

ALGUNAS CONSIDERACIONES HISTORICAS SOBRE LA MALARIA*

Filiberto Malagón**



Aspecto del homenaje dispensado por la Escuela de Medicina y por el Departamento de Microbiología y Parasitología a los profesores Francois Mariat, Dionisio Peláez, Ernesto Macotela y Filiberto Malagón, acto realizado en el Salón Barroco del Edificio Carolino, UAP.

I. Introducción

Siendo la historia solo una de las posibles interpretaciones de la realidad, mi presente artículo no podrá aspirar a ser más que eso, una interpretación individual de hechos, en algunos de los cuales somos protagonistas, dentro de esa historia que nos empeñamos en construir a los plasmodios y a la malaria de los hombres.

Reconocida la inmensidad de tiempo de asociación entre plasmodios-homínidos y hombres, siento la necesidad de producir una división artificial en el tiempo, que permita limitar espacios y facilitar la ubicación de los hechos a los que me voy a referir; con este propósito, llamaremos prehistoria a todo suceso referido a evolución y especiación de plasmodios, por ser ésta, una parte de la historia de

la malaria y los plasmodios carente de apoyo material y documental, perdida en las eras geológicas.

Llamaremos historia antigua, al periodo referido a la medicina mágica que se caracteriza por contar con referencias escritas, que incluyen anécdotas, mitos, rituales, conjuras, fórmulas mágicas, etc., asociadas a descripciones de la enfermedad y su tratamiento. Este periodo se inicia en el año 1550 a.C., con las referencias sobre malaria escritas por los antiguos egipcios en los papiros de Ebers y Smith, en los que dan cuenta de las inundaciones anuales del río Nilo asociadas a la incidencia de la malaria, así como del uso de repelentes contra mosquitos, y de las conuras y rituales que hacían en la casa de los enfermos para ahuyentar los espíritus malarígenos. Este fascinante periodo tan lleno de colorido, por sus leyendas y consejas populares, llega a su término en 1880 con el descubrimiento de los plasmodios y su asociación como agentes causales de la malaria, quitándole así parte de lo mágico e introduciéndola en la medicina científica.

* Disertación presentada el día 29 de noviembre de 1985 en la Universidad Autónoma de Puebla, con motivo del homenaje dispensado por la Escuela de Medicina y el Departamento de Microbiología y Parasitología a los Profesores Francois Mariat, Dionisio Peláez, Ernesto Macotela y el autor.

** Departamento de Ecología Humana, Facultad de Medicina, UNAM, Cd. Universitaria, México, D. F.

Una tercera etapa a la que llamaremos historia reciente, comprende casi todos los sucesos que conforman nuestros conocimientos actuales sobre los plasmodios y la malaria. En 1880 el patólogo francés Alfonso Laveran descubre los plasmodios. El histopatólogo italiano Camillo Golgi describió en 1886 el ciclo de desarrollo y multiplicación de los plasmodios en eritrocitos. Correlacionó la periodicidad de la fiebre en los enfermos, con la multiplicación de los parásitos, y diferenció clínica y parasitológicamente las fiebres tercianas causadas por *P. vivax* y las cuartanas producidas por *P. malariae* (Foster, 1965). En 1894 aparece una excelente monografía, escrita por Ettore Marchiafava profesor de anatomía patológica de la Universidad de Roma, sobre las fiebres maláricas estivo-otoñales, en la que da cuenta de sus observaciones sobre un tercer tipo de malaria clínicamente diferente a las descritas por Golgi, con periodicidad cotidiana o terciaria y frecuentemente mortal, producida por parásitos morfológicamente distintos a los causantes de la fiebre terciaria y cuartana benignas, además de que su aparición se restringe al verano y otoño. En una de las más enconadas luchas de que se tenga memoria, por la prioridad científica de un descubrimiento, Sir Roland Ross, médico colonial británico, y los zoólogos italianos, Grassi y Bignamini descubren en 1899 el ciclo de desarrollo de los plasmodios en los mosquitos anofelinos e incriminan a estos mosquitos en la transmisión de la malaria, (Garhham, 1966). El estudiante de medicina de la Universidad de Johns Hopkins, William George MacCallum, estudiando los hematozoarios de los gracos en el lago Ontario en 1896, descubre la naturaleza sexual del fenómeno de exflagelación, observado previamente por Laveran y Ross, y describe la fase inicial del desarrollo esporogónico de

los plasmodios, como ocurre en el estómago de los mosquitos, (Eli Chernin, 1984).

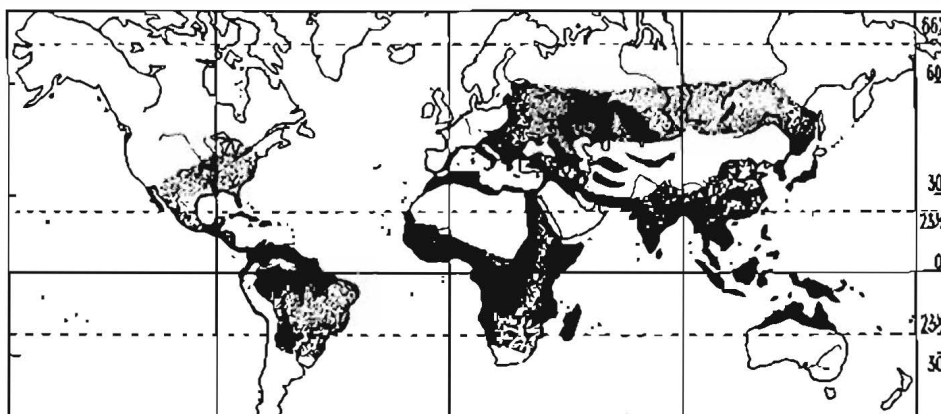
Habiéndose reconstruido la mayor parte del ciclo biológico de los plasmodios al comenzar este siglo, dos grandes incógnitas mantenían ocupada la mente de los estudiosos de la malaria; la primera era: ¿cuál es el destino inmediato de los esporozoítos que ingresan al organismo inoculados por el mosquito y cuya manifestación primera ocurre a más de una semana de su ingreso?; y la segunda era: ¿en qué órganos se alberga el parásito durante las fases latentes de la infección? La respuesta a la primera incógnita fue encontrada por Shortt y Garnham en 1948, estableciendo que en la malaria de mamíferos, los esporozoítos que el mosquito inocula se desarrollan inicialmente en células hepáticas, en ausencia de síntomas por parte del huésped, (Shortt, 1948a). A esta fase de desarrollo, se le conoció como ciclo pre-entrocítico y sirvió de base para que los autores lanzaran una hipótesis sobre la solución de la segunda incógnita, (Shortt, 1948b), la cual, sin embargo, tuvo que aguardar hasta los años ochenta para su solución (Krotoski, 1985), cayendo así, en otra etapa de nuestra historia. Este periodo que se inició en 1880, se cierra en

1955 con el nacimiento del programa más ambicioso, costoso y extenso de que se tenga memoria en la salud pública internacional, la erradicación mundial de la malaria.

La última etapa a la que llamaremos historia moderna abarcaría los sucesos comprendidos entre 1956 hasta nuestros días. Algunos de los aspectos más relevantes, principalmente de este último periodo, serán el motivo central de esta disertación.

II. La erradicación de la malaria

Los grandes avances en parasitología y medicina tropical se han realizado aún hasta fechas muy recientes, en los centros de investigación de los países desarrollados, como una tradición establecida hace más de un siglo, ante la necesidad de estos países, de proteger tropas y civiles estacionados en sus colonias de Africa, América, Medio Oriente y Asia. Los grandes descubrimientos en los albores del presente siglo, sobre la identidad del agente causal y los mecanismos de transmisión de la malaria, encontraron cabal aplicación práctica en la prevención de esta enfermedad considerada como flagelo de la humanidad.



Ubicación geográfica de la malaria, una de las enfermedades más extendidas en los países cálidos. Se encuentra entre los 40° de latitud norte y 90° de latitud sur, pudiendo extenderse más.

Sir Ronald Ross, el nobel laureado por su descubrimiento de los mecanismos de transmisión de la malaria, fue el primero en aplicar medidas para controlar mosquitos transmisores en zonas endémicas de Africa, con la petrolización de criaderos o su drenaje con obras de ingeniería sanitaria (Ross, 1928). Las primeras ideas que sobre la erradicabilidad de la malaria nacen con Ross, se ven fuertemente apoyadas por las acciones de control a gran escala, realizadas contra la malaria y la fiebre amarilla por Gorgas en La Habana y Panamá entre 1902 y 1904.

Pocos avances se realizaron en años posteriores, hasta la segunda guerra mundial que fue pródiga en hallazgos. Se sintetizaron múltiples compuestos antimaláricos, de entre los cuales surgieron las 4 y 8 aminoquinolinas que siguen siendo los medicamentos de más uso en el tratamiento de la malaria. Se resintetizó el DDT en los laboratorios Geigy en Suiza y se le encontró poderosísimo efecto insecticida, siendo utilizado con gran éxito para el control de todas las enfermedades transmitidas por insectos, la malaria entre otros. Terminada la guerra, la experiencia ganada en la aplicación del DDT se capitalizó en 1946 en los EU, con el establecimiento de un programa de erradicación nacional de la malaria, que termina con este padecimiento en 1951. Con base en esta experiencia, se propone la organización de una campaña mundial de erradicación de la malaria, que recibe el apoyo de la OMS y se oficializa en 1965 en el continente americano, con la firma de un convenio que obliga a los países participantes a financiar los programas (Jeffery, 1976).

Implícita o explícitamente las acciones de erradicación se fundamentaron en las siguientes premisas: la transmisión de la malaria se lleva a cabo por la picadura de mosquitos anofelinos: los mosquitos alimentados de un enfermo re-

quieran sobrevivir doce días para volverse infectantes; la malaria se transmite por la noche y dentro de los domicilios; los mosquitos anofelinos hembras después de alimentarse se posan sobre la superficie de las paredes de la vivienda; el único reservorio de malaria humana es el hombre; la longevidad de los plasmodios en el huésped humano, es de un año para *P. falciparum*, 3 años para *P. vivax* y más de 50 años para *P. malariae*. Del análisis de estos hechos, se concluyó que la transmisión de la malaria podía interrumpirse, aplicando DDT a la superficie interior de las paredes de las viviendas en zonas endémicas, asumiendo, que todo mosquito que entrase en contacto con superficies tratadas moriría, y por lo tanto los mosquitos eventualmente infectados serían eliminados antes de volverse infectantes. Interrumpiendo la transmisión por tiempo suficiente, los reservorios desaparecerían y la erradicación sería una realidad. En este contexto, se calculó que la malaria producida por *P. vivax* y *P. falciparum*, las dos especies epidemiológicamente más importantes, desaparecerían en un lapso de 5 años de operaciones con la sola aplicación de DDT.

La evaluación de las operaciones sobre la transmisión, se estimó buscando parásitos en sangre de individuos febriles, asumiendo que si bien no todo febril es malárico, todo malárico sí es un febril.

El comienzo del programa internacional de erradicación causó un tremendo impacto político en el mundo, que trajo consigo funestas consecuencias para el desarrollo del conocimiento de la enfermedad y su agente causal. La investigación en malaria fue prácticamente sustituida por los programas operativos, y cuando se percataron que la malaria no era tan erradicable como se suponía y la investigación comenzó a resurgir, ya se habían perdido más de diez años de experiencia en investigación y en

preparación de recursos humanos, y otros diez más tuvieron que pasar para alcanzar niveles cualitativos y cuantitativos razonables, una generación completa irremediablemente perdida.

Los resultados de las campañas, fueron diferentes para distintas regiones, obedeciendo a múltiples factores de muy variada índole, sin embargo, algunos factores comunes fueron determinantes, como por ejemplo: la sola aplicación de insecticidas no tuvo el efecto esperado y se agregaron medicamentos a los programas operativos, quedando en duda el planteamiento original. Los insecticidas (DDT organofosforados y carbamatos) causaron resistencia en los mosquitos, unos aprendieron a resistir su acción fisiológicamente y otros aprendieron a evitar las superficies rociadas; *P. falciparum* aprendió a resistir la acción del medicamento más valioso, la cloroquina, y las cepas resistentes están en plena expansión en el mundo desde 1962. La premisa de que todo malárico es un febril, resultó falsa proque hay muchos individuos infectados sin fiebre, a los que se les puede demostrar parásitos circulantes. Con sólo esta falta, ninguna campaña ha sabido en realidad la cantidad de individuos infectados que tiene en su país y por lo tanto los datos de evaluación han sido falsos también: el grado de aislamiento geográfico y la tendencia de la evolución epidemiológica regional antes de iniciada la campaña. En consideración a esta última premisa las regiones maláricas se dividían en dos, áreas en donde la malaria se encontraba en franca declinación o involución y áreas en donde la malaria era arraigada y pertinaz.

La erradicación se consiguió solamente en algunas islas (Cuba, Dominica, Puerto Rico, Islas Vírgenes, Granada, Guadalupe, Jamaica, Martinica, Santa Lucía y Trinidad Tobago) y en regiones

con malaria en declinación como la región oriental de los EU y Europa.

En los territorios continentales con malaria arraigada, los cuales forman la vasta mayoría de las regiones tradicionalmente maláricas de los trópicos, no hay un solo ejemplo de erradicación. Por el contrario, los avances inicialmente logrados, se han revertido, y después de 30 años de operaciones, existen globalmente más casos de malaria en el mundo que antes de la campaña. Desde 1976 oficialmente se aceptó, que la malaria no era erradicable con los métodos en uso, en todo lugar donde la erradicación no se hubiese ya conseguido. A pesar de este convencimiento a nivel de organismos internacionales, por inercia, las campañas antimaláricas nacionales continúan haciendo lo mismo que hace 30 años, aun cuando la erradicación no sea ya el objetivo, con la desventaja en la mayor parte de los casos, de haber caído desde hace varios años en estado de alta entropía; mientras tanto, la malaria se sigue dispersando amenazadoramente en el mundo tropical y haciendo presión sobre zonas templadas.

III. Nuestra experiencia

Despertado mi interés por la malaria, en 1970 realicé el primer análisis sobre la situación de esta enfermedad en el mundo, entre otras cosas, para convencerme de que la malaria era una enfermedad que todavía existía. Recuérdese que en México la malaria había sido erradicada desde 1964, no por la campaña, sino por un informe presidencial, con tal efecto, que nadie más creyó en la existencia de la malaria en nuestro país, y poco crédito habrían depositado, en alguien que se hubiese dedicado al estudio de una enfermedad extinguida, si su obvio propósito no era

dedicarse a la arqueología médica. El susodicho análisis, no sólo me convenció a dedicar la vida al estudio de tan fascinante tema, sino me dejó abrumado, tanto por la magnitud del problema como por la ineficacia de su control. En aquel año hacían ya 15 de haberse iniciado las campañas, y era evidente que la anunciada erradicación nunca llegaría; no había argumentos para guardar alguna esperanza. Pero lo peor de todo era, que si bien los insecticidas definitivamente habían demostrado no ser la solución al problema, no había ningún sustituto que ocupara su lugar. La investigación resultaba apremiante, pero, ¿qué investigar? En aquellos años, se notaba el resurgimiento de la investigación en malaria, aparecían los planteamientos audaces en control de transmisores por manipulaciones genéticas, y ataque por gérmenes específicos, bacterias, virus, hongos, se volvía la cara a los predadores de mosqui-

tos algunos de ellos ya viejos conocidos. Estaba en efervescencia la búsqueda de nuevos antimaláricos y nuevos insecticidas; de todo ello, sin embargo, lo que más nos entusiasmó fue el desarrollo de una vacuna antimalárica. Este tema tenía añejos antecedentes, pero había tomado nuevos ímpetus y existían ya recientes experiencias sobre una vacuna experimental de notable eficacia, que se perfilaba como la mejor opción entre todas las vacunas experimentales hasta entonces conocidas. Este prototipo de vacuna, era desarrollado por Nussenzweig y sus colaboradores en la Universidad Rockefeller de Nueva York, a base de esporozoítos vivos irradiados (Nussenzweig, 1967).

El análisis incisivo del trabajo realizado por el grupo de Nueva York, rápidamente nos condujo a una conclusión: las posibilidades de aplicación de la vacuna son nulas, por carecer de fuentes de producción del material antigénico,

Paludismo en pediatría

Reporte de 17 casos

DR. LUIS RODRÍGUEZ ENCARNACIÓN*

DR. SABINO RUBÉN ALVAREZ CHACÓN**

* Hospital del Niño I.M.A.N. Servicio de Medicina Interna.

** Hospital del Niño I.M.A.N. Servicio de Parasitología.

Casos	Nombre	Edad	Sexo	Transfusión	Residencia	Etiología
1	AMA	13 años	Femenino	No	México, D. F.	P. malariae
2	GIAJ	3 meses	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
3	TCR	8 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. vivax
4	JMRM	1 año	Femenino	Sí	México, D. F.	P. vivax
5	PSA	6 años	Masculino	Sí	Veracruz.	P. vivax
6	RSFD	18 meses	Femenino	Sí	México, D. F.	P. vivax
7	SEA	14 años	Masculino	Sí	Edo. de Méx.	P. sp
8	SRG	3 años	Masculino	Sí ^c	México, D. F.	P. malariae
9	EVM	3 años	Femenino	Sí	México, D. F.	P. malariae
10	JCCG	14 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
11	DMB	12 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
12	GIMA	2 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
13	MIBB	14 años	Femenino	Sí	México, D. F.	P. malariae
14	MOCL	16 años	Femenino	Sí	México, D. F.	P. malariae
15	MRG	8 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
16	GMA	2 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae
17	CAPO	17 años	Masculino	Sí	México, D. F.	P. malariae

* No había antecedentes en la historia clínica. Se hizo un nuevo interrogatorio y se confirmó el antecedente de transfusión sanguínea.

Reporte de pacientes con paludismo, en el que se nota el aumento de diagnósticos de dicha enfermedad. Artículo aparecido en la *Revista Mexicana de Pediatría*, vol. 42, mayo-junio, 1973.

que son los esporozoítos. Experimentalmente es útil obtener esporozoítos disecando glándulas salivales de mosquitos, para inmunizar una docena de ratones, pero totalmente inútil, para obtener la cantidad suficiente de esporozoítos, para inmunizar a más de 2 000 millones de personas expuestas a contraer la malaria en el mundo. La única manera de obtener cantidades ilimitadas de esporozoítos, sería cultivando plasmodios y produciendo esporozoítos en tubos de cultivo. El futuro del control de la malaria, nos dijimos, será cambiar las bombas de aspersión de insecticidas por jeringas, para inmunizar y proteger a la población, lo único que requerimos será aprender a cultivar plasmodios. Que fácil decirlo: "Aprender a cultivar plasmodios", ahí está la solución. Cuando revisamos los antecedentes del tema nos fuimos de espaldas, desde 1912 (Bass y Johns) en que aparecieron los primeros reportes de estudios sistemáticos sobre cultivos, hasta 1971 en que estábamos revisando la información, nadie en el mundo había logrado domesticar los plasmodios en un tubo de cultivo. Esto nos impresionó mucho pero no nos arrendró, y pronto nos veríamos formulando nuestros propios medios de cultivo, basados en los estudios entonces existentes sobre metabolismo y requerimientos nutricionales de plasmodios. Los estudios ultraestructurales de plasmodios realizados por Ladda (1969), que le habían hecho señalar, que los plasmodios en su más pura concepción no eran intracelulares a pesar de encontrarse dentro de los eritrocitos, dejó una huella tan profunda en nosotros, que decidimos intentar el cultivo de los plasmodios en ausencia de sus células huéspedes, es decir, intentar producir un cultivo axénico continuo, aun cuando fuésemos en contra del concepto de la intracelularidad esencial de ese parásito.

Trabajando con *P. berghei*, una

especie de plasmodio de roedores, que amablemente nos había sido obsequiada a fines de 1969 por el profesor P.C.C. Gernham de la Escuela de Medicina Tropical de Londres, fuimos fracaso tras fracaso, cosechando experiencias. En octubre de 1973 nos comprometimos a fundar y organizar el Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste con sede en San Cristóbal de las Casas, Chiapas. Durante este lapso, me vi obligado a compartir el tiempo entre San Cristóbal y Cd. Universitaria, los proyectos no se paralizaron. En abril de 1974 realizamos en Cd. Universitaria un ensayo tan prometedor, que decidí llevar los cultivos de regreso a San Cristóbal, para continuar su observación. Días después, a principios de mayo, en los laboratorios incipientes del CIES, el primer cultivo de plasmodios en el mundo había nacido (Malagón, 1977). La emoción nos invadió, y antes aun de reconocer si el cultivo de *P. berghei* se mantendría en forma continua, nos resultaba imperativo realizar ensayos con plasmodios humanos, para saber si los resultados eran reproducibles con otras especies. En retornos sucesivos a la Cd. de México se repitió el proceso de iniciar cultivos en Cd. Universitaria y establecerlos en San Cristóbal de las Casas. El primero fue una cepa oaxaqueña de *P. vivax*, obtenida y congelada en nuestro laboratorio de un caso cuya infección fue adquirida en Puerto Angel (cepa PAO), y la segunda una cepa de *P. malariae* congelada, de un caso de malaria transfusional atendido en el entonces Hospital IMAN. La urgente necesidad de continuar y ampliar las observaciones de los cultivos, nos obligó a regresar definitivamente a la Cd. de México, tan pronto como el CIES estuvo organizado y en acción.

En el intento de comprender los fenómenos que ocurren en estos cultivos, nos esperaba una larguísima jornada, que consumió y sigue consumiendo muchos años de

nuestras vidas.

Cuando a un parásito intracelular se le priva de su célula huésped y se le proporciona a cambio un microhabitat físico-químicamente distinto, al parásito o a cualquier otra criatura en similar situación, sólo lo quedan dos opciones, adaptarse o morir. La lógica más contundente de nuestro pensamiento evolucionista, la sobrevivencia del más apto, la sobrevivencia del más adaptable. Sin embargo, las formas adaptativas que emergieron de los plasmodios sometidos a condiciones de cultivo, no se ajustaban estrictamente a la definición de un plasmodio, eran otra descripción, eran otra forma, eran otro comportamiento. El plasmodio había muerto en su ruta de adaptación para dar paso a una nueva célula generada por él. La premisa de adaptarse o morir, perdía en este contexto su significado. Si nos dejamos guiar por la forma, la experiencia nos estaba indicando que la adaptación y la muerte son lo mismo, porque en el proceso de adaptación se deja de ser lo que se es, para pasar a ser alguien distinto. Sin embargo, biológicamente despojarse de la forma no es la muerte, si la vida se continúa bajo una nueva identidad. Bajo este punto de vista este proceso es sólo una transformación, porque en ningún momento se ha perdido el principio esencial de la vida. Lo que estábamos observando, de hecho, en tal fenómeno de adaptación-transformación no era otra cosa que un proceso de diferenciación celular.

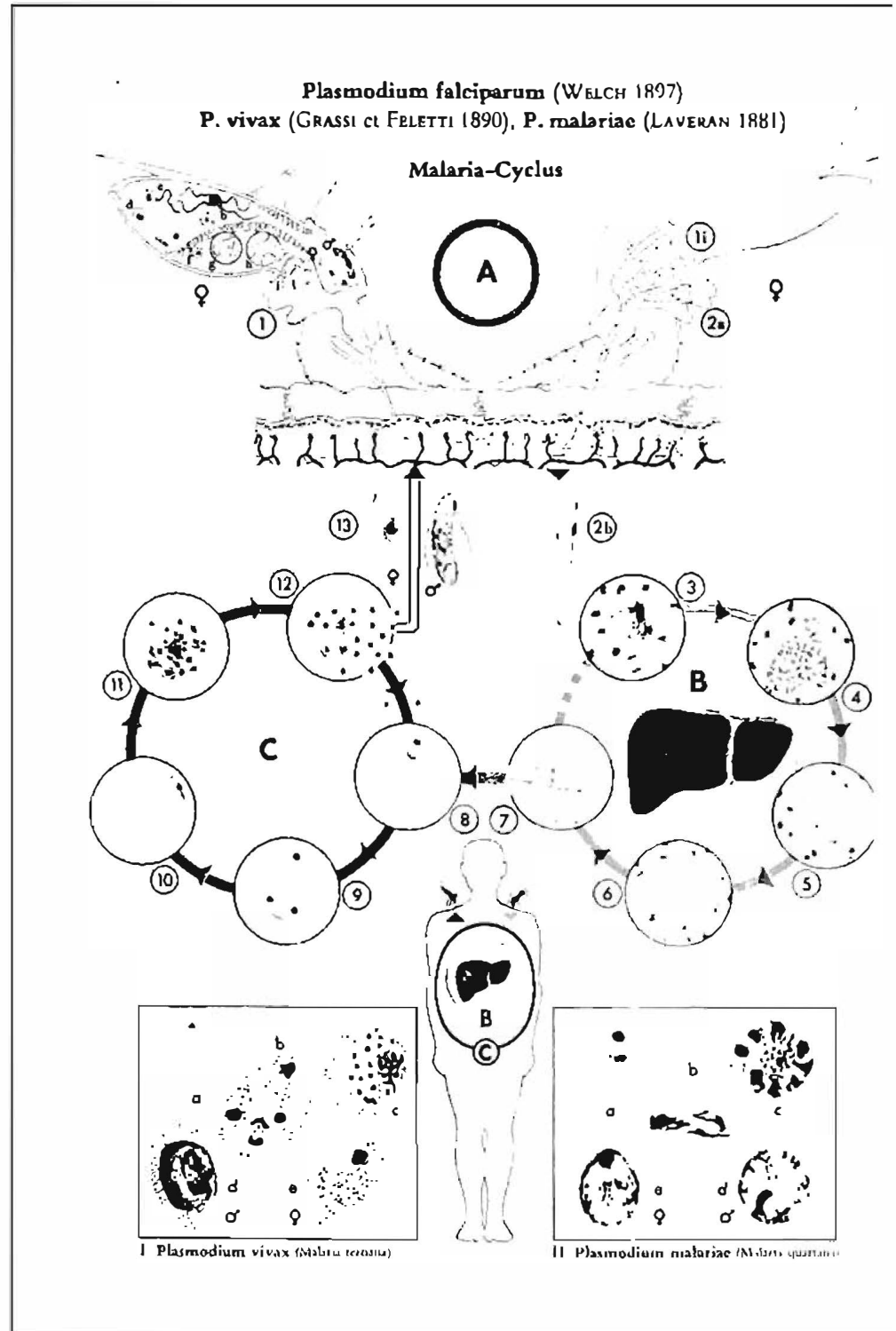
El problema desde el punto de vista práctico, sin embargo, era cómo demostrar la naturaleza malarica de las formas cultivadas. Varias rutas eran posibles: una de ellas era reproducir los postulados de Koch, es decir, producir infecciones maláricas típicas en formas de cultivo; otra posibilidad era demostrar elementos ultraestructurales típicos de parásitos del grupo apicomplexa, al que pertenecen los plasmodios; otra posibilidad

más era demostrar identidad serológica entre formas de cultivo y parásitos intraeritrocíticos de infección natural; y por último demostrar identidad genética por medio de hibridización de DNA entre plasmodios cultivados y naturales.

En nuestra experiencia, los plasmodios cultivados cuando son inoculados en animales de experimentación, la mayor parte de las veces revierten a plasmodios eritrocíticos; pero tal reversión es fugaz y el número de parásitos pequeño, lo que hace muy difícil su observación. Sin embargo, nos ha sido posible revertir plasmodios cultivados a 37° C, a sus formas sanguíneas en forma permanente. En estos experimentos hemos demostrado además, que la reversión puede ocurrir en huéspedes homólogos o heterólogos, por ejemplo, tanto *P. berhei* como *P. vivax* han revertido a sus formas hemáticas en ratón; pero lo más importante de estas reversiones heterólogas, es que el plasmodio revertido adquiere las características que tienen los plasmodios que en forma natural infectan a esa especie de huésped. Es decir, un plasmodio humano revertido en ratón adquiere la forma de un plasmodio murino y pierde sus características de plasmodio humano. En resumen nuestras observaciones sobre cultivo axénico y reversión parecen indicar que en el proceso de adaptación al cultivo, las diferentes especies de plasmodio pierden sus caracteres específicos, y sus formas extracelulares adaptativas son tan similares unas a otras como si todas llegaran a un tronco común. Siendo elementos indiferenciables unos de otros, cuando revierten a sus formas hemáticas, los caracteres de especie que adquieren estarían, al menos en parte, determinados por la especie de huésped en la que se albergan; es decir, la especie representaría la manifestación adaptativa del parásito a un huésped dado, este concepto al que se llega a tra-

vés del proceso experimental, no es nada nuevo. Lo que resultaría novedoso, es que tal especiación se hubiere llevado a cabo en cuestión de semanas en vez de en millones de años, lo cual sugiere que no se trata de un proceso de especiación sino de un proceso de diferenciación que estaría ocurriendo en forma continua.

Los plasmodios no son parásitos exclusivos del hombre, se distribuyen ampliamente en especies diversas de reptiles, aves y mamíferos, aparentemente con una estricta selectividad del huésped, lo que produce una imagen epidemiológica de aislamiento de los plasmodios a sólo las especies de huéspedes que infectan. Los resultados



anteriores nos han hecho pensar en la posibilidad de que exista en la naturaleza una o más formas generadoras de plasmodios que podrían ubicarse en cualquier huésped en el que puedan diferenciarse como plasmodios. Probablemente tales formas generadoras derivarían de cualquier especie de plasmodio sometido a condiciones par-

ticulares de microhabitat. El resultado de esta imagen es la posibilidad de que los plasmodios circulen en distintas especies de huéspedes, cuando se reúnan las condiciones apropiadas de espacio, tiempo y clima.

Además de los cultivos a 37°, temperatura del huésped vertebrado, establecimos cultivos a 28°

temperatura de transmisor, para observar si los parásitos se conducían hacia su ciclo esporogónico de desarrollo. Por su forma, diferían de los parásitos cultivados a 37° C pero no había señales de desarrollo esporogónico: las células se mantenían todo el tiempo como células redondas o esféricas productoras de elementos en forma de media luna.

Cuando realizamos las observaciones sobre ultraestructura de plasmodios cultivados, nos llamó fuertemente la atención encontrar en los cultivos a 28° una imagen compatible con el esporoquiste de una coccidia en desarrollo, hasta entonces nos percatamos que las medias lunas que se forman habitualmente en estos cultivos podían corresponder a esporozoítos de coccidia. El hallazgo nos entusiasmó, pensamos que si tales formas realmente eran coccidias tendrían que comportarse biológicamente como tales. Inoculando gatos por vía oral, libres de infección coccidial, demostramos que los cultivos de *Plasmodium vivax* incubados a 28°C producían infecciones intestinales en gatos, liberando ooquistes de coccidia del género *Isospora* en las heces. Los resultados probaban que efectivamente los plasmodios cultivados a 28° estaban originando elementos capaces de comportarse como una coccidia, al menos en un modelo con gatos.

En el estado actual de nuestros conocimientos sobre filogenia de plasmodios, se acepta que estos se originaron a partir de una coccidia que se albergaba en el intestino de un vertebrado o en el intestino de un insecto (Mattingly, 1983) y que esa coccidia ancestral desapareció en el proceso de convertirse en plasmodio hace muchos millones de años.

El hecho de que *P. vivax*, a través de cultivos y gatos se transforme en una coccidia, nos conduce a pensar que la especiación coccidia plasmodium no ha quedado sepultada bajo el peso de millones de

Ciclo evolutivo del agente causal de la malaria tomando como ej. el *P. falciparum* (Coloración por GEMSA)

FIGURA 2

A Desarrollo sexual (Gamogonia) en la hembra del mosquito *Anopheles*

1 a gametocito ingerido con la sangre humana

b gametos, azul = célula femenina (macrogameto)

rojo = desarrollo de los microgametos, se denomina exflagelación.

c fecundación

d cigoto (forma en retorta)

e oocineto

f oocisto (ooquiste)

g esporocisto (esporoquiste)

h esporocisto maduro a punto de estallar

i esporozoítos en las células de la glándula salival

2a el *Anopheles* transmite esporozoítos por la picadura

b esporozoíto aislado

B Desarrollo preeritrocítico en la célula hepática:

3-7 diferentes estadios de la denominada forma endotelial o tisular en el hígado

C Desarrollo eritrocítico (esquizogonia)

8, 9 esquizontes («estadios anulares») del agente causal de la malaria tropical

10 esquizonte juvenil excéntrico: eritrocito con las denominadas manchas de Maurer

11 estadio en mórula con unos 20 merozoítos

12 merozoítos liberados invaden a otros eritrocitos, y algunos vuelven a convertirse en esquizontes, otros en gametocitos

13 gametocitos (en forma semilunar) (véase I y II, d-e)

Estadios típicos en la sangre periférica

I *Plasmodium vivax*

II *P. malariae*

a esquizonte juvenil en forma anular

b esquizonte polinuclear

c estadios finales de la esquizogonia (denominada mórula (I) o roseta (II))

d gametocitos masculino

e gametocitos femenino

Modificaciones típicas de los eritrocitos en la *P. vivax*: se encuentran aumentados de tamaño y con frecuencia presentan, en la coloración por GEMSA, el punteado de SCHÜNNER

años de evolución, sino que es un fenómeno aún presente, que se está moviendo entre nosotros y por lo tanto no se trata de una especiación, sino de una ruta habitual de diferenciación, es decir, que un plasmodio podría convertirse en coccidia y una coccidia en plasmodio si las condiciones así lo requieren (Malagón, 1985).

Nuestra conclusión hasta aquí, es que un buen candidato generador de plasmodios en la naturaleza es una coccidia y por lo tanto, en lugares donde ocurrieran formas coccidiales de plasmodios la transmisión sería por vía oral. En apoyo de que un mecanismo de transmisión oral puede estar ocurriendo, es común la observación de que en algunas regiones, tiene más impacto sobre el curso de la malaria las medidas comunitarias de sanidad general e higiene, que la aplicación de insecticidas. Es común también el hecho de que no exista una aparente relación entre densidad de anofelinos y número de casos de malaria. En algunos lugares la aplicación de larvicidas e imagocidas producen zonas con cero mosquitos, pero sin cambios sustanciales en el número de casos de malaria, o peor aun, cero mosquitos y mayor número de casos de malaria. ¿Cómo se está perpetuando la transmisión en ausencia de mosquitos? ¿Serán nuestras coccidias en acción?

En América es una observación muy común, que en áreas endémicas de malaria no se encuentren mosquitos infectados con plasmodios, o bien, que su número sea tan reducido que no permita explicar la transmisión, de aquí que desde hace varios años nos hayamos cuestionado si realmente los mosquitos anofelinos transmiten la malaria en este Continente. ¿Cómo hemos llegado entonces a la conclusión de que tal o cual especie de anofelino es el transmisor de malaria en una región dada? En la inmensa mayoría de los casos la etiqueta de transmisor se le ha im-

puesto a una especie, porque resulta ser la más abundante o la única que existe en la región, pero muy raramente porque se la haya encontrado infectada con plasmodios y, más raramente, con la demostración de que tales plasmodios son humanos. Por otro lado, la aptitud biológica de una especie para ser transmisor, como se puede demostrar experimentalmente, no es indicador de que tal especie realmente funcione como transmisor en la naturaleza.

Desde el punto de vista práctico, sin embargo, daría lo mismo que los mosquitos transmitieran o no la malaria si hubiese otros mecanismos de transmisión como el que proponemos, porque el resultado de un programa, llámese de control o erradicación será el mismo, pérdida de recursos materiales y esfuerzo humano, como ha acontecido durante 30 años.

Nos parece que hay argumentos suficientes para conceder la existencia probable de una ruta coccidial de desarrollo en plasmodios. Nuestros esfuerzos están dirigidos ahora a construir uno o varios modelos con los plasmodios que bajo condiciones naturales puedan desviar su ruta hacia coccidias, con sus variables de cómo, cuándo y dónde ocurre.

Por comparación con otras coccidias que presentan una etapa de desarrollo extraintestinal, se podrían dar dos situaciones: en una, huéspedes con infección malárica, podrían desarrollar simultáneamente una infección coccidial mientras que, en otra, ambas infecciones se presentarían en forma independiente. Las soluciones a que conducen cada una de estas situaciones serían distintas, en un caso, los plasmodios usarían el aparato digestivo para salir de su huésped, independientemente de que salieran vía mosquito. En otro caso los plasmodios se dispersarían a través de artrópodos hematófagos, independientemente de que en tales artrópodos se llevara a cabo o

no en el ciclo esporogónico "normal"; o sea que, en algunos artrópodos hematófagos alimentados con sangre infectada, desarrollarían plasmodios desviados a coccidia en forma exclusiva o junto con el desarrollo de formas esporogónicas normales. Para que la fase coccidial se manifestase se requeriría que un huésped apropiado se tragara el artrópodo infectado. Este último modelo funcionaría en la naturaleza ligado a cadenas alimenticias, por ejemplo, insectos y animales insectívoros.

Para reconocer si este segundo modelo podría funcionar en la naturaleza, realizamos un experimento en el que alimentamos pollos con mosquitos infectados con sangre de un enfermo que padecía malaria por *P. vivax*. El resultado fue la liberación de ooquistes en las heces de los pollos, que al igual que los observados en los gatos, pertenecían al género *Isópora*.

¿Cambiaremos con estos experimentos la imagen epidemiológica actual de la malaria?, aún no lo sabemos, hay muchas incógnitas que tendrán que contestarse, sin embargo, la ruta está trazada.

IV. Epílogo

El sueño de una vacuna antimalárica, que fue el impulso inicial a nuestras inquietudes en malaria ha cedido su lugar a la necesidad de desentrañar algunos aspectos biológicos que consideramos fundamentales para comprender la malaria y los plasmodios.

El grupo de Nueva York, desde luego, no ha esperado la producción de nuestros esporozoítos para su vacuna, la ingeniería genética les ha resuelto el problema y pronto se ensayará un antígeno de síntesis, que creen, resolverá el problema. (Ballou, 1985).

Conforme el tiempo pasa y nos deja mayor experiencia, más nos convencemos de que cualquier me-

dida de control estará condenada al fracaso si ésta no se fundamenta sólidamente en el conocimiento del parásito y el huésped.

Quince años de investigación en malaria sólo nos han enseñado que no sabemos lo que son los parásitos ni la dimensión de sus potencialidades de acción en la naturaleza. La malaria seguirá constituyendo, aún por muchos años, un reto a la imaginación y a la creatividad científica. Para terminar, permítansenos meditar así: la asociación entre los plasmodios y los hombres han constituido y modulado su historia en la evolución. Tan pronto el hombre tuvo conciencia de ser, supo de la presencia de los plasmodios dentro de él, más lo que vio fueron sólo manifestaciones de su presencia, pero a ellos, no los pudo por mucho tiempo ubicar, ni conocer. Pero los hombres conocieron finalmente a los

plasmodios y desde entonces, intentan escribir la historia de los plasmodios, aun cuando de hecho, sean los plasmodios los que escriben la historia de los hombres.

Muchas gracias por el honor inmerecido que me otorgan.

Referencias

1. R. W. Ballou, *et al.*, "Immunogenicity of synthetic peptides from circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*", *Science*, núm. 228, pp. 996-99, 1985.
2. C. C. Bass & F. M. Johns, "The cultivation of malarial plasmodia (*Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*) in vitro", *J. Exp. Med.*, núm. 16, pp. 567-79, 1912.
3. Eli Chernin, "The flagellum as gamete: MacCallum and the hidden link in malaria", *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, núm. 78, pp. 801-5, 1984.
4. W. D. Foster, "A history of parasitology", *F. & S. Livingstone Ltd*, Edimburg and London, pp. 158, 1965.
5. P. C. C. Garnham, "Malaria parasites and other haemosporidia", *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, pp. 10, 1966.

6. G. M. Jeffery, "Malaria control in the twentieth century", *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, núm. 25, pp. 361-71, 1976.
7. W. A. Krotoski, "Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse", *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, núm. 79, pp. 1-11, 1985.
8. R. L. Ladda, "New insights into the fine structure of rodent malarial parasites", *Milit. Med.* Special issue, núm. 134, pp. 825-65, 1969.
9. F. Malagon, "Cultivo anéxico continuo de plasmodios de mamífero", I. *Plasmodium berghei*. *Rev. Lat-am. Microbiol.* núm. 19, pp. 233-40, 1977.
10. F. Malagón y J. I. Tapia, "La naturaleza coccidial de los plasmodia", *Sociedad Mexicana de Parasitología*, en prensa, 1985.
11. P. F. Mattingly, "The paleogeography of mosquito-borne disease", *Biol. J. Linn. Soc.*, núm. 19, pp. 185-210, 1983.
12. R. S. Nussenzweig, J. Vanderberg, H. Most & C. Orton, "Protective immunity produced by the injection of X-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*", *Nature*, núm. 216, pp. 160-62, 1967.
13. R. Ross, "Studies on malaria", *John Murray*, London, First edition, 1928.
14. H. E. Shortt & P. C. C. Garnham, "Pre-erythrocytic stage in mammalian malaria parasites", *Nature*, núm. 161, pp. 126, 1948b.

gambito

LA REVISTA MEXICANA DE AJEDREZ NOS ENTREGA EN SU SEGUNDO NUMERO UNA ENTREVISTA CON FIDENCIO CAMPOMANES, PRESIDENTE DE LA FIDE; ARTICULOS DE NIMZOWITCH, FREY, HARRY GOLOMBEK, UN POEMA DE RODOLFO HINOSTROZA, ADEMAS DE NUESTRAS ACOSTUMBRADAS COLUMNAS DE POESIA Y NARRATIVA.

DEPARTAMENTO DE PUBLICACIONES. UAP OFICINAS EN MEXICO, D. F. TEL. 524 23 72