nacen hasta que mueren. La HB es el relato de los sucesos entre el nacimiento y la muerte en el contexto del ambiente concreto que le toca vivir. Es el CB de cada individuo de una especie en su ambiente; el ciclo biológico particular. Tampoco es el desarrollo histórico del ciclo, los caminos filogénicos que le han traído hasta aquí, hasta nuestro conocimiento. Así es, pero siempre hay solapamiento o cierta subjetividad para atribuir al ciclo –traducción del pasado–

aspectos de la historia —el ciclo en tiempo real— de una población parasitaria determinada.

Conviene distinguir entre dos selectores: la selección natural y los sucesos revolucionarios en el tiempo evolutivo que resultaron en el CB y la selección particular del ambiente que le toca vivir a la especie, la HB. En ambos casos, la meta a conseguir es la optimización de la duración y tiempo de los hitos clave en la existencia de cada individuo que la compone o de la especie en conjunto, tales como: nacimiento y desarrollo juvenil, edad de la madurez sexual, tiempo reproductivo y potencial biótico, edad total, senectud y muerte. La optimización que asegure el número máximo de descendientes, que permita la supervivencia como especie, consecuencia de adaptación práctica al medio concreto donde actualmente se desenvuelve y dentro del esquema construido por el pasado filogénico que es su ciclo biológico. Los cambios en la historia biológica requieren que la especie conserve una buena plasticidad, “cintura” biológica en términos de boxeo.

La plasticidad fenotípica es la capacidad de un genotipo de producir fenotipos diferentes en diferentes ambientes, a través de modificaciones epigenéticas o expresión diferencial de genes. Los ajustes surgen en respuesta a un cambio ambiental sobrevenido del medio externo, o del interno: sobrepoblación, competencia, hiperinmunización, fármaco activo... y se considera que son adaptativos cuando se traduces en un aumento de la vitalidad de la especie consecuencia de un mayor éxito reproductivo o supervivencia¹⁶⁵

El límite de los ajustes de comportamiento viene determinado por los recursos limitados disponibles y su reparto en el gasto de los múltiples procesos necesarios y sucesivos de su vida, por ejemplo nacimiento/crecimiento, reproducción, longevidad, necesarios para transmitir copias de sus genes a la siguiente generación¹⁶⁶

La base teórica de la HB es la consideración de que los sucesos clave de la historia de la vida son procesos consumidores de energía, un recurso escaso. Una especie de economía aplicada al servicio de los sucesos necesarios y sucesivos en el tiempo biológico, entre sí concatenados. El esfuerzo, tiempo y energía consumido en el primero de los sucesos reper-

cute en el siguiente y así sucesivamente. Si hay un gasto muy grande en la reproducción y prolificidad, habrá menores recursos para la madurez.

Experimentalmente se comprueba que cuando se somete una población a un medio con cambios bruscos de condiciones físicas: temperatura, fotoperiodo, salinidad, y a recursos alimenticios cambiantes, la respuesta es la selección de individuos que maduran más temprano, de vida más corta y con mayor capacidad reproductiva. Por el contrario, en medios estables, siempre con las mismas constantes de temperatura, alimentación, no hay esta selección, las hembras precoces quedan entre las lentas y las intermedias.

En todos estos ejemplos, los ciclos evolutivos, adoptan un coste reproductivo que está en relación con las fases posteriores de crecimiento y supervivencia. El parámetro que determina el balance entre la cantidad de descendientes que se producen y la resistencia ambiental (crecimiento, viabilidad, supervivencia) es el “valor reproductivo” VR o compromiso entre la reproducción y el crecimiento y supervivencia. La fórmula es $VR = r + VR_f$, en el que r es la capacidad reproductiva corriente y VR_f la fortaleza de la descendencia. La hipótesis predice que una inversión alta en r dificulta la inversión en crecimiento y supervivencia (a mayor r menor VR_f). Por el contrario, una inversión alta en crecimiento y supervivencia, aun con baja tasa de reproducción, se verá compensada en una población futura mayor. La evolución de estos parámetros está también relacionada con la edad. Los individuos más jóvenes invierten más energía en la VR_f , mientras que los más viejos concentran más el gasto energético en la reproducción neta.

En el parasitismo, la HB también cuenta con dos porciones sucesivas y complementarias de campo donde ejercer plasticidad: las del medio externo actuantes directamente sobre el parásito e indirectamente sobre su albergue, y las derivadas del medio interno. Por supuesto, el medio ambiente principal de un parásito es su hospedador. Los hospedadores poseen todo un conjunto de medios de defensa, de acción automática, disparados al primer contacto y medios nuevos y reforzantes de los innatos anteriores, frente a componentes – antígenos de superficie visibles por el sistema y éstos más secreciones y excreciones si son metazoos. La teoría de la HB contempla que las especies acomodan las funciones vitales que aseguran su supervivencia a las condiciones de este medio concreto, mo-

dificando si es preciso la edad reproductiva, el volumen de reproducción y la edad total.

En los parasitismos es bastante complicado distinguir entre la plasticidad histórica es decir, los CB que contemplamos y las acomodaciones inmediatas, HB. Especialmente la que pudiera ocurrir ante el incremento del rechazo al parasitismo. Por supuesto que las ocasionadas por la debilidad del hospedador, también modifican los hitos clave del ciclo, siendo mucho más evidentes.

Recientemente se han publicado ensayos experimentales en los que parecen observarse ejemplos de HB. Babayan et al 2010¹⁶⁷, con una filaria experimental, concluyen que estos nematodos muestran una considerable plasticidad adaptativa, cambiando en su comportamiento en contestación a la respuesta inmune, pues observan que aceleran su desarrollo en respuesta a IL-5, la citoquina que estimula eosinofilia, produciendo microfilarias más temprano y en mayor número. Los eosinófilos son activos tanto frente a las microfilarias (embriones para la transmisión a través del vector hematófago) como a los adultos (macrofilarias). Los eosinófilos, que son parte de la respuesta innata y adaptativa humoral disparada por los helmintos, aumentan también en los ensayos vacunales antihelmínticos.

Como supone la teoría evolutiva en su parcela de historia biológica, parece que las filarias tienen un ciclo endógeno suficientemente plástico como para adaptarlo a la oposición activa encontrada en el hospedador, ajustando su esquema reproductivo para la mayor probabilidad de supervivencia. La evasión de los efectos nocivos de la respuesta inmune ocasiona el efecto contrario al esperado, lo que puede representar un nuevo problema en el control de las filariosis que son importantes enfermedades debilitantes humanas: ceguera de los ríos, elefantiasis, etc. y de los animales domésticos, dirofilariosis canina. Así las vacunas podrían ser menos eficaces e incluso, lo que es peor, aumentar la transmisión y por ello las patologías subsiguiente.

Los resultados en el ensayo de Babayan citado son discutidos por Kochin et al¹⁶⁸, que consideran que el incremento en el número de microfilarias en respuesta a la presencia de IL-5 no encaja en la teoría de la HB

a no ser que sea una consecuencia de la infección artificial en ratón de la filaria empleada como modelo experimental originaria de la rata del algodón, lo que es fácilmente comprobable, o bien que no exista plasticidad sino respuesta preestablecida de la filaria, filogénicamente adaptada al obstáculo de la respuesta inmune, utilizando la presencia de IL-5 como señal de inicio de la reproducción. La interpretación de que el proceso obedece a plasticidad del ciclo endógeno, supone que el gasto energético de la madurez adelantada y reproducción aumentada, repercutirá en la viabilidad de las microfilarias producidas, en su menor vigor, lo que puede ser comprobado experimentalmente.

La comprobación no es baladí, si la plasticidad existe, encontrar una vacuna es más difícil, incluso la actividad de los antihelmínticos pueden seleccionar, además de estirpes resistentes, estirpes con mayor capacidad de patogenia real, con ciclos más cortos y con mayor potencial biótico.

Los parasitismos por *Plasmodium*, que son un ejemplo para todo, también están siendo valorados bajo el prisma del concepto de economía de gasto energético. Varios autores valoran en la infección experimental con especies modelo de paludismo el presupuesto energético que el parásito dedica a transmisibilidad o a crecimiento, de acuerdo con el obstáculo – en los hospedadores en este caso, dado que todo el ciclo es permanentemente parasitario. Así, observan que ante altos niveles de mortalidad, como ocurre con el encuentro con un antipalúdico eficaz, el esfuerzo se focaliza en la transmisión. Por el contrario, ante bajos niveles de mortalidad, la inversión recae en el crecimiento. La traducción de estos hechos es que cuando hay una fuerte resistencia sobrevenida, cesan las esquizogonias hemáticas para producir gamontes, formas de transmisión. Por el contrario, sin más obstáculos que los ordinarios en el hospedador habitual, el ciclo se prolonga en sucesivas esquizogonias hemáticas, descendientes en número paulatinamente¹⁶⁹

Como apuntan acertadamente Reece et al. 2010¹⁷⁰ la consecuencia lógica de esta observación experimental en el laboratorio, es la repercusión del fenómeno sobre el control farmacológico de los procesos parasitarios de este índole. Ante dosis altas de un fármaco eficaz la respuesta es acelerar la transmisión, como ya había sido visto experimentalmente con la cloroquina por Buckling et al., 1999¹⁷¹. Por el contrario, dosis bajas per-

miten ciclos hemáticos de mayor duración, con menor presencia anticipada de gamontes. Este comportamiento parece un ejemplo de plasticidad y adecuación consecuente del ciclo al ambiente actual, lo que precoriza la teoría. Es sin duda un componente más del complejo proceso del establecimiento de quimiorresistencia y de su evitado. Especialmente en las campañas de prevención mediante tratamientos profilácticos estacionales, inicialmente exitosas¹⁷².

En plasmodios de roedores y humanos se ha visto experimentalmente que como respuesta a un estado anémico, a la edad de los eritrocitos y a la presencia de un medicamento eficaz, se produce un mayor esfuerzo reproductivo (cese de esquizogonias y formación de gamontes), lo que ha sido interpretado dentro de la teoría de la historia biológica: plasticidad que permite, ante el estrés ambiental, dedicar los recursos a la reproducción sexual, aumentando las probabilidades de transmisión a otro hospedador,^{173, 174}. En otras palabras, ante un obstáculo grande en el medio ambiente, buscar con urgencia otro medio más adecuado.

La respuesta a los cambios de la edad de los eritrocitos, o al estrés por competencia en infecciones mixtas, puede ser la contraria, invertir más en tratar de aumentar el número – esquizogonias hemáticas – en vez de formar gamontes, como mejor solución de persistencia¹⁷⁵. En conclusión, parece que la plasticidad existe y que según el tipo de estrés las soluciones adoptadas a fin de persistir, difieren.

En un ciclo diheteroxeno, además de los medios internos –inmunidad y quimioterapia– en el hospedador principal, y cambios en el microbioma en el mosquito, los cambios ambientales sobrevenidos, ocasionan cambios rápidos. Los mosquitos son muy plásticos y proclives a especiar con rapidez¹⁷⁶ y su adaptabilidad a cambiar de hábitos de reposo después de la toma de sangre de las especies endófilas que descansan en el interior de la vivienda después de cebarse– volviéndose exófilas si las paredes y techos de las viviendas están impregnadas de un insecticida de contacto, o la rápida adaptación a resistir la acción paralizante y repelente inicial de un piretroide impregnado las telas mosquiteras¹⁷⁷. O la selección negativa para el control que ocasionan las telas mosquiteras, produciendo mosquitos más grandes y fuertes, con mayor capacidad de reproducción, consecuencia de la menor competencia por el alimento de los estados larvarios;

al haber menos adultos, limitado por la muerte por los insecticidas y menor ocasión de alimentación, las fases larvarias cuentan con menos competencia y los adultos posteriores adquieren mayor vigor. Mayor capacidad de transmisión.

5.5. *Convergencias comportamentales en los parásitos*

En cada grupo parasitario, en cada ciclo, están escritas las vicisitudes históricas por las que pasó el grupo monofilético desde la especie fundadora, la que ensayó y satisfizo el salto macroevolutivo del parasitismo. No obstante en todos los ciclos biológicos se observan caminos comunes, afectando a la evolución de los concurrentes, direccionando la evolución tanto del parásito –más proclive al cambio– como del hospedador, por lo general más estable. La relación provoca continuamente cambios y continuamente adaptaciones.

Cada relación parásito hospedador transcurre en equilibrio. Los cambios drásticos que alteran el equilibrio, por ejemplo, la adquisición de resistencia frente a una infección parasitaria, ocasionan una presión de selección en el parásito que o bien encuentra un hospedador alternativo –si aún no está especializado, es decir, autosometido por especificidad– y elabora un nuevo equilibrio adaptativo o se extingue. Lo propio ocurre cuando los hospedadores principales se extinguen por factores exógenos a la relación, lo que debió acontecer abundantemente durante las extinciones masivas.

La selección natural, como ya dijimos, actúa en los parásitos en dos frentes, ciertamente complementarios, por lo que la continuidad del parasitismo, lo que importa sobremanera al parásito, exige una más rápida y eficaz capacidad de evolución en el parásito que en el hospedador. El peso de los cambios externos le repercuten doblemente, el de los internos de modo directo, y todos aumentados en los parásitos que han alcanzado especificidad, que perfeccionaron excesivamente su parasitismo.

Entre el parasitismo y la depredación existen diferencias notorias, pero también algún aspecto común, además del daño directo para el individuo de una de las especies. Así, el principio ecológico “comida/vida” de la rela-

ción depredador/presa acontece también en el parasitismo. Como en aquel caso, el valor sobre el individuo del encuentro difiere de modo sustancial: el hospedador puede vivir perfectamente sin el parásito, su presencia, en la generalidad de los casos y para el momento presente de la observación, no es más que una molestia, un proceso soportable que le deprime en su bienestar e incluso en su capacidad plena de reproducción, aunque no comprometa su vida. Por el contrario, la vida del parásito, del individuo de una especie parásita no existe sin el hospedador; como en el ejemplo del conejo y el zorro, en la persecución del conejo, para el zorro, el fracaso no es más que un aplazamiento de la comida del día, para el conejo continuar con lo más precioso que tiene, estar vivo, reproducirse. La ventaja en la carrera, en la alerta, en la visión nocturna son fundamentales, o son más trascendentes en el conejo que en el zorro, las necesita más el conejo. Para paliar esta desventaja el conejo necesita mayor fuente de variabilidad y como también es un mamífero, como su depredador, su solución es disponer de mayor potencial biótico y maduración más temprana. Si el recurso adaptativo no encuentra la razón de su existencia, se vuelve contra la especie; la reproducción ilimitada conduce al agotamiento de los recursos que se transforman en su limitante poblacional, excluyendo además la concurrencia de otras especies, empobreciendo la biodiversidad. El depredador es necesario. Lo mismo ocurre con los parasitismo, con los más sencillos, con ciclo biológico directo (un solo hospedador) y transmisión horizontal (de individuo a individuo a través del medio: el suelo, el agua, el aire).

Esta circunstancia junto con el doble frente de adaptación con que cuenta el parásito hace que su capacidad de evolución tengas que ser mejor. Los parásitos evolucionaron más rápida y frecuentemente que sus hospedadores, lo que no está reñido con los procesos de coevolución en los parásitos que alcanzan gran especificidad.

5.6. Especificidad y sus consecuencias

La especificidad es un arma de dos filos. Es el resultado del proceso de auto-sometimiento del parásito a un grupo, generalmente monofilético de hospedadores –especificidad estenoxénica– o a un único hospedador –especificidad oioxénica–. La especificidad es extraordinariamente proteica, distinta en cada grupo. En los parasitismos endocelulares o

intra-vasculares el resultado adaptativo por parte del parásito desemboca con frecuencia en un mimetismo molecular en sus macromoléculas “visibles” por el sistema inmune del hospedador, como medio de evasión del sistema. La especificidad extrema, fruto de este mimetismo molecular que ha llevado a la mayor facilidad para el parasitismo, es un camino peligroso. Cualquier mutación en el patrimonio proteico del hospedador deja desnudo, sin evasión posible al parásito, sólo superable si sus recursos de cambio rápido hallan el camino de la continuidad, pasando forzado por un estrechamiento genómico, un cuello de botella evolutivo que le transforma, de persistir, en una nueva especie. forzada por el comportamiento molecular de su hospedador. La especificidad entre los parásitos de sistemas canaliculares (digestivo, por ejemplo) es menos estrecha y se debe a razones ecológicas ambientales.

Alguna de las especies de parásitos con gran estabilidad al asentar su ciclo biológico en el comportamiento obligado de sus hospedadores, manteniéndose inespecíficas y eurixénicas, reflejan en sus especies actuales su permanente evasión de los factores de selección ambientales su situación oculta la poca huella de las vicisitudes pasadas. Volvamos a un ejemplo conocido, el que nos proporcionan los nematodos Trichuroideos parásitos de vertebrados, (Nematodos adenoforeos del Grupo I). Aquellos dentro de la superfamilia con ciclo biológico directo (hospedador/suelo/hospedador) parasitando a un solo hospedador o a grupo restringido de hospedadores, con paso obligado por el suelo, especieron abundantemente. En la práctica el género *Trichuris* tiene especies bien diferenciadas en la casi totalidad de los mamíferos salvo los équidos, es decir ha especiado abundantemente. Incluso en el breve tiempo, en términos evolutivos en que la especie de los cerdos *Trichuris suis* se ha adaptado al hombre como *Trichuris trichiura*, morfológicamente iguales, pero dos especies molecularmente distintas^{178,179}, es un género con morfoespecies abundantes, consecuencia de la especiación alhospitálica, y estenoxenia. Justamente lo opuesto sucede con otro género del mismo grupo, *Trichinella*. y su especiación pausada. Cuenta con tres especies con larvas musculares no encapsuladas, morfológicamente iguales: dos, *T.papuae* y *T.zimbabwensis* parasitan indistintamente a grandes reptiles depredadores (cocodrilos, varanos, auténticos relictos del secundario) y a mamíferos entre los que se encuentran los depredadores y carroñeros dominantes desde la extinción K/T; la tercera, *T. pseudospiralis* es un recuerdo del pasado secundario, parasitando a las aves depredadoras

y carroñeras, además de los mamíferos. Estas especies más antiguas se caracterizan porque sus larvas, quiescentes, en espera de la transmisión a otro hospedador, están en el interior de las fibras musculares estriadas del hospedador sin enquistarse; son un buen recuerdo de pasados remotos en la evolución de los vertebrados. Pero *Trichinella* cuenta también con especies que parasitan exclusivamente a los mamíferos, los nuevos dominantes después de la extinción K/T, evolucionando en el supercontinente norte (Laurasia) con una nueva adaptación que asegura su transmisibilidad, la representada por las larvas musculares protegidas en cápsulas de colágeno dentro de las fibras musculares, adaptándose así en el cuaternario a los vaivenes de glaciaciones/ interglaciares, resistiendo a la putrefacción: *Trichinella spiralis*, *T. nelsoni*, resistiendo a la congelación moderadamente: *T. britovi* de los climas templados, e intensa *T. nativa* de los climas árticos. La tranquilidad de su ciclo consecuencia de que todos los depredadores van a ser depredados o consumidos como carroña por otro depredador carnívoro u omnívoro y la conservada baja o nula especificidad, no deja más que un estrecho margen al trabajo de los motores de especiación, las grandes crisis como la K/T y los factores abióticos en el breve tiempo de la depredación o en el más largo del carroñerismo. Esta es la causa por la que creemos que goza *Trichinella* una gran estabilidad, es casi un ejemplo de estasis evolutivo, que se refleja en la escasísima diferenciación morfológica que hizo que hasta 1972 se considerara lo que hoy son ocho especies, como una sola, *Trichinella spiralis* (Owen,1835) Railliet 1865. Las especies antiguas persisten de modo exiguo, después de extintos los dinosaurios, parasitando agrandes reptiles depredadores y a aves (tres especies); las nuevas, encapsuladas, adaptadas a los mamíferos y a su radiación adaptativa formando hoy seis especies, por ahora. Todas ellas especies crípticas, ocultas bajo una misma morfología, indistinguibles en el comportamiento (espectro de hospedadores incluido), pero aisladas reproductivamente y genómicamente distintas y distintamente relacionadas en dendrogramas de inferencia evolutiva^{180,181,182}

5.7. Infectibilidad, patogenicidad, virulencia

Conviene conservar los tres conceptos: infectibilidad que es la capacidad inherente al parasitismo, patogenicidad, es decir su capacidad de producir lesiones, trastornos del sistema endocrino e inmune, depredación

de nutrientes, fatiga, etc. y la virulencia inherente a ciertos parasitismos intrínsecamente patógenos o con mayor patogenicidad traducido en morbilidad y mortalidad mayor que tienen determinadas poblaciones, cepas de una misma especie. El concepto se entiende mejor en los parasitismos por protistas, por ejemplo, las cepas de *Leishmania infantum* productoras de leishmaniosis dérmica (Botón de oriente), son menos virulentas que las cepas de la misma especie que ocasionan leishmaniosis visceral (Kala-zar), en ambos casos en los pacientes no inmunocomprometidos. Lo mismo ocurre con *Toxoplasma gondii* y sus genovariedades. La relativa pérdida del significado de virulencia y su desvío a confundirse con infectibilidad se debe a que cuando se distinguía en amebosis por ejemplo entre cepas patógenas, causantes de disentería o cepas presentes sin causar disentería, no se estaba más que incluyendo en una especie única varias diferentes, morfológicamente iguales; el avance de las técnicas de cultivo axénico, identificación de zimodemás (poblaciones identificadas por su patrón de gen-enzimás) o comparación de partes discretas del genoma, resolvió el problema. Concurrían dos especies morfológicamente iguales, una patógena, capaz de ocasionar enfermedad –la disentería amebiana–, otra, un componente más del microbioma intestinal en determinadas áreas geográficas; otra especie que no es un patógeno, que no es un parásito, en todo caso sí un buen indicador de que el hospedador, en este caso la persona humana, está bajo condiciones, por su higiene, alimentación, comportamiento y lugar y condiciones en que habita, de contraer, en este caso sí por una especie parasitaria, disentería amebiana.

Otro malentendido proviene de una generalización falsa. Cuando se observa la agresividad de nuevos parasitismos, se deduce falsamente que los ahora existentes, soportables en su mayoría, proceden de parasitismos agresivos que el tiempo de relación ha ido aminorando, que los parásitos han ido disminuyendo su agresividad, fijando como adaptativas todas las mutaciones que los hacen menos patógenos al tiempo que los hospedadores retienen también aquellas modificaciones que les permiten soportar mejor a los parásitos que sostienen. La generalización de esta idea conduce a pensar que el fin de los parasitismos es el mutualismo.

El error procede de la observación del comportamiento de parasitismos esporádico por especies que están preadaptadas para la depredación, no para el parasitismo; pueden causar un episodio de infección, mortal inclu-

so, pero no un proceso viable de permanencia en el tiempo, de convivencia, de simbiosis. Son los denominados parasitismos recientes, muy virulentos, comparándolos con los parasitismos antiguos, patógenos en distinto grado pero tolerables. Es una falsa idea, las infecciones esporádicas por estos patógenos, *Naegleria fowleri* por ejemplo, no cuentan con el primer y fundamental aspecto básico, visto antes, la inocuidad de los primeros contactos o al menos la agresividad tolerable de la convivencia inicial.

Este principio determina la infectabilidad, lo que identifica Araujo et al 2003¹⁸³ con virulencia, y por lo tanto, la persistencia en el tiempo. Si así no ocurriera, los parasitismos actuales, los que estudiamos por meras razones ecológicas o médicas y económicas, no hubieran llegado hasta este tiempo en que de ellos tomamos conciencia. Efectivamente, los parasitismos actuales existen porque son también fruto de la selección natural actuando en el contexto de esta modalidad de simbiosis, establecida en un momento determinado del pasado evolutivo y persistente porque se mantiene en equilibrio. No llegaron a simbiosis estrictas, nacieron de otro contexto, aunque haya una cierta convergencia.

Lo que sí es observable es que los parasitismos más antiguos, son más tolerados. El ejemplo de los oxiuroideos con especies representantes del orden en todos las clases de vertebrados, desde los peces –con pocos representantes–, abundantísimos en anfibios y reptiles, y mamíferos, hombre incluido, donde *Enterobius vermicularis* es el menos agresivo de todos los helmintos parásitos humanos. Por el contrario, *Ancylostoma duodenale*, un posible regalo canino, un traslado horizontal de especie, posiblemente asociado a la domesticación neolítica del perro, un tiempo en la escala evolutiva insignificante, es uno de los gusanos más patógenos. Así parece ser. Los ancilostómidos parásitos actuales del hombre parecen reflejan en su ciclo la adaptación y filogénica de la relación parásito/ hospedador. Son dos especies, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, morfológicamente diferentes mas con patogenia similar, debida ésta al mismo hecho, su hematofagia a partir de la mucosa intestinal a la que se fijan y hacen sangrar con su boca succionadora. La primera procede de África, tiene una larga y vieja relación con los homínidos, con especies hermanas en los antropoides africanos actuales. *A. duodenale*, más patógena de origen eurasiático, llevada originalmente a América con los grupos humanos asiáticos de los primeros pobladores.

No sólo se diferencian en la cápsula bucal y bolsa copuladora sino también en el tamaño, prolificidad y longevidad: *N.americanus* es de menor tamaño (9-11 mm las hembras), menos fecundo (9.000 huevos/día) pero su infección es más duradera (4-20 años); *A.duodenale* es mayor (10-13mm las hembras) y más fecundo (25.000 huevos/día) y de menor duración (2-9 años).

La fase exógena del ciclo también es diferente, las L-III de *N.americanus* tienen menor resistencia, necesitan un suelo de los climas tropicales y sólo infectan a través de la piel. Las larvas L-III infectantes de *A.duodenale* son más resistentes –están preparadas para climas más agresivos, diferentes a los tropicales– e infectan tanto por vía oral como a través de la piel y no todas llegan al intestino al mismo tiempo, quedando una parte quiescente, como reserva de infección intestinal posterior; *A.duodenale* optimiza la probabilidad de hallar e infectar un nuevo hospedador, acelerando su ciclo. *N.americanus* optimiza el tiempo de parasitismo, la supervivencia intra-hospedador.

Cuando se analiza sobre las bases de densidad de población, longevidad y fecundidad el comportamiento de las dos especies bajo el punto ecológico teórico de selección de tipo "r" o tipo "k" *N. americanus* posee mayor selección K que *A.duodenale*.¹⁸⁴ *A.duodenale* es más patógeno, más oportunista, menos adaptado, con un parasitismo probablemente más joven, por el contrario, *N.americanus* produce un parasitismo más tolerado. La persistencia de la infección es más alta en *A.duodenale*. Un ejemplo vivido, una alumna de doctorado de nuestro laboratorio en Madrid, se infectó con *A.duodenale* en un viaje de recreo a Nepal, en la estación de los monzones, diagnosticada y tratada correctamente, sin salir de Madrid, hizo al año siguiente, por la misma época una recidiva de infección intestinal. Un buen ejemplo de que albergaba larvas (L-III) quiescentes, programadas para iniciar otra población de adultos intestinales, en años sucesivos. Esta persistencia de L-III en el hospedador humano permitió muy probablemente, en la emigración desde Asia a América a través del puente de Bering, que *A.duodenale* alcanzara con los humanos los continentes americanos vírgenes, pasando el largo tiempo del paso por medios (tundra, taiga) incompatibles con un ciclo externo, hasta llegar a áreas templadas o subtropicales. *Necator* por el contrario, salió de África tropical y se instaló en América tropical y subtropical por el desplazamiento forzado de sus hospedadores, los esclavos llevados a América.

Finalmente, la infectibilidad y la patogenicidad y sus grados (mayor o menor virulencia) dependen también del otro asociado, de la capacidad de respuesta del hospedador, de la integridad de sus sistemas de respuesta innata y adaptativa ante la presencia, reconocida parcialmente, del parásito (del no invitado). Los así llamados parásitos oportunistas, son especies con parasitismos inaparentes o muy bien soportados. Son especies a las que un largo proceso de adaptabilidad las hizo tolerables ya que han acumulado las mutaciones adaptativas traducidas en un buen equilibrio. Sólo si los medios de defensa que contribuyen a este equilibrio se debilitan o desaparecen, los parasitismos tolerables habituales se vuelven lesivos, afectando primariamente al hospedador, pero también al parásito, cuyos niveles adaptativos de equilibrio se ven alterados, en su propio detrimento.

A estos parásitos, tornados patógenos por la debilidad sobrevenida del hospedador se le llama oportunistas. No sólo se comportan como oportunistas parásitos habituales en la especie hospedadora debilitada, sino también parásitos de otras especies que ven abierto el campo antes vedado de un nuevo albergue. El comportamiento del oportunista no es coyuntural, la virulencia adquirida o recuperada del oportunista persiste, ha dado un desafortunado paso a atrás, tanto para sus hospedadores como para la propia especie, cuya viabilidad, si su patogenicidad está insoportablemente acentuada, se vuelve contra su propia viabilidad.

La reciente pandemia de SIDA nos ha proporcionado ejemplos de oportunistas como los microsporidios (varios géneros y numerosas especies nuevas) (loc.cit.⁸¹), especies de apicomplejos y un largo etcétera si nos fijamos en hongos y protistas. Algo similar, nada bien explicado todavía es lo que está ocurriendo con *Leishmania infantum* zimodema MON1. Otros varios zimodemas no sólo habituales en el hombre, sino también en los animales, se han aislado de enfermos inmunosuprimidos por la infección del virus VHI (Alvar, J.¹⁸⁵), en claros parasitismos oportunistas, pero además, en Italia y en España han reaparecido casos de leishmaniosis visceral pacientes inmunocompetentes, que en el foco de Fuenlabrada, Madrid^{186, 187} se deben a *L.infantum* ITS-LOMBARDI¹⁸⁸. La condición debilitada del hospedador altera el equilibrio de la relación de tal modo que el parásito no percibe las señales – estímulos moleculares —, traducidos en cascadas de señalización que le permite inaugurar la siguiente fase del

ciclo, imprescindible para la continuación de la especie, por ejemplo las señales procedentes del sistema inmune que disparan el paso de taquizoitos a bradizoitos en el ciclo de *Toxoplasma gondii*. La baja respuesta de la persona en una primoinfección, se traduce en que el parásito continua indefinidamente multiplicándose por endopoligenia formando taquizoitos hasta la muerte del paciente. O en sentido opuesto en el paciente con toxoplasmosis crónica que se inmunosuprime, la reversión de bradizoitos a taquizoitos multiplicándose sin límite. Esta misma circunstancia se había observado previamente en apicomplejos de ciclo evolutivo directo como las especies del género *Eimeria* causantes de coccidiosis cuando las aves estaban coinfectadas con virus, complejo de Mareck, que alteraban su sistema inmune. Bastó que se introdujera una vacuna eficaz frente a esta virosis aviar para que las coccidiosis fueran controladas. Asimismo, la introducción y eficacia de los fármacos anti-VIH han hecho desaparecer parasitismos y virosis en los enfermos crónicos con SIDA.

La integridad del hospedador también le interesa, sobremanera al parásito. Es más le interesa más al parásito, sin hospedadores no hay parásitos, al menos en la proyección evolutiva.

Como el límite de la vida del parásito se asienta en la de su hospedador, el parásito nunca deben acabar con la vida de su hospedador o al menos de todos sus hospedadores, pero sí pueden hacerlo de un determinado hospedador. *Trypanosoma brucei* y *Theileria anulata*, dos protistas parásitos hemáticos transmitidos por artrópodos impiden la producción bovina extensiva en África al Sur del Sahara. *T. brucei*, en las áreas de expansión de su vector, las moscas Tse-tse (*Glossina* spp) mata a las vacas de razas selectas, haciendo que la población no disponga de leche y carne imprescindible y a los caballos, por lo que tampoco hay animales de trabajo para la agricultura, para el transporte. De todos los animales útiles, sólo el cerdo resiste mejor a este Trypanosoma.

Se ha atribuido a esta circunstancia la estructura social, política y cultural del África pre colonial al Sur del Sahara: tribus aisladas, en perpetua guerra, lenguas aisladas, culturas subdesarrolladas. Sin caballos y animales de transporte no pudo establecerse ninguna nación dominante, ningún imperio que unificara una lengua, una religión, una cultura. Contraste evidente con África al Norte del Sahara, con una sola lengua y una sola religión y cul-

tura futuro de la expansión hacia occidente del Islam, posible por los caballos, los camellos, los bueyes que transportan alimentos de los ejércitos que conquistan. Esto no fue posible al Sur del Sahara, incluso el propio Islam, por su imitada prohibición del consumo de carne porcina, encontró en la población autóctona una barrera.

El parásito nunca puede exterminar al hospedador, sin auto-extermiarse. Es más, cuando un parásito es muy patógeno para una especie, si no hay alternativa de especie hospedadora concurrente, la población del parásito disminuye con mayor rapidez que la de sus hospedadores para la que es tan patógena. Por el contrario, los parasitismos en equilibrio, contribuyen al mantenimiento de la biodiversidad. En términos generales los parasitismos, aunque no de forma absoluta, están sometidos a las fluctuaciones periódicas de las poblaciones de depredador presa. Las explosiones demográficas de las presas, con mayor potencial biótico y mayor velocidad de reposición van acompañadas de la explosión demográfica de los depredadores, insostenible cuando la superpoblación de presas agotó los recursos alimentarios y decae bruscamente. La reposición a la normalidad de los hospedadores es más lenta dada su menor capacidad y mayor edad reproductiva. En los parasitismos no suele ocurrir así, la tasa óptima de reproducción suele acomodarse al incremento o la disminución de hospedadores que es el recurso. En todo caso los parásitos de una especie de hospedador van a limitar su capacidad reproductiva y por ello van a dejar, en cuanto a los recursos que consumen, margen para el desarrollo de otra especie que no está limitada por los mismos parasitismos. En cierta medida los parasitismos pueden ayudar a sostener la biodiversidad o incrementarla.

La tasa de reproducción óptima, la mejor soporta el hospedador y el medio tiene como adversario potencial el modo en que la selección natural actúa sobre cada individuo de la población parasitaria, y la tendencia natural de cada individuo a reproducirse más y durante más tiempo, lo que en conjunto altera el equilibrio.

El modo más eficaz de modular esta tendencia natural es limitar la selección individual, lo que se puede lograr mediante modalidades de reproducción clonal. Algunos parásitos muy adaptados, morfológicamente muy transformados por el parasitismo, entre los platelmintos, recurren a

distintas fórmulas de reproducción con variabilidad limitada como la autofecundación y la multiplicación clonal de las fases larvianas en un proceso de embriogénesis diferida y múltiple, por ejemplo en la, antes citada, *Faciola hepatica* donde por cada miracidio que infecta al molusco hospedador intermediario se producen unas 1.200 larvas infectantes para el hospedador definitivo. Esta tendencia se observa también en los protistas parásitos, de forma aparentemente permanente en *Giardia duodenalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania* spp.^{189,190,191}. Puede producirse incluso en especies con reproducción sexual como los apicomplejos diheteroxenos (*Toxoplasma gondii*, por ejemplo) a través de la multiplicación mediante endopoligenia en pseudoquistes con taquizoitos al inicio del ciclo en el hospedador intermediario, seguida de endodioligenia formando quistes tisulares de bradizoitos. Estos bradizoitos ingeridos por otro hospedador intermediario vuelven a multiplicarse como taquizoitos y bradizoitos, repitiéndose clonalmente en sucesivos pases por depredadores diferentes a los félidos y sus presas, en ausencia de los félidos hospedadores definitivos donde se produce reproducción sexual. No en todas las especies en las que aparentemente hay procesos de clonalidad falta la reproducción sexual, demostrada recientemente por ejemplo en *Trypanosoma* sp. salivaria precisamente durante la fase en las glándulas salivares de la glossina hospedador intermediario¹⁹².

Otro de los problemas del desvío de la tasa de reproducción óptima es la superpoblación que puede afectar tanto a parásitos como hospedadores. El hiperparasitismo por una o varias especies bloquea la viabilidad de los hospedadores. Esto lo conocen muy bien los agricultores y sus veterinarios, evitando mediante rotaciones estratégicas de los pastos, explosiones demográficas por tricostrongídeos gastrointestinales, o coccidiosis masivas de pollitos criados en el suelo. Por otra parte, el hacinamiento o el desorden o la imposibilidad de poner en práctica los medios preventivos necesarios, así como los desplazamientos de población que acontecen durante las guerras o después de catástrofes, alteran los equilibrios; algunos procesos parasitarios e infecciosos víricos y bacterianos frecuentemente ocasionan más bajas en las guerras que las armas. El paludismo es un buen ejemplo múltiple: para los fenómenos de superpoblación, infecciones sucesivas por cepas diferentes o simultáneas de *Plasmodium falciparum*, que predisponen para el asentamiento de otras genovariedades, aumentándose por este medio la virulencia; multiplicación sucesiva

en el tejido conjuntivo subcutáneo y sus ganglios linfáticos satélites – recuerdo evidente de la fase dérmica del ciclo antiguo de *Plasmodium* spp. en las aves – que inmunomodula y facilita la multiplicación sucesivamente hepática y hemática¹⁹³; modificaciones ecológicas que alteran la resistencia ambiental: incremento de la incidencia después de las inundaciones; consecuente a obras públicas que transforman los cursos de drenaje de los suelos¹⁹⁴, de las emigraciones de poblaciones indemnes a áreas endémicas; de la menor resistencia debido a la alimentación deficiente y prevalencia de procesos intercurrentes asociados, etc.

Otro fenómeno, en buena medida contrario al incremento de la patogenicidad o de la infectibilidad, es la resistencia cruzada como la que se da en trematodos en sus hospedadores intermediarios, utilizable como medida de control biológico. La introducción en un medio discreto como una isla de una especie de trematodo apatógena para el hombre, que infecte a los moluscos *Bionphalia* spp. hospedadores intermediarios de *Schistosoma mansoni* parásito humano es un modo de control de esta enfermedad¹⁹⁵.

VI. CAMBIOS EN EL HOSPEDADOR PARASITADO

En la mayoría de los ciclos tan elaborados de los parásitos es difícil distinguir entre plasticidad en tiempo real que sería las modificaciones de historia biológica, de la plasticidad filogénica que culminó en los ciclos biológicos.

En muchos de los parasitismos por helmintos y apicomplejos los datos experimentales muestran a veces que la respuesta inmune tiende a favorecer más bien que a eliminar la presencia del parásito. Por otra parte la respuesta inmune es imprescindible para el parásito. En la intensidad de la respuesta encuentra el parásito las señales que le obliga a cambiar de estado para continuar su ciclo, lo que puede suponer el final del parasitismo en un determinado hospedador, en lo que se conoce como parasitismos autolimitantes. También se puede informar que el parásito maneja la respuesta inmune a su servicio, es decir, que como las especies de vida libre, los parásitos fueron capaces, a lo largo del tiempo evolutivo, de optimizar su desarrollo y reproducción en respuesta a los obstáculos que alteraban sus expectativas de futuro, su persistencia.

La defensa inmune del hospedador, además de sobrellevada el tiempo necesario para cerrar el ciclo, o evadirla de modo eficaz, es utilizada por muchos parásitos como circunstancia obligada en su ciclo. Sin su presencia no se producirían los cambios necesarios en el comportamiento que aseguren su continuidad. La presencia de este obstáculo es tan importante como la llegada y asentamiento en el hospedador, por ello también, en muchos casos aparecen datos evidentes de la manipulación por el parásito de la respuesta o, en sentido contrario, la acomodación de funciones del parásito, de acuerdo con la naturaleza e intensidad de la respuesta.

Un ejemplo de esta mutua manipulación puede ser la interpretación que se da al proceso de autocura en *Trichinella*¹⁹⁶. Llamamos autocura el proceso de finalización brusca de la infección intestinal acaecida de modo espontáneo pasados 7-9 días después de la infección. La vida parasitaria de los preadultos y adultos de *Trichinella spiralis*, en un hospedador experimental inmune competente, es efímera con rápida madurez sexual y reproducción. Como en todos los nematodos de este Grupo I la larva infectante es la de primer estado, L1, que para llegar a adulto necesita pasar por cuatro sucesivos estados evolutivos separados por cuatro mudas de cutícula –el corsé y escudo externo, protector, pero limitante del crecimiento y desarrollo estructural–. Lo hace en un tiempo record, muda cada 6 horas sin abandonar su célula nodriza que ha construido a base de fusionar de modo continuo enterocitos de una vellosidad intestinal. Copulan y a los cinco días después de la infección comienzan las hembras vivíparas a inyectar embriones directamente en los capilares linfáticos de la lámina propia de la mucosa intestinal, repitiéndolo durante los siguientes tres a seis días, mientras induce la acción conjunta de mecanismos de inmunidad innata y adaptativa que provoquen un estado inflamatorio particular en la mucosa conducente a su muerte y expulsión de las triquinelas adultas; un ciclo de sólo una semana y media a lo sumo, pero que asegura que sus embriones viajen sin grandes obstáculos producidos por el sistema inmune, ex profeso volcado, como respuesta humoral hacia los padres situados en el intestino. Los embriones desnudos serían una buena diana de una respuesta celular, ahora inhibida por la predominante humoral montada contra sus padres. Así encontrando en las fibras musculares estriadas su receptor(s) se fijan, pinchan el sarcolema de la fibra y penetran en el sarcoplasma, que ya es un sincitio y que van a transformar en una célula multinucleada y nutricia, célula nodriza, en la que crecerán protegidas, hasta L I quiescente preparada para infectar. La especie ahora, instalada y protegida le interesa del hospedador la respuesta contraria a la que indirectamente la protegió hasta aquí y las células competentes que llegan a las inflamadas fibras musculares, contribuyen también a la formación de la cápsula protectora. Lo extraordinario es la utilización de la respuesta inmune del mamífero al servicio del ciclo. Los adultos en el intestino preparan un suicidio programado al servicio de sus embriones que van a ir pasivamente por un medio peligrosísimo, repleto de células y moléculas destructoras o bloqueantes de lo ajeno. La provocada respuesta humoral es destructiva para los machos y hembras del nematodo en el intestino. Desde el comienzo, se induce a que los enterocitos excreten

la citoquina IL-25 y TSLP (proteína como la del estroma tímico) que bloquea el receptor para IL-12 en las células dendríticas presentadoras, lo que va a conducir a una respuesta humoral (Th2) con citoquina IL-9, IL-21, IL-4 y la consecuente inducción de las inmunoglobulinas (Igs): IgG2, IgE, IgA, IgG2b e IgG3 por las células B. Esta respuesta se ve potenciada por el disparo de una funcionalidad innata: la citoquinas IL-25 induce en el GALT (tejido linfoide asociado al intestino) la activación de unas células madre de respuesta tipo 2, que proliferan y se diferencian en M ϕ (macrófagos), basófilos y células cebadas. La IL-4 producida va a conducir a una mayor respuesta Th2. A su vez, tanto la IL-25 como la IL-33 de los enterocitos activan otras células innatas (Niocitos, Ih2 y NH) que no proliferan, pero producen IL-13 e IL-5. La IL-4 actúa sobre las células mesenquimales del tubo digestivo donde se está emitiendo el antígeno, donde está el nematodo, con receptor IL-4 ^{α} Tipo I, la IL-25 y la IL-13 sobre las que poseen el receptor tipo 2 (miocitos, neuronas del sistema nervioso autónomo, enterocitos y especialmente células caliciformes). Como resultado aumenta el peristaltismo, se incrementa la permeabilidad y las caliciformes cambian sus mucinas, produciendo entre otras la RELM- β que ciega los quimiorreceptores del nematodo, que no se alimenta, que es expulsado. Tres mecanismos simultáneos que conducen a la expulsión.

El ciclo intestinal ha sido breve, se ha provocado intencionadamente una respuesta violenta, que resulta favorablemente para la especie (triquina) que se ha reproducido discretamente, que ha asegurado la llegada y enquistamiento con éxito de sus embriones a larvas infectantes que aseguran la continuidad de la especie. Programaron un suicidio altruista, aceleraron su ciclo, vida efímera como adultos, con reproducción breve y discreta, extraordinariamente pequeña para un nematodo, pero ecológicamente útil: sus descendientes van a encontrar poca resistencia ambiental –breve contacto entre la presa que las alberga y el depredador que va a ser su nuevo albergue–, y discreta porque si toda la presa cargada de larvas es ingerida por un único depredador, lo que es frecuente, no se produzca una hiperinfección incompatible con la vida de este nuevo hospedador.

La manipulación del hospedador por el parásito y la utilización a favor de la continuidad del ciclo se observa también en otros modelos. *Toxoplasma gondii*, un protista apicomplejo, infectando a un hospedador intermediario (cualquier vertebrado entre las aves y mamíferos), se multi-

plica velozmente por endopoligenia (exogemación múltiple dentro de la vacuola parasitófora) en la práctica totalidad de las células del parasitado salvo eritrocitos y gónadas. Esta multiplicación de crecimiento logarítmico acaba con la vida del infectado si no surge un freno que dispare en los taquizoitos el cambio a un nuevo modelo de célula, los bradizoitos, de multiplicación más lenta, por endodiogenia, pero que están preparados para resistir el paso por el medio ácido estomacal del siguiente depredador, hospedador intermediario o férido hospedador definitivo. La señal para el cambio de taquizoitos a bradizoitos no está totalmente aclarada pero obedece a la institución sucesiva de la respuesta inmune, cuando a través de ciclofilina 18 se induce la producción de ON y una respuesta celular IL-12, TNF- α a través de los receptores cisteína-cisteína-5 de quimioquinas, así como INF- γ e IL-6 de modo independiente¹⁹⁷. En ausencia de esta señal *Toxoplasma* no podría ponerse en disposición de continuar su ciclo. En los hospedadores inmunocomprometidos –personas incluidas– el parásito no recibe este estímulo. El parásito emplea –necesita– la respuesta inmune para continuar su ciclo, tanto a través de nuevos hospedadores intermediarios como del hospedador definitivo. El proceso es inducido por el parásito que hace que el hospedador cambie el sentido de su inmunidad desde una respuesta sólo humoral a respuesta proinflamatoria y celular, eliminadora de taquizoitos, pero inductora al cambio morfológico (bradizoitos) y funcional (endodiogonias lentas, en tejidos inmunológicamente tranquilos). Al mismo tiempo, conservando la vida del hospedador, que bajo su interés como parásito debe preservarse como presa facilitada para otro depredador. El número de los ejemplos, más o menos evidentes, repetiría aquí el prácticamente entero contenido de la parasitología.

6.1. Presiones de selección sobre los hospedadores

Los parasitismos prevalentes han sido capaces de actuar como presiones de selección cuyos efectos permanecen en las poblaciones de hospedadores incluso cuando el parasitismo desaparece. Es el caso, por ejemplo, de la prevalencia por encima del 20% de anemia falciforme en áreas endémicas de malaria y su presencia circunmediterránea, hasta hace poco tiempo con paludismo subendémico. La mutación que ocasiona eritrocitos falciformes, en heterocigosis es compatible con la vida de las personas que a su vez son menos susceptibles de padecer paludismo.^{198, 199}

De modo semejante, la deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, originada por un gen situado en el cromosoma X confiere resistencia a las mujeres portadoras y parasitemias menores a los varones con la variante A del gen²⁰⁰. Es la deficiencia enzimática más común afectando a más de 400 millones de personas y se considera resultado de la presión de selección ocasionado por *P. falciparum*. Desafortunadamente, los portadores, además de no poder consumir habas que son una excelente fuente de proteína, tampoco pueden ser tratados con proguanil y sus combinaciones con artemisinina y dapsona. Por ejemplo, los registros de la farmacéutica SKF: DACART (proguanil + dapsona + artesunato) y LAPDAT (clorproguanil + dapsona) no pueden utilizarse en África oriental por la anemia que desencadena en las personas deficientes en G-6 fosfato deshidrogenasa²⁰¹.

Hay numerosos ejemplos de modificaciones en el comportamiento de los hospedadores por los parásitos, bien de modo directo o indirectamente a través del debilitamiento del portador a consecuencia de la localización selectiva del parásito y las lesiones causadas, particularmente, en los ciclos parasitarios instalados en una relación depredador/presa. Se puede especular que, en las condiciones originales del ciclo de *Taenia solium* un homínido con neurocisticercosis seguramente fue más fácilmente vencido y consumido por un congénere antropófago; en todo caso, hombre incluido, un individuo intensamente parasitado en su tejido muscular por *Trichinella* es menos ágil y cuenta con menos posibilidades de huir de un depredador que un no parasitado. En otros casos los efectos lesivos son más sutiles, por ejemplo, existe el convencimiento de que la depresión en el crecimiento que ocasionan los geohelminths, *Trichuris trichiura* especialmente^{202,203} en la edad escolar, se extiende al desarrollo psíquico y al aprendizaje, lo que perdurará toda la vida; los parásitos han cerrado parcialmente y para siempre, la ventana que se abre durante esta edad escolar.

El grupo de trabajo liderado por el profesor de parasitología de la Universidad Charles de Praga, ha publicado una serie de trabajos sobre la extensión al comportamiento humano de las modificaciones que experimentalmente se observan en la infección por *Toxoplasma gondii* en animales de laboratorio, tales como mayor tasa de nacimiento de varones sobre hembras en las mujeres con títulos altos de anticuerpos²⁰⁴; alteración del comportamiento medibles atribuibles al aumento de los niveles de dopa-

mina, relacionada con esquizofrenia, y testosterona en las personas infectadas²⁰⁵; que las personas Rh- con infección crónica tienen 2,5 veces mayor probabilidad de padecer un accidente de tráfico²⁰⁶, lo que podría traducirse en, entre 400.000 y un millón de muertes en el mundo por accidentes de tráfico a consecuencia de la toxoplasmosis²⁰⁷, es decir, tantas muertes como las que produce un enemigo aparentemente mayor como es *Plasmodium malariae*.

Los parásitos han causado modificaciones en el comportamiento de sus hospedadores que aseguran su mejor persistencia. Se conoce la clásica manipulación de la pulga tropical de la rata *Xenopsylla cheopis* por la bacteria causal de la peste, *Yersinia pestis*, reproducida al parecer también, en un caso más de convergencia, por *Leishmania* spp. sobre su vector *Phlebotomus*. La infección del mosquito por la leishmania le permite regurgitar los promastigotes metacíclicos infectantes directamente a la dermis, pero no chupar la linfa y sangre que necesita, por lo que volverá a picar e infectar a otro individuo azuzado por el hambre²⁰⁸.

Es difícil diferenciar los mecanismos adaptativos traducidos en manipulaciones aparentes de los parásitos sobre sus hospedadores de la propia acción patógena. En realidad ambos procesos junto con el común de persistencia de la especie parasitaria, convergen y se confunden. Los fenómenos de convergencia, en particular como medios de evasión de la defensa inmune del hospedador, son característicos y suceden en parásitos filogénicamente muy alejados, por ejemplo, la convergencia funcional entre el repertorio génico que se expresa cambiando la glicoproteína variable de superficie en los tripanosomas^{209, 210} causa fundamental de su pervivencia y patogenicidad, papel que en *Leishmania* realiza la glicoproteína gP63²¹¹ y el método seguido por *Plasmodium*²¹² variando en la superficie del eritrocito que parasita sucesivas glicoproteínas (familia PfEMP1) con diferente capacidad de cito-adherencia y antigenicidad.

VII. LA PARASITOLOGÍA HOY

Siguiendo nuestra tradición arriba indicada, el objeto de nuestro ámbito biológico son los parásitos del hombre y de los animales domésticos y útiles pertenecientes a protistas, excavados, “unicontos” y apicomplejos, así como a helmintos: platelmintos: trematodos y cestodos y ecdisozos: nematodos y artrópodos.

Como hace Dacks et al 2008 ²¹³ debemos preguntarnos: qué aporta y cómo afecta al estudio de los parasitismos y sus repercusiones sanitarias y económicas, la nueva visión del conjunto de los seres vivos eucariotas y sus relaciones y evolución. Qué nos puede aportar la interpretación filogenética actual, una reconstrucción del pasado de los seres vivos a través de la comparación, además de su morfología y comportamiento, como antes se hacía, de la constitución molecular, organizándose los grandes grupos que con razonable certeza parecen monofiléticos, estableciendo su origen y proximidad o alejamiento en el tiempo evolutivo.

Parece razonable que entender estos aspectos ayuda a interpretar el contexto de los complejos ciclos de los parásitos, así como sus mecanismos comunes de patogenia y de tratamiento y control, todo ello como consecuencia del mejor conocimiento de la estructura, biología molecular y genómica de cada grupo particular.

Conocer la filogenia adecuada del grupo y de la especie concreta con la que se trabaja es esencial, no solo para contextualizar al parásito en su mundo –encadre taxonómico – sino también para entender su historia, además de su vida. Sólo así se puede abordar con más éxito la erradicación de su presencia o el control económico del mismo. Esta circunstancia interesó siempre, aplicando en cada momento histórico del desarrollo de la parasi-

tología los medios instrumentales y conocimientos biológicos del momento. Hoy, gracias al desarrollo de la reconstrucción filogenética esbozada en el apartado 6 de este texto, estamos inmersos en una auténtica revolución del entendimiento de las relaciones de los eucariotas entre sí a través de la visión actual de la evolución de los seres vivos; de los parásitos en nuestro caso. Esta nueva visión es el fruto del paso íntimamente unido desde la morfología, entendida en su contexto íntimo gracias a la microscopía electrónica, a la molecularidad, a la comparación de genes particulares y de genomas completos gracias a métodos estadísticos desarrollados al efecto.

En el tiempo que me he ocupado de seguir los contenidos básicos de la parasitología animal lo más estable han sido los platelmintos: los monogenea de importancia económica creciente coincidiendo con el desarrollo de piscifactorías (problemas ocasionados por mixosporidios, microsporidios y monogeneos como consecuencia de su ciclo biológico directo^{214,215}). Los cestodos, con dedicación más intensa a la teniosis y cisticercosis por *Tania solium* y especialmente, por su interés económico, *Taenia ovis* y por el sanitario las especies de *Echinococcus* causantes de las hidatidosis.

Entre los trematodos los más estudiados bajo todos los puntos de vista son las especies de *Schistosoma* causantes de las bilharziosis humanas, una de las enfermedades humanas desatendidas y, por su importancia económica, las especies de *Fasciola*. Para ambos parásitos son posibles medios vacunales que reduzcan su prevalencia. Los pequeños trematodos hepáticos, transmitidos a partir del consumo crudo de pescado, cobraron interés debido al efecto carcinogénico de *Opisthorchis viverrini* y las migraciones forzadas por la Guerra de Vietnam.

Sobre los nematodos, otro grupo estable, lo más destacado ha sido desentrañar su origen común con los artrópodos. Antes, a pesar de su abundancia y ubicuidad, de contar entre los parásitos del mayor número de especies parecían una extraña rama de la vida. Su mayor importancia es económica, como limitantes de las producciones animales de rumiantes y otros herbívoros. En los humanos juegan un papel importante en el mantenimiento del subdesarrollo de las áreas donde los geohelmintosis (*Strongyloides*, *Ascaris*, *Ancylostoma/Necator*, *Trichuris*) son endémicos. Desafortunadamente el mundo agusanado descrito por Norman R. Stoll en

su famosa alocución de 1946, republicada por Journal of Parasitology en 1999²¹⁶, persiste, aumentado por el crecimiento de la población, con cifras estimadas de infectados por: *Ascaris* 1281 millones de personas (26% de la población humana), 795 (17%) por *Trichuris*, 740 (15%) por *Ancylostoma/Necator*.²¹⁷ Más que erradicar el hambre hay que controlar esta losa aplastante del desarrollo humano, muy al alcance de los medios actuales, un simple fruto de inversión en agua, cemento y libros, es decir: educación sanitaria y democracia, agua potable y disposición adecuada de aguas residuales, y, vivienda sólida y sana. Falta más honradez y cultura que alimentos.

Sus parientes los artrópodos parásitos han gozado de la máxima estabilidad. Nos interesan los endoparasitismos ocasionados por porocefálicos y las moscas causantes de miasis, los ectoparasitismos específicos por ácaros e insectos y el papel como vectores y transmisores mecánicos de agentes nosógenos, entre los que hay que contar a los tripanosomas, leishmanias y la totalidad de los apicomplejos hemosporídicos. Los máximos esfuerzos en el control se centran en el desarrollo de insecticidas y acaricidas, así como en lucha biológica con machos estériles con la que se ha logrado erradicar la peligrosa *Cochliomyia hominivorax* de USA, México hasta Panamá y Libia, así como la mosca de la fruta (*Ceratitidis capitata*) del Norte de Chile y Sur de Perú y otros intentos²¹⁸. En la misma línea de lucha biológica contra vectores se trabaja en mosquitos con microbioma modificado y mosquitos transgénico, una medida eficaz de lucha frente a *Aedes* spp. transmisor del Dengue,^{219,220}

La revolución mayor se ha producido entre los protistas parásitos. El término protozoo ha perdido su significado taxonómico, los antiguos protozoos son polifiléticos, por lo que no hay, ni ha habido nunca un antecesor común de los protozoos diferente al antecesor común de todo los eucariotas.

Entre los protistas estudiados, al menos dos grupos importantes se ha incorporado a clados alejados. Los myxosporidios a los metazoos, los microsporidios a los hongos.

El cambio conceptual más acusado es el que han tenido a los apicomplejos como protagonistas. Antes de la introducción de la microscopía

electrónica los apicomplejos se conocían como esporozos, porque, provistos de una clara reproducción sexual, formaban al final de su ciclo huevos quísticos (ooquiste) como única fase diploide y en cuyo seno se producía la meiosis formando las formas infectantes, esporozoitos. La microscopía identificó la presencia constante de un extremo anterior con estructuras complejas: anillo polar, microtúbulos, conoide –cono abierto formado por microtúbulos–, y depósitos secretores en forma de bastón, roptrías, o de granos de arroz, micronemas, o esféricos, cuerpos densos. Como quiera que estas estructuras o estructuras semejantes aparecían también en especies que no eran esporozos, Levine, 1980 los renombró como apicomplejos.

A este grupo pertenecen parásitos tan importantes como los gregarínidos –limitantes naturales de los artrópodos, con un representante en vertebrados, hombre incluido, *Cryptosporidium*. Además las especies de *Eimeria* y *Cystoisospora* causantes de las coccidiosis animales y humanas (*Cyclospora*), así como los endodiococcidios: *Sarcocystis*, *Toxoplasma*, *Neospora* de interés médico y médico veterinario y los apicomplejos hemáticos: *Babesia* y *Theileria* de interés veterinario y *Plasmodium* spp. causante de la malaria o paludismo.

Fue precisamente en los zoitos de *Plasmodium* donde se identificó un ADN circular diferente al nuclear, en principio considerado como el ADN de su única mitocondria, pero al secuenciar el ADN mitocondrial de otros protistas y células eucariotas, se identificó también en los apicomplejos, el pequeño ADN lineal de 6 kb que corresponde a la mitocondria. Los apicomplejos tenían pues tres ADNs diferentes, el nuclear, el mitocondrial y un tercero, también con características de origen procariótico que vino a localizarse en una estructura, a la que no se había dado nombre ni atribuido función, provista de cuatro membranas limitantes, próxima a la mitocondria, por encima del aparato de Golgi. El ADN autónomo que portaba, era homólogo al del plasto que tenían algunos flagelados de vida libre o simbiótico, los dinoflagelados, a su vez portadores de un plasto semejante al que poseen las algas rojas genuinas, rodofitas. A este plasto, ya sin función clorofílica se le denominó apicoplasto. Con ello además se explicó la eficacia de uno de los más viejos fármacos frente a apicomplejos, Nicarbazina, utilizado como coccidiostático – quimioprofilaxis – en la producción de pollos de carne desde 1955 y cuyo producto activo es una

4-nitrofenil urea, molecularmente próximo a los herbicidas que actúan inhibiendo la función clorofílica. Se explicó también por qué algunos otros herbicidas podían emplearse experimentalmente como antipalúdicos. Se gestaba la identificación de la parte parasitaria de los que didácticamente podíamos llamar el “reino Medio”, ni animales-hongos, ni algas-vegetales, un conjunto enorme de seres vivos eucariotas, sólo un poco menos diversos que los metazos, con un enorme éxito evolutivo y con formas microscópicas y macroscópicas, autótrofas a consecuencia de haber esclavizado, para quedarse con su plasto un alga roja.

Dentro de este grupo formado por los que conservan alveolos corticales – unos sacos aplanados bajo la membrana citoplasmática reforzada así por tres láminas, los Alveolados (Alveolata) se incluyen los flagelados de vida libre Dinoflagelados, los Ciliados fundamentalmente también depredadores de vida libre y los Apicomplejos, todos parásitos epi o endocelulares, en la práctica totalidad, de los eucariotas, desde su hermanos ciliados hasta el hombre.

A este reino medio, con nombres distintos, por ejemplo: SAR (acrónimo de Stramenopila, Alveolata, Rhizaria), o Cromista (portadores de un plasto de origen rodofítico). A este enorme reino medio pertenecen además de los alveolados, las diatomeas, las algas pardas, los foraminíferos, radiolarios, heliozoos, etc.

Los Apicomplejos de los alveolados son agentes nosógenos importantes de los animales, pero otros cromistas (SAR) causan también importantísimas enfermedades en las plantas, como es el caso de los estramenopilos *Phytophthora infestans* que causó la hambruna irlandesa de 1845-47 por destruir el cultivo de patata o *Plasmopora viticola* que causó el mildiu de la vid, que obligó en toda Europa a cambiar la totalidad de las viñas. A este grupo pertenece también un patógeno humano, esquivo en su asignación taxonómica, *Blastocystis hominis*.

Los apicomplejos son el grupo parasitario más importante, sólo dos representantes *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii* ocupan algo así como 57% Plasmodium y el 17,2% Toxoplasma de la literatura sobre parasitología. En una base de datos científica como Google académico hay en diciembre de 2013, 1.100.000 citas sobre paludismo de las que

257.000 se refieren a *Plasmodium falciparum* –el enemigo número uno de la especie humana–. Se ha realizado un importantísimo progreso en la lucha y control de la malaria, pero aún sigue siendo un problema gigantesco para la salud y desarrollo de la humanidad. En el informe OMS de 2012 se estima que 1.090.832.816 personas tienen riesgo alto de padecer paludismo. Hubo en 2012 unos 219.000.000 de caso clínicos, con 660.000 muertes²²¹

Del resto de los protistas, los que menos han sido movidos de sitio son los Euglenozoos, autótrofos unos, depredadores y parásitos otros como los quinetoplásticos con géneros tan importantes como *Trypanosoma* (Enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas) y *Leishmania* (kalazar, botón de Oriente, etc.). Estos zooflagelados como así se llamaban se incluyen según algunos autores o son vecinos a los excavata, donde además de ameboflagelados como *Naegleria*, están los protistas microarófilos *Trichomonas*, *Histomonas* y los diplomonádidos: *Giardia*, *Hexamita*.

Finalmente, en el camino evolutivo que a través de los coanoflagelados conduce a los hongos y animales, se encuentran las amebas genuinas y dentro de ellas las especies de interés *Acanthamoeba* y *Entamoeba*.

EPÍLOGO

A esta visión del conjunto convencional del ámbito de la parasitología es necesario solapar la visión actual del abanico integral de los eucariotas. Parece que hay una continuidad evolutiva desde los excavata que dominan desde el comienzo el hábito animal depredador, tanto en ambientes anaeróbicos como aeróbicos. Son los más antiguos⁶⁴ y cuentan con toda la organización característica de los eucariotas adaptada al medio, prescindiendo de funciones como la de la respiración mitocondrial si el medio microaerófilo o anaerobio a dominar lo exige.

Este clado permanece hasta hoy en su esquema múltiple. Desde la raíz común desconocida hubo en el tiempo evolutivo una triple gemación lateral posterior. Una primera consecuente entre otras funciones a la simplificación centrosómica y subpelicular concomitante, lo que permitió la depredación por fagocitosis a través de cualquier área corporal, formándose así los exitosos amebozoa.

Un tiempo evolutivo más tarde, una nueva gemación en sentido contrario al grupo anterior, reforzando el límite citoplásmico por incorporación a la membrana de sacos aplanados de membrana, separados y yuxtapuestos, conservando el centrosoma funcional y sus dos extensiones flagelares. A partir de este grupo se produce sucesivamente en el tiempo dos troncos extraordinariamente fructíferos. Primero la diversificación consecuente a la segunda simbiogénesis producida por la incorporación por fagocitosis de una cianofícea, conservada en la vacuola parasitófora y parcialmente autónoma. Se originan así los arqueplástidos que se diversifican en tres grupos básicos arrastrados precisamente por la evolución de este plasto autótrofo desde las glaucofitas de agua dulce a las clorofitas que conquis-

tarán la tierra entera y las rodofitas marinas. El éxito de estos protistas que sumaban a la organización eucariota la capacidad fotosintética de los procariontes, fue aprovechado por otros corticados heterótrofos, incorporando a su citoplasma, por esclavismos sucesivos a estos afortunados portadores de un plasto fotosintetizador, naciendo así, fruto de una o varias sucesivas simbiogénesis secundarias, los Chromista o SAR, los segundos más ricos en especies entre los eucariotas después de los metazos.

El tercer brote, postrero es el de los opistocontos. Con un solo flagelo posterior, permanecen heterótrofos y se diversifica en los que se especializan como reductores de moléculas orgánicas, los hongos y los animales, depredadores y parásitos, desde los coanoflagelados a los mamíferos, con la más amplia diversificación de todos los eucariotas. Así sucedió al parecer a través de este último eón en cuyo límite nos encontramos conscientes del proceso.

La vida se organizó en la Tierra a consecuencia de parasitismos moleculares²²² hace entre 3.800 y 4.400 millones de años y los vivientes actuales aun mantenemos relictos de estas viejas asociaciones en nuestros genomas. La diversificación celular posterior también fue posible gracias a asociaciones múltiples. En conclusión, sin los parasitismos la vida actual no existiría o al menos no sería como admirados la contemplamos.

BIBLIOGRAFÍA CITADA Y NOTAS

- ¹ Cordero del Campillo, M. 1999. Historia de la Parasitología. Parasitología y enfermedades parasitarias en la formación del Veterinario. En Cordero, M., Rojo, F.A. , Martínez, A.R. et al. edit. 1999. *Parasitología Veterinaria*. McGraw Hill-Interamericana. Madrid
- ² Teofrasto/ Alcifrón .1988.. *Caracteres/ Cartas de pescadores, campesinos, parásitos y cortesanas*. Madrid: Editorial Gredos. ISBN 9788424912987.
- ³ Zimmerman, M.R., Lewis, P.K. 1977. Histopathology investigation ROM I. mummification for the common people. En: Aida and Eve Cokburn and T.Rayman. *Mummies, Diseases and Ancient*. Amazon.
- ⁴ Chastel,C. 2004. When the Egyptian mummies are speaking about the infections that have made them ill. *Hist. Sci.Med.*,38(2):147-155
- ⁵ Bover y Cantera .1957. *Sagrada Biblia*, versión cristiana sobre los textos hebreo y griego. 4ª edit. BAC. Madrid
- ⁶ Andres de Laguna. 1570. Pedacio Dioscorides Anarbo, *Acerca de la Materia Medicinal y de los venenos mortiferos*. Traduzido de lengua Griega, en vulgar Castellana e ilustrada... Salamanca. También en Google libros.
- ⁷ Cooper, A.1990. Al Dios de las plagas. *ParasitologyToday* 15:170-172. Traducción al español de la versión inglesa del verso en Mandarín
- ⁸ *De la Génération des vers dans le corps de l'homme par Me Nicolas Andry. Avec trois lettres écrites à l'auteur sur le sujet des vers, les deux premières d'Amsterdam, par M. Nicolas Hartsoeker, et l'autre de Rome, par M. Georges Bagliv (1700)*. http://es.wikipedia.org/wiki/Nicolas_Andry_de_Boisregard. De los autores de las cartas citadas: Hartsoeker es un holandés constructor de instrumentos ópticos, discípulo de Antoni van Leeuwenhoek, microscopista también, descubridor de los espermatozoides. El romano Bagliv era un médico de origen croata,

discípulo de Marcello Malpighi, anatomopatólogo, opuesto a la generación espontánea de los vermes trató, de demostrar experimentalmente su patogenicidad.

- ⁹ Leuckart, R. 1863-76. *Die Parasiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten.*, Leipzig.
- ¹⁰ Railliet, Al. 1892. *Parasites animaux : Les Parasites transmissibles des animaux à l'homme, envisagés spécialement au point de vue de la prophylaxie.* A. Maulde, Paris,
- ¹¹ Craig y Faust. 1974. *Parasitología clínica.* Cap.7. Salvat. Barcelona
- ¹² Grassi, J.B. 1898. *Rapporti tra la malaria e peculiari insetti (zanzaroni e zanzare palustri).* R. C. Accad. Lincei 7:163-177.
- ¹³ Warming, E., Vahl, M. 1909. *Oecology of Plants—an introduction to the study of plant-communities* by P. Groom and I. B. Balfour. Clarendon Press, Oxford. 422 pp. (2nd ed. 1925)
- ¹⁴ Hospedador, hospedero, hospedante. Hospedador, del latín *hospitator-hospitatoris*, significa solo el que alberga, el que hospeda. Es un término inequívoco. No así huésped, del latín *host-hospitis* que significa tanto el albergado como el albergante. Es preferible desterrar huésped para referirse a la especie parasitada. En todo caso, el huésped sería el parásito
- ¹⁵ Leles,D., Gardner, S.L., Reinhard, K. Iñiguez, A. Araujo, A. 2012. Are *Ascaris lumbricoides* and *Ascaris suum* a single species?. *Parasit. Vectors*, 5: 42 doi:10.1186/1756-3305-5-42 ... concluyen que no hay distinción entre ambas ; son poblaciones de una única especie.
- ¹⁶ Eucariotas (del francés *eucaryote* a su vez del griego[eu- eu- 'bien', 'normalidad' + *karyo-* κάρυον 'nuez', en sentido científico, núcleo de la célula y +*t(ēs)* 'dedicado a', 'que hace'). Incluye a todos los seres vivos unicelulares o pluricelulares, con células provista de vesícula nuclear. Son todos aquellos que no pertenecen a los procariotas , del frances *procaryote*. Fue propuesta con éxito universal en un trabajo seminal de Chatton, E. 1925. *Pansporella perplexa.* Réflexions sur la biologie et la phylogénie des protozoaires. *Ann. Sci. Nat. Zool.* 10e serie, VII:1-84.
- ¹⁷ Lamarck,J.B. 1908. *Philosophie zoologique.* Paris; en línea: <http://books.google.com/>
- ¹⁸ Darwin,Ch. 1859. *The origin of species by means of natural selection of the preservation of favored races in the struggle for life.* Jhon Murray. London. En línea: [http://books. Google.com/](http://books.Google.com/).

- ¹⁹ Whitfield, J. 2007 Linnaeus at 300: we are family. *Nature*, 446 (7133):247-9.
- ²⁰ Haeckel, E., 1866. *Generelle Morpgologie der Organismen*. Vol 2. Lámina I Georg Reimer. Berlin
- ²¹ Agassiz, J. L. R. 1858. *An assay on classification*. Logman.London
- ²² Dobzhansky, Th. 1937. *Genetics and the Origen of Species*. Columbia Univ. Press (4th edit. 1955). Es difícil encuadrar en una sola obra la de este segundo fundador del darwinismo, autor de más de 500 trabajos y múltiples libros. Su frase “*Nothing in Biology makes sense except in the light of evolution*” («Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución») resume el trasfondo de su obra, que a su vez coincide, en este sentido, con postulados previos de Pierre Teilhard de Chardin (nota necrológica de Dobzhansky Marzo de 1973 en *The American Biology Teacher*, 35:125-129) (<http://people.delphiforums.com/lordorman/light.htm>)
- ²³ Simpson,G.G. 1961. *Principles of animal taxonomy*. Columbia Univ. Press. New York
- ²⁴ Mayr, E. 1969. *Principles of systematic zoology*. McGraw Hill. New York
- ²⁵ Sneath,P.H.E. and Sokal, .R. *Principles of Numerical Taxonomy*. Freeman and Co. San Francisco.
- ²⁶ Saitou,N., Nei, M. 1987. The neighbor-joining method. A new method for reconstruction phylogenetic trees. *Mol.Biol.Evol.*,4(4):406-425
- ²⁷ Henning, W. 1966. *Phylogenetic Systematics*. Univ. Illinois Press, Urbana 1966. La obra, publicada en principio en alemán en 1950 adquirió, revisada, ampliada y en inglés una repercusión universal, coincidiendo además con la difusión universal de la taxonomía numérica de Sokal y seguidores. Ver V,H, Wagner http://es.wikipedia.org/wiki/Willi_Hennig
- ²⁸ Darlu,P., Tassy,P. 1993. *Reconstruction Phylogénétique. Concepts et methods*. Masson. Paris
- ²⁹ Zuckerkandl E., Pauling L. 1965. Molecules as documents of evolutionary history, *J. Theor Biol*, 8(2):357-66
- ³⁰ Woese, C. R., Fox, G. E. 1977. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74(11): 5088-5090. Por análisis del RNA ribosómico enuncian que hay tres líneas originales de seres vivos: *three aboriginal lines of descent*: (i) eubacterias, todas las típicas bacterias; (ii) archaeobacteria (arqueas), bacterias metanógenas, (iii) urkaryotes (eucariotas), ahora

representados por los componentes citoplásmicos de las células eucariotas

- ³¹ Woese, C.R., Kandler, O., Wheelis, M.L. 1990. Toward a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 4576-4579
- ³² Woese, C.R. 2000. Interpreting the universal phylogenetic tree. PNAS,97(15):8392-8396, afirma con un notorio optimismo: ““se está desplegando ante nuestros ojos la historia completa de la vida celular en el planeta”
- ³³ Genes parálogos: aquellos que derivan de un evento de duplicación y son miembros de una familia multigénica y están ya duplicados en el ancestro común. Se consideran paralelos ancestrales o duplicados antes de la separación entre sí de los ámbitos.
- ³⁴ Iwabe, N., Kuma, K., et al. 1989. Evolutionary relationship of archaea, bacteria, eubacteria, and eukaryotes inferred from phylogenetic tree of duplicated genes Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:9365-9359
- ³⁵ Konstantin Mereschowsky (1855-1921). Prominente biólogo ruso cuyas investigaciones sobre los líquenes le condujo a elaborar la teoría de la simbiogénesis Presentó su teoría en 1910 a través de un trabajo en ruso titulado: *La teoría de los dos plasmas como base de la simbiogénesis, un nuevo estudio de el origen de los organismos*”, trabajo que había sido adelantado en 1905 en otra publicación: *La naturaleza y origen de los cromatóforos del reino vegetal* http://es.wikipedia.org/wiki/Konstant%C3%ADn_Merezhkovski. Referencia: Mereschowsky, K. 1905. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche. Biol.Zentbl., 25:593-604
- ³⁶ El término fue creado por Bary, A. de 1879. *Die Erscheinung der Symbiose*. para ilustrar la situación de vida de los líquenes, estudiado diez años antes por Shwendenner, S. 1869. *Die Algentypen der Flechttergonidien* y extendido a otros ejemplos de asociación entre plantas y animales por Hertwing, O. 1883. *Die Symbiose im Tierreiche* . Las tres citas tomadas del manual: Caullery, M. 1950. *Le parasitisme et la symbiose*. 2ª Edit. Doin. Paris. Bary, la define como “asociación íntima y constante de dos organismos con relaciones mutuas que les aseguran beneficios recíprocos”.
- ³⁷ Margulis, L. 1970. *Origin of Eukaryotic Cells*. Yale University Press. Atribuye un origen simbiótico –por bacterias– de cada uno de los orgánulos: al flagelo y consecuentemente el citoesqueleto celular, a la mito-

condria, al cloroplasto; todos simultáneamente durante la eucariogénesis. La célula es una “endo-sincenosis” modular, nacida de una yuxtaposición funcional indisoluble de los asociados. Considera, resucitando una vieja idea heckeliana, que los organismos multicelulares se originaron como comunidad simbiótica. Por otra parte, atribuye a la interacción y cooperación entre los seres vivos un papel complementario al de la selección natural en la evolución de los mismos.

- ³⁸ Las asociaciones observables son entre individuos de la misma especie, *homotípicas*, importantes bajo el punto de vista ecológico, que ahora no nos conciernen y *heterotípicas* o heteroespecíficas, entre dos especies diferentes. Las simbiosis en todos los sentidos, desde la simbiosis estricta, con pérdida de la identidad individual de uno o ambos asociados, así como el mutualismo, inquilinismo, comensalismo, parasitismo, –categorías establecidas para mejor entender el fenómeno biológico universal de simbiosis– son siempre heterotípicas.
- ³⁹ Fagocitosis, del griego *φαγεῖν* (*phagein*), que significa devorar, *κύτος*, (*kytos o citos*) , célula y –*osis*, proceso. Infección, del latín *inficere* , corromper, manchar , a su vez de *in-fēc-* , introducir, unido a *-t-iōn(em)*, acción.
- ⁴⁰ Dohlen, C.D. von, Kohler, S., Alsop, S.T., McManus, W.R. 2001. Mealybug hold β -proteobacterial endosymbionts contain big α -proteobacterial symbionts. *Nature* 412:433-436 | doi:10.1038/35086563;
- ⁴¹ Swift, Jonathan. 1733 *On Poetry. A Rhapsody* : “*So, naturalists observe, a flea/Hath smaller fleas that on him prey;/And these have smaller still to bite ‘em;/And so proceed ad infinitum./Thus every poet, in his kind,/Is bit by him that comes behind.*”
- ⁴² Morgan, Augustus De (1806-1871) *A Budget of Paradoxes*. Escribe: “*Great fleas have little fleas/ upon their backs to bite ‘em,/And little fleas have lesser fleas,/ and so ad infinitum.*” Verso que Don Carlos R. López Neyra trasladó: “*En la pulga, según la ciencia enseña,/Vive otra pulga más pequeña./Sobre ésta, otra, de tipo más chiquito/Y, sucesivamente así, hasta el infinito.*”
- ⁴³ Puytorac, P. De, Grain, J. 1972. Bactéria mitochondiales et particularités de l’ultrastructure cytotome-pharyngienne chez le Cilié *Urotricha ovata* Kalh. *C.R. Soc.Biol.*, 4-5:604-607
- ⁴⁴ Saechi et al. 2004. A symbiont of the tick *Ixodes ricinus* invades and consumes mitochondria in a mode similar to that of the parasitic bacteria. *Tissue Cell*, 36:43-53

- ⁴⁵ Van Valen, L.M. , Maiorana, V.C. 1980. The arkebacteria and the eukaryote origin. *Nature*, 287: 248-250
- ⁴⁶ Gupta, R.S., Golding, G.B. 1996. The origin of the eukaryotic cell. *Trends Biochem Sci.*, 21:166-171.
- ⁴⁷ Martin,W. 2005. Archaeobacteria (Archaea) and the origin of eukaryotic nucleus. *Curr Opin Microbiol.*,8:530-637
- ⁴⁸ Zillig, W. 1991. Comparative biochemistry of Archaea and Bacteria. *Curr Opin Genet Dev* 1:544-551.
- ⁴⁹ Lake, J.A., Rivera, M.C. 1994. Was the nucleus the first endosymbiont? *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:2880-2881.
- ⁵⁰ Sogin, M. L. 1991. Early evolution and origin of eukaryotes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1:457-463
- ⁵¹ Margulis, L. 1996. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: phylogenetic classification of life. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*,93: 1071-1076
- ⁵² Martin, W., Mülle,R. M. 1998. The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. *Nature*, 392:37-41.
- ⁵³ Searcy, D.G. 1992. Origins of mitochondria and chloroplast from sulfur-based symbioses. En Harman, H., Matsuno, K. edit. *The origin and evolution of cell.* Singapore pp.47-78
- ⁵⁴ Moreira, D., Lopez-Garcia, P. 1998. Symbiosis between methanogenic archaea and δ -proteobacteria as the origin of eukaryotes: the syntrophic hypothesis. *J Mol Evol.*,47:517-530. Se modificó incorporándose también la α -proteobacteria en: Lopez-Garcia, P., Moreira, D. 1999. Metabolic symbiosis at the origin of eukaryotes. *Trends Biochem Sci*, 24:88-93.
- ⁵⁵ Takemura, M. 2001. Poxviruses and the origin of the eukaryotic nucleus. *J Mol Evol*, 52:419-425.
- ⁵⁶ Bell, P.J.L. 2001. Viral eukaryogenesis: was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus? *J Mol Evol* , 53:251-256.
- ⁵⁷ Searcy, D.G. 2003. Metabolic integration during the evolutionary origin of mitochondria. *Cell Research.*,13(4):229-238
- ⁵⁸ Cavalier-Smith, T. 2002. The Phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa, *Int.J.Syst.Evol.Microbiol.*, 52:297-354
- ⁵⁹ Wideman, J.G., et.al. 2013. The ancient and widespread nature of the ER-Mitochondria encounter structure. *Mol.Biol.Evol*, 30 (9): 2044-2049
- ⁶⁰ Gray, M.W. 1998. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. *Nature*, 396:109-110

- ⁶¹ Kelly P. W. et al. 2007. A robust species tree for the Alphaproteobacteria. *J Bacteriol.*, 189(13): 4578–4586
- ⁶² Gray, M. W. 2012. Mitochondrial Evolution. Cold Spring Harbor Perspective in Biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press; doi: 0.1101/cshperspect.a011403
- ⁶³ Falconet, D. 2012. Origin, evolution and division of Plastids. *Advances in Photosynthesis and Respiration*, 34: 35-61
- ⁶⁴ Wegener Parfrey, L., Lahr, D. J.C., Knoll, A.H. Katz, L.A. 2011. Estimating the timing of early eukaryotic diversification with multigene molecular clocks. *PNAS*, 108(33):13624-13629. Utiliza el reloj molecular multigenético de 70 linajes de eucariotas más 32 puntos de calibración derivados de los fósiles fanerozoicos y de los proterozoicos más los fanerozoicos. El árbol de calibración que publica reduce los 108 taxones analizados (especies actuales) a 33 grupos a la situación de hace 1000 Ma : hongos 3, animales 2, amebas 6, “vegetales” 6, SAR 8, que se reducen a 4 en 1125 Ma : excavata, amebozoa, corticados(futuros vegetales y futuros SAR) y Opisthontes (futuras amebas, hongos, animales). El esquema coloca a los excavata como el grupo más antiguo, seguido 125 Ma por los amebozoa, 155 Ma por los corticados y 270 millones más tarde por los opistocontos
- ⁶⁵ Gabaldon, T. 2010. Peroxisome diversity and evolution. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 365:765-773
- ⁶⁶ Taylor, F.J.R. 1974. Implications and extensions of the serial endosymbiosis theory of the origin of eukaryotes. *Taxon*, 23:229-258
- ⁶⁷ Simpson, A. G. B., Roger, A.J. 2004. The real Kingdoms of eukaryotes. *Current Biology*, 14(17):R693-696
- ⁶⁸ Levine, N. D. 1985. *Veterinary Protozoology*. Iowa State University Press.
- ⁶⁹ Gibbs, S.P. 1978. The chloroplasts of *Euglena* may have evolved from symbiotic green algae. *Can. J. Bot.* 56, 2883–2889. Así como Taylor, 1974 (loc.cit⁶⁶) en su teoría endosimbiótica seriada como origen de los eucariotas.
- ⁷⁰ Keeling, P.J., Burger, G., Durnford, D.G., et al. 2005. The tree of eukaryotes. *Trends Ecol. Evol.* 20: 670–676.
- ⁷¹ Hibberd, D.J., Norris, R.E. 1984. Cytology and ultrastructure of *Chlorarachnion reptans* (*Chlorarachniophyta* divisio nova, *Chlorarachniophyceae* classis nova). *J. Phycol.* 20: 310–330
- ⁷² Cavalier-Smith, T. 1981. Eukaryotic kingdoms: seven or nine?. *ByoSystems*, 14:461-481. Un trabajo revulsivo, que concitó partidarios y

detractores. En esencia muestra el conjunto de los vivientes eucariotas como formado por un reino basal, los Protozoos y cuatro reinos derivados, los dos heterótrofos, consumidores, Animales y Hongos y los dos autótrofos, Plantas y Chromistas.

- ⁷³ El término **alga** sólo está hoy bien aplicado a las unicelulares arqueplástidas (con el plasto fruto de la simbiogénesis primaria), es decir : glaucofitas, rodofitas y clorofitas. Su utilización como genérico para designar también a los cromistas o “sares” es ampliamente admitido, sin sentido taxonómico. Ocurre lo mismo que con el término protozoo, hoy sin sentido taxonómico para buena parte de los especialistas, salvo Cavalier-Smith, 2009, loc.cit. y otros minoritarios. Protozoo es un término genérico, como en buena medida hongo; hoy sigue llamándose hongo a un cromista stramenopilo como a los *Phytophthora* spp. causantes de importantes plagas parasitarias vegetales. El neologismo **sares**, es el plural de SAR, acrónimo de **S**tramenopila, **A**lveolata, **R**hizaria, conjunto básicamente equivalente al que incluye el término cromista.
- ⁷⁴ Oborník, M., Janouskovec, J., Chrudimský, T., Lukes, J. 2009. Evolution of the apicoplast and its hosts: From heterotrophy to autotrophy and back again. *Int J Parasitol* 39:1–12.
- ⁷⁵ Moore, R. B., Obornik, M., Janouskovec, J. et al. 2008. A photosynthetic alveolate closely related to apicomplexan parasites. *Nature*, 451:959-963
- ⁷⁶ Okamoto, N., McFadden, G. 2008. The mother of all parasites. *Future Microbiol.*,3(4):391-395
- ⁷⁷ Obornik, M., Vancová, M., et al. 2011. Morphology and ultrastructure of multiple life cycle stages of the photosynthetic relative of Apicomplexa, *Chomera velia*. *Protistology*, 162:115-130
- ⁷⁸ Cavalier-Smith, T., Chao, E.E. 2004. Protalviolate phylogeny and the origin of Sporozoa and dinoflagellates (phylum Myzozoa nm.nov.), *Eur.J.Protozool.*,40:185-212
- ⁷⁹ Lewitus, A.J., Glasgow Jr., H.B., and Burkholder, J.M.. The role of cleptoplastidy in the mixotrophic nutrition of the toxic dinoflagellate, *Pfiesteria piscicida*.. Univ. of South Carolina (AJL), Baruch Marine Laboratory. (www.vcrlter.virginia.edu/.../AERS_SEERS_Abs 962)
- ⁸⁰ Cavalier-Smith, T. 2009. Kingdoms Protozoa and Chromista and the eozoan root of the eukaryotic tree. *Biol.Lett.*An opinion piece. Publicado on line . doi:10.1098/rsbl.2009-0948

- ⁸¹ Martínez-Fernández, A. R. 1994. Microsporidios: protistas parásitos, nuevos patógenos humanos.. Edit Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid.
- ⁸² Woese, C.R. 1987. Bacterial evolution. *Microbiol.Rev.*,51:221-227
- ⁸³ Sogin, M.L. 1991. Early evolution and the origin of eukaryotes. *Current Opinion in Genetics and Development*, 1:457-463
- ⁸⁴ Cavalier-Smith, T. 1993. Kingdom protozoa and its 18 phyla. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 57(4): 953-994
- ⁸⁵ Levine, N.D. et al. 1980. A newly revised classification of the Protozoa., *J.Protozool.*, 27:37-58
- ⁸⁶ Cavalier-Smith, T. 2003. Protist phylogeny and the high-level classification of Protozoa. *Europ. J. Protistol.*, 39 (4): 338. doi:10.1078/0932-4739-00002
- ⁸⁷ Roger, A.J., Simpson, A.G.B. 2008. Revisiting the root of the Eukaryote tree. *Current Biol.*,19(4):R165-167
- ⁸⁸ Simpson, A.G.B., Roger, A.J. 2004. The real “kingdoms” of eukaryotes. *Current Biol.*,14(17):R693-696
- ⁸⁹ Yubuki, N., Leander, B.S. 2013. Evolution of microtubule organizing centers across the tree of eukaryotes. (A glorious half-century of microtubules). *The Plant J.*,75:230-244
- ⁹⁰ Nozaki, H. 2005. A new scenario of plastid evolution: plastid primary endosymbiosis before the divergence of the “Pantae”, emended. *J.Plant.Res.*, 118:247-255
- ⁹¹ Adl, S. M., Simpson, A.G.B., Lane, C.E. et al. 2012. The revised classification of eukaryotes. *J. Eukaryot. Microbiol.*,59:429-514
- ⁹² Wagener Parfrey, L., Grant, J., Tekle, Y.I., et al. 2010. Broadly sampled multigene analyses yield a well-resolved eukaryotic tree of life. *Syst.Biol.*,59(5):518-533
- ⁹³ López-García, P., Rodríguez-Valera, F., Pedrós-Alió, C., Moreira, D. 2001. Unexpected diversity of small eukaryotes in deep-sea Antarctic plankton. *Nature*, 409: 603-607
- ⁹⁴ Edgcomb, V.P., Kysela, D. T., Teske, A., Vera Gomez, A. de., Sogin, M. 2002. Benthic eukaryotic diversity in the Guaymas Basin hydrothermal vent environment. *PNAS*, 99 (11):7658-7662
- ⁹⁵ Hutkinson, G.E. 1980. *An introduction to Population Ecology*. Yale Univ. Press. London
- ⁹⁶ Thomas, F., Poulin, R., Guagan, J.F. et al. 2000. Are the pros as well as cons to being parasitized. *Parasitology Today*, 16: 533-536

- ⁹⁷ Clement, F.E. y Shelford, V.E. 1939. *Bio-Ecology*. Wiley. New York.
- ⁹⁸ Dajoz, R. 1970. *Precis d'Ecologie*. Dunod. Paris.
- ⁹⁹ Caullery, M. 1950. *Le parasitisme et la symbiose*. 2ª Edit. Doin. Paris.
- ¹⁰⁰ Clarke, C. L. 1963. *Elementos de Ecología*. Omega. Barcelona. Al estudiar en la pag. 17 el concepto de Ecología, de oikos=casa o patrimonio, hace resaltar el origen filosófico común de ecología y economía, y cómo el desarrollo de la primera ha conducido a un englobe conceptual de la segunda, mucho más antigua. La economía y la sociología pueden concebirse como la ecología humana. Por el contrario, también según Wells, Huxley y Wells (1939), cit. Por Clarks, "la ecología no es más que una mera extensión de la economía a la naturaleza animada". Este mismo tipo de extensión conceptual es perfectamente admisible para la Parasitología.
- ¹⁰¹ Burkholder, P. R. 1952. Cooperation and conflict among primitive organisms. *Am. Scientist*. 40:601-631
- ¹⁰² Kühnelt, W. 1969 *Ecologie générale concernant particulièrement le règne animal*. Masson. Paris.
- ¹⁰³ Smyth, J.D. 1976- *An Introduction to Animal Parasitology*. Hodder and Stoughton, London.
- ¹⁰⁴ Aller Gancedo, B., Cordero del Campillo, M., Martínez Fernández, A.R. 1970. Ciliados ruminales en corderos alimentados con diversas pajas de leguminosas. *An. Fac. Vet. León.*, 16(16):233-241
- ¹⁰⁵ Sharp, R., Ziemer, Ch.J., Stern, M.D., Stahl, D.A. 1998. Taxon-specific associations between protozoan and methanogen populations in the rumen and a model rumen system. *FEMS Microbiology Ecology* 26 (1):71-78
- ¹⁰⁶ WHO: World Health Organization/Pan American Health Organization/UNESCO report of a consultation of experts on amoebiasis. *Wkly Epidemiol Rec WHO* 1997, 72:97-99.
- ¹⁰⁷ Dowdeswell, W. H. 1966. *Ecología animal*. Edit Alhambra. Madrid. Cap. 4: Relaciones específicas de los animales.
- ¹⁰⁸ Dice, L.R. 1952. *Natural communities*. Univ. Michigan Press. Michigan
- ¹⁰⁹ Cameron, T. W.A. 1958. *Parasites and Parasitism*. Methuen. London.
- ¹¹⁰ Lopez-Neyra, C.R. 1947. *Parasitología animal*. Edit. y Librería Prieto. Granada
- ¹¹¹ Douthett, R.L. 1959. The biology of parasitic hymenoptera. *Ann. Rev. Entom.*, 4: 161

- ¹¹² Rogers, W.P. 1962. *The nature or Parasitism*. Academia Press. New York. Cap. 2, The nature of Parasitism p. 13.
- ¹¹³ Baer, J. G. 1946. *Le parasitisme*. Librairie de L'Universite. Lausanne; et Masson, Paris. Introducción p. 9 y siguientes
- ¹¹⁴ Sprent, T.F.A. 1962. Parasitims immunity and evolution. 149-165 . En LEEPER, G.S. *The evolution of living organisms*. Melbourne University Press. Melbourne.
- ¹¹⁵ Sprent, T.F.A. 1963. *Parasitism. An introduction to Parasitology and Immunology for Students or Biology, Veteninery Sciencie and Medicine*. The Williams and Wilkins Co. Baltimore
- ¹¹⁶ Sprent, T.F.A. 1969. Evolutionary aspects of immunity in zooparasitic infections, 3-62 en Jackson,G.J.,Herman, R. y Singer, I. *Immunity to parasitic animals*. Appleton-Century-Crofts. New York.
- ¹¹⁷ Noble, E.R. y Noble, G.A.A. 1965. *Parasitología. Biología de los parásitos animales*. Interamerica. México. Cap. I. Extensión de la Parasitología
- ¹¹⁸ Tragger, W. 1960. Intracellular parasitism and symbiosis, pp.151-213. En Brachet, J. y Mirski, A.E. Edit. *The Cell* . Academic Pres. New York,.
- ¹¹⁹ Moulder, J. W. 1962. *The Biochemistry of intracellular parasitism*. University of Chicago Press. Chicago.
- ¹²⁰ Lincicome, D.R. 1963. Chemical basis of parasitism. En Cheng,T.C., Ann, N.Y. *Biochemical and Immunological aspects of host-parasite relationship*. Acad. Sci. 113:360-380
- ¹²¹ Smyth, J. D. 1962. *Introduction to Animal Parasitology*. The English University Press. London
- ¹²² Dogiel, V.L.A. 1964. *General Parasitology*. Oliver and Boyd. Edinburgh
- ¹²³ Geiman, Q. M. 1964. Comparative physiology: mutualism, symbiosis and parasitism. *Ann. Rev. Physiol.*, 26:75-108
- ¹²⁴ Lincicome, D.R. 1971. The goodness of parasitism: A new hypothesis.pp-139-227 En Cheny, T. C. *Biology or Symbiosis*. Universty Park Press. Baltimore. USA.
- ¹²⁵ Audy, J. R. 1958. The localization of disease with special reference to the zoonoses. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 52:308-328
- ¹²⁶ Beneden, P.J. van 1876. *Animal parasites and messmates*. Appleton and Co. New York. "El parástio es aquel que tiene por profesión vivir a expensas de su vecino, y cuyo único empleo consiste en aprovecharse de él, prudentemente, sin dañar su vida". Es un indigente que necesita ayuda, pues sino moriría en el arroyo, pero que

practica el precepto –no matar la gallina- para poder continuar recogiendo huevos”. El libro está ahora a libre disposición: <https://ia600408.us.archive.org/19/items/animalparasitesm00bene/animalparasitesm00bene.pdf>

- ¹²⁷ Elton, CH. 1939. *Animal ecology*. p: 74-75. Sidwick and Jackson. London
- ¹²⁸ El texto, con modificaciones y adaptaciones que lo actualizan sigue fundamentalmente nuestro capítulo 2 del manual de Parasitología Veterinaria editado por Cordero, M., Rojo, F., Martínez Fernandez, A.R. et al. 1998 loc.cit.¹, varias veces reimpresso y el de Parasitología General, McGraw-Hill. Interamericana, 2007, de los mismos autores.
- ¹²⁹ Cupolillo, E., Grimaldi, G., Momen, H. 1994. A general classification of New World Leishmania using numerical zymotaxonomy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 50:296–311
- ¹³⁰ Rioux, J. A., Lanotte, G., Maazoun, R., Pasteur, N. 1985. L'électrophorèse des enzymes dans le genre e Leishmania Ross, 1903. *Parassitologia* 27:141–156
- ¹³¹ Thomson, R.C.A., McManus, D. P. 2003. Towards a taxonomic revision of the genus Echinococcus. *Trends in Parasitology*,18:452-457
- ¹³² Nakao, M., McManus, D.P., Schultz, P.M et al. 2007. A molecular phylogeny of genus Echinococcus inferred from complete mitochondrial genomes. *Parasitology*,134(5):713-723
- ¹³³ López-Neyra, C.R., Soler Planas, M.A. 1943. Revisión del género Echinococcus Rud y descripción de una especie nueva parásita intestinal del perro. *Rev. Iber. Parasitol.*,3.169-171
- ¹³⁴ Eichler, W. 1942. Die Entfaltungsregel und andere Gesetzmäßigkeiten in den parasitogenetischen Beziehungen der Mallophagen und anderer ständiger Parasiten zu ihren Wirten. *Zoologischer Anzeiger* 136: 77–83
- ¹³⁵ Los ecólogos la definen así: Odum (1995; 2000.) como proceso de selección recíproca entre dos o más especies estrechamente relacionadas pero sin intercambio genético mientras que para Smith (2001, loc.cit.¹⁰³) es la evolución conjunta de dos o más especies que no se cruzan entre sí pero que poseen una estrecha relación ecológica a través de presiones de selección recíprocas. La evolución de una de las especies que forma esta relación es parcialmente dependiente de la evolución de la otra. Para Fonturbel y Molina 2005 Mecanismos Genéticos del Proceso de Coevolucion Elementos 57 (12) 21 es un proceso de evolución paralela armónica y coordinada entre dos o más poblaciones de organismos.

- ¹³⁶ Wallace, A.R. 1889. *Darwinian, an exposition of the theory of Natural Selection with some of Its applications*. 2nd edit. London. <http://www.gutenberg.org/files/14558/14558-h/14558-h.htm>
- ¹³⁷ Pérez-Malvárez, C., Bueno-H, A., Fera-O,M., Ruiz-R,R. 2006. Noventa y cuatro años de la teoría de la Deriva Continental de Alfred Lothar Wegener-, *Interciencia*,31(7):536-543 http://www.interciencia.org/v31_07/536.pdf
- ¹³⁸ Ihering, von G. 1891. On the ancient relationship between New Zealand and South America. *Trans.Proc.New Zealand Inst. Biol.*,24:431-445
- ¹³⁹ Darwin, Ch. 1862. *On the various contrivances by which British and foreign orchids are fertilized by insects*. London: John Murray. <http://darwin-online.org.uk/contents.html#books>
- ¹⁴⁰ Fahrenhold, H. 1913. Ectoparasiten unde abstammungslehre. *Zoologische Anzeige (Leipzig)*,41:371-374
- ¹⁴¹ Britov, V.A., Boev, S.N. 1972. Taxonomic rank of various strains of *Trichinella* and their circulation in nature. *Vestn.Akad.NaukSSR.*,28:27-32
- ¹⁴² Martínez Fernández, A.R. 1985. *Especiación del género Trichinella*. Discurso de Ingreso. Academia de Ciencias Veterinarias. Anales. www.racve.es
- ¹⁴³ Cordero del Campillo, M. et al. 1980. *Índice-Catálogo de Zooparásitos Ibéricos*. Ed. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Madrid
- ¹⁴⁴ Earl, P.R. 1979. Notes on the Taxonomy of the Opalinids (Protozoa), including Remarks on Continental Drift. *Transactions of the American Microscopical Society*, 98 (4):549-557
- ¹⁴⁵ Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR (eds.) 1989. *Avian Medicine: Principles and Application*. Wingers Publishing. Lake Worth, Florida.USA
- ¹⁴⁶ Kellogg, V.I. 1913. Distribution and species-forming of ectoparasites. *The American Naturalist*,47:129-158
- ¹⁴⁷ Klassen, G.J. 1992. Coevolution: a history of the macroevolutionary approach to studying host-parasite associations. *J Parasitol.* ,78(4):573-87.
- ¹⁴⁸ Manter,V.L. 1913. Distribution and species-forming of ectoparasites. En McCaullery,J.E. edit. *Host-parasite relationship* pp.57-71. Oregon State University Press. Corvallis. Oregon
- ¹⁴⁹ 1. Regla coevolutiva de Fahrenholz que afirma que la filogenia del parásito refleja la filogenia del hospedador. 2. Regla coevolutiva de Szi-dant que afirma que Entre más primitivo es el hospedador más pri-

- mitivo es el parásito que se hospeda, 3. Regla coevolutiva de Manter que afirma que Entre más larga es la asociación con el hospedador más pronunciada es la especificidad exhibida por el parásito. Véase Cheng, T.C.1986. *General Parasitology*. 2nd edit. En la red: <http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=d4GQlYzode8C&oi=fnd&pg=PP1&dq=Cheng,T.C>
- ¹⁵⁰ Brooks, D. R. 1979 .Testing the context and extent of host parasite Convolution. *Systematic Zoology* 28(3):299-307; Brooks, D. R. 1985. Historical Ecology a new approach to studying the Evolution of Ecological Associations. *Ann Mo Bot. Gard.*, 72: 660-680 ; Brooks, D. R. 1988. Macroevolutionary comparison of host and parasite Phylogenies. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 19: 235-259; Brooks, D. R. Lean Reggon. V. , Pérez Ponce de León, G. 2001. Los parásitos y la biodiversidad. En: En Hernández, H. et al. eds. *Enfoques contemporáneos para el estudio de la biodiversidad* . Instituto de Biología UNAM México pp-245-289
- ¹⁵¹ MacArthur, R. H. Wilson, E. O. 1967. *The Theory of Island Biogeography*. Princeton, N.J.: Princeton University Press
- ¹⁵² Demastes, J.W., Hafner ,M.S. 1993. Cospeciation of pocket gophers (*Geomys*) and their chewing lice(*Geomydeocus*). *Journal of Mamm.* 74:521-530.
- ¹⁵³ Taylor,J., Purvis, A. 2003. Have mammals and their chewing lice diversified in parallel? <http://taxonomy.zoology.gla.ac.uk/~rdmp1c/book/draft/taylor.pdf>
- ¹⁵⁴ Hafner, M.S., Sudman, P.D., Villablanca, F.X., Spradling, T.A.. Demastes, J.W. Nadler, M.S. 1994. Disparate rates of molecular evolution in cospeciating parasites and hosts. *Science*265:1087-1090; Hafner, M. S. and R. D. M. Page. 1995. Molecular phylogenies and host-parasite cospeciation: gophers and lice as a model system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 349:77-83. Hugo, J. P. 1999. Primates and their pinworms parasites: The Cameron hypothesis revisited. *Systematic Biology*. 48:523-546.
- ¹⁵⁵ Vas, Z., Csorba, G., Rozsa, L. 2012. Evolutionary co-variation of host and parasite diversity – the first test of Eichler’s rule using parasitic lice (Insecta: Phthiraptera. *Parasitology Research*, 111:393–401
- ¹⁵⁶ Pierre, J.P. 2006. Coevolution of Macroparasites and their small mammalian host Cophylogeny and Coadaptation. En: Morand S B et al. eds. *Micromammals and Macroparasites from evolutionary ecology to management*. Springer Verlag. Tokyo .

- ¹⁵⁷ La homoplasia es el cambio evolutivo paralelo que hace que dos organismos presenten un mismo carácter adquirido independientemente. Bajo este término se reúnen los conceptos de paralelismo y de convergencia. <http://es.wikipedia.org/wiki/Homoplasia>
- ¹⁵⁸ La tasa de reproducción neta R_0 equivale al número medio de individuos nacidos que llegan a adultos. Es por lo tanto una tasa de subsistencia: si la tasa de mortalidad de la descendencia es alta, la tasa de natalidad debe de ser consecuentemente alta. Así si $R_0 > 1$ la población aumenta, si $R_0 < 1$ la población disminuye.
- ¹⁵⁹ Hoberg, E.P. 2006. Phylogeny of Taenia: Species definitions and origins of human parasites. *Parasitol.Internat.*,55, Suppl: S23–S30
- ¹⁶⁰ Giuffra, E., Kijas, J. M., Amarger, V., Carlborg, O., Jeon, J. T., Anderson, L. 2000 Genetics. The origin of the domestic pig: independent domestication and subsequent introgression, *154(4)*:1785-1791.
- ¹⁶¹ Poulin, R., Combes, C. 1999. The concept of virulence: interpretation and implications. *Parasitology Today*,15:474-475 y los mismos en su contestación en *Parasitology Today*, 2000,16:218
- ¹⁶² Combes, C. 2000. La pression selectif dans les systemème parasite/hôtes. *J. Soc. Biol.*, 194:19-23
- ¹⁶³ Flegr, J. 2009. *Evolu_ní biologie*, 2. Vydání. Borrador de traducción al inglés (Evolutionary biology, 2nd edition), Academia Prague. Nota: El libro completo está en: <http://www.frozevolution.com/evolutionary-biology>
- ¹⁶⁴ Pierre Francois Verhulst, matemático belga que publicó en 1938 la ecuación que hoy se conoce como logística. Ver: La ecuación diferencial logística (o de Verhulst. José Luis López Fernández. <http://www.ugr.es/~jllopez/Clase20.pdf>
- ¹⁶⁵ Schlichting, C. D., Pigliucci, M. 1998. *Phenotypic evolution: a reaction norm perspective*. Sunderland, MA: Sinauer.
- ¹⁶⁶ Roff, D. A. 1992. *The evolution of life histories: theory and analysis*. New York, NY: Chapman and Hall
- ¹⁶⁷ Babayan, S.A., Read, A.F., Lawrence, R.A., Bain, O., Allen, J. E. 2010. Filarial Parasites develop faster and reproduce earlier in response to host immune effectors that determine filarial life expectancy. *PLoS Biol* 8(10): e1000525. doi:10.1371/journal.pbio.1000525
- ¹⁶⁸ Kochin, B.F., Bull, J.J., Antia, R. 2010. Parasite evolution and Life History Theory. *PloS Biol.*,8(10): e1000524. doi:10.1371/journal.pbio.1000524

- ¹⁶⁹ Koella, J., Antia, R. 1995. Optimal pattern of replication and transmission for parasites with two stages in their life cycle. *Theo. Pol. Biol.*,47:277-291
- ¹⁷⁰ Reece, S. E., Ali, E., Schneider, P., Babiker, S.A. 2010. Stress, drugs and the evolution of reproductive restraint in malaria parasites. *Proc Biol Sci.*,277(1697):3123–3129
- ¹⁷¹ Buckling, A., Ranford-Cartwright, C. L., Miles, A., Read, A.F. 1999. Chloroquine increase *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis in vitro. *Parasitology*,128(Pt.4):339-346
- ¹⁷² Schellenberg, D., Menendez, C., Aponte, J.J., et al.2005. Intermittent preventive antimalarial treatment for Tanzanian infants: follow-up to age 2 years of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 365(9469):1481-3
- ¹⁷³ Reece, S. E., Duncan, A. B., West, S. A., Read, A. F. 2005. Host cell preference and variable transmission strategies in malaria parasites. *Proc. R. Soc. B* 272: 511–517 . doi:10.1098/rspb.2004.2972
- ¹⁷⁴ Reece, S.E., Ali, E., Schneider, P., Babiker, H.A. 2010. Stress, drugs and the evolution of reproductive restraint in malaria parasites. *Proc Biol Sci.*,277(1697): 3123–3129. doi: 10.1098/rspb.2010.0564
- ¹⁷⁵ Trager, W., Gill, G. S., Lawrence, C., Nagle, R. L. 1999. *Plasmodium falciparum*: enhanced gametocyte formation in vitro in reticulocyte-rich blood. *Exp. Parasitol.* 91: 115–118 .doi:10.1006/expr.1998.4347.
- ¹⁷⁶ Reznick, D. 2011. *The “Origin”- Then and now*. Princeton University Press. Chapter 12. Evolution Today: The mosquitoes of the London Underground. Se juzgó en principio que era una especiación de sólo hace 100 años, la edad de los túneles del metro. Más tarde se dudó del dato ya que se encontraron también en Rusia, Japón, etc. lo que se podía explicar por el traslado, como otras especies a través del transporte de neumáticos usados. Es una especie distinta, mucho más vieja que los túneles del metro de las ciudades. Hibrida con *Culex pipiens* de la superficie. El híbrido que pica a aves y mamíferos es el predominante en Norteamérica, responsable de la transmisión del virus West Nile.
- ¹⁷⁷ Moiroux,N., Gómez,M.B., Pennetier,C., et al. 2012.Changes in Anopheles funestus Biting Behavior Following Universal Coverage of Long-Lasting Insecticidal Nets in Benin. *J Infect Dis.* doi: 10.1093/infdis/jis565

- ¹⁷⁸ Cutillas, C., Callejón, R., de Rojas, M. et al. 2009. *Trichuris suis* and *Trichuris trichiura* are different nematode species. *Acta Trop.*,111(3):299-307. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.05.011. Epub 2009 May 23
- ¹⁷⁹ Nissen, S., Al-Jubury, A., Hansen, T. V. A., et al. 2012. Genetic analysis of *Trichuris suis* and *Trichuris trichiura* recovered from humans and pigs in a sympatric setting in Uganda. *Veterinary Parasitology*, 188(1-2):68-77 DOI: 10.1016/j.vetpar.2012.03.004 Published: AUG 13 2012
- ¹⁸⁰ Martínez Fernández, A.R., Bolas, F. (2007). Climate, epidemiology, zoogeography, and speciation of *Trichinella*. *Rev. Iber. Parasitol.*,67(1-4):93-103
- ¹⁸¹ Fonseca-Salamanca, F., Nogal-Ruiz, J.J., Benito, C., Camacho, M. V., Martínez Fernández, A. R. 2006. Molecular characterization of *Trichinella* genotypes by inter-simple sequence repeat polymerase chain reaction (ISSR-PCR). *J. Parasitol.* ,92(3):606-10
- ¹⁸² Martínez-Fernández, A.R.; Nogal-Ruiz, J.J.; Fonseca Salamanca, F. (2005) *Trichinella britovi* Pozio et al. 1992, la triquina endémica en los climas templados del Viejo Mundo. *Profesión Veterinaria*, 15(60):70- 75 , también en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050505/050512.pdf>
- ¹⁸³ Araujo, A., Jansen, Ana M., Bouchet, F. et al. 2003. Parasitism, the diversity of life, and Paleoparasitology. *Mem.Inst. Oswaldo Cruz*,98 (Suppl. 1):5-11
- ¹⁸⁴ Hoagland, K.E., Schad, G.A. 1978 .*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*: Life history parameters and epidemiological implications of two sympatric hookworms of humans. *Exp. Parasitol.*, 44(1):3649
- ¹⁸⁵ Alvar,J., Cañavate, C. ,Gutierrez-Solar, B. et al. 1997. Leishmania and human Immunodeficiency Virus coinfection: the First 10 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 10 (2):298–319
- ¹⁸⁶ Arce,A. ,A Estirado, A., Ordobas, M. et al.2013. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. Surveillance and outbreak reports. *Eurosurveillance*, 18(30):1-9. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20546>
- ¹⁸⁷ Molina, R., Jiménez, M.I., Cruz, I.,et al. 2012 The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain *Vet Parasitol.* 190(1-2):268-271.
- ¹⁸⁸ Carrillo, E.,Moreno, J., Cruz,I. 2013. What is responsible for a large and unusual outbreak of leishmaniasis in Madrid. *Trends Parasitol.*,29(12):579580

- ¹⁸⁹ Tibayrenc, M., Ayala, F.J. 2002. The clonal theory of parasitic protozoa: 12 years on. *Trends in Parasitology* 18(9): 405-410
- ¹⁹⁰ Tibayrenc, M., Ayala, F.J. (1991) Towards a population genetics of microorganisms: the clonal theory of parasitic protozoa. *Parasitol. Today* 7:228–232
- ¹⁹¹ Tibayrenc, M. 1993. Entamoeba, Giardia and Toxoplasma: clones or cryptic species? *Parasitol. Today* 9: 102–105
- ¹⁹² Peacock, L., Ferrisa, V., Sharmac, R. et al. 2011. Identification of the meiotic life cycle stage of *Trypanosoma brucei* in the tsetse fly. *PENAS* doi: 10.1073/pnas.1019423108
- ¹⁹³ Langhorne, J., Ndungu, F.M., Sponaas, A.M., Marsh, K. 2008. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nature Immunology*, 9(7):725-732
- ¹⁹⁴ Cuando en 1927 Pittaluga estudio los focos de paludismo en España observó cómo seguían el curso de los ferrocarriles cuyas trincheras habían roto los drenajes naturales que impedían encharcamientos y áreas de cría de *Anopheles maculipennis*. Pittaluga Fattorini, G. Médicos e Ingenieros en la lucha contra el paludismo. Conferencia pronunciada el 7 de abril de 1927 en la Escuela de Ingenieros de Caminos. Madrid. S.i. 1927
- ¹⁹⁵ Pointier, J.P., McCullough, F. 1989. Biological control of the snail hosts of *Schistosoma mansoni* in the Caribbean area using *Thiara* spp. *Acta Tropica*, 46(3):147–155
- ¹⁹⁶ Marínez Fernández, A.R. 2012. *Inmunidad de las mucosas*. Conferencia inaugural curso 2012-13 Real Academia de Ciencias Veterinarias de España. Madrid. En prensa.
- ¹⁹⁷ Ibrahim, H., Hiroshi Bannai, M., Xuan, X., Nishikawa, Y. 2009 *Toxoplasma gondii* Cyclophilin 18-mediated production of Nitric Oxide induces bradyzoite conversion in a CCR5-dependent manner. *Infect. Immun*, 77(9):3686-3695; doi: 10.1128/IAI.00361-09
- ¹⁹⁸ Ferreira, A., Marguti, I., Bechmann, I. et al. 2011. Sick Hemoglobin Confers Tolerance to Plasmodium Infection. *Cell*, 145(3):398-409
- ¹⁹⁹ Llanos, C., Flórez, M.H., Arévalo-Herrera, M., Herrera, S. 2004. Mecanismos de generación de anemia en malaria Colombia *Médica*, 35(4):205-214
- ²⁰⁰ Bienzle, U., Adetokunbo, O., Lucas, A.O., Ayeni, O., Luzzatto, L. 1972. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria: greater resistance of females heterozygous for enzyme deficiency and of males with non-deficient variant. *The Lancet*, 299 (7742):107–110

- ²⁰¹ Luzzatto, L. 2010. The rise and fall of the antimalarial Lapdap: A lesson in pharmacogenetics. *The Lancet* 376 (9742):739–741.
- ²⁰² Bundy, D.A.P., Cooper, E.S. 1988. Human *Trichuris* and trichuriasis. *Adv. Parasitol.*, 97:469-476
- ²⁰³ Bundy, D.A.P., Cooper, E.S. 1989. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv. Parasitol.*, 28: 107–173
- ²⁰⁴ Kanková, S., Sulc, J., Nouzová, K., Fajfrlík, K., Frynta, D., Flegr, J. 2007. Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. *Naturwissenschaften* 94 (2): 122–7
- ²⁰⁵ Flegr, J. 2007. Effects of *Toxoplasma* on human behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3):757–760,
- ²⁰⁶ Flegr, J., Havlíček, J., Kodym, P., Maly, M., Smahel, Z. 2002. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infect. Dis.* 2: 11. doi:10.1186/1471-2334-2-11. PMC 117239. PMID 12095427
- ²⁰⁷ El 24 de junio de 2009 el digital Edinburgh: Scotsman.com., con el título periodístico: «*Cat bug link to 1m crashes*» enfatiza que los datos del Dr. Flegr sugieren que entre 400.000 y un millón de muertes por tráfico en el mundo se deben a toxoplasmosis (“cat bug”).
- ²⁰⁸ Schlein, Y., Jacobson, R.L., Messert, G. 1992. Leishmania infections damage the feeding mechanism of the sandfly vector and implement parasite transmission by bite (chitinase inhibition) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:9944-9948
- ²⁰⁹ Barry, J.D., McCulloch, R. 2001. Review Antigenic variation in trypanosomes: enhanced phenotypic variation in a eukaryotic parasite. *Adv Parasitol*, 49:1-70.
- ²¹⁰ Donelson, J. 2003. Review Antigenic variation and the African trypanosome genome. *Acta Trop.*, 85(3):391-404.
- ²¹¹ Bordier, C., Etges, R.J., Ward, J., Turner, M.J., Cardoso de Almeida, M.L. 1986. Leishmania and Trypanosoma surface glycoproteins have a common glycopospholipid membrane anchor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83(16): 5988–5991
- ²¹² Craiga, A., Scherfb, A. 2001. Molecules on the surface of the Plasmodium falciparum infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 115(2):129–143
- ²¹³ Dacks, J. B., Walker, G., Field, M.C. 2008 Implications of the new eukaryote systematics for parasitologist. *Parasitol. International*, 57:97-104

- ²¹⁴ Alvarez-Pellitero, P., Pereira-Bueno, J., Gonzalez-Lanza, C. 1982. On the presence of *Chloromyxum truttae* Leger, 1906 in *Salmo trutta fario* from Leon (Duero Basin, NW Spain). *Bull Eur Assoc Fish Pathol* 2:4–7
- ²¹⁵ Abowei, J.F.N., Ezekiel, E.N. A. 2011. Review of Myxosporea, Microspora and Monogenea Infections in African Fish *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2(5): 236-250
- ²¹⁶ Stoll, N.R. 1947. This Wormy World, *J. Parasitol.*, 85 (1999): 392–396 (republicada en 1999 por *J.Parasitol.*)
- ²¹⁷ Silva, N. R de, Brooker, S., Hotez, P.J., Montresor, A., Engels, D., Savio, L. 2003. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture- *Trends in Parasitology*, 19(12):547–551
- ²¹⁸ http://en.wikipedia.org/wiki/Sterile_insect_technique
- ²¹⁹ Benedict, M., Robinson, A. 2003. The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends Parasitol*, 19: 349–355.
- ²²⁰ Massonnet-Bruneel, B., Corre-Catelin, N., Lacroix, R., Lees, R.S., Hoang, K.P., et al. 2013. Fitness of transgenic mosquito *Aedes aegypti* males carrying a dominant lethal genetic system. *PLoS ONE* 8(5): e62711. doi:10.1371/journal.pone.0062711
- ²²¹ http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/index.html
- ²²² Maynar-Smith, J., Szathmáry, E. 1993. The origin of chromosomes I. Selection of linkage. *J. Theor. Biol.*, 164:437-446

