

LA INMUNIZACION CONTRA LA MALARIA Y SUS POSIBLES EFECTOS SOBRE EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD¹

Dr. Tibor Lepes²

Muchos científicos han creído que, con muy pocas excepciones, el huésped humano no desarrolla inmunidad definitiva o permanente contra la parasitosis, luego de una infección natural. Por ello es muy difícil crear agentes inmunizantes contra las enfermedades parasitarias. En este estudio se señalan los resultados obtenidos en la elaboración de agentes inmunizantes contra la malaria y la importancia que tendría una vacuna para el control de esa enfermedad.

Introducción

Aunque la presencia de un parásito que trata de sobrevivir no debería implicar la muerte del huésped, es sabido que algunos parásitos, especialmente protozoarios, pueden ser la causa directa de fallecimiento e infecciones generalizadas. Al mismo tiempo, al reaccionar frente al parásito, el mecanismo de defensas del huésped afectado contribuye al frágil equilibrio al que, en relación con la infección malarica, Sergent (1924) denominó como "premunición". Este razonamiento ha llevado a muchos científicos a creer que, con una o dos excepciones, el huésped humano no desarrolla inmunidad definitiva o permanente contra la parasitosis, luego de una infección natural, por lo cual es muy difícil crear agentes inmunizantes contra las enfermedades parasitarias.

Sotiriades (1915) fue el primero en demostrar la posibilidad de transferir la inmunidad pasiva, mediante la inoculación de plasma

de un convaleciente malarico. Por esta vía, logró atenuar el cuadro clínico en los sujetos inoculados, lo que determinó una parasitemia más leve y una disminución del período de la enfermedad.

Mulligan (1942) llevó a cabo un nuevo intento, aunque con escasos resultados, cuando trató de obtener la inmunización contra el *P. gallinaceum*, al emplear esporozoitos atenuados. Nussenzweig (1967) y sus colaboradores iniciaron una nueva etapa, al demostrar que los ratones inoculados con esporozoitos tratados con rayos X resultaban protegidos contra esporozoitos viables. Desde entonces se ha realizado un gran número de investigaciones sobre las diferentes etapas de desarrollo de las especies animal y humana de plasmodios. Antes de presentar los resultados de estos diversos intentos de inmunización contra la malaria, se resumirán los conocimientos sobre la respuesta inmunológica del huésped, luego de la transmisión natural por el mosquito.

Investigaciones inmunológicas

Los primeros intentos de diseñar técnicas serológicas para cuantificar la respuesta in-

¹ Trabajo presentado a la reunión anual de las Sociedades de Medicina Tropical de Suiza, Alemania y Austria, celebrada en Lindau, República Federal Alemana, del 24 al 26 de marzo de 1977.

² Director, División de Malaria y Otras Enfermedades Parasitarias, OMS, Ginebra, Suiza.

munológica del huésped humano no tuvieron mucho éxito. Ni la técnica de la precipitina, ideada por Powny (1918), ni la prueba de la melanofloculación realizada por Henry (1927-1929), ni la prueba de fijación del complemento de Coggeshall (1938) contribuyeron de manera considerable a diagnosticar o cuantificar la respuesta inmunológica. Sin embargo, la introducción de la inmunofluorescencia en la serología de la malaria permitió que se realizaran otros estudios. Mediante estos, se diseñaron técnicas serológicas tales como la hemaglutinación aplicable a la malaria, la precipitina en gel, la prueba de inmunoabsorbentes unidos a enzimas (ELISA) y el sistema de esferas del sustrato de antígenos definidos (DASS). Aunque ninguna de estas técnicas determina la inmunidad que protege al huésped infectado, la experiencia adquirida hasta ahora demuestra que son instrumentos útiles para la evaluación epidemiológica de la malaria en una comunidad. Al mismo tiempo, si se las utiliza en conjunción con diferentes inmunoglobulinas, algunas de estas técnicas sirven para interpretar la creciente síntesis de diversas inmunoglobulinas y sus posibles funciones contra la infección malárica.

Para comprender los mecanismos que rigen la respuesta inmunológica fue necesario aplicar nuevas técnicas a la investigación y, fundamentalmente, adaptar las utilizadas en inmunología general. La aplicación de estas técnicas, tanto *in vitro* como *in vivo*, permitió dilucidar muchos de los fenómenos relacionados con la respuesta inmunológica. Algunos de ellos fueron las numerosas variaciones antigénicas, los complejos inmunológicos, los mecanismos de la inmunidad humoral, la función y los posibles mecanismos de la resistencia innata y, por lo menos en parte, la inmunidad celular.

En lo que respecta a la resistencia adquirida por el hombre frente a la malaria, se ha establecido definitivamente la inmunidad humoral. Esto ha sido demostrado por Cohen mediante una prueba *in vitro*. En la infec-

ción natural existe una síntesis mayor de las inmunoglobulinas de clases G y M. Cuando se las introduce en un cultivo *in vitro* de *P. knowlesi*, el parásito sigue creciendo y madurando. Sin embargo, cuando un esquizonte maduro se separa y los merozoitos quedan en libertad, son aglutinados por anticuerpos unidos a la inmunoglobulina. De esta manera, se impide que invadan a los eritrocitos frescos. Mediante la absorción, se ha demostrado que la inmunoglobulina G contiene apenas una pequeña fracción de anticuerpos protectores y que estos constituyen variantes específicas.

Los estudios llevados a cabo hasta ahora para dilucidar los fenómenos relativos a la inmunidad celular no han proporcionado una evidencia directa de los mismos. No obstante, existen pruebas indirectas de que la involución del timo, la inactividad inmunológica y los cambios en la reacción de los linfocitos T y B durante la infección pueden tener origen, por lo menos en parte, en la inmunidad celular.

Etapas de crecimiento de los plasmodios como agentes inmunizantes

Era lógico suponer que un agente inmunizante preparado a base de esporozoitos no infecciosos e inmunogénicos llenaría los requisitos epidemiológicos para proteger a una población contra la infección malárica. Sin embargo, se presentaron dificultades ingénnitas originadas en la incapacidad para cultivar esporozoitos *in vitro*. Por eso se exploró la posibilidad de utilizar esquizontes intraeritrocíticos o merozoitos libres como agentes inmunizantes. Se limitó así el campo de acción de dicho agente a la protección contra la mortalidad y, en gran medida, a la protección contra la morbilidad e invalidez causada por la malaria.

El conocimiento de las etapas de crecimiento de los plasmodios parece indicar que el trofozoito está bien protegido durante su

desarrollo en los glóbulos rojos. En cambio, los esporozoitos deben introducirse rápidamente en las células hepáticas, donde pueden desarrollar el esquizonte exoeritrocítico (EE). De manera similar, un merozoito libre que ha surgido de la separación de un esquizonte maduro, se elimina rápidamente, a menos que penetre un eritrocito no parasitado. Por lo tanto, cabe señalar que estas dos etapas de crecimiento son fáciles de reconocer por los linfocitos humanos; esto permite concluir de modo indirecto que tanto los esporozoitos como los merozoitos pueden ser más inmunogénicos que los trofozoitos y esquizontes eritrocíticos. En efecto, los intentos realizados hasta ahora para inmunizar animales destinados a la experimentación, en los que se utilizan agentes inmunizantes preparados a partir de formas eritrocíticas de los plasmodios, no han dado como resultado ningún tipo de protección completa. De hecho, la protección obtenida se manifestaba únicamente en la prolongación del período latente y la reducción del nivel de parasitemia, en comparación con los animales de control.

Más recientemente se intentó preparar un agente inmunizante donde se emplearon gametos como fuente de antígenos, a fin de impedir que se produjera esporogonia en los mosquitos con los gametocitos de animales inmunizados.

También se intentó utilizar formas exoeritrocíticas *P. fallax* como agente inmunizante. En este modelo, los merozoitos formalinizados, obtenidos de cultivos de tejidos, proporcionaron protección contra la inoculación de parásitos viables de la misma etapa, pero no contra formas sanguíneas de la misma cepa *P. fallax*.

En lo que respecta a los métodos empleados en la preparación de agentes inmunizantes, se ha aplicado hasta ahora una gran variedad de técnicas. En relación con las formas eritrocíticas, por ejemplo, se utilizaron los siguientes procedimientos: infección activa, eritrocitos parasitados en coadyuvantes, fraccionamiento de parásitos, parásitos atenuados

e irradiados. Se han empleado merozoitos emulsionados solamente en coadyuvante de Freund completo. Los agentes inmunizantes preparados a base de esporozoitos se procesan mediante métodos diversos: tratamiento ultrasónico, inactivación por calor, congelamiento y descongelamiento, y tratamiento con rayos X o gamma. El antígeno gametocítico se ha preparado por formalinización o tratamiento con rayos X.

Se obtuvieron varios agentes inmunizantes que ofrecían una amplia protección. Algunos solo prolongaban el período latente o evitaban que el animal muriera por la inoculación, que de otra manera hubiera sido letal; otros brindaban protección completa contra la misma etapa de crecimiento.

Respecto a la especificidad de la protección, los esporozoitos irradiados en la malaria de roedores indujeron la protección de grupo contra la exposición a esporozoitos viables provenientes de otras especies maláricas de roedores, pero no contra la exposición a formas eritrocíticas. Este no es el caso de especies maláricas humanas. La limitada experiencia que se ha obtenido sobre ellas, indica que la protección inducida es específica de la especie. Por lo tanto, como regla general, debería recordarse que los actuales agentes inmunizantes muestran especificidad en cuanto a la especie y a la etapa de crecimiento.

Elaboración de modelos experimentales

Modelo *P. berghei*-ratón

La mayor parte de los trabajos experimentales sobre inmunización antimalárica se han realizado con *P. berghei*, utilizando esporozoitos tratados con rayos X. Luego de expuestos durante 30 minutos a 8-10,000 RAD e inoculados a ratones en dosis de 75-100,000, los esporozoitos viables brindaron protección contra la exposición a esporozoitos viables no irradiados. El grado de protección depende del número de inoculaciones que se hayan suministrado al ratón. Según la experiencia

obtenida, tres inoculaciones garantizarían la protección de hasta el 80% de los animales inmunizados, por un período no menor de tres meses. La protección es total o nula. Sin embargo, la exposición de animales inmunizados a formas eritrocíticas conduce a infecciones fatales. El estado de protección de los animales inmunizados se puede controlar mediante la prueba de la precipitina con circuesporozoitos (CSP). Para ello se emplea actualmente el suero de animales inmunizados, que contiene los anticuerpos que conforman el revestimiento antigénico del esporozoito.

Tal como se ha señalado antes, la inmunización de ratones con esporozoitos *P. berghei* irradiados brinda protección cruzada contra la exposición a esporozoitos viables *P. vinckei* y *P. yoeleii*, aunque es más pronunciada la protección contra especies homólogas.

Se han llevado a cabo diversos experimentos con formas eritrocíticas *P. berghei* desmembradas o saponificadas a las que se utiliza como agentes inmunizantes, con o sin adición de coadyuvante de Freund completo o incompleto. En este modelo experimental, la protección lograda en el ratón consistió en la prolongación del período latente y la reducción de la parasitemia y la mortalidad.

Modelo *P. berghei-rata*

En este modelo se han empleado formas eritrocíticas de parásitos, desmembradas, saponificadas y fraccionadas. A grandes rasgos, los resultados equivalen a los obtenidos en el modelo de ratón, utilizando esquizontes eritrocíticos. La excepción es un modelo en el cual se empleó el fraccionador de células RB para preparar el material antigénico. En esta serie de experimentos se logró protección para ratas jóvenes, por un período de 120 días, contra la exposición a esquizontes viables de la misma especie. Sin embargo, debe consignarse que las ratas blancas en edad avanzada son naturalmente resistentes a la infección

con *P. berghei*. Por lo tanto, no es posible evaluar en su totalidad el alcance de esta vacunación y, de hecho, se lo ha dejado de lado como modelo experimental.

Modelo gameto *P. gallinaceum-pollo*

En este modelo se emplearon dos tipos diferentes de células y se obtuvieron fundamentalmente los mismos resultados. En principio, Gwadz (1976) utilizó sangre de pollo formalinizada o irradiada, que contenía *P. gallinaceum*. Se inmunizaron pollos rojos New Hampshire con 2×10^{-7} gametos preparados, que fueron inoculados en 2 a 5 oportunidades, con intervalos de siete días. Entre 7 y 10 días después de la última inoculación, se expuso a los pollos a una dosis de 10^{-5} parásitos no tratados, mientras se controlaba diariamente la parasitemia. Desde el primer día aparecieron parásitos en la sangre de los pollos inmunizados. Se procedió a alimentar en los pollos a hembras *Aedes aegypti*, que fueron disecadas una semana después. Mientras que los *Aedes aegypti* alimentados en los pollos infectados y no inmunizados desarrollaron un considerable número de oocitos, en cambio se obstaculizó el desarrollo de estos en los mosquitos alimentados en pollos inmunizados. Carter y Chen (1976) realizaron un experimento similar con gametos libres. Los resultados fueron aproximadamente los mismos y, en algunos casos, más favorables. A pesar de tratarse de una experiencia reciente, este tipo de vacunación parece prometedor y, por tanto, debería considerárselo en relación con la experimentación en modelos con simios.

Modelo *P. knowlesi-mono Rhesus*

Con el empleo de formas eritrocíticas desorganizadas o saponificadas de este parásito como agente inmunizante, administradas en coadyuvante de Freund completo o incom-

pleto, se alcanzaron niveles de protección de alrededor del 40% de los animales inmunizados. Se obtuvo una protección parcial en los restantes, que se manifestó, también en este caso, por prolongación del periodo latente y reducción de la parasitemia. Se logró mejorar la protección mediante variantes específicas de cepas *P. knowlesi*. Pero resulta claro que el agente inmunizante preparado a base de formas eritrocíticas de plasmodios no contiene material inmunogénico suficiente; además, se presentan dificultades respecto a la separación de los esquizontes de la proteína contaminada que se origina en el huésped.

Por otro lado, se han obtenido resultados muy alentadores al emplear merozoitos libres en cultivo M-199, emulsionados con volúmenes iguales de coadyuvante de Freund completo o incompleto. Este tipo de inmunización, administrada en forma intramuscular, en tres dosis y a intervalos semanales, dio protección eficaz a los animales inmunizados. Debería señalarse que los animales inmunizados no produjeron ninguna parasitemia detectable. En cambio, las infecciones por formas eritrocíticas de las mismas cepas, inoculadas en monos normales, dieron como resultado la muerte en un plazo de 7 a 10 días, en los casos en que no se curó la infección por medicamentos antimaláricos. Se expuso a los animales inmunizados a la misma variante de las formas eritrocíticas, entre 74 y 120 días después de la inmunización, y dos de los tres monos no mostraron parasitemia. Otros animales indicaron, luego de cierto tiempo, una parasitemia leve, transitoria y limitada por su propio organismo, a pesar de que no se administraron medicamentos antimaláricos para detener la infección. Algunos de los animales inmunizados se expusieron a formas eritrocíticas de *P. cynomolgi bastianelli* y se encontró una marcada diferencia en el nivel de parasitemia entre los monos normales inmunizados y los no inmunizados con *P. knowlesi*.

Las conclusiones de los experimentos con merozoitos indican que la protección obteni-

da es bastante más importante que la lograda con otras etapas de crecimiento. En ciertos casos, también produce inmunidad permanente contra la exposición a variantes de cepas específicas o, por lo menos, inmunidad completa contra cepas heterólogas y cierto grado de protección contra la exposición a otras especies de malaria de monos.

Modelo *P. falciparum*-*A. trivirgatus*

Sadun, Wellde y Hickman intentaron inmunizar monos nocturnos de Sudamérica mediante esporozoitos irradiados. Cinco animales inmunizados no resistieron la exposición a esporozoitos viables *P. falciparum*, aunque se logró cierta protección.

Más recientemente, Siddiqui³ utilizó como antígeno una mezcla de segmentadores que contenían merozoitos y trofozoitos individuales en coadyuvante de Freund completo. Se inmunizó a tres *Aotus trivirgatus* con una dosis de 2.63 mg de proteína de parásito total. Dos animales de control infectados con una dosis de 6.2×70^{-5} murieron de malaria al undécimo y decimotercer días, respectivamente. En cambio, de tres animales inmunizados, uno mantuvo signo negativo y dos desarrollaron parasitemia de naturaleza transitoria y sobrevivieron a la exposición de una dosis de parásitos equivalentes a la que ocasionó la muerte de los monos de control.

Modelo *P. falciparum*-homo sapiens

Hasta ahora se ha aplicado este modelo a tres voluntarios. A tal efecto, durante 30 minutos, a un nivel de 10,000 RAD, se irradiaron *A. stephensi* que contenían gran cantidad de esporozoitos en las glándulas salivales. Luego se permitió que se alimentaran en los voluntarios, a los que posteriormente se

³ Comunicación personal al autor.

expuso a esporozoitos viables de la misma cepa. La inmunidad obtenida mediante este método fue irregular y, en la práctica, se produjo únicamente después de numerosas picaduras de los mosquitos. A uno de los voluntarios, inmune a los esporozoitos *P. falciparum*, se lo infectó con esporozoitos viables *P. vivax* que se desarrollaron normalmente. Una inmunización similar emprendida en el mismo voluntario, en la que se utilizó esporozoitos *P. vivax* tratados con rayos X, generó inmunidad contra esta especie.

La experiencia obtenida en esta serie de experimentos demuestra, ante todo, que para generar inmunidad permanente es necesario inocular una enorme cantidad de esporozoitos irradiados en numerosas y sucesivas oportunidades. Además, esta experiencia indica que la protección es específica de la especie y solo actúa contra la infección natural por esporozoitos. La duración de la inmunidad fue de aproximadamente tres meses; pero en vista del limitado número de voluntarios, es imposible llegar a conclusiones más generales.

En resumen, puede decirse que en los últimos años se lograron progresos considerables en la elaboración de agentes inmunizantes contra la malaria. Ya se han resuelto algunas dificultades técnicas, tales como la continuidad de los cultivos *in vitro* de las etapas eritrocíticas, lo que proporcionaría material biológico suficiente para futuras investigaciones. Parecería que en esta etapa la vacuna con merozoitos permite alentar mayores expectativas que otros tipos, en vista de su aparente inmunogenicidad y sus posibilidades de producción. Sin embargo, todavía queda por solucionar una serie de problemas técnicos. Uno de ellos es la separación de merozoitos del cultivo, lo cual se ha resuelto en cuanto a las especies sincrónicas como el *P. knowlesi*, pero la técnica empleada no es aplicable al *P. falciparum* no sincrónico. Otros problemas técnicos son la eliminación de proteínas extrañas y la necesidad de elaborar el coadyuvante apropiado para la inmunización de seres humanos.

Control de la malaria en el mundo

En los primeros 10 años del Programa de Erradicación de la Malaria, entre mediados del decenio de 1950 y mediados del de 1960, se produjeron resultados extraordinarios en la mayoría de los países de las Américas, Asia, Europa meridional y el norte de Africa. En efecto, se logró erradicar la enfermedad en más de 20 países y territorios. En el momento actual, unos 800 millones de seres humanos que vivían en zonas maláricas ya no se encuentran expuestos al riesgo de infección por esta enfermedad. No obstante, cabe señalar que la erradicación se alcanzó sobre todo en países de zonas templadas y en aquellos donde se disponía de una infraestructura de salud que sirvió de apoyo al Programa, especialmente en su etapa final. Por otra parte, se interrumpió la transmisión o se redujo en gran medida en casi todas las zonas maláricas donde se aplicó el rociamiento con insecticida en cobertura total.

A mediados del decenio de 1960 parecían subsistir ciertos reservorios de parásitos que exigían una cuidadosa detección y eliminación. También fue necesario adoptar una serie de medidas de ataque contra un conjunto de focos de transmisión. El optimismo manifestado por malariólogos y administradores de la salud parecía estar plenamente justificado; sin embargo, la situación epidemiológica notificada no correspondía con los reservorios reales de parásitos y las posibilidades naturales de transmisión. Es por eso que se reanudó la transmisión, tan pronto como se dejaron de aplicar con rigor las medidas de ataque en algunas zonas.

La urgencia por ejecutar programas de corta duración para la erradicación de la malaria ha sido justificada por el temor de que los vectores de la enfermedad desarrollaran resistencia a los insecticidas. Sin embargo, en 1965, apenas el 1.5% de las zonas en las que se cumplían operaciones de erradicación de la malaria sufrían problemas técnicos causados por la resistencia de los vec-

tores a los insecticidas o del *P. falciparum* a los medicamentos. En realidad los países maláricos debían afrontar muchos otros problemas, aparte de los de carácter técnico ya mencionados. En primer lugar, no se aplicaba con el suficiente rigor el principio básico de todo programa de erradicación de la malaria. Es decir, no se cumplía la cobertura total, en espacio y tiempo, del rociamiento de efecto residual de las viviendas y de las actividades de vigilancia; esto fue lo que originó resultados negativos en las operaciones. En general, la logística y la administración de los programas no alcanzaron el grado de eficacia necesario. Por último, cuando disminuyó la cooperación internacional y bilateral, aumentaron las dificultades financieras.

Estas eran las dificultades estrictamente relacionadas con los programas de corta duración para la erradicación de la malaria. Pero existía otra serie de problemas que exigían la urgente adopción de medidas, por parte de los gobiernos de muchos de los países maláricos. La erradicación de la viruela, la organización de los servicios de salud y la plani-

ficación de la familia se consideraron, con justicia, como problemas prioritarios. Su atención, en muchos casos, debía financiarse con los limitados recursos asignados a la salud y se contaba con los mismos recursos humanos.

En consecuencia, la 22ª Asamblea Mundial de la Salud resolvió revisar la estrategia para la erradicación de la malaria. Se señaló entonces la necesidad de utilizar un criterio flexible para el control de la enfermedad, basado en una evaluación realista de la situación epidemiológica y en los recursos financieros y humanos disponibles. Lamentablemente, en muchos países no se llevaron a cabo estos reajustes sino después de varios años.

La crisis de energía y la recesión económica que afectó a todo el mundo, trajeron como consecuencia un aumento considerable en el precio de los medicamentos, los insecticidas y el combustible. Se agravó así una situación ya difícil y se produjo un grave resurgimiento de la malaria, especialmente en algunos países de Asia sudoriental. En otros países maláricos de Asia, norte de Africa y



A mediados del decenio de 1960, parecían subsistir ciertos reservorios de parásitos que exigían una cuidadosa detección y eliminación. En la foto se muestran los trabajos para evaluar las obras de reducción de criaderos de mosquitos mediante captura larvaria. (Foto: Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, Nicaragua)

las Américas, la situación epidemiológica, con pocas excepciones, es bastante más favorable. Pero si se considera la existencia de problemas técnicos cada vez más graves en relación con la resistencia del vector a los insecticidas y del *P. falciparum* a las 4-aminoquinolinas, resulta claro que durante mucho tiempo la malaria seguirá siendo un problema prioritario de salud.

Cuando en 1956 se inició el Programa de Erradicación de la Malaria, no se incluyó ni a los países africanos al sur del Sahara ni a la Amazonia. Con los instrumentos y métodos actualmente disponibles en Africa, sería imposible interrumpir la transmisión, si se tiene en cuenta que en las zonas holoendémicas, especialmente de sabana seca, cada individuo recibe por año entre 40 y 120 picaduras de mosquitos infectados.

Estado de las investigaciones

Mediante las investigaciones realizadas en malaria en los últimos 10 ó 15 años han aumentado considerablemente los conocimientos sobre la vida de los parásitos y la reacción del huésped humano a la infección malárica. Sin embargo, las perspectivas de crear nuevos instrumentos, como, por ejemplo, insecticidas y medicamentos antimaláricos, no son muy alentadoras. Se realizaron pruebas con más de 215,000 compuestos químicos en busca de posible actividad antiplasmodica, pero el resultado fue que apenas cuatro grupos moleculares ofrecían perspectivas para alcanzar ese objetivo. Se dispone de uno o dos de estos medicamentos para ensayos clínicos y de campo. Si bien resultan muy eficaces en el tratamiento de la malaria *P. falciparum* resistente a la cloroquina, en general no son más eficaces que esta en las zonas donde no existe resistencia. De manera similar, tampoco hay grandes esperanzas en cuanto a la elaboración de nuevos insecticidas con efecto residual y precio comparables al DDT. Las medidas de protección ambiental, en cuanto al desagüe y destrucción física

de cuadros de mosquitos, no parecen ser muy populares, aunque en muchos casos podrían contribuir bastante a la reducción de la densidad de vectores. Se han dedicado muchos esfuerzos a la investigación de métodos biológicos y genéticos para controlar a los anofelinos, pero este enfoque no cuenta con muy buenas perspectivas para el futuro inmediato. Por ello, es comprensible que los mayores esfuerzos se orienten hacia la elaboración de una vacuna contra la malaria ya que, en el momento actual, esta parece una propuesta factible.

Importancia de una vacuna

Cabe preguntarse si una vacuna resolvería el problema de la malaria en el mundo. Es difícil dar una respuesta precisa, en esta etapa de los trabajos para elaborar un agente inmunizante aceptable. En gran medida, una solución de este tipo dependerá de: a) la especificidad del valor protector de la vacuna, es decir, según proteja contra la infección o solo contra la parasitemia; b) de la protección real que brinde a los individuos inmunizados, y c) de la duración de su efecto inmunológico.

De todas maneras, es necesario hacer algunas consideraciones en cuanto a las exigencias técnicas que debe satisfacer una vacuna para que sea útil en el control de la malaria. Ante todo, se debe señalar que en muchas zonas maláricas se puede interrumpir la transmisión, inclusive con los instrumentos actualmente disponibles—insecticidas, medicamentos antimaláricos y otras medidas clásicas bien conocidas, que permitan reducir el contacto hombre-mosquito—siempre que las operaciones se realicen con “cobertura total” en espacio y tiempo y se mantenga la ejecución de estas medidas por un período suficientemente prolongado.

Por lo tanto, la vacuna antimalárica es sumamente necesaria en: 1) zonas que sufren problemas técnicos, ya sea debido a la resistencia del vector a los insecticidas o ya sea

que su comportamiento quite eficacia a la aplicación de insecticidas, y 2) zonas donde la intensidad de la epidemividad endémica es muy elevada, tal como ocurre en las zonas de sabana seca, donde los insecticidas tienen un efecto limitado.

En el primer tipo de zonas, si se dispone de una vacuna que proporcione protección al 70 u 80% de los individuos inmunizados por un período de 4 a 6 meses, quizá se pueda interrumpir la transmisión aplicando o no medidas contra el vector. En cambio, en las zonas holoendémicas, quizá fuera necesario aplicar simultáneamente medidas adicionales.

En consecuencia, resulta claro que una vacuna antimalárica no resolvería por sí sola el problema de esta importante enfermedad endémica, pero constituiría un gran paso adelante en los empeños por controlar la malaria en todo el mundo.

Resumen

Después de revisar los principales aportes en la historia reciente de la investigación inmunológica contra la malaria, en este trabajo se analizan algunas de las actuales investiga-

ciones en ese campo. Se examinan varias de las numerosas técnicas y métodos empleados en la preparación de agentes inmunizantes. Asimismo se describe la elaboración de diferentes modelos experimentales y los resultados y dificultades que cada uno de ellos presenta. Pese a los problemas técnicos que aún quedan por resolver, puede decirse que en los últimos años se han obtenido progresos considerables respecto a la consecución de dichos agentes inmunizantes.

Se indica, por otra parte, el estado actual del control de la enfermedad en el mundo, señalando las dificultades en la ejecución de los planes para su erradicación.

En cuanto a las perspectivas de crear nuevos instrumentos tales como insecticidas y medicamentos antimaláricos, estas no son muy alentadoras. Por otra parte, pese a los intentos realizados en investigaciones, hasta ahora los métodos biológicos y genéticos para controlar a los anofelinos no permiten contar con resultados ampliamente satisfactorios a breve plazo.

Por las razones antes expuestas, es comprensible que los mayores esfuerzos se orienten hacia la elaboración de una vacuna contra la malaria, ya que esta, en el momento actual, parece una propuesta viable. □

BIBLIOGRAFIA

- Brown, K. N. *Nature* 230:163, 1971.
 Brown, K. N. *Nature* 242:49-50, 1973.
 Carter, R. et al. *Nature* 263:57-60, 1976.
 Coggeshall, I. T. y M. D. Eaton. *J Exp Med* 67: 871, 1938.
 Cohen, S. et al. *Nature* 223:368-371, 1969.
 Cohen, S. et al. *Military Medicine* 134:1191-1197, 1969.
 Clyde, D. F. et al. *Am J Med Sci* 266:398-403, 1973.
 Clyde, D. F. et al. *Am J Trop Med Hyg* 24:397-401, 1975.
 Corradetti, A. et al. *Parassitologia* 11:151-160, 1969.
 Gwadz, R. S. *Science* 193:1150-1151, 1976.
 Henry, A. F. X. *Gazette hebdomadaire de Bordeaux* 48:311, 1927.
 Holbrook, T. W. et al. *J Parasitol* 60:348-354, 1974.
 Jerusalem, C. et al. *Bull WHO* 40:807-818, 1969.
 McGregor, I. A. *British Med Bulletin* 28:22-27, 1972.
 Mitchell, G. H. et al. *Nature* 252: 311-313, 1974.
 Mulligan, H. W. et al. *J Med Inst India* 4:25-34, 1941.
 Nussenzweig, R. S. et al. *Milit Med* 134:1172-1182, 1969.
 Nussenzweig, R. S. et al. *Exp Parasitol* 31:88-97, 1972.
 Powny, W. *Wien Klin Wochenschrift* 31:205, 1918.
 Sadun, E. H. et al. *Milit Med* 134: 1165-1175, 1969.
 Sotiriades, D. *Grece Med* 19:27, 1917.
 Vanderberg, J. et al. *Milit Med* (suppl.) 134: 1183-1190, 1969.
 WHO. *Techn Rep Ser* 579, 1975.
 Zuckerman, A. et al. *Exp Parasitol* 21:84-97, 1967.

Immunization against malaria and its possible impact on malaria control (Summary)

An initial review of the principal contributions made by recent research in the field of malaria immunology is followed by an analysis of some of the current research being done in that field. Several of the numerous techniques and methods employed in the preparation of immunizing agents are examined. The author also describes the development of different experimental models and the results and difficulties presented by each one. In spite of the technical problems that remain to be solved, it may be said that considerable progress has been made in recent years in the development of such immunizing agents.

The article also presents a brief description of the current status of malaria control in the

world and points out the difficulties encountered in the execution of plans for the eradication of the disease.

Prospects for the development of such tools as new insecticides and antimalarial drugs are not considered encouraging. Moreover, in spite of the considerable effort being devoted to the development of biological and genetic methods for the control of anophelines, there is little promise of obtaining any fully satisfactory results in the immediate future.

It is therefore understandable that the greatest efforts should now be aimed at the development of a vaccine against malaria, which today appears to be a feasible proposition.

A imunização contra a malária e seus possíveis efeitos sobre o controle da enfermidade (Resumo)

Depois de rever as principais contribuições na história recente da pesquisa imunológica contra a malária, analisam-se, neste trabalho, algumas das pesquisas atuais feitas nesse campo. Examinam-se várias das numerosas técnicas e métodos empregados na preparação de agentes imunizadores. Descreve-se, igualmente, a elaboração de diversos modelos experimentais e os resultados e impedimentos que apresenta cada um. Apesar dos problemas técnicos que ainda ficam para ser resolvidos, pode-se afirmar que nos últimos anos têm-se obtido progressos consideráveis no referente a conseguir esses agentes imunizantes.

Indica-se, de outra parte, o estado atual do controle da enfermidade no mundo, indicando

os impedimentos encontrados para a execução dos planos conducentes à sua erradicação.

No concernente às perspectivas de criar novos instrumentos tais como inseticidas e medicamentos antimaláricos, essas não são, realmente, muito alentadoras. De outra parte, apesar das tentativas feitas no campo da pesquisa, até agora os métodos biológicos e genéticos para controlar os anofelinos não nos permitem contar com resultados sobejamente satisfatórios a curto prazo.

Pelas razões antes expostas, é compreensível que se orientem os maiores esforços à preparação de uma vacina contra a malária, já que no momento atual que vivemos, essa vacina parece ser uma proposta viável.

L'immunisation contre le paludisme et ses effets éventuels sur le contrôle de cette maladie (Résumé)

Après avoir passé en revue les principaux progrès qui ont été dernièrement enregistrés par la recherche immunologique contre le paludisme, l'auteur analyse quelques-uns des travaux en cours. Son étude porte notamment sur les nombreuses techniques et méthodes employées dans la préparation des agents immunisants. Puis il décrit la mise au point de plusieurs modèles d'expérimentation ainsi que les résultats et difficultés inhérents à chacun d'eux. En dépit des problèmes techniques auxquels on se heurte en-

core, on peut affirmer que, au cours des dernières années, un très grand pas a été fait dans la préparation des agents immunisants.

L'étude s'attache par ailleurs à décrire les moyens qui sont actuellement mis en oeuvre dans le monde pour contrôler la maladie et signale les difficultés que présente la mise à exécution des plans conçus pour son éradication.

Quant aux perspectives d'autres instruments de lutte contre le paludisme, insecticides et médicaments antipaludiques entre autres, elles ne

sont guère encourageantes. Ajoutons que, en dépit des efforts déployés dans le domaine de la recherche, les méthodes biologiques et génétiques de contrôle des anophelins ne permettent pas d'escompter des résultats spectaculaires à brève échéance.

Dans ces conditions, il est compréhensible qu'on s'oriente surtout vers l'élaboration d'un vaccin antipaludique, celui-ci étant l'une des mesures les plus envisageables dans l'état actuel des choses.

CURSOS SOBRE NUTRICION

Desde 1970 las Universidades de Holanda y Bélgica, con el apoyo de la Fundación de Universidades de los Países Bajos para la Cooperación Internacional (NUFFICI) y el Departamento General de Cooperación en Materia de Desarrollo (AGCG), ofrecen adiestramiento a personal encargado de nutrición, así como de producción, higiene, política y planificación de alimentos. A continuación se enumeran los próximos cursos:

- *Aplicación de la nutrimetría en diferentes situaciones nutricionales.* En francés. Amberes, Bélgica, 1979. (Correspondencia a: AGCD, 5 Marsveldplein, 1050 Bruxelles, Bélgica.)
- *Problemas ecológicos relacionados con la nutrición del preescolar.* En inglés. Wageningen, Países Bajos, 1979. (Correspondencia a: NUFFIC, 27 Molenstraat, S'Gravenhage, Países Bajos.)
- *Tecnología alimentaria rural: su efecto sobre la disponibilidad, el almacenamiento y la elaboración de alimentos y la nutrición.* En inglés. Wageningen, Países Bajos, 1980. (Correspondencia a: NUFFIC, 27 Molenstraat, S'Gravenhage, Países Bajos.)

(Tomado de: *Salubritas*, American Public Health Association, International Health Programs, Washington, D.C., Vol. 2, No. 2, abril de 1978.)