



CEU

*Universidad
San Pablo*

Apertura Curso Académico 2017-2018

**El hombre y sus parásitos:
luces y sombras de una historia interminable**

Carmen del Águila de la Puente
Catedrática de Parasitología de la Facultad de Farmacia
Universidad San Pablo-CEU



CEU | *Ediciones*

El hombre y sus parásitos: luces y sombras de una historia interminable

Carmen del Águila de la Puente
Catedrática de Parasitología de la Facultad de Farmacia
Universidad San Pablo-CEU

Universidad San Pablo-CEU

El hombre y sus parásitos: luces y sombras de una historia interminable

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2017, Carmen del Águila de la Puente
© 2017, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU Ediciones
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Luzmar Estrada Seidel (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-26797-2017

*Excmo. Sr. Gran Canciller de la Universidad,
Excmo. y Magfco. Sr. Rector,
Ilmo. Sr. Secretario General de Universidades del Ministerio de Educación, Cultura
y Deporte,
Excmos. y Magfcos. Sres. Rectores y Rectores Honorarios,
Excmos. e Ilmos. Sres. Patronos de la Universidad, miembros del Consejo de
Gobierno, Directivos de la Fundación Universitaria San Pablo CEU, y miembros
de la Asociación Católica de Propagandistas,
Dignísimas Autoridades eclesiásticas, académicas, civiles y militares,
Compañeros del Claustro de Profesores,
Personal de Administración y Servicios,
Queridos alumnos,
Señoras y Señores.*

Tras un breve «lapsus» en los inicios de la preparación de esta conferencia, en los cuales sentí la tentación de disertar sobre microsporidios, amebas de vida libre o *Toxocara*, parásitos cuyo estudio y diagnóstico constituyen mi especialidad, decidí centrarme en algo parasitológico que pudiera ser interesante para una audiencia distinguida y heterogénea como la que nos acompaña. Consideré que lo mejor y más ameno sería disertar sobre los parásitos en general, para centrarnos luego en **¿desde cuándo y hasta cuándo hemos de sufrirlos?** Al ser los parásitos una realidad cotidiana, su historia y las expectativas de «librarnos de ellos», creo que constituyen un tema atractivo para desarrollar en un acto tan señalado como el que nos ocupa.

¿De qué y de quiénes estamos hablando? Según la dualidad establecida en el título de la conferencia: «El hombre y sus parásitos: luces y sombras de una historia interminable», al hombre se supone que lo conocemos y a los parásitos también, aunque sea de una forma más o menos intuitiva. Algunos los habrán sufrido de forma directa en algún período de su vida, y en cualquier caso, todos

hemos oído y quizá también utilizado expresiones como «este individuo es un parásito» o la más tradicional «parásito de la sociedad». El paso siguiente para acercarnos al parasitismo es intentar comprender qué pueden tener en común ese individuo, más o menos pesado, molesto y aprovechado al que denominamos despectivamente «parásito», con una garrapata y ambos con las «frágiles» amebas o con gusanos que se miden por metros y que denominamos «Solitaria». Obviamente lo que caracteriza y une a los parásitos no puede ser un patrón morfológico común, pues es clara la disparidad existente. Si profundizamos un poco más en nuestra búsqueda, pronto descubriremos que es su comportamiento, su particular forma de vida, lo que los caracteriza, ya que todos, incluido nuestro supuesto «amigo», para poder vivir, lo hacen a costa de otro ser al que causan un daño o perjuicio y al que denominamos hospedador. Pero, al igual que nuestro supuesto «amigo», los parásitos no desean la muerte de su hospedador ya que lo necesitan para vivir y sobrevivir. Por ello el parasitismo tiende a la cronicidad y los parásitos bien adaptados son poco patógenos para sus hospedadores [1, 2]. Por su parte, los hospedadores intentarán defenderse y librarse de sus parásitos elaborando una respuesta inmune que, en la mayoría de los casos es insuficiente y en otros es incluso la responsable indirecta de la patología originada [3]. El parasitismo es pues un concepto ecológico con implicaciones inmunológicas.

Por otra parte, la cuestión del origen y evolución del parasitismo es, como todo lo relacionado con la evolución, difícil de contestar de modo definitivo. Además, en el caso del parasitismo el problema se acentúa por la ausencia de un registro fósil que apoye y confirme las distintas teorías.

Generalmente se acepta que los parásitos proceden de seres de vida libre. Por ello, el parasitismo debió aparecer en los distintos grupos taxonómicos, y esto debió ocurrir muchas veces en el curso de la evolución. Apoya esta hipótesis el hecho de que algunos parásitos actuales están más relacionados con sus parientes de vida libre que con otros parásitos [4].

El parasitismo no es, por tanto, el resultado de un momento de crisis a lo largo de la historia, sino las vías por las que distintos seres han llegado a este estilo de vida, en momentos distintos, y a partir de seres de vida libre sometidos, igual que el resto de los seres vivos, a las leyes generales de la evolución.

Según la opinión general debe tomarse como unidad de evolución el ciclo biológico completo con todos los organismos asociados, ya que no es posible separar en el desarrollo evolutivo a los parásitos de sus hospedadores y del medio en que estos se encuentran. El resultado de esta evolución compartida es la

especificidad parasitaria, que refleja un largo período de convivencia y adaptación mutua. En función de ello puede dividirse a los parásitos humanos en dos grandes grupos [4]:

- a. Los **parásitos patrimoniales**, que serán aquellos que la especie hospedadora llevaba consigo en su origen como tal, y que han resistido todos los cambios sufridos por el hospedador siendo, por tanto, los más antiguos, mejor adaptados y, generalmente, los menos patógenos.
- b. Los **parásitos gananciales**, que son los adquiridos durante el período posterior a la especiación del hospedador.

Podemos considerar, por tanto, que el hombre tiene parásitos patrimoniales, con los que convive desde el propio proceso de la hominización y, además, aquellos otros que ha ido adquiriendo a lo largo de su historia en función del cambio de comportamiento, hábitos alimenticios, migraciones, agricultura, pastoreo, etc.

Superada la fase especulativa debemos preguntarnos cuáles son los hallazgos más antiguos de la parasitología humana y cuáles son los datos bibliográficos que poseemos. Conocemos artrópodos fósiles, que posiblemente parasitaron al hombre primitivo en sus guaridas y cavernas de modo similar a los actuales, y de los que se han encontrado numerosos restos, siendo especialmente conocidos los mosquitos atrapados en gotas de ámbar. Los fósiles más antiguos correspondientes a endoparásitos humanos, los constituyen los llamados «gusanos en forma de látigo».

En 1991 se encontró en los Alpes italianos a menos de 100 m de la frontera austriaca, a una altitud de 3200 m, la momia de un hombre del neolítico que desde entonces se conoce como «el hombre de hielo de *Similaun*»[5]. Corresponde a un hombre de unos 40 años de edad que debió vivir hace aproximadamente unos 5200 o 5300 años. Por razones hoy desconocidas, quizá como cazador, o en una misión cultista o como refugiado, se desplazó hasta esa gran altitud, en la cual murió posiblemente tras dormirse, exhausto y atormentado por el dolor de las costillas rotas. Posteriormente el cuerpo se congeló y, por una sucesión increíble de eventos casuales, se conservó en perfecto estado hasta el momento de su descubrimiento, 5200 años después. El primer examen parasitológico se realizó en el año 1992 buscando posibles ectoparásitos con resultados negativos. Es particularmente interesante que el hombre aparentemente no se encontraba infestado por piojos o ácaros. Además, se pudo examinar su sombrero en el cual no se encontraron tampoco restos de piojos ni liendres. En el año 1994 se pudieron tomar las primeras muestras del colon mediante

el desarrollo de técnicas de endoscopia especiales, detectándose entre partículas, la mayoría de origen vegetal, numerosos huevos de *Trichuris trichiura* perfectamente identificables (Fig. 1). Este hallazgo, constituye la primera evidencia de infestación humana por los gusanos en forma de látigo que queda datada en 3200 o 3300 años antes de Cristo (a. C.) [5]. Los siguientes hallazgos de estos parásitos están constituidos por coprolitos y por una momia hallada en Brasil con una antigüedad de unos



Figura 1. Huevo de *Trichuris trichiura*. Tomado de Iqbal Osman, Flickr.

1540 años a. C. También se han encontrado numerosos huevos de *Trichuris trichiura* en excrementos humanos de mineros de sal del período Hallstatt (unos 800-350 años a. C.) en los Alpes Austriacos [5]. Todo ello nos lleva a pensar que éste debió ser un parásito frecuente, al menos en la población alpina. También hay otros datos sobre estos mismos gusanos en muestras de momias de Prusia, de aproximadamente la misma antigüedad, así como de China, datadas en aproximadamente 167 años a. C. [5].

Las fuentes bibliográficas nos indican desde cuándo el hombre ha sido consciente de la existencia de animales parásitos que afectan a su salud. En el papiro descubierto por Georg Ebers en Tebas [6, 7] y datado en el año 1500 a. C., hay descripciones detalladas de varias patologías de la época. En este papiro, por ejemplo, se describe claramente la hematuria, o presencia de sangre en orina como una manifestación a la que denominan «enfermedad a-a-a», y que corresponde a la schistosomiasis [7], además, existe también una denominación para los gusanos adultos de este parásito *hereret* [8]. Esta debió ser una parasitosis bien conocida en el Egipto de los Faraones, por las múltiples referencias que a ella se hacen.



Figura 2. Huevos de *Schistosoma*. Tomado de Iqbal Osman, Flickr.

Se han encontrado huevos calcificados de *Schistosoma haematobium* (Fig. 2) en los riñones de dos momias de la vigésima dinastía datadas, aproximadamente, en el año 1250 a. C. [7]. Por otra parte, la ginecomastia, una complicación secundaria de la schistosomiasis, también aparece representada con frecuencia en estatuas y relieves faraónicos. Es fácil pensar que esta parasitosis debió presentar una altísima prevalencia en la

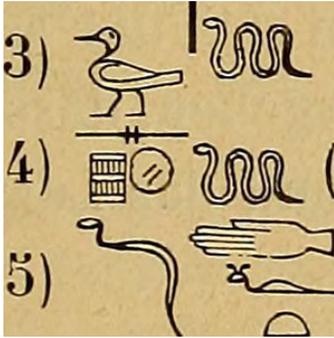


Figura 3. Esquema representativo de marcas fonéticas frecuentes en los papiros para referirse a distintos tipos de gusanos. Tomado de Archivos de Parasitología (1902).

denomina *djedfet* (Fig. 3); *Ascaris lumbricoides* recibe el nombre de *hefat* y las diferentes especies de *Taenia* el de *pened* [8]. Respecto a otros parásitos de la época, aunque no se les da denominaciones propias, los autores del citado papiro comparan la extracción de *Dracunculus medinensis* con el arte de hilar una hebra (Fig. 4), quizá por la similitud que presenta la forma tradicional de extraer el gusano de las extremidades inferiores con el arte de hilar [7]. La evidencia física del parásito está en la momia de una mujer joven, en la que se encontró un gusano de Guinea hembra calcificado, y a la que se habían amputado los pies y parte inferior de las piernas antes de morir quizá por la presencia del parásito [7]. También hay evidencias de la presencia de uncinarias en esta época, habiéndose encontrado larvas en la pared intestinal de una momia de la vigesimoquinta Dinastía [10].

Respecto a las parasitaciones por protozoos en los tiempos faraónicos, podemos decir con toda seguridad

época, si tenemos en cuenta que en la actualidad hay 200 millones de personas afectadas por la misma. *Schistosoma* sp. es, posiblemente, uno de los parásitos más antiguos del hombre y se piensa que el origen de la schistosomiasis humana hay que buscarlo en el momento en que los cazadores-recolectores se asentaron en comunidades agrícolas estables, posiblemente alrededor de los grandes lagos del Este de África, y diseminándose a través de las rutas comerciales llegaron hasta el Valle del Nilo, donde actualmente continúa siendo endémica [7, 9].

En el mismo papiro de Ebers se mencionan a los gusanos intestinales en general, a los cuales



Figura 4. *Dracunculiasis*. Izd.: gusano adulto de *Dracunculus medinensis* emergiendo de un paciente. Tomado de CDC. In public domain. Dcha.: gusanos hembra de *D. medinensis* enrollados en un palo. Imagen de la página 1187 de *Medical diagnosis for the student and practitioner*, 1922.

que existía la malaria, ya que se realizan descripciones detalladas de fiebres que se repiten cada tres o cuatro días, mientras que las condiciones de vida para el mosquito vector eran óptimas en esa época. Los análisis antigénicos hechos a diversas momias del período predinástico indican que muchas de ellas sufrían malaria en el momento de su muerte [11]. Por supuesto, también se conocían los ectoparásitos, especialmente moscas, mosquitos y pulgas ya que en este mismo papiro se indican los principales métodos para evitarlos [7].

Si conseguimos liberarnos de la atracción fascinante que producen los conocimientos médicos egipcios de la época faraónica, podemos reconocer en otras fuentes la presencia y el conocimiento de los parásitos en diferentes culturas. Así, por ejemplo, en el Antiguo Testamento (Levítico 11:4-7; Deuteronomio 14:7-8) se prohíbe comer carne de camello, liebre y cerdo, lo cual puede suponer un código de salud pública que indica un posible conocimiento de las larvas de cestodos y de triquina. Las fieras serpientes a las que se hace referencia en Números 21:6 y que aparentemente atacaron a los Israelitas durante el Éxodo en las proximidades del Mar Rojo, parece que eran gusanos de Medina o *Dracunculus medinensis*, ya que son endémicas de la zona. Para finalizar esta pequeña revisión de los textos bíblicos podemos destacar que las pulgas como ectoparásitos se citan en Samuel I, 24:14 [7, 12].

En el milenio antes de Cristo, y en las culturas que se desarrollaron entre el Tigris y el Éufrates también hay referencias claras a parásitos que, en la actualidad siguen causando problemas de salud similares. Una tablilla de la librería del Rey Ashurbanipal de Asira, datada en unos 600 años a. C., describe la punción para liberar un absceso hepático, lo que constituye la primera referencia histórica de la utilización de la cirugía para el tratamiento de abscesos hepáticos de origen amebiano. Este relato, junto con numerosas citas en textos y tablas tanto de Asiria como de Babilonia sobre la presencia de sangre en heces, nos induce a pensar que la disentería amebiana era ya una patología relativamente frecuente y bien conocida en esas culturas [7]. Otras parasitosis a las que se hace referencia en estos textos son las leishmaniasis cutáneas, describiendo con detalle las úlceras no dolorosas que aparecen en el cuerpo y principalmente en la cara de los pacientes. Algunas de estas descripciones son traducciones de textos Acadios de unos 1000 o 2000 años antes, lo que nos hace suponer que *Leishmania major* y *L. tropica* eran abundantes en esa época y las leishmaniasis cutáneas bastante frecuentes [8]. Finalmente hay que resaltar que también en estos textos, y entre las patologías que afectan a las extremidades inferiores, aparece claramente descrita la parasitosis por *Dracunculus medinensis*, indicando además que si el gusano

sale del pie, se produce una ulceración y si el individuo es capaz de extraerlo se curará [9].

En los escritos médicos y naturalistas de la antigua China también encontramos datos parasitológicos interesantes. Así, por ejemplo, la primera descripción de lo que parece ser una patología malárica se encuentra en un documento preparado por el emperador Huang Ti unos 2700 años a. C. [12]. También se conocían las tenias, además de *Enterobius* (la lombriz de los niños) y *Ascaris*, apareciendo una descripción amplia del último en el «Nei Ching» escrito hacia los años 300-200 a. C. También se conocen y describen los usos medicinales de las sanguijuelas, así como los artrópodos ectoparásitos más habituales: piojos, pulgas, chinches y garrapatas. También en Asia, y concretamente en la antigua India, se desarrollaron unos conocimientos similares a los anteriores [12].

Las antiguas culturas griega y romana también aportan escritos interesantes sobre los conocimientos parasitológicos de la época. Hay que destacar a Hipócrates (aprox. 460-370 a. C.), considerado por sus escritos como el Padre de la Malariología [12]. En su *Libro de las Epidemias* clasificó las fiebres, definiendo las semi-tercianas, tercianas y cuartanas, resaltando que las cuartanas eran las más persistentes pero las menos peligrosas, dato que coincide con la opinión actual, y reconoció, igual que su predecesor Homero, que esta enfermedad era más frecuente al final del verano y en el otoño [7]. Por su parte, Aristóteles (384-322 a. C.) en su *Historia Animalium* describió la existencia de tres tipos de gusanos: «los que son largos y planos (cestodos), los que son cilíndricos (*Ascaris lumbricoides*) y los delgados, los ascáridos (*Enterobius vermicularis*). Galeno (130-200 DC), también distinguió tres tipos de gusanos en el hombre y conoció la parasitosis por *Dracunculus medinensis* a la que denominó «dracontiasis» [12].

Este mismo parásito también fue bien conocido en la cultura árabe, ya que debe el apelativo de «gusano de Medina» a que en ésta época se le denominó «vena de Medina» en referencia a la Península Arábiga (Medina). Se reconoció por numerosos médicos árabes a partir del siglo noveno, destacando las descripciones de Ar Razi y Avicena. El primero no solo recoge los conocimientos aportados por griegos y árabes, sino que además relaciona la patología causada por este gusano con los países cálidos y con la bebida de aguas contaminadas, aportando finalmente algunos remedios. Por su parte, Avicena en su famoso libro *Al Canon fe al tebb* (Canon de medicina), describe el síndrome con gran detalle, determinando definitivamente que el agente causal de esta patología era un gusano y no una vena rota como pensaban muchos. Este libro fue traducido al latín en el siglo XII, y reproducido posteriormente en múltiples ocasiones. En él podemos

encontrar también descripciones detalladas de las úlceras cutáneas de tipo oriental producidas por *Leishmania tropica*. Finalmente hay que mencionar sus descripciones de las uncinarias para las que, además, aporta como remedio terapéutico el helecho hembra, tratamiento se ha estado aplicando hasta mediados del siglo actual [12, 13].

En el Nuevo Mundo hay que destacar la gran impresión que causaron las cicatrices producidas por las leishmaniasis americanas en los primeros conquistadores españoles [12]. En esta misma época comienzan a aparecer numerosos relatos sobre las características de la «chinchas besuconas» o «barbeiros» (Fig. 5), correspondientes a los *Triatomidae* transmisores de la Enfermedad de Chagas o trypanosomiasis americana [14]. El gran tamaño (más de 1 cm) que alcanzan estas chinchas al alimentarse durante la noche con sangre humana y la revulsión que produce su ataque, ha hecho que incluso el propio Darwin



Figura 5. *Triatomidae* en la pared de una vivienda. Tomado de Drriss & Marrionn. Flickr

cuente detalladamente en sus escritos su experiencia sobre el ataque nocturno sufrido durante su estancia en la villa de Lujan (Argentina) [7]. Además, se cree que murió debido a la enfermedad de Chagas. Sin embargo, y según datos aportados recientemente por investigadores de la Universidad de los Andes en Bogotá, los *Triatomidae* debieron transmitir la Enfermedad de Chagas entre los amerindios desde mucho antes de la llegada al

continente de los colonos europeos [15]. En el citado estudio, realizado sobre 27 momias amerindias de 4.000 años de antigüedad procedentes del gran desierto de Atacama, al norte de Chile y sur de Perú, se ha detectado mediante técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), DNA de *Trypanosoma cruzi* en diversas vísceras de siete de las momias estudiadas y entre las que se incluyen corazón, esófago, colon y recto.

A pesar de los avances logrados en distintos campos de la biología, hasta el siglo XVII se hicieron pocos progresos en parasitología y éstos se limitaron, en general, a la descripción de algún parásito nuevo. Destaca en este período la aportación de Mercurialis en 1577, quien indica que las pulgas podrían transportar el organismo productor de la peste (*Pasteurella pestis*) desde los individuos muertos o enfermos a los alimentos [12]. Esta hipótesis introduce, por vez primera, el principio de que los artrópodos pueden servir como portadores mecánicos o vectores de muy diversos microorganismos.

Hay que tener en cuenta que en la primera parte del siglo XVII todavía prevalecía la teoría de la generación espontánea, y médicos y naturalistas pensaban que los endoparásitos conocidos se formaban a partir de las excreciones y cuerpos del hombre y otros animales. En esta línea de pensamiento Mufet en 1634 escribió: «Existe en nosotros alguna materia putrefacta, superflua y fecal que es recogida por la mano de la benévola naturaleza y transformada en gusano, para de esta forma librarnos de ella». En la segunda mitad del siglo XVII, Francesco Redi (Fig. 6) demostró que las larvas procedían de los huevos de las moscas, siendo éste el primer ataque serio a la teoría de la generación espontánea [21]. Este italiano es considerado como el fundador de la Parasitología, pues fue el primero en buscar los parásitos y encontrarlos no solo en el intestino y otros órganos del hombre sino también en otros mamíferos, aves y peces.



Figura 6. Francesco Redi (1626-1697), considerado como el padre de la Parasitología. Tomado de *Biology and its makers* (1908) Locy, William A.

Hasta mediados del siglo XIX fueron muchos los científicos que proclamaron la utilidad y beneficio de la presencia de los animales parásitos. Linneo creyó que los piojos preservaban a los niños de otras enfermedades. Goeze (1782) y Jordens (1801) por su parte creían que los helmintos intestinales eran beneficiosos porque al consumir el exceso de alimento y de mucus de su hospedador evitaban que pudiera pudrirse provocando de esta forma enfermedades [12].

Muchos parásitos se han utilizado en la medicina antigua en base a un supuesto valor terapéutico o cosmético. Como ejemplos más o menos gráficos podríamos citar que los *Ascaris* desecados se utilizaron universalmente como eficaz antihelmíntico, y el polvo de estos gusanos también se usó en China para el tratamiento de pústulas malignas y enfermedades oculares. Para la conjuntivitis se utilizaron en Europa los piojos vivos, así como para la malaria y los dolores de muelas. Estos mismos piojos se utilizaron en China para los dolores de cabeza, fiebres e incluso para extirpar los callos. Así mismo para el tratamiento de la sífilis se llegó a utilizar *Plasmodium*, agente causal de la Malaria. Todos conocemos la utilización de la sanguijuela hasta tiempos muy recientes. Finalmente citaremos a las larvas de mosca, que se utilizaron en Europa contra la esterilidad

y la epilepsia y en Asia contra la disentería, vómitos y conjuntivitis. Su uso ha llegado incluso hasta el siglo XX, donde se han utilizado para la eliminación, por ingestión de tejidos necróticos de las heridas [12, 14].



Figura 7. Antony Van Leewenhoek (1632-1723) Primera persona que describió un protozoo intestinal (*Giardia intestinalis*).

Sin embargo, a pesar de las costumbres y teorías reinantes, la parasitología entró en una nueva era tras el perfeccionamiento del primer microscopio por Leeuwenhoek en la segunda mitad del siglo XVII (Fig. 7) [16]. Este holandés, nacido en Delf en 1632, tapicero de profesión y microscopista de afición, talló unas lentes con sus propias manos y las montó entre dos placas de metal dando lugar a un simplísimo microscopio sin pieza ocular separada. Con esta herramienta, Leeuwenhoek se dedicó a observar una gran variedad de materiales, comunicando

sus descubrimientos microscópicos a la *London Royal Society* mediante cartas. La trigésimo cuarta y más famosa de todas la escribió en 1676 y en ella realiza la primera descripción de un protozoo vivo, observando *Giardia intestinalis* en sus propias heces, por cierto diarreas [17]. Por estos trabajos, Leeuwenhoek es considerado como el primer protozoólogo. A finales de este mismo siglo Ruysch descubre *Strongylus* en arterias de caballos, dejando clara la existencia de parásitos en la sangre.

En el siglo XVIII, los conocimientos siguen avanzando lentamente, destacando a principio de siglo Hartsoeker, Baglivi y Andri, que establecen el principio de que las infecciones por helmintos se adquieren por la ingestión de sus huevos. Lancisi postula en 1717 que la malaria está causada por «elementos animales» transmitidos al hombre por los mosquitos, y correlaciona la periodicidad de las fiebres con la reproducción de estos «elementos» en el cuerpo. De esta forma se establece que la malaria está causada por un parásito invasor, a la vez que se relacionan los síntomas clínicos de escalofrío y fiebre con la biología del parásito. A finales de siglo, y tras la descripción de un caso de parasitosis por *Loa loa*, queda también establecido el concepto de enfermedades filariales [12].

El siglo XIX supuso una gran revolución de los conocimientos, sentándose las bases de la parasitología moderna. El estudiante de medicina Paget (después Sir James Paget) descubre en 1835 *Trichinella spiralis* en la musculatura de un cadáver (Fig. 8), durante una clase de anatomía, lo que hizo que se considerara por

primera vez esta localización como posible en parasitología humana [18]. Sin embargo, y por los azares de las circunstancias, la descripción formal de este parásito la realizó en ese mismo año Owen [19], basándose en especímenes procedentes del mismo cadáver, a pesar de que para entonces Paget había preparado ya su propia descripción. Sus anotaciones se publicaron años después en la prestigiosa revista *Lancet* [20].

También en este siglo, se resuelven ciclos biológicos de parásitos importantes, como los responsables de la malaria, trypanosomiasis africanas y algunas filarias entre otros. Hay que resaltar la revolución que supusieron, en 1877, los descubrimientos de Patrick Manson (Fig. 9) sobre los mecanismos de transmisión de la filarisis [7, 14]. Este hecho

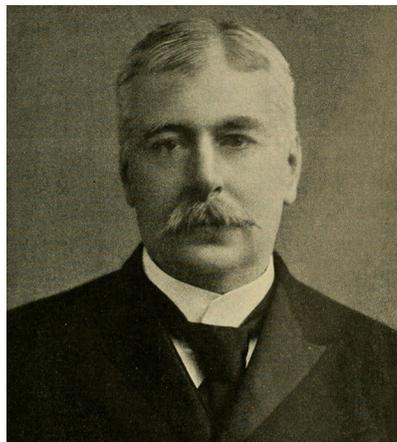


Figura 9. Sir Patrick Manson (1844-1922) descubridor del papel de los mosquitos en los ciclos biológicos de las filarias. Tomado de pág. 302 de *Archives de Parasitologie* (1900-1901), París.

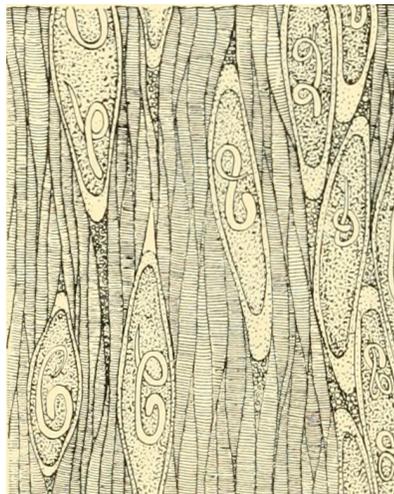


Figura 8. Esquema de quiste de *Trichinella*. Tomado de pag. 208 de *Animal Biology* (1940), Wolcott, Robert Henry. University of Nebraska. MacGraw-Hill Book Company.

se considera en la actualidad como el hito histórico más importante en medicina tropical, conduciendo a la separación de la medicina tropical como disciplina independiente y a la fundación de la *London School of Tropical Medicine* en 1898 y de la *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Los experimentos que le condujeron a su descubrimiento los realizó en Amoy (China) donde previamente había observado una gran abundancia de elefantiasis de escroto. Según sus biógrafos ese mismo año operó a 237 pacientes con elefantiasis, extrayendo de 61 de ellos más de una tonelada de tejido. La implicación definitiva de los mosquitos como vectores la realizó mediante una experiencia en la cual alimentó mosquitos silvestres de la zona sobre su jardinero en el cual había observado previamente la presencia de microfilarias en sangre. El sacrificio secuencial de los mosquitos a lo largo de los nueve días siguientes le permitió incriminar a los mosquitos de una forma

inequívoca en el ciclo biológico de las filarias y concretamente de *Wuchereria bancrofti* [7, 20].

La importancia de sus estudios radica en que condujeron directamente a los trabajos de Ross (Fig. 10), impulsados por él mismo, que resuelven el ciclo biológico de *Plasmodium* y por tanto la transmisión de la malaria, por los que obtuvo, éste último, el Premio Nobel en 1902. Así mismo, se pueden considerar como precursores de los estudios de otras importantes parasitosis transmitidas por vectores como onchocerciasis, leishmaniasis, trypanosomiasis, etc. Sin embargo, y a pesar del optimismo mostrado por Manson en su descripción original del ciclo biológico de las filarias, quien afirma «por el hecho de que la transmisión de la enfermedad dependa de algo tan tangible como un mosquito, es muy posible evitar su transmisión e incluso asegurar su exterminación» [7], hay que destacar que en la actualidad y después de más de 120 años de su predicción, la filariasis linfática ha aumentado en el mundo afectando a más de 90 millones de personas en Asia, África y algunas zonas de América del Sur.

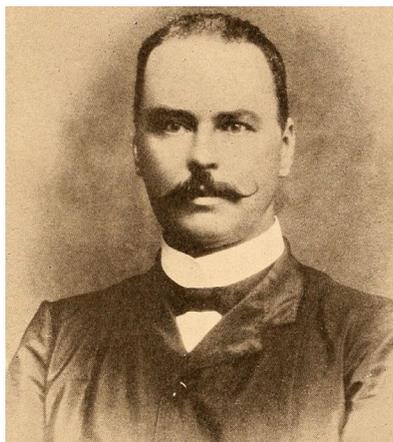


Figura 10. Ronald Ross (1857-1932). Descubridor del ciclo biológico de *Plasmodium* en el mosquito. Recibió el Premio Nobel en 1902 por sus trabajos sobre malaria. Tomado de pág. 26 de *A practical study of malaria* (1909), Deaderick, William Heiskell, Philadelphia and London, W.B. Saunders Company.

Éstos y otros muchos descubrimientos, imposibles de mencionar por la falta de tiempo, nos conducen al siglo XX donde la parasitología se puede considerar ya una ciencia consolidada y que se imparte desde principios de siglo como disciplina independiente en prestigiosas Universidades, como pueden ser Harvard, Johns Hopkins y Berkeley [12]. En España esta separación no se llega hasta mediados de siglo, ya que fue en 1945 cuando gracias al profesor C. Rodríguez López-Neira, la Parasitología comenzó a impartirse de forma independiente en las Facultades de Farmacia españolas [21]. El interés por esta ciencia se acentuó tras las Guerras Mundiales, sobre todo durante la Segunda, por sus implicaciones médicas y las situaciones críticas que plantearon parasitosis como malaria, schistosomiasis, opistorchiasis, etc... En este punto la parasitología comenzó también a beneficiarse de los grandes avances que a ritmo constante consiguen las ciencias básicas y el desarrollo tecnológico. Los conocimientos adquiridos en

fisiología, bioquímica, genética e inmunología se aplican a esta ciencia y los parásitos comienzan también a utilizarse como modelos experimentales para dilucidar nuevas rutas metabólicas, mecanismos de defensa e inmunidad etc... [22].

A pesar de todo ello, la situación actual de las enfermedades parasitarias humanas está muy lejos de ser controlada, ya que es al menos sorprendente, que, a día de hoy, en septiembre de 2017 aún no se disponga de ninguna vacuna comercializada frente a parásitos humanos. Haciendo un poco de historia de este tema, en 1981 la Organización Mundial de la Salud (OMS), hizo una llamada de alerta a la comunidad mundial sobre la Malaria, y animó a médicos y científicos que enfocaran sus investigaciones a esta necesidad. El científico colombiano M. Patarroyo desarrolló en **1987 la primera vacuna contra la malaria**, la denominó SPF-66, era una vacuna contra la proteína del circumsesporozoito de *Plasmodium falciparum* (CSP) y contaba con una efectividad del 30% al 60.2%. Intentando aumentar el éxito de la misma desarrolló otra nueva **vacuna en 1994**, que no demostró mucha más eficacia, por lo que se detuvo su producción. En 1996 donó la patente de su vacuna a la OMS, que, aunque no tenía una alta efectividad en toda la población, fue usada para vacunar a miles de personas vulnerables, gratuitamente, como cierta medida de prevención. Sin embargo, se reevaluó su actividad y sólo alcanzó un 8% de efectividad, por lo tanto, dejó de utilizarse. M. Patarroyo siempre sospechó que detrás de este resultado existían intereses políticos y económicos.

En 2012, veinticinco años después de que M. Patarroyo creará su primera vacuna, su hijo desarrolló una **nueva generación de la vacuna** SPF-66, llamada ahora COLFAVAC (Vacuna contra *Plasmodium falciparum* colombiana, en inglés Colombian Falciparum Vaccine) que ha sido probada en los micos amazónicos, que son similares al hombre y ha tenido una efectividad del 90%. Próximamente Manuel A Patarroyo hijo empezará a realizar ensayos clínicos en humanos [23].

Actualmente la única vacuna de la Malaria que tiene una evaluación positiva de una agencia reguladora (Agencia Europea del Medicamento (EMA)) es la vacuna RTS.S en la que ha colaborado el español Pedro Alonso y que será comercializada próximamente con el nombre de Mosquirix®. Ha sido desarrollada tras la alianza de la Fundación Bill y Melinda Gates, GSK (Glaxo Smith Kline) y el Hospital Clínico de Barcelona. La vacuna está en la última fase de aplicación, habiéndose administrado ya 3 dosis de la misma en 16.000 niños de entre 6 a 12 semanas y de 5 a 17 meses, siendo la cuarta dosis la más efectiva y teniéndose que administrar a los 18 meses de la última. Por ello la OMS ha propuesto que antes de iniciar su comercialización se realicen de 3 a 5 ensayos piloto en 1 millón de niños, con

lo que así podría estar lista entre 1 y 4 años, con una cobertura del 27% en los bebés y de un 39% en los niños. No será la solución ideal, pero junto con las MTI y los insecticidas, la OMS estima que en los próximos 15 años -2030- la Malaria debería entrar en fase de desaparición en todo el mundo.

Esta vacuna está compuesta del antígeno CSP como la de M. Patarroyo de 1987, pero se ha añadido un antígeno inmunogénico del virus de la Hepatitis B y el adyuvante de GSK denominado AS02A. La previsión es empezar las vacunaciones en el segundo trimestre del 2018, posiblemente la primera semana de abril, en Kenia, Ghana y Malawi. Es una vacuna con una eficacia moderada, y está destinada solo a niños al ser la población más susceptible.

El panorama actual podríamos resumirlo de una forma gráfica con las siguientes cifras aportadas fundamentalmente por la OMS[24] (Fig. 11):

Parasitosis	Casos anuales	Mortalidad anual
Malaria	212.000.000	429.000
Leishmaniasis	10.000.000	51.600
Trematodosis alimentarias	16.000.000	7.000
Schistosomiasis	252.000.000	200.000
Uncinariasis	439.000.000	900
Amebiasis	297.600.000	55.000
Filariasis linfática	36.000.000	300
Ascariasis	819.000.000	900
Toxoplasmosis (congenita)	190.000	-
Trichuriasis	465.000.000	900
Onchocerciasis	30.000.000	-
Trypanosomiasis Africana	37.000	9.100
Enfermedad de Chagas	5.700.000	10.300
Cysticercosis (<i>Taenia solium</i>)	1.400.000	1.200
Trichomoniasis	2.760.000	-
Cryptosporidiosis	276.000.000	100.000
TOTAL	2.852.967.000	866.200

Figura 11. Datos de prevalencia de algunas de las parasitosis más representativas aportados fundamentalmente por la OMS.

Actualmente se calcula que en el mundo hay más de 250 millones de personas afectados de schistosomiasis en 78 países, de los cuales mueren aproximadamente 200.000 al año [25]; la población que sufre malaria asciende a unos 212 millones, de los cuales murieron 429.000 en 2015, correspondiendo dos tercios de la mortandad a población infantil de menos de 5 años [26], *Taenia solium*, popularmente conocida como «la solitaria», en su forma larvaria causa en el hombre la cisticercosis que por su tropismo neurológico se estima que afecta a

unos 8.3 millones de personas y es la responsable de aproximadamente el 30% de los casos de epilepsia en zonas endémicas [27]. Así mismo, la diarrea sigue siendo un problema muy importante, ya que la OMS estima que causa anualmente la muerte a aproximadamente 800.000 niños menores de 5 años, siendo *Cryptosporidium* el segundo implicado en estudios realizados recientemente en Africa y Asia [28], y para el cual no existe aún ningún medicamento que garantice su completa eliminación. En este apartado, no podemos tampoco dejar de mencionar la amebiasis con casi 300 millones de afectados y la ascariasis soportada por 819 millones de personas. Por citar otras parasitosis de las que venimos padeciendo desde tiempos inmemoriales, indicaré que sufren infección por los gusanos en forma de látigo o trichuriasis unos 465 millones de personas, leishmaniasis 10 millones y uncinariasis 439 millones [24]. Aunque obviamente hay muchos más datos, creo que debemos parar en este punto, para no dejarnos abrumar por unas cifras que más que impresionantes debemos considerar como preocupantes y deben llevarnos a reflexionar. ¿Han sido productivos los esfuerzos y campañas realizadas por los gobiernos de los diferentes países y por instituciones como la OMS, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta USA, Instituto Pasteur, etc. y a las que se han unido en las últimas décadas fundaciones como *The Carter Center*, la Fundación Bill y Melinda Gates, entre otras? Hay que reconocer que a lo largo de las décadas se ha mejorado la infraestructura sanitaria básica en muchos lugares del mundo y se ha incidido en la educación higiénico-sanitaria básica de la población a la vez que se proporcionaban herramientas básicas con resultados alentadores.

Si quisiéramos **destacar la campaña de erradicación más exitosa** realizada hasta el momento en el campo de la parasitología, hay que citar el caso de la erradicación de la Dracunculiasis. Como ya hemos mencionado anteriormente, este es un parásito que se conoce bien desde la antigüedad y cuyas manifestaciones hacen que no pase inadvertido [29]. En 1986 se inició la campaña de erradicación basada en las características epidemiológicas de la enfermedad y en la implicación de los países endémicos, hechos que permitieron plantear y aprobar este objetivo de erradicación por la OMS en 1981, contándose con el apoyo del CDC de USA y *The Carter Center*. La transmisión del parásito al hombre se realiza a través de la ingestión de agua contaminada con pequeños crustáceos infectados por las formas larvianas del parásito (Fig. 12). Los crustáceos son destruidos en el estómago, y las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y migran hacia el tejido conectivo donde se forman los gusanos adultos. La hembra fecundada (60-100 cm) migrará hacia el tejido subcutáneo de las extremidades inferiores donde al detenerse finalmente formará una ampolla que en contacto con el agua

se abrirá y dejará salir una parte de la hembra que liberará los embriones que serán ingeridos por los crustáceos. El periodo de incubación del gusano dura de 10 a 14 meses. En este momento no se dispone de ninguna vacuna, ni de ningún medicamento efectivo para curar esta enfermedad. Sin embargo, su prevención es posible y en el momento del inicio del programa de erradicación, se consideraba que el hombre era el único hospedador que mantenía el ciclo del parásito en la naturaleza, es decir estaba considerada como una antroponosis [30, 31].

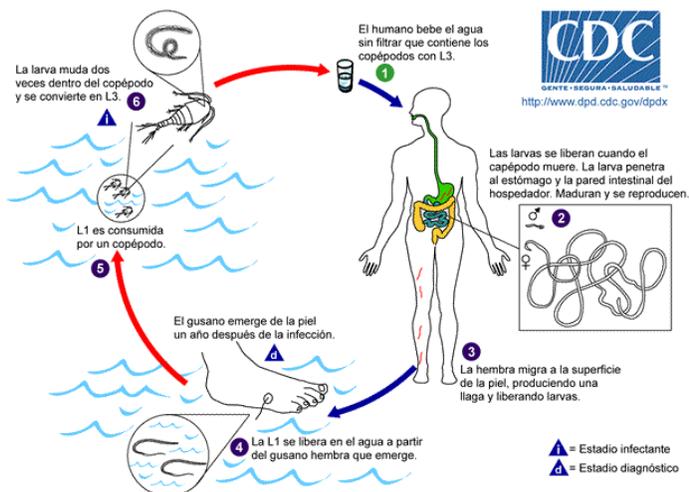


Figura 12. Ciclo biológico de *Dracunculus medinensis*. Tomado de CDC. *In public domain*.

Con estas características, se inició una campaña que contó con el apoyo de los 20 países en los que era endémico este parásito y que afectaba a 3,5 millones de personas. Se implantaron estrategias de prevención y control que incluyeron:

- Educación sanitaria y fomento de cambios de comportamiento, incluyendo para ello gratificaciones a la población como incentivo para mejorar la detección de los casos positivos.
- Garantizar mayor acceso a agua potable y construcción de pozos aislados.
- Proporcionar elementos para filtrar el agua procedente de espacios abiertos antes de beber.
- Lucha frente al hospedador intermediario (crustáceo acuático) mediante la utilización de larvicidas adecuados.
- Prevenir la contaminación del agua de bebida, aconsejando al paciente que evite caminar por el agua.

- Intensificar la vigilancia para detectar todos los casos en las 24 horas siguientes a la aparición del gusano.
- Prevenir la transmisión de cada gusano, procediendo a tratar, limpiar y ventilar la zona afectada hasta la expulsión completa del gusano.

La OMS proporcionó orientación técnica, coordinó actividades, hizo cumplir las medidas de vigilancia en las zonas libres de dracunculiasis, realizó los informes de seguimiento, siendo la única capacitada para certificar que un país está libre de esta enfermedad.

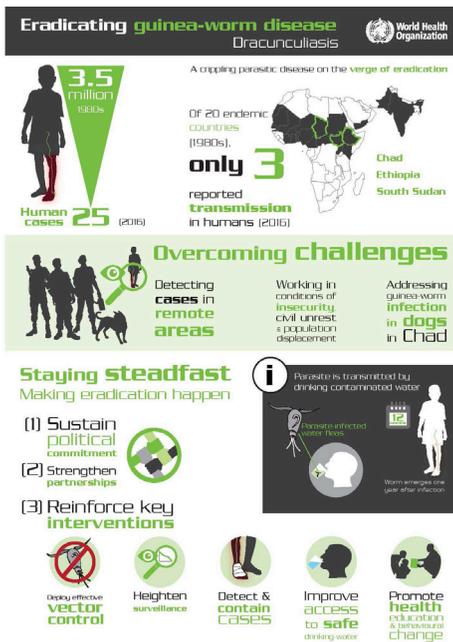


Figura 13. Cartel de la OMS informando de la Campaña de erradicación de *Dracunculus medinensis*.

En base a ello, se ha recomendado el desarrollo de una prueba serológica que permita detectar anticuerpos del parásito en el perro y las personas, para implementar medidas de control y eliminación.

En este contexto, el desafío es localizar y controlar los últimos casos restantes; vigilar la posible expansión del parásito que se ha adaptado recientemente a otros hospedadores (perros) para poder certificar finalmente la erradicación definitiva de este parásito en el mundo.

En este contexto, el número de casos notificados disminuyó drásticamente, y de los 3.5 millones a mediados de los 80, se pasó a menos de 10.000 casos en 2007. Esta cifra se redujo a 542 en 2012, 126 en 2014 y 22 en 2015 (Fig. 13). Así mismo en 2016 solo se notificaron 25 casos en el mundo y en el presente año, solo se han notificado 9 casos en Chad de momento [31]. En este punto, el optimismo llevó a considerar que la erradicación estaba muy cerca.

Sin embargo, en 2012 se observó en el Chad un hecho sorprendente, y fue la aparición de infecciones caninas por *Dracunculus medinensis*. El parásito ha sido capaz de realizar un salto de adaptación entre especies. Posteriormente en el periodo 2012-2016 se han observado también en Etiopia y Mali perros, gatos y b

Sin embargo, **la otra cara de la moneda** y de la que hay también que aprender es la situación actual de Venezuela y la evolución de la prevalencia de la Malaria en este país. Este caso se presentó recientemente en el XX Congreso de la Sociedad Española de Parasitología por el Dr. Oscar Noya [32]. Partimos del hecho de que, en 1961 Venezuela recibió el reconocimiento de la OMS de haber eliminado la Malaria en este país. Esto fue posible gracias a un bien estructurado programa de control de la Malaria (PCM) mantenido a lo largo de 25 años y liderado por el Dr. Arnoldo Gabaldón que estructuró un PCM muy eficiente. Dado que la transmisión del parásito se realiza a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* sp. y que ésta se realiza al atardecer y durante la noche; siendo conocido además, que en el ciclo biológico del mosquito es necesaria la presencia de agua para la puesta de los huevos y el desarrollo de las larvas, se implementaron las medidas de prevención y control. Previo al uso del DDT y utilizando medidas de ingeniería sanitaria, compuestos adulticidas y larvicidas asociados a la repartición masiva de medicamentos, bajaron las tasas de mortalidad de 143.1 por 100.000 habitantes en 1936 a 62.5 por 100.000 habitantes en 1945, fecha en la que se inicia la aplicación del DDT en Venezuela. Con su utilización hubo una bajada muy marcada de la morbilidad y mortandad que en la década de los 50 llegó a ser inferior a 2 por 100.000 habitantes, alcanzando cotas de 0.2 por 100.000 habitantes en los años siguientes, hasta declararse como eliminada por la OMS. Sin embargo, desde los años 80 se produjo un ascenso sostenido de la malaria que se ha agravado en los últimos 5 años y ha llegado en 2016 a una tasa de 783.8 casos por 100.00 habitantes. Esta reemergencia se ha debido al crecimiento de la minería artesanal ilegal acentuada por la expropiación de empresas mineras, a la crisis económica que estimula la migración a esas áreas, conjuntamente con delincuencia asociada al narcotráfico, escasez de antimaláricos, incremento de portadores asintomáticos y limitaciones operativas del PCM ya que el laboratorio de referencia ha sido desmantelado en numerosas ocasiones en los últimos años. La situación actual que puede calificarse como lamentable, evidencia que las circunstancias que imponen el entorno actual impuesto en Venezuela han llevado al penoso ocaso del que fue un ejemplo a nivel mundial, a pesar de los ímprobos esfuerzos de una estructura sanitaria carente de recursos.

Sin embargo, mirando por encima del contexto que hemos planteado, deberíamos preguntarnos... **¿Cuál puede ser la razón por la que los parásitos, que se conocen desde el principio de los tiempos, aparentemente le están ganando la partida al hombre, con todo su saber y desarrollo tecnológico?** ¿Por qué hasta el momento no se han encontrado las herramientas adecuadas para prevenir y curar muchas parasitosis que afectan tantos millones de personas? ¿Por qué

es tan difícil desarrollar vacunas y también fármacos efectivos y sin efectos secundarios?

Lo primero que hay que tener en cuenta es que los parásitos son organismos eucariotas cuyas células tienen un núcleo aislado, al igual que el hombre, por lo que comparten con nosotros muchas estructuras celulares básicas así como rutas bioquímicas, no siendo susceptibles a la mayoría de los antibióticos convencionales [33]. Este hecho tiene como consecuencia que sea mucho más difícil seleccionar dianas adecuadas que permitan el desarrollo de fármacos que sean capaces de eliminar al parásito sin producir efectos secundarios indeseados en el hombre. Además, por otro lado, a lo largo de su evolución los parásitos han desarrollado mecanismos para evitar ser eliminados por su hospedador, en este caso el hombre. Los mecanismos que utilizan los parásitos para burlar nuestras defensas fueron ensayados y perfeccionados hace millones de años en nuestros antecesores evolutivos. Esto nos conduce al hecho de que los parásitos han desarrollado toda una serie de finos mecanismos de evasión de la respuesta inmune, que les permite burlar las barreras defensivas de su hospedador [22, 34].

Para poder abordar las estrategias seguidas por los parásitos de una forma más o menos simplista, podríamos afirmar que existen fundamentalmente **cuatro estrategias de evasión de la respuesta inmune (RI)** (Fig. 14).

ESTRATEGIAS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

- 1.- Táctica de evitación.
- 2.- Táctica de enmascaramiento.
- 3.- Táctica de ocultamiento.
- 4.- Modulación de las defensas del hospedador.

Figura. 14. Estrategias de evasión de la respuesta inmune desarrolladas por los parásitos.

La primera de ellas son las **tácticas de evitación** que les permiten resistir: a) a la destrucción por el complemento por ejemplo mediante el desarrollo de cubiertas que les protegen de la lisis, en el caso de *Leishmania* se encuentra recubierta por lipofosfoglicano (LPG); b) al ataque inmunológico desarrollando por ejemplo barreras físicas superficiales como la cutícula de los gusanos redondos (nematodos); c) a la destrucción intracelular, en este caso evitan la destrucción por los anticuerpos introduciéndose activamente en células del SI y a su vez bloquean la destrucción intracelular, en el caso de *Leishmania* penetra en el macrófago y mediante la glicoproteína Gp63 es capaz de inhibir las enzimas lisosomales.

La segunda estrategia la constituyen las **tácticas de enmascaramiento**, encaminadas a pasar inadvertidos y así no activar la maquinaria destructora del SI. En este apartado hay dos variantes fundamentales: el mimetismo antigénico por el cual el parásito se recubre de moléculas idénticas o muy parecidas a las de su hospedador de forma que queda oculto al SI, que lo considera como «propio». Así por ejemplo, en el caso de *Schistosoma*, este parásito porta moléculas de superficie que presentan reacción cruzada con la 2-macroglobulina, y además, unas horas después de haber penetrado por la piel, se recubre de glicoproteínas del hospedador correspondientes a los antígenos de los grupos sanguíneos A, B y H, con lo que se hace casi «invisible» al SI. La otra modalidad la constituye la variación antigénica, que consiste en cambiar la estructura antigénica lo suficientemente rápido como para ir siempre un paso por delante de la respuesta inmune (RI). Clásicos ejemplos de este tipo de estrategia son *Trypanosoma* y *Plasmodium*. Estos parásitos presentan múltiples variantes genéticas basadas en la expresión de glicoproteínas de superficie alternativas y sensibles a la «presión» inmunológica. La infección inicial se establece a expensas de una variante que provoca una respuesta inmune frente a ella y entonces aparecen otras variantes que no se ven afectadas por la respuesta ya desarrollada. El número de variantes disponibles es tan elevado que pueden conducir a un agotamiento del sistema inmune (SI).

La tercera estrategia la constituyen las **tácticas de ocultamiento** que inducen a los parásitos a generar quistes o nódulos en los que «resguardarse» del SI, invadiendo lugares de privilegio inmunitario como pueda ser el cerebro o el ojo.

La cuarta estrategia son las **tácticas de inmunomodulación** encaminadas a alterar o suprimir la RI inducida por el hospedador, durante y a veces después de su establecimiento en el hospedador, siendo frecuentes en protozoos y helmintos. Algunos protozoos, por ejemplo, disminuyen la expresión de las moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad de Clase I con lo que las células infectadas son menos susceptibles a la eliminación por los LTc (Linfocitos T citotóxicos), otros presentan proteasas que les hacen particularmente resistentes a la muerte por la vía del complemento, etc... Los mecanismos son numerosísimos, muy variados e imposibles de enumerar. En el caso de los helmintos este apartado es crítico ya que va a facilitar su cronificación desviando la RI hacia el tipo Th2 mediante la secreción de IL-10 y TFG- por los LTreg (linfocitos T reguladores) y las células dendríticas son también estimuladas hacia un perfil regulador. En este apartado destaca también la capacidad que tienen algunos parásitos de inhibir la apoptosis, que es la muerte celular programada cuyo objetivo

es eliminar las células infectadas por patógenos y así evitar su propagación. Los parásitos intracelulares son capaces de inhibir la apoptosis para poder sobrevivir y multiplicarse en el interior de la célula hospedadora; y por el contrario otros parásitos como los helmintos son capaces de inducir la apoptosis de las células que el SI ha movilizado para destruirlos.

Íntimamente ligados a los sofisticados mecanismos de evasión están los **mecanismos de patogenicidad de los parásitos** [22, 33, 34]. Entre ellos, son notables los problemas de inducción de **autoinmunidad**. En diferentes estudios se ha descrito que la infección con distintos parásitos podría estar asociada a la ruptura de los mecanismos de tolerancia del propio sistema inmunitario como consecuencia de la activación de los mecanismos autoinmunes [35]. El desarrollo de dichas patologías se produciría como consecuencia de un fenómeno de «mimetismo molecular», según el cual los anticuerpos sintetizados por el hospedador como respuesta frente al patógeno (parásito) reaccionarían con antígenos propios o auto-antígenos al presentar una homología secuencial y/o conformacional similar a los antígenos parasitarios. Dichos anticuerpos se comportarían como autoanticuerpos produciendo una clínica sistémica u órgano-específica autoinmune dependiendo del tipo o clase de autoanticuerpo involucrado en la patología [36]

Un ejemplo a resaltar es la enfermedad de Chagas, en la cual la grave cardiopatía originada y que en muchos casos conduce a la muerte del paciente, es consecuencia de un fenómeno autoinmune sobre la fibra cardíaca originado por los antígenos de *Trypanosoma cruzi*. En el caso de la ceguera originada por la filaria *Onchocerca volvulus*, se han clonando las proteínas del parásito implicadas en la aparición de la queratitis [37]. Incluso muchas enfermedades no consideradas como parasitarias, pueden ser inducidas por ellos, como por ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha sido asociado a la infección por *Leishmania*, *Plasmodium* y *Toxoplasma*; o la esclerosis múltiple (EM) inducida por *Acanthamoeba* mediante mimetismo molecular, los ejemplos son muy numerosos. En este punto, no me gustaría terminar con la inducción de enfermedades autoinmunes, sin hablar de la relación de los **parásitos y la aparición de cáncer**. Ejemplos claros los encontramos en *Trichomonas vaginalis*, asociado a cáncer cervical y de próstata [38]; *Toxoplasma gondii* implicado en la aparición de tumor ocular y meningioma [39] y *Plasmodium* que podría ser cofactor del desarrollo del Linfoma de Burkitt [39]. Respecto a la inducción de cáncer colorrectal, recientemente se ha demostrado que el parásito intestinal intracelular *Cryptosporidium parvum* induce adenocarcinoma digestivo, incluso con dosis

bajas de inóculo, en un modelo murino experimental [40] y en investigaciones clínicas se ha demostrado que la criptosporidiosis está asociado a carcinomas de colon en pacientes de SIDA [41]. Más clásica es la asociación de los gusanos planos y cáncer, así *Clonorchis sinensis* y *Opistorchis felineus* se han asociado al colangiocarcinoma y *Schistosoma haematobium* al cáncer de vejiga urinaria [40].

Evidentemente, la patogenicidad parasitaria es un campo complejo en el que hay que integrar numerosas variables. Hay que tener en cuenta que los mecanismos de agresión de los parásitos tienden a ser multifactoriales y, además, hay que considerar las diferentes características genéticas de cada aislamiento del parásito y, finalmente, hay que contar también con la variabilidad en la constitución del sistema inmune del huésped, la cual influye dramáticamente en la susceptibilidad a la infección [22].

Los parásitos y sus posibles beneficios

Durante los últimos 40 años se ha producido un aumento exponencial en la incidencia de trastornos autoinmunes y enfermedades alérgicas en los países desarrollados, a la vez que un patrón similar emerge en las áreas más modernas de los países con baja renta [42], observándose también una relación inversa entre la incidencia de enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes. De hecho, actualmente se han identificado más de 80 enfermedades autoinmunes entre las que se encuentran la esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reumatoide (AR), diabetes tipo 1 (Dt1) y enfermedad de Crohn (EC); y entre las alérgicas destaca la rinitis, el asma y la dermatitis atópica. De hecho, la EM se duplicó en Alemania en el periodo 1969-86 y la EC se triplicó en el norte de Europa de 1950 a 1990 [43]. Actualmente se estima que las enfermedades autoinmunes afectan a aproximadamente el 10% de la población mundial con un costo financiero elevado [44], y la mayoría no tiene cura. En este desconcertante entorno han surgido dos hipótesis tratando de explicar la situación. La *hipótesis de la higiene* que se formuló en 1989 y postula que menores exposiciones a los agentes infecciosos en la primera infancia puede explicar la emergencia del asma y de la fiebre del heno en edad adulta. Sugiriendo que un menor tamaño familiar, mejoras en los servicios domésticos y aumento de la limpieza personal reducen las oportunidades de las infecciones cruzadas en las familias jóvenes dan como resultado una mayor presencia de enfermedades atópicas. Con el tiempo esta teoría se ha ampliado e incluido un amplio catálogo de enfermedades inflamatorias crónicas, y múltiples estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre la exposición a agentes infecciosos y las

enfermedades autoinmunes y alérgicas. Además, se ha observado que la erradicación de helmintos ha dado lugar a un aumento de la sensibilización cutánea atópica en Venezuela, Gabón y Vietnam [45]. Paralelamente, la *hipótesis de los viejos amigos* sugiere que varios organismos entre los que se encuentran los helmintos y la microbiota, han coevolucionado a lo largo del tiempo con sus hospedadores mamíferos y son capaces de inducir una inmunoregulación efectiva. De hecho, es conocida la capacidad que tienen los helmintos de cambiar/dirigir una RI en su propio beneficio para evitar ser expulsados y así sobrevivir durante largos años de forma latente o crónica. (Fig. 15).

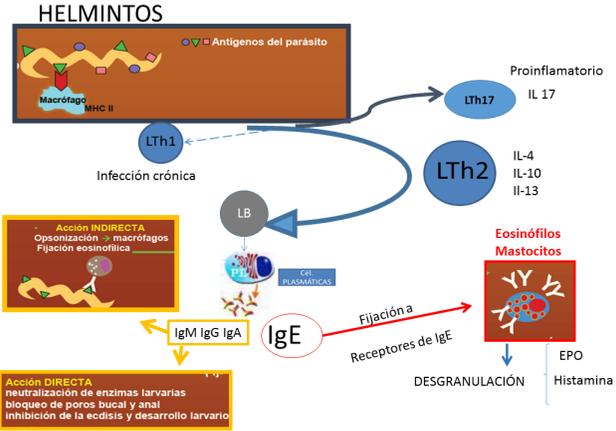


Figura 15. Mecanismo general de respuesta inmune por helmintos.

En el caso de los helmintos al ser patógenos extracelulares se va a originar una respuesta específica de tipo humoral denominada Th2 mediada por los linfocitos TCD4+, también llamados *helper* o colaboradores. Cuando se activa esta respuesta se liberan una serie de citocinas con propiedades anti-inflamatorias (IL4, IL5, IL13) que activarán los Linfocitos B (LB) que una vez transformados en células plasmáticas secretarán los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig) específicas. La IgE recubrirá al parásito (opsonizándolo) para hacer de puente con los eosinófilos que así pueden liberar el contenido de sus gránulos en la superficie del parásito, produciendo su lisis y facilitando su expulsión del lumen intestinal. Entre los mediadores que se liberan con la degranulación de los eosinófilos destaca la histamina, por lo que esta situación es parecida a la que se produce en individuos alérgicos. Además, otros subtipos de Ac colaborarán por otras vías en la eliminación del parásito.

Los helmintos para evadir una excesiva activación del SI, son capaces de inducir la secreción de IL-10 que tiene carácter inmunosupresor y TFGβ, por los linfocitos

T (LT) y B (LB). Las células dendríticas son también desviadas hacia un perfil regulador como nexo necesario entre la respuesta innata y adaptativa. Todo ello lleva a que una parte de la respuesta cambie hacia un perfil Th1, con secreción de citocinas proinflamatorias como IL12, IFN e IL2. Esta respuesta es propia de patógenos intracelulares y se presenta en las infecciones crónicas con helmintos.

Otro tipo de respuesta es la Th17 que se ha descrito recientemente, y en este caso las células colaboradoras secretan IL-17 con perfil proinflamatorio y actuando de puente entre la inmunidad innata y la adaptativa.

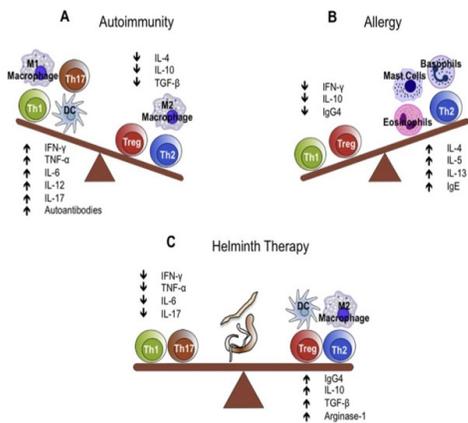


Figura 16. El desequilibrio de la respuesta inmune puede dar lugar a situaciones de autoinmunidad (a) o de alergia (b) que pueden ser moduladas y reequilibradas por la presencia de algunos helmintos parásitos como terapia (c). Tomado de Khan y col (2013).

En la figura 16 se puede observar como el desequilibrio inmune puede dar lugar a [42]:

- Autoinmunidad: causada principalmente por células Th1 y Th17, células dendríticas y macrófagos, en un ambiente en el que abundan las citoquinas pro-inflamatorias. Cabe destacar que la respuesta Th17 se encuentra en enfermedades autoinmunes como Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Esclerosis Múltiple y Asma.
- Alergia: en la cual hay un predominio de células Th2 y una reducción de Treg. La secreción de por las células Th2 se eleva apareciendo eosinofilia y aumentando el número de mastocitos y basófilos.
- La terapia con helmintos: permite crear un balance homeostático entre los perfiles autoinmune Th1/Th17 y el perfil alérgico Th2, mediante la inducción de un ambiente regulado con la reparación del daño tisular, y un ambiente

ligeramente inmunosupresor generado por la secreción de citocinas tipo IL-10 y TFG-beta por los linfocitos T reguladores [42].

Todo lo anterior queda también resumido en la figura 17 [45] ya que el principal mecanismo modulador de los helmintos incide en el paso del perfil de respuesta de Th1 a Th2, junto con la reducción de IFN-alfa e IL-12, aumento de IL4/IL10, y elevación de los niveles de IgG4. Adicionalmente, el fenotipo tolerante tiene lugar por la inhibición de Th17 y la inducción a la diferenciación de Tregs acompañado por la secreción de IL-10 y TFG-Beta, que al igual que la IL-10, tiene efecto inmunosupresor.

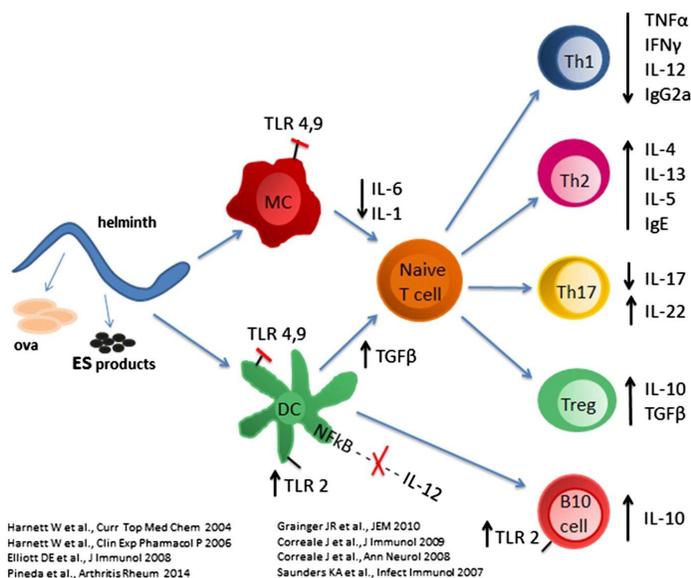


Figura 17. Mecanismos de inmunorregulación desarrollados por los helmintos. Tomado de Bashi y col 2015.

En este contexto, en los últimos años y aunque parezca una contradicción inducir una enfermedad helmíntica después del esfuerzo que se ha invertido en controlar y eliminar las helmintiasis, se han desarrollado modelos «*in vivo*» inicialmente en ratones y posteriormente, tras resultados muy prometedores en humanos. En la siguiente tabla (Fig. 18) se resumen los principales ensayos de terapia antihelmíntica y la fase experimental en la que se encuentran [42].

Enfermedad	Parásitos	Fase experimental	Fase ensayos clínicos
Enfermedad inflamatoria intestinal (EC y CU)	<i>T. suis</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Necator americanus</i>		X
	<i>Hymenolepis diminuta</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Helimosomoides polygyrus bakeri</i> , <i>Trichinella spiralis</i>	X	
Esclerosis Múltiple	<i>T. suis</i>		X
	<i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i>	X	
Alergia/Asma	<i>Necator americanus</i> , <i>T. suis</i>		X
	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Acanthocheilonema viteae</i>	X	
Celiaquía	<i>Necator americanus</i>		X
Encefalomiелitis autoinmune	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Fasciola hepática</i>	X	
Diabetes Mellitus tipo I	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Heligmosomoides polygyrus bakeri</i>	X	
Artritis Reumatoide	<i>Heligmosomoides polygyrus bakeri</i> , <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Acanthocheilone maviteae</i> , <i>Schistosoma japonicum</i>	X	
Obesidad	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	X	

Figura 18. Algunos de los parásitos utilizados en terapia helmíntica indicando la enfermedad tratada y la fase experimental.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que no todos los parásitos son adecuados para una terapia antihelmíntica, ya que deben poseer unas características determinadas:

- Producción en el laboratorio de forma económica,
- Inocuidad (que no induzca condiciones patológicas y no sea transmisible)
- No sea capaz de multiplicarse en el hospedador,
- No altere la respuesta en pacientes inmunodeprimidos,
- No interacciones con tratamientos habituales,
- Posibilidad de esterilización para su transporte y aislamiento,
- Fácil eliminación con antihelmínticos,
- Colonización asintomática y limitada en humanos
- No ser vectores potenciales de otras enfermedades

En cualquier caso, es evidente que el futuro de estos hallazgos pasa por el aislamiento, caracterización y **producción de las moléculas implicadas** en la regulación del SI que han desarrollado los helmintos. Existe ya un número significativo de ellas en fase experimental, entre las cuales destacaremos las siguientes [44]:

Factor Inhibidor de Neutrofilia (NIF): procedente de *Ancylostoma caninum*, se ha probado frente a enfermedades inflamatorias como alergia inflamatoria intestinal o Retinopatía Diabética

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF): es una citocina humana, y se han identificando 2 productos helmínticos homólogos a MIF (MIF-1 y MIF-2). El MIF-2 aislado de *Anisakis simplex*, ha mostrado en modelo murino una mejora de la colitis inducida y en inflamación alérgica de las mucosas. Ambos efectos mediados por la inducción de células Treg.

Cistatinas: son inhibidores de la cisteín-proteasa (responsable de diferentes procesos patológicos como catabolismo de proteínas, o inflamación). Las cistatinas se han descrito en muchos parásitos, entre los que se encuentran *Nippostrongylus brasiliensis* y *Acanthocheilonema viteae*. Se ha visto que actúan sobre monocitos y macrófagos tanto *in vivo* como *in vitro*, desencadenando la liberación de IL-10. Se han ensayado con éxito en modelos murinos de asma y de colitis.

Las Moléculas de defensa helmíntica (HDMs): recientemente descubiertas comparten características bioquímicas y estructurales con los péptidos de defensa del hospedador (HPD), minimizan la excesiva inflamación y ayudan a la supervivencia tanto del parásito como del hospedador.

P28GST: es una Glutathion S-transferasa secretada por *S.mansoni*. Produce un aumento de la producción de citoquinas tipo Th2 en la mucosa en ratones y humanos. Ha sido capaz de reducir la colitis en modelos modelo murino de colitis inducida mediante ácido trinitrobenzenosulfónico). Esta molécula ha pasado los ensayos clínicos de fase 1 para seguridad e inmunogenicidad (NCT01512277) y en estos momentos se encuentra en fase 2 (NCT02281916).

Proteína Anti-Inflamatoria 2 (AIP-2): este producto de ES que se ha visto que es protector en modelos murinos de colitis. Se ha demostrado que la administración intranasal de la proteína AIP-2 recombinante puede eliminar la inflamación de las mucosas en modelos de asma en ratón y suprimir la proliferación de las células T específicas de antígeno en humanos alérgicos al polvo.

TFG β : es un potente regulador de citoquinas, juega un papel importante en inducción de la tolerancia inmunológica. Se han caracterizado homólogos/orfólogos/ligandos de TFG β de varias especies helmínticas como pueden ser *B. malayi*, *E. hepatica*, *Heligmosomoides polygyrus*, y *Schistosoma*. Estudios realizados en ratones transgénicos que padecían daño en la vía de señalización TFG β , desarrollaron espontáneamente colitis.

Ack1 y *BmK1*: se han aislado en helmintos como *A. caninum* y *A. ceylanicum*. Se han creado dos nuevos péptidos truncados llamados Ack1t y BmK2. Estas moléculas han demostrado que suprimen la proliferación de células T de ratón *in vitro*, y en células T humanas suprimen la estimulación mitógena, por lo que podrían sustituir las terapias helmínticas con organismos vivos en enfermedades como Artritis Reumatoide, Esclerosis Múltiple, Diabetes tipo 1 y psoriasis. Lo que evitaría complicaciones con terapia viva, dando un tratamiento más seguro y controlable.

En otro contexto diferente también se ha estudiado la **influencia** que pueden tener las **infecciones helmínticas en el éxito o fracaso de trasplantes**. De esta forma, Aboul-Enein y col [46] estudiaron los rechazos que sufrieron pacientes egipcios con schistosomiasis establecida al realizarles injertos de piel, y los compararon con voluntarios sanos, observando que los pacientes con infección helmíntica tardaban el doble o más en sufrir el rechazo. La protección mediante *Schistosoma* había sido ya demostrada anteriormente en ratones, al igual que lo ha sido la mejor tolerancia mediante *Trichinella spiralis*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Echinococcus multilocularis*. Posteriormente Johnston y col [47] realizaron una investigación bibliográfica en la que mostraron que numerosos helmintos pueden favorecer la supervivencia de un tejido extraño trasplantado y ha sido demostrado en muchas especies mediante múltiples modelos de órganos (piel y corazón en ratón, corazón, hígado y riñón en rata).

Aplicaciones biotecnológicas de los parásitos

A parte de lo comentado anteriormente respecto la actividad de algunos parásitos como inmunoterapia para muchas enfermedades autoinmunes, actualmente existen más ejemplos de aplicaciones biotecnológicas de moléculas procedentes de parásitos:

- Proteína recombinante rNAPc2 con capacidad anticoagulante y procedente del nematodo *Ancylostoma caninum*. Es una serín-proteasa que ha sido probada en por su capacidad de inhibir el complejo catalítico del factor VII/TF activado (fVIIa/TF) en un ensayo clínico para la prevención del tromboembolismo venoso postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía para implantación de prótesis de rodilla. El péptido recombinante tiene una vida media superior a 50 horas y una biodisponibilidad del 90-100% tras su inoculación subcutánea. Obteniéndose unos resultados muy prometedores a dosis de 3µg/kg administrados dentro de la hora posterior a la intervención [48].

- ANISERP es otra enzima de la familia de las serpinas que tiene actividad serin proteasa como anticoagulante. En este caso ha sido aislada recientemente del nematodo *Anisakis* [49].
- Galectina: del nematodo gastrointestinal canino *Toxascaris leonina* que ha demostrado actividad antiinflamatoria [50].

Toda esta situación tan compleja, y que solo he esbozado de forma muy somera, nos lleva a los desoladores datos de prevalencia antes expuestos. Solo añadiré, para no abusar en exceso de la paciencia demostrada a esta altura, que si queremos intuir el futuro del binomio planteado tenemos que añadir a la ecuación las denominadas **infecciones emergentes**, así como a los **parásitos oportunistas**, en algunos de los cuales el grupo de investigación en Parasitología humana de la CEU-USP es experta. Estos parásitos vienen periódicamente a sobresaltar el ánimo de los que piensan que ya está «todo visto». Una parte importante corresponde a nuevas parasitosis que cobran relevancia inusitada, sobre todo por cambios culturales que afectan directamente a hábitos alimenticios, higiénico-sanitarios, o a nuevas situaciones como pueda ser el SIDA [51], o incluso a que no se habían buscado antes. Porque lo que no se busca... no se encuentra y a veces hasta se dice que no existe sin evidencias previas. Por ello, parásitos que hace apenas 20 o 30 años eran prácticamente desconocidos en parasitología humana, hoy están causando graves y abundantes problemas de salud; entre ellos podríamos citar a microsporidios que cuando comenzamos a estudiarlos en nuestro país a mediados de los noventa, nos costó arrancar la línea de investigación porque en España nadie sabía identificarlos y se negaba su existencia, haciéndose necesario desplazarse al CDC de Atlanta para aprender a identificarlos, cultivarlos y caracterizarlo, resultando una línea muy fructífera en la que, por ejemplo, se vio inicialmente que estaban presentes en pacientes inmunosuprimidos en una proporción similar que otro protozoo ampliamente reconocido como es *Cryptosporidium*. Se identificó por primera vez a los ancianos como población de riesgo para esta parasitosis, y a las palomas de los parques como abundantes portadoras de los mismos, lo que supone un riesgo para niños y ancianos. Observándose también por primera vez su capacidad de inhibir la apoptosis. Las amebas de vida libre, son otras infecciones emergentes y grandes desconocidas, aunque hemos observado una intensa presencia en nuestro entorno en todo tipo de aguas, hemos contribuido poniendo a punto técnicas de diagnóstico y colaborando con centros referencia y hospitales. Sin abusar más de su paciencia, solo mencionaré a *Cyclospora*, *Anisakis*, etc., para muchos de los cuales no existen, por supuesto, ni buenos métodos de diagnóstico ni tratamientos eficaces.

Por todo lo expuesto anteriormente, quiero finalizar contestando a la pregunta planteada en el inicio de mi disertación, ¿desde cuándo y hasta cuándo hemos de sufrirlos? La respuesta no es fácil, pero la realidad es que el hombre se encuentra muy lejos de controlar la situación y en el binomio hombre-parásitos, si el curso de la evolución sigue como hasta ahora, siempre contaremos con buenos y avezados contrincantes de los que sorprendernos y aprender, y contra los que luchar..., a veces.

Muchas gracias

Agradecimientos

No quisiera terminar sin expresar mi gratitud a la Facultad de Farmacia y especialmente a su Decana, el Excm. Sra. Dra. Doña Beatriz de Pascual-Teresa por el honor que ha supuesto para mí la oportunidad de impartir esta Lección Magistral el día de la apertura del curso 2017-18. También quisiera agradecer a la Fundación San Pablo el inestimable y constante apoyo que nos presta, y sin el cual, todos estos años de ilusionada andadura de nuestra Facultad en el desarrollo de las tareas docentes e investigadoras no habrían sido posibles.

Finalmente no puedo dejar de recordar y mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma me han ayudado en el desarrollo de mi vocación docente e investigadora en el campo de la Parasitología, quisiera destacar de forma especial al Dr. J. L. Guillén, quien aceptando dirigir mi tesis doctoral dio comienzo a un largo camino en el cual siempre he encontrado amistad, apoyo y consejo; y al Dr. A. R. Martínez Fernández por admitirme en la Cátedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la UCM, principio de mi andadura parasitológica y a la cual considero con añoranza como “mi casa”. Un muy especial agradecimiento a mi compañera de Sección, la Dra. S. Fenoy con quien inicié ilusionada esta andadura y en quién siempre he encontrado una generosa entrega y apoyo, ya que sin su inestimable y constante ayuda nunca podríamos haber desarrollado un equipo de trabajo e investigación como el que ahora disfrutamos. Agradecimiento a todos los profesores que integran las áreas de Parasitología e Inmunología por su constante y estimulante labor, hoy especialmente a los Doctores A. Magnet, C. Hurtado, F. Izquierdo y D. Ollero que me han estado ayudando en la preparación de este acto. A todos los estudiantes de postgrado y pregrado del laboratorio que con su trabajo y alegría refuerzan nuestra ilusión por la labor diaria.

Bibliografía

1. Schmidt GDa, Roberts LSa, Janovy Ja, Nadler Sa. Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' Foundations of parasitology. Ninth edition, International student edition. edn.
2. John DT, Petri WA, Markell EKmp. Markell and Voge's medical parasitology. 9th ed. / David T. John, William A. Petri. edn. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier; 2006.
3. Gillespie SH, Hawkey PM. Medical parasitology: a practical approach. Oxford: IRL; 1995.
4. Noble ER. Parasitology : the biology of animal parasites. 6th ed. / Elmer R. Noble, Glenn A. Noble, Gerhard A. Schad, Austin J. MacInnes. edn. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989.
5. Aspöck H, Auer H, Picher O. Trichuris trichiura eggs in the neolithic glacier mummy from the Alps. Parasitology Today. 1996;12 7:255 - 6; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0169-4758\(96\)30008-2](http://dx.doi.org/10.1016/0169-4758(96)30008-2). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169475896300082>.
6. Nunn JE Ancient Egyptian medicine. British Museum Press; 1996.
7. Cox FEG. The Wellcome Trust illustrated history of tropical diseases. London: Wellcome Trust; 1996.
8. EBBELL B. The Papyrus Ebers, the Greatest Egyptian Medical Document. Translated by B. Ebbell. Copenhagen; Oxford University Press: London; 1937.
9. Adamson PB. Schistosomiasis in antiquity. Med Hist. 1976;20 2:176-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/781425>.
10. David R. Science in Egyptology. Manchester: Manchester University Press; 1986.
11. Miller RL, Ikram S, Armelagos GJ, Walker R, Harer WB, Shiff CJ, et al. Diagnosis of Plasmodium falciparum infections in mummies using the rapid manual ParaSight-F test. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994;88 1:31-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8153990>.
12. Cheng TC. General parasitology. 2nd ed. edn: Academic Press; 1986.
13. McHugo Ja. A concise history of the Arabs.
14. Bynum WF, Porter R. Companion encyclopedia of the history of medicine. London: Routledge; 1993.

15. Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Cárdenas-Arroyo F. Trypanosoma cruzi DNA in human mummies. *Lancet*. 1997;349 9062:1370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149708>.
16. Kiple KE. *Cambridge World History of Human Disease*. Camb. U. P.; 1993.
17. Dobell C. Antony van Leeuwenhoek and his "little animals". [S.l.]: John Bale, Sons & Danielsson; 1932.
18. Grove DI. *A history of human helminthology*. CAB International; 1990.
19. Owen R. Description of a microscopic entozoon infesting the muscles of the human body. *Proceedings of the Zoological Society of London*. 1835;3:23-37.
20. Chernin E. Patrick Manson (1844-1922) and the transmission of filariasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26 5 Pt 2 Suppl:1065-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20786>.
21. Cordero del Campillo M. 100 Años de la Parasitología Española. *Avances en Parasitología*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 1992.
22. Wakelin D. *Immunity to parasites : how parasitic infections are controlled*. 2nd ed. edn. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
23. Patarroyo MaA, Moreno-Pérez DA, Baquero LA, Ramos AE, Buitrago B, Curtidor H, et al: Identification and functional characterization of Plasmodium vivax vaccine candidates. In: *XX Congreso de la Sociedad Española de Parasitología*. Tenerife, España 2017.
24. OMS: <http://www.who.int/es/> 2017.
25. WHO: Esquistosomiasis. vol. 2017.
26. WHO: Paludismo. <http://www.who.int/topics/malaria/es/> 2017.
27. WHO: Teniasis y cisticercosis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/es/>.
28. Villanueva MT. Infectious diseases: Decrypting Cryptosporidium. 2017;16 8:527-. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.147>. 10.1038/nrd.2017.147.
29. Adamson PB. Dracontiasis in antiquity. *Med Hist*. 1988;32 2:204-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2967412>.
30. WHO: Dacunculiasis eradication. <http://www.who.int/dracunculiasis/disease/en/> 2017.
31. Center TC: Guinea Worm Eradication Program. https://www.cartercenter.org/health/guinea_worm/ 2017.

32. Noya González Ó: 80 años de campaña antimalárica en Venezuela: auge y ocaso. In: *XX Congreso de la Sociedad Española de Parasitología*. Tenerife, España 2017.
33. Lizardi P. Situación de la Parasitología en el mundo actual. In: Rivas Lopez L LLM, editor. *Parasitología Molecular*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones científicas; 1993.
34. Warren KS, Warren KS, Iopi. *Immunology and molecular biology of parasitic infections*. 3rd ed. edn: Blackwell Scientific Publications; 1993.
35. Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between host and pathogen: examples from parasites and implication. *Immunol Lett*. 1999;67 2:147-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232397>.
36. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Parasitic infection and autoimmunity. *Lupus*. 2009;18 13:1144-8; doi: 10.1177/0961203309345735. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880560>.
37. Garate T, Conraths FJ, Harnett W, Büttner DW, Parkhouse RM. Cloning of specific diagnostic antigens of *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasitol*. 1990;41 3:245-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2255840>.
38. Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23 4:795-836; doi: 10.1128/CMR.00001-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20930074. <http://cmr.asm.org/content/23/4/795.full.pdf>.
39. Khurana S, Bagga R, Aggarwal A, Lyngdoh V, Diddi K, Malla N, et al. Serological screening for antenatal toxoplasma infection in India. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28 2:143-6; doi: 10.4103/0255-0857.62492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404461>.
40. Benamrouz S, Guyot K, Gazzola S, Mouray A, Chassat T, Delaire B, et al. *Cryptosporidium parvum* infection in SCID mice infected with only one oocyst: qPCR assessment of parasite replication in tissues and development of digestive cancer. *PLoS One*. 2012;7 12:e51232; doi: 10.1371/journal.pone.0051232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23272093>.
41. Shebl FM, Engels EA, Goedert JJ. Opportunistic intestinal infections and risk of colorectal cancer among people with AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28 9:994-99; doi: 10.1089/AID.2011.0185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149090>.

42. Khan AR, Fallon PG. Helminth therapies: translating the unknown unknowns to known knowns. *International journal for parasitology*. 2013;43 3:293-9.
43. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*. 2002;347 12:911-20.
44. Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, Mulvenna JP, Clark RJ, Miles JJ. Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*. 2017;8.
45. Bashi T, Bizzaro G, Shor DB-A, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2015;14 2:98-104.
46. Aboul-Enein A, Butt K, Abboud A, Kotkata H. Prolonged skin allograft survival in chronic schistosomiasis. *Surgery Monthly Journal devoted to the Art and Science of Surgery*. 1982.
47. Johnston CJ, McSorley HJ, Anderton SM, Wigmore SJ, Maizels RM. Helminths and immunological tolerance. *Transplantation*. 2014;97 2:127-32.
48. Lee A, Agnelli G, Büller H, Ginsberg J, Heit J, Rote W, et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. *Circulation*. 2001;104 1:74-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435341>.
49. Valdivieso E, Perteguer MJ, Hurtado C, Campioli P, Rodríguez E, Saborido A, et al. ANISERP: a new serpin from the parasite *Anisakis simplex*. *Parasit Vectors*. 2015;8:399; doi: 10.1186/s13071-015-1006-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215984>.
50. Hwang EY, Jeong MS, Park SK, Ha SC, Yu HS, Jang SB. Structural Basis for Carbohydrate Recognition and Anti-inflammatory Modulation by Gastrointestinal Nematode Parasite *Toxascaris leonina* Galectin. *J Biol Chem*. 2016;291 49:25326-38; doi: 10.1074/jbc.M116.743773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742836>.
51. Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. *Manual del SIDA*. Madrid: IDESPA; 1997.

Carmen del Águila de la Puente. Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en 1981 en las Orientaciones Bioquímica y Ecológica, obtiene el grado de Doctor en Farmacia por la UCM en 1985 con la calificación de apto *cum laude*, especializándose en inmunoparasitología. Diplomada por la Escuela de Perfeccionamiento, Profesora en Análisis Clínicos en 1983, obtiene el título de Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos en 1989; realizando el Master de Biotecnología del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de la Universidad Autónoma de Madrid en 1995. En 1984 comienza un periodo de actividad profesional en investigación en la industria que le lleva a dirigir la Sección de Anticuerpos monoclonales de origen humano en el Instituto Kabi de Biotecnología hasta abril de 1992. En 1986 comienza a compartir esta actividad con el inicio de la actividad docente en el Colegio Universitario San Pablo-CEU, incorporándose a la USP-CEU en 1994 como profesora Adjunta d Parasitología, siendo desde entonces y responsable del Área de Parasitología en la USP-CEU y entre 2005 y marzo de 2007 también del Área de Inmunología. Becada por la OTAN en 1995 realizó una estancia en el CDC de Atlanta especializándose en parásitos oportunistas y siendo desde entonces Investigador Principal del grupo de investigación en parasitología humana de la USP-CEU. Ha publicado más de cien artículos en revistas internacionales de alto impacto y dirigido 16 tesis. Es Catedrática de Parasitología de la Fac. de Farmacia (USP-CEU) desde 2008, teniendo la Acreditación de la ANECA para el mismo grado desde 2014.