

MALARIA: RECIENTES ADELANTOS EN LAS INVESTIGACIONES PARA EL FUTURO CERCANO¹

Dr. Tibor Lepes²

Aunque se ha realizado una amplia labor y hasta la fecha se han obtenido resultados innegables, es preciso proseguir las investigaciones sobre malaria. Solo así se podrán comprender las numerosas características desconocidas de la vida parasitaria de los plasmodios, como asimismo idear medios más eficaces de control de la enfermedad. En este artículo se examinan desde el punto de vista práctico los conocimientos y experiencia adquiridos y, a este respecto, se presentan varias observaciones para indicar las brechas en este conocimiento. De este modo se espera contribuir a una mejor y más adecuada aplicación de los mecanismos disponibles en la realización de programas para control de la malaria.

Introducción

En los últimos 15 años, se ha analizado la investigación sobre la malaria en diversas reuniones nacionales e internacionales. En 1963, 1966 y 1969, el Ejército de los Estados Unidos convocó a tres grupos de trabajo, que se ocuparon exclusivamente de la investigación básica sobre la malaria. En 1968, el Colegio Médico Americano dedicó su sesión anual al problema de esta enfermedad, su erradicación y necesidades de investigación, de la misma manera que la Sociedad Americana de Medicina Tropical en su sesión de 1969. Durante el Simposio Interamericano sobre Investigación de la Malaria celebrado en El Salvador en 1971 se efectuó un análisis completo de los progresos y otros aspectos de la investigación sobre la malaria; en 1974

Marruecos fue la sede de otro simposio acerca del mismo tema. En el VIII y IX Congresos de Medicina Tropical y Malaria celebrados respectivamente en Teherán en 1966 y en Atenas en 1973 también se estudiaron en forma amplia los resultados de la investigación básica sobre malaria. Asimismo, en el III Congreso Internacional de Parasitología que tuvo lugar en Munich en 1974, se presentaron numerosos trabajos sobre el tema.

La Organización Mundial de la Salud ha convocado a varios grupos científicos, con objeto de resumir los conocimientos acerca de dicha enfermedad respecto a su parasitología (1968), su quimioterapia, la resistencia de los plasmodios a los medicamentos anti-maláricos (1972) y adelantos en inmunología (1974). En diversas consultas no oficiales se trataron determinados aspectos de la quimioterapia, seroepidemiología e inmunología de la malaria. Más recientemente, en virtud del Programa Especial de la OMS para Investigaciones y Adiestramiento en Enfermedades Tropicales, en algunas reuniones del grupo científico de trabajo se anali-

¹ Tema III: Grupo de Estudio sobre el Control de la Malaria en las Américas, OPS, Washington, D.C., 12-15 de abril de 1977.

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

zaron en detalle las investigaciones sobre quimioterapia (1975), inmunología (1976), biología del parásito de la malaria (1977) y cultivo *in vitro* de plasmodios (1977).

Durante los últimos 20 años, la Organización Mundial de la Salud ha estimulado a numerosos investigadores para que emprendan estudios sobre malaria y los ha asesorado al respecto. También se concertaron unos 800 acuerdos para apoyar trabajos de servicios por contrato, relativos a determinadas materias de investigación. En realidad, hubo una explosión de información sobre este aspecto y en los últimos 25 años se han publicado más de 15,000 artículos en diversas revistas de todo el mundo que tratan sobre los distintos aspectos técnicos de la enfermedad.

Además de los análisis sobre el parásito y la reacción del huésped como consecuencia de infección natural, se realizaron otras investigaciones. Varios comités de expertos estudiaron la inocuidad de los plaguicidas respecto a la salud pública y la resistencia de los vectores a insecticidas.

Conocimiento actual

En el pasado, la investigación sobre la malaria se analizaba en relación con el parásito, el vector y el huésped. Sin embargo, con fines prácticos, se estima que debe seguirse la fórmula biológica de la epidemiología de la malaria. De ese modo, se podría obtener una visión más clara de lo que ya se conoce y de lo que se desconoce, pero que debe ser investigado con urgencia.

Russell describe de manera conveniente la epidemiología de la malaria con la siguiente fórmula biológica:

$X + Y + Z$ (BEPTI), en la que:

X = huésped humano infectado

Y = especie de anofelino que puede tolerar el desarrollo del ciclo esporogónico

Z = huésped humano susceptible

B = aspectos bionómicos del vector y comportamiento de la población humana

E = medio ambiente

P = plasmodio, especie y cepa
 T = tratamiento de casos de malaria y medidas aplicadas en el control de la enfermedad
 I = inmunidad a la malaria en la población

La intensidad del ciclo de transmisión ($X + Y + Z$) depende de los elementos complementarios expresados como BEPTI. Por lo tanto, se deben tratar primero esos elementos.

BEPTI—B = aspectos bionómicos del vector y comportamiento de la población humana

Por ello debe entenderse la capacidad del vector para tolerar el ciclo esporogónico, su propensión a picar al hombre, hábitos de reposo, susceptibilidad a insecticidas así como a otros factores, tanto ambientales como climáticos, que influyen en la actividad y reproducción de los anofelinos. Al respecto, es interesante señalar que la mayor parte de nuestros conocimientos sobre los aspectos bionómicos del vector deriva de estudios con profundidad y amplitud realizados entre las dos guerras mundiales, antes de la época del DDT. En realidad, el Programa Mundial de Erradicación de la Malaria se inició con la suposición de que el rociamiento con insecticidas de acción residual acortaría la vida del vector, sin considerar las características bionómicas específicas de una especie determinada. La erradicación se logra una vez que se interrumpe la transmisión, se localiza y por último se agota el reservorio del parásito. La población sobreviviente de anofelinos podría desempeñar la función de insectos molestos, estado conocido como "anofelismo sin malaria".

Desde que se inició dicho programa, en las revistas de salud pública y especializadas ocuparon lugar destacado cuatro grupos de temas referentes al vector: 1) susceptibilidad de distintas especies de anofelinos a los plaguicidas aplicados por diversos medios; 2) preparación de agentes biológicos para controlar los vectores; 3) posibles métodos para el control

genético de los mosquitos anofeles, y 4) función que desempeñan ciertas especies de anofelinos en la transmisión de la malaria.

Resistencia de especies determinadas de anofelinos

En los últimos 25 años se han publicado varios cientos de trabajos sobre el tema. Se han investigado muchas facetas de este problema, tales como el aspecto genético, la resistencia cruzada, la rapidez de selección en una especie determinada, etc. Se dispone de un registro del estado de susceptibilidad/resistencia de todos los vectores de malaria conocidos en distintas regiones del mundo. Sin embargo, es preciso realizar más investigaciones epidemiológicas, acerca de la interpretación de resultados cuando se manifiesta resistencia.

Estos estudios permitirían que al malariólogo práctico en el campo se lo orientara en lo que respecta al tiempo en que aún puede utilizarse un insecticida, desde el momento en que se manifieste resistencia. Dicha orientación es de la mayor importancia, sobre todo en áreas donde se realizan operaciones de control de la malaria sin señalar un plazo.

Genética del mosquito

Las técnicas desarrolladas han contribuido a identificar no solo especies hermanas sino también variantes genéticas, lo que es de particular importancia e interés, en relación con la capacidad vectorial de varios complejos de especies vectoras. A este respecto, había motivos para esperar que la variante actual, dentro de la población natural de una especie de anofelinos, permitiría obtener más conocimientos acerca del mecanismo que rige el contacto del mosquito con el hombre. Sin embargo, por la experiencia adquirida hasta ahora no se pueden formular conclusiones de gran alcance sobre el particular. En realidad, las fluctuaciones estacionales y las variaciones

geográficas podrían interpretarse solo como un mecanismo genético innato, que permite la supervivencia de una especie en condiciones ecológicas ambientales difíciles.

Control biológico y genético

En los últimos 20 años se han realizado numerosas investigaciones acerca de la posibilidad de lograr el control biológico y genético de *Diptera nematocera* en general y de algunas especies de anofelinos en particular. Como era de esperarse, se han ensayado algunos gérmenes, virus, protozoos, hongos y ciertos nematodos para determinar su eficacia contra las fases acuáticas de mosquitos y algunos resultados han sido interesantes. Se ha estudiado la posibilidad de lograr el control genético de *A. gambiae* y *A. albimanus*. Los resultados de estos estudios indican que eran válidos los principios aplicados, pero que es preciso contar con otras investigaciones. Además, según la experiencia adquirida, para obtener resultados perceptibles tiene que estimarse matemáticamente el número de machos estériles que deben ser liberados en el ambiente. Si bien en teoría no se podría eliminar la posibilidad de establecer métodos genéticos para controlar los anofelinos, esta no es precisamente una técnica de la que se podría disponer a corto plazo, a fin de utilizarla en la práctica durante los programas para control de la malaria. De la misma manera, aunque en el control de vectores se han estudiado en cierto grado los agentes biológicos, se considera que estos tienen un uso práctico limitado en cualquier operación de control de gran alcance. Por otra parte, podrían utilizarse aun con más éxito a peces depredadores.

Pueden considerarse de rutina las pruebas de susceptibilidad de una especie de vectores a insecticidas recién descubiertos, empleados en diversas formulaciones y aplicados por distintos medios. En realidad, la situación del Programa Mundial de Erradicación de la Malaria sería mejor en la actualidad si los

programas nacionales hubieran realizado tales pruebas, en distintas condiciones ecológicas, antes de realizar las actividades de erradicación. Por consiguiente, debe promoverse la investigación aplicada en todos los países maláricos, como requisito previo a la realización de un programa nuevo o revisado para control de la malaria, cuando este se basa en la aplicación de insecticidas.

Estudios bionómicos

Los efectuados en el campo han sido prácticamente abandonados por los entomólogos. Esto se aplica especialmente al "vector secundario". Durante los primeros 10 años de erradicación de la malaria, por lo menos se realizaron las observaciones entomológicas habituales en relación con el índice hombre-picadura, captura de mosquitos con trampa dentro o fuera de las viviendas, etc. Sin embargo, a medida que aumentó la resistencia de los vectores a los insecticidas y se deterioró la situación epidemiológica, se abandonaron dichas observaciones.

Por otra parte, se reconoce plenamente que las condiciones ecológicas se han modificado de manera notoria en numerosas áreas maláricas, debido al uso de insecticidas y a cambios ambientales derivados del desarrollo socioeconómico general, tales como planes de manejo de sistemas de agua. Pero, en cambio, no se realizan otros estudios bionómicos sobre la función que en la transmisión de la malaria podría desempeñar cualquier especie de anofeles que exista en un área. Por consiguiente, este es otro asunto que merece considerarse al planificar una investigación operativa.

Participación comunitaria

Los malariólogos clásicos han concedido bastante atención al comportamiento de la población humana, sus hábitos para dormir y su conducta en general, mantenimiento de

animales domésticos y exposición de tipo profesional a la infección. Sin embargo, en la actualidad podría adelantarse un paso más. No solo se trata de la exposición a la infección, sino más bien del estudio de la manera y los medios para lograr la necesaria participación comunitaria. Este es otro tema al que debe concederse atención en todos los países que cuentan con cualquier clase de programa para control de la malaria.

BEPTI—E = medio ambiente

La función del medio ambiente en lo que respecta a latitud, topografía, tipo de vegetación, cantidad de lluvia durante un tiempo determinado, etc., es bien conocida en la epidemiología de la malaria. No obstante, los adelantos tecnológicos en este campo no se han aplicado en los programas para control de la malaria. En vista del creciente interés de casi todos los países de las zonas tropicales y subtropicales por establecer métodos de administración de sistemas de agua con fines agrícolas y energéticos, los ingenieros hidrólogos deben participar en la etapa de planificación, a fin de garantizar que los trabajos realizados reduzcan la cría de mosquitos en lugar de aumentarla. Al mismo tiempo, deben llevarse a cabo estudios prácticos sobre el posible manejo del nivel freático, así como otras técnicas conocidas en hidrología, que impedirían el aumento de la densidad del vector.

BEPTI—P = plasmodio

Al principio se consideró que las diferencias en especie bastaban para determinar ciertas características epidemiológicas de la malaria, mientras que al mismo tiempo se reconocía la existencia de distintas cepas y su posible influencia. En el *P. falciparum* se había caracterizado la especificidad de la cepa solo como una observación clínica. En cambio, en el *P. vivax*, la cualidad de reci-



Construcción de canales para drenajes de terrenos pantanosos (Haití), y vista de un terreno ya drenado, con terraplenes de construcción (Nicaragua). (Fotos: Dr. S. Palacios)

diva ha sido utilizada como una característica identificable principal, lo que distingue las cepas tipo Chesson de las de St. Elizabeth.

Investigaciones realizadas

La mayoría de las investigaciones sobre los plasmodios se han realizado con especies de plasmodios de roedores, principalmente *P. berghei*. Sin embargo, también se han realizado varias sobre plasmodios en pájaros, sobre todo estudios de cultivo *in vitro* de *P. lophurae* y *P. gallinaceum*. Entre las especies de simios, ha sido fácil manejar *P. knowlesi* en dichos estudios, debido a su ciclo de 24 horas y a su ritmo sincrónico de esquizogonia. En todas esas especies se estudió el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, pero los resultados obtenidos no son concluyentes. Es evidente que no existe analogía entre las distintas especies, ya que algunas

de estas tienen afinidad por los eritrocitos jóvenes y otras por los maduros. En algunas especies el contenido de hemoglobina fetal favorece el desarrollo, mientras que en otras lo obstruye. Esto indica que debe estudiarse cada especie de acuerdo con su propio metabolismo. Además es difícil separar en forma completa la membrana plasmoidal, de la membrana eritrocítica del huésped, para distinguir de esta manera los metabolitos de plasmodios *sensu stricto*, de los de eritrocitos.

Cultivo in vitro

Por motivos comprensibles, la investigación en esta esfera ha estado estrechamente vinculada con estudios sobre el metabolismo de plasmodios y sus necesidades nutritivas. Entre estas últimas, se han aclarado las necesidades de vitaminas y enlaces de energía, sobre todo el trifosfato de adenosina. Sin embargo, con todos estos conocimientos y experiencia, el ín-

dice de multiplicación del plasmodio *in vitro* no podría alcanzar un nivel más elevado, ni siquiera en especies sincrónicas como *P. knowlesi*, cuyo ciclo es de 24 horas. En otras especies el índice de multiplicación fue más bajo; por lo general no se elevó más de tres veces sin posibilidad de mantener subcultivos indefinidos. Por múltiples experiencias se sabe que es preciso prolongar la vida de los eritrocitos *in vitro* y mantener intacta su función metabólica, a fin de facilitar el crecimiento de los plasmodios y su multiplicación. Trager y sus colaboradores lograron establecer la proporción correcta de CO₂ y O₂ (oxígeno). Esto constituyó un adelanto considerable y, desde 1976, algunos laboratorios mantienen cultivos *in vitro* de *P. falciparum* y *P. knowlesi*. Se podría haber pensado que todos los problemas se resolverían al establecer un sistema apropiado de cultivo *in vitro*, que permitiera obtener suficiente material biológico para preparar agentes inmunizantes, y otro sistema para ensayar constantemente compuestos con actividad potencial antiplasmodica, o investigación sobre respuesta inmunitaria. Sin embargo, hay que continuar con las investigaciones, ya que en algunos cultivos de plasmodios se producen en su mayor parte gametocitos en el curso de esquizogonia, o parásitos que dejan de multiplicarse sin ningún motivo explicable.

Investigaciones en simios

Aunque durante muchos años se han realizado investigaciones sobre la malaria de simios, la detección en *homo sapiens* de una especie habitual en simio estimuló la realización de estudios más profundos, sobre la posibilidad de infectar distintas especies de simios con especies humanas de plasmodios. Dichos estudios fueron relevantes no solo desde el punto de vista epidemiológico, sino también porque su finalidad era obtener modelos de animales apropiados para ensayar nuevos medicamentos antimaláricos. Esto de-

mostró tener más importancia que la hipótesis de que la persistencia de la malaria de simios podría poner en peligro el programa de erradicación de la malaria.

Entre las infecciones de simios por *P. falciparum* logradas con éxito, se mencionan las de gibón de cabeza y manos blancas (*Hyllobates lar*) y del *Cebus capucinus* panameño. Pero el hecho más importante fue determinar la susceptibilidad del *Aotus trivirgatus* a las cuatro especies humanas de plasmodios, que sigue siendo el mejor modelo, tanto en lo que respecta a quimioterapia como a inmunización. A este respecto, los consejos nacionales de investigación y las organizaciones internacionales deberían hacer todo lo posible para promover el establecimiento de centros de primates, donde las especies pudieran mantenerse en forma adecuada y se asegurara de esta manera su reproducción.

Mecanismos biológicos de los plasmodios

Un aspecto muy importante en la biología de los plasmodios es el mecanismo por el cual el parásito invade la célula del huésped. Este tema inevitablemente suscita la cuestión de la motilidad en las distintas fases de desarrollo de los plasmodios. Si bien se sabe que los esporozoitos desaparecen de la circulación muy rápidamente después de la inoculación por la picadura del mosquito (lo cual demostró Missirolli), aún no se conoce plenamente el mecanismo por el que llegan a las células hepáticas. Por otra parte, se comprende más fácilmente, aunque no del todo, el mecanismo por el cual los merozoitos invaden a los eritrocitos. Según observaciones directas, los merozoitos casi no tienen motilidad. Sin embargo, invaden un eritrocito a los 5 ó 6 segundos de ser liberados al reventar un esquizonte maduro. Es muy probable que eso se deba a invaginación de la membrana eritrocítica; de esa manera se forma una vacuola parasitófora en la cual se desarrolla el trofozoito joven. Aunque no se lo ha aclarado

plenamente, esto significaría que los eritrocitos poseen una especie de receptor para los plasmodios; los resultados obtenidos hasta la fecha revelan la importancia de este aspecto, en relación con la susceptibilidad del huésped humano que recibe la infección por plasmodios. Se ha reconocido que la cuestión de la susceptibilidad del huésped humano es compleja, tal como queda claramente demostrado por el descubrimiento del determinante del grupo sanguíneo Duffy: se sabe que las personas que poseen un determinante Duffy negativo del grupo sanguíneo son resistentes a las infecciones por *P. vivax*.

Cepas de plasmodios

Durante muchos decenios se aceptó la existencia de distintas cepas de ciertas especies de plasmodios, basada principalmente en observaciones de carácter clínico y epidemiológico. Las observaciones en cuestión fueron los distintos tipos de recaída de *P. vivax* o las diferentes maneras en que *P. falciparum* responde a la quinina. Desde el descubrimiento de medicamentos antimaláricos sintéticos, la susceptibilidad/resistencia de *P. falciparum* a los inhibidores de la reductasa de dihidrofolato (proguanil, pirimetamina) y a las 4-aminoquinolinas se ha convertido en una de las características para identificar cepas de plasmodios. Esto representa solo un punto y, por consiguiente, habrá que investigar otros aspectos de las cepas, tales como virulencia, potencial gametogénico y habilidad para desarrollar esporogonia en distintas especies de anofelinos. Lo último, naturalmente, podría depender en mayor grado del ambiente bioquímico del intestino del mosquito, pero también se debería considerar la adaptabilidad de las cepas de plasmodios. En los últimos años se ha progresado bastante al respecto, al utilizar varias enzimas sintetizadas por plasmodios. La técnica de electroforesis de gel de almidón ideada con este propósito permitió identificar las distintas cepas de plasmodios en roedores. Los plasmodios, por

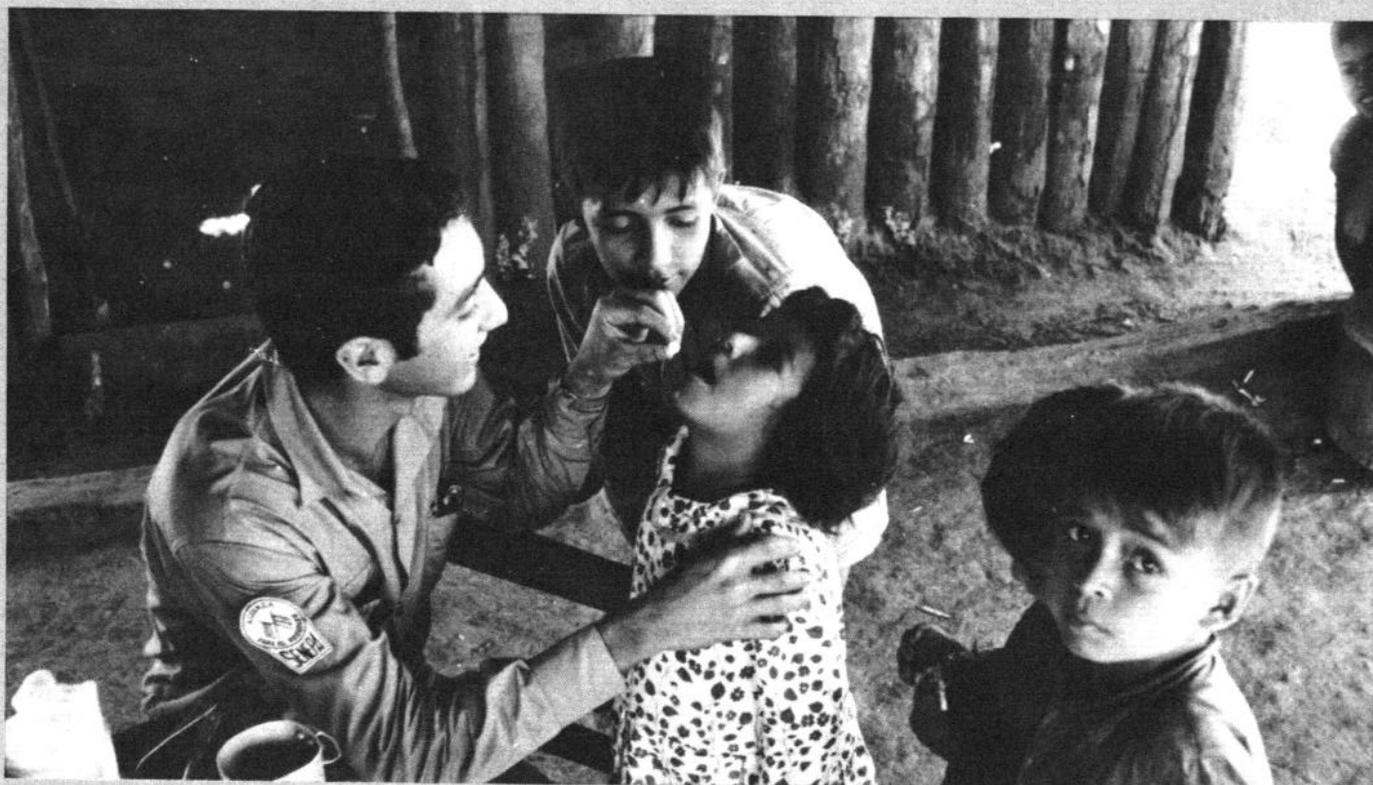
ser organismos haplógenos, resultan apropiados para esta clase de investigación genética. Lamentablemente, esta técnica no ha sido estudiada en forma suficiente, pero hay que estimular a los investigadores jóvenes de los países maláricos a que la apliquen al estudiar numerosas cepas. Estas, a su vez, deben revelar hasta qué grado se trata con distintas cepas y si cualquiera de las características podría aplicarse o no, al seleccionar determinado tipo de medida de control.

BEPTI—T = tratamiento

Bajo este epígrafe debe considerarse el tratamiento de determinado parásito portador y el "tratamiento", según se aplica a la malaria, en una comunidad endémica. Desde la Segunda Guerra Mundial se ha concedido bastante atención a la quimioterapia de la malaria y se han descubierto numerosas sustancias antimaláricas sintéticas. En general, un 20% de las publicaciones sobre malaria se refiere a uno u otro aspecto de quimioterapia o quimioprofilaxis.

Si se deseara resumir la enorme cantidad de trabajos científicos dedicados a quimioterapia, podrían destacarse los puntos siguientes ya bien demostrados:

- La actividad de las 4-aminoquinolinas (cloroquina, amodiaquina, amopiroquina y algunas otras análogas) contra los esquizontes de las cuatro especies de plasmodios.
- La actividad de las sulfonamidas de acción prolongada (algunas de las cuales son análogas de las sulfadocinas, sulfonas y sulfalenas), en combinación con la pirimetamina, así como su utilización en la quimioprofilaxis de la malaria.
- El efecto de las tetraciclinas contra los esquizontes.
- En varios países se ha estudiado la posibilidad de usar algunos análogos del proguanil, en forma de embonato o pamoatos, en formulaciones de acción prolongada que permiten la actividad quimioprofiláctica por largo tiempo. Los profesionales no han apoyado mucho esta forma de quimioprofilaxis, debido principalmente al efecto doloroso de la inyección y al temor de desarrollar resistencia en el *P. falciparum* en Africa,



En los últimos decenios se ha concedido bastante atención a la quimioterapia de la malaria y se han descubierto numerosas sustancias antimaláricas sintéticas. (Foto: Dr. Almada, Campaña de Erradicación de Paludismo, Paraguay)

de modo relativamente rápido, tal como ha sucedido con otros inhibidores de la reductasa de dihidrofolato.

- En cuanto a la preparación de nuevos medicamentos antimaláricos, en el programa del Ejército de los Estados Unidos se han estudiado más de 215,000 compuestos. De ellos, hay cuatro grupos de los que se esperan resultados muy prometedores: metanoles de fenantreno, 4-quinolino-metanoles, 2,4, diamino-6-sulfar derivados de quinazolininas y algunas dihidrotiazinas. Uno de dichos compuestos, la mefloquina, ya está en la etapa avanzada de ensayos clínicos y prácticos. Los resultados indican que será un buen sustituto de la cloroquina, en áreas donde el *P. falciparum* es resistente a este medicamento.

- En diversas condiciones ecológicas se han estudiado ampliamente numerosos aspectos de la toxicidad crónica, administración de cloroquina durante un período prolongado, dosis únicas y dosificaciones para tratamiento curativo (radical), así como los distintos regímenes de medicamentos solos, o en combinación con fines de quimioterapia y quimioprofilaxis.

- Se ha estudiado y se comprende el mecanismo de acción de la resistencia en los inhibidores

de la reductasa de dihidrofolato, así como la rapidez de la propagación de la resistencia a esta clase de medicamentos.

- Se han investigado a fondo y se han comprobado los procedimientos y modelos para seleccionar y ensayar los nuevos compuestos.

- Se han establecido procedimientos para efectuar ensayos clínicos, prácticos e *in vitro*, a fin de determinar la susceptibilidad del *P. falciparum* a la cloroquina.

Es necesario realizar más investigaciones básicas sobre algunos aspectos como los siguientes:

- Mecanismos que intervienen en la resistencia de las cepas de *P. falciparum* a la cloroquina. Se sabe que la propagación de la resistencia a la cloroquina es un proceso relativamente lento y que la resistencia a una de las 4-aminoquinolinas revela resistencia cruzada a otra de las 4-aminoquinolinas, aunque no siempre en el mismo grado.

- Es bien conocida la actividad de la primaquina (8-aminoquinolina) sobre los gametocitos.

Lo que debe investigarse aún más, es la preparación de formulaciones con lenta liberación de primaquina, de tal modo que este medicamento sea un instrumento mucho más útil en la quimioprofilaxis de la malaria y, al mismo tiempo, en el control de la enfermedad.

- El pirocatecol (RC12) demostró ser un medicamento quimioproláctico muy eficaz como esporontocida. Debido a que una dosis por 100 mg/kg de peso corporal ha causado convulsiones en monos, nunca se trató de ensayarlo en voluntarios humanos. En una serie de experimentos con dosis por 25-50 mg/kg de peso corporal no se observaron efectos secundarios. Por consiguiente, se estima que ha llegado el momento de realizar otros ensayos con este medicamento.

- La preparación de nuevos medicamentos es un proceso que lleva mucho tiempo. En esta etapa del programa antimalárico, es evidente que en numerosas áreas maláricas se tendrá que depender de medicamentos antimaláricos por muchos años más y en mayor grado que hasta ahora. Por esos motivos, por una parte se debe intensificar la selección y ensayo de moléculas que han revelado actividad contra los plasmodios (para completar así la experiencia acerca de su eficacia, modo de acción, dosificaciones, regímenes y posible desarrollo de resistencia). Por otra parte, los encargados del control de la malaria a nivel nacional e internacional deben asesorar a profesionales, médicos en ejercicio y especialistas, para la administración de medicamentos que sean eficaces contra las especies de plasmodios endémicos en las áreas de estudio. Además, los médicos y servicios que administran dichos medicamentos deben asesorarse en la manera de aplicarlos en dosis completas, para evitar confusiones respecto al posible desarrollo de resistencia.

- En áreas donde se utilizan ampliamente las 4-aminoquinolinas, deben realizarse ensayos *in vitro* para determinar la resistencia a la cloroquina, aun cuando se dé falsa alarma sobre posible manifestación de resistencia. Esto también es válido en las áreas donde se sabe que circulan cepas resistentes, a fin de limitar la propagación geográfica, o la frecuencia de la aparición de las cepas resistentes.

En cuanto a las medidas aplicadas para el control de la malaria endémica, en los últimos 20 años se emprendieron numerosas actividades científicas. En este aspecto también, los resultados obtenidos en la adopción de nuevos mecanismos no guardan proporción con la inmensa labor realizada. Sin embargo, todavía se dispone de algunas armas eficaces

y los adelantos más recientes podrían resumirse de la manera siguiente:

- Además de algunos insecticidas a base de hidrocarburo clorado como el DDT, dieldrín y HCH, se han agregado otros como los organofosforados malatión y fenitrotión (OMS-43) y entre los carbamatos, el propoxur (OMS-33). No obstante, debe señalarse que mediante el programa de la OMS para ensayo de nuevos insecticidas, a cargo de la División de Biología y Control de Vectores, hasta la fecha se han ensayado unos 1,800 compuestos. En los dos últimos años ha disminuido rápidamente el número de nuevas moléculas y, a excepción de ciertos piretroides sintéticos, no son muy alentadoras las perspectivas de preparar nuevos insecticidas.

- Al mismo tiempo que se descubrieron y ensayaron nuevos insecticidas con respecto a su efecto residual, se han realizado numerosos estudios sobre la toxicidad aguda y crónica en mamíferos, su biodegradabilidad y los requisitos técnicos de especificación. Además, se han realizado numerosas investigaciones sobre la fabricación de nuevo equipo para la dispersión a distintos volúmenes, o la introducción de mejoras en el equipo disponible.

- Si bien los insecticidas continuarán siendo el principal instrumento para interrumpir la transmisión, a pesar de la resistencia más bien generalizada de distintas especies de anofelinos, también debería considerarse la preparación de larvicidas eficaces como arma muy importante para reducir la densidad larvaria de mosquitos. Hasta ahora se han preparado algunos larvicidas excelentes como el abate y el Dursban.

Por diversos motivos, es muy limitada la aplicación de larvicidas químicos para controlar la malaria, aunque en muchos países esos compuestos podrían aplicarse con éxito como sustituto de productos que producen asfixia de las larvas, como el aceite. También podría empleárselos como larvicidas de opción en áreas donde, debido a resistencia o falta de superficie rociable, o a cualquier otro motivo, el rociamiento domiciliario con insecticidas no permite obtener los resultados esperados.

- Se han realizado numerosas investigaciones acerca del control biológico y genético de los mosquitos. A este respecto, el Dr. J. Hamon presentó una reseña amplia en la Conferencia Internacional sobre Control Bioambiental de la Malaria celebrada en Lima, Perú, a principios de diciembre de 1975; en el capítulo que trata de los aspectos bionómicos de los mosquitos se incluye un resumen de dicha reseña.

Conviene reiterar que todo lo dicho acerca del control biológico y genético de los anofelinos no debe interpretarse en el sentido de que ese aspecto no debe ser objeto de mayor atención. Por el contrario, las instituciones científicas deben intensificar su labor en ese aspecto, antes de que se pronuncie un dictamen final sobre los métodos en los que se cifraba tanta esperanza hace 10 ó 15 años.

BEPTI—I = inmunidad

Cuando el elemento de inmunidad había sido incluido en la fórmula biológica de epidemiología de la malaria, prevalecía el concepto de premunición, según lo describió Sergeant en 1924. Pero en los últimos 15 años se ha avanzado bastante en lo que respecta a:

- la respuesta inmunitaria que es consecuencia de la transmisión natural de la infección por picadura de mosquito;
- la medición de la respuesta inmunitaria (o más bien la evaluación de la experiencia del huésped humano con la infección por malaria);
- la detección de las consecuencias inmunopatológicas, o sea la formación de complejos inmunes que pudieran ocurrir en cierto número de infecciones, con *P. malariae*;
- la posibilidad de descubrir agentes inmunizantes que protejan al huésped humano, ya sea contra la infección o contra la parasitemia en la sangre.

La investigación acerca de los fenómenos de inmunidad que intervienen en la infección de la malaria podría sistematizarse bajo los siguientes epígrafes: a) resistencia innata a la malaria; b) respuesta inmunitaria en la forma en que es medida por distintas técnicas serológicas; c) Inmunidad humoral; d) inmunidad celular, y e) inmunización contra la malaria.

Resistencia innata a la infección por malaria

Solo hay un caso palpable: la inexistencia de *P. vivax* en Africa Occidental, que se creía

estaba predispuesta genéticamente. Otros trastornos genéticos del sistema hematopoyético manifestados en hemoglobinopatías o deficiencia enzimática de eritrocitos, especialmente glucosa-6-fosfato de dihidrogenasa (G6FD), en cierto modo, protegen a la persona contra la infección por malaria. Sin embargo, esta resistencia debe vincularse con las necesidades nutritivas de los plasmodios. Un eritrocito con alteraciones en su metabolismo no puede tolerar el crecimiento y la multiplicación de parásitos. Los plasmodios usan la enzima G6FD del eritrocito huésped para su propio metabolismo y, por consiguiente, debido a su deficiencia el eritrocito no es apropiado para el parasitismo por plasmodios. Con respecto a las hemoglobinopatías, el mecanismo es diferente, ya que los eritrocitos defectuosos son eliminados rápidamente de la circulación, incluso los que llevan parásitos. Por supuesto, existe una diferencia entre los homocigotos y los heterocigotos, cuya causa es la proporción entre el eritrocito con deficiencia enzimática y el normal, así como entre los drepanocitos y los normocitos

Serología de la malaria

Se ha avanzado bastante en lo que respecta a este punto y se han establecido varios procedimientos de ensayo. Se utilizan la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes (IFT), la de hemaglutinación indirecta (IHT), la de gel-precipitina y la de inmunoabsorbencia vinculada a la enzima (ELISA). Se han realizado numerosas investigaciones sobre detalles técnicos en relación con dichos ensayos, entre ellas: el tiempo promedio entre el principio de la parasitemia en las infecciones primarias y la manifestación de títulos positivos; duración de títulos positivos después de la cura radical o desaparición de la parasitemia; sensibilidad, especificidad, reactividad cruzada, especificidad de conjugado con respecto a la gammaglobulina o inmunoglobulinas G y M específicas, así como pormenores sobre los procedimientos para preparar los ingre-

dientes para el ensayo, incluso los antígenos. Muchos de los estudios realizados sobre muestras clínicas o muestras obtenidas con fines de encuesta revelan que la técnica actual no mide la inmunidad protectora, sino la experiencia de una persona infectada con malaria. Por consiguiente, la técnica serológica debe considerarse como un medio muy eficaz en la evaluación epidemiológica o selección de posibles donadores de sangre. En cambio, es menos útil en el diagnóstico de determinados casos, salvo en casos clínicamente sospechosos de malaria en áreas no endémicas, entre personas que han estado expuestas a la infección durante cierto tiempo y han sido objeto de quimioprofilaxis incompleta.

Inmunidad humoral y celular

Como es bien sabido, no hay inmunidad esterilizante después de la infección natural por esporozoitos. Pero en las áreas donde la malaria es holoendémica, la población de adultos es clínicamente inmune y quizá revele solo parasitemias transitorias. Al estudiar los fenómenos que intervienen en este tipo de inmunidad, Cohen demostró con éxito, en un sistema de cultivo *in vitro*, que el parásito está bien protegido mientras permanece en el eritrocito. No obstante, cuando un esquizonte maduro revienta y libera a los merozoitos, los anticuerpos ligados a los inmunoglóbulos G aglutinan los merozoitos que no han logrado parasitar un nuevo eritrocito. De esta manera ha quedado bien establecida la inmunidad humoral.

En cuanto a la inmunidad celular a pesar de la fagocitosis observada, el mecanismo no se ha comprendido bien. Sin embargo, según ciertos estudios, los linfocitos que dependen del timo desempeñan una función importante como células "auxiliares".

Inmunización contra la malaria

En los últimos años la inmunización contra la malaria ha sido un tema favorito, pero

este breve análisis no permite detallar los numerosos aspectos de los adelantos logrados.

Casi todas las fases de desarrollo de los plasmodios se han utilizado como fuente de antígeno: principalmente esporozoitos, fase exoeritrocítica, trofozoitos y esquizontes, merozoitos, así como gametocitos y gametos. Los esporozoitos, irradiados por 8-10,000 RAD durante 30 minutos, han producido bastante protección en el modelo *P. berghei* de ratón, especialmente cuando se administraron por lo menos tres dosis de refuerzo, antes de inocular esporozoitos viables. En el 80% de los animales inoculados, la inmunidad fue total y en el 20% no hubo protección. La misma técnica aplicada al modelo *P. knowlesi* en mono *Rhesus* no fue tan eficaz. Por último, Siddiqui obtuvo recientemente mucho mejores resultados en esporozoitos de *P. falciparum* en monos *Aotus trivirgatus*.

En lo que respecta a tentativas para inocular a voluntarios humanos, en un experimento se utilizó el siguiente procedimiento. En voluntarios humanos se alimentaron mosquitos con esporozoitos en las glándulas salivales e irradiados con 10,000 RAD durante 30 minutos. En numerosas y sucesivas ocasiones se dejó que varios cientos de mosquitos inocularan esporozoitos en cada uno de los voluntarios. Más tarde, estos se confrontaron con esporozoitos viables. La inmunidad producida fue irregular, pero en un voluntario duró tres meses. Sin embargo, cuando a uno de los voluntarios se lo confrontó con esporozoitos viables de *P. vivax*, se manifestó infección. Finalmente, el voluntario fue curado con medicamentos antimaláricos y luego se le inocularon esporozoitos irradiados de *P. vivax*, aplicando la misma técnica que para *P. falciparum*. Esta vez el voluntario resistió la confrontación. Este experimento ha demostrado claramente que si bien es posible producir inmunidad esterilizante, hay que inocular varios cientos de miles de esporozoitos, por lo que todo el ensayo no es práctico. Por otra parte, la inmunidad se produce

en una especie determinada, lo que limita aún más sus posibilidades de aplicación.

En distintos modelos de varias especies se han utilizado formas eritrocíticas de plasmodios y en la preparación del antígeno se han empleado procedimientos diferentes. Con la protección producida únicamente se redujo la intensidad de la parasitemia o se prolongó el periodo prepatente.

En la fase *exoeritrocítica* se han realizado experimentos únicamente con *P. fallax*. Se ha revelado así que la protección solo se obtiene contra la confrontación con la misma fase de desarrollo y, por lo tanto, no es posible lograrla contra la confrontación con formas eritrocíticas.

Hasta ahora ha sido bastante eficaz el uso de merozoitos liberados como agentes inmunizantes. En el modelo *P. knowlesi* en mono *Rhesus*, los merozoitos liberados suspendidos en un medio M-199 al que se agregó un coadyuvante de Freund completo o incompleto, demostraron ser un antígeno que produce protección contra la confrontación con formas eritrocíticas de cepas homólogas. En unos animales inoculados se observó parasitemia transitoria, pero en otros la protección duró casi un año. Se ha comprobado cierta protección contra la confrontación con *P. cynomolgi*, pero no fue tan firme como contra las especies homólogas. Desde que se hicieron los primeros ensayos con merozoitos, se ha desarrollado una técnica para separar los merozoitos libres de los trofozoitos y restos de esquizontes y eritrocitos. Dicha técnica es muy eficaz, cuando se trata de especies sincrónicas como *P. knowlesi*. Estas investigaciones tan prometedoras exigen nuevas actividades, pero hay esperanzas positivas de descubrir un agente inmunizante contra la malaria.

Se han obtenido interesantes resultados utilizando gametocitos o gametos liberados como antígeno en el modelo *P. gallinaceum* en pollo. Los mosquitos alimentados en pollos inmunizados con gametos liberados no desarrollaron esporogonia. Los experimentos rea-

lizados hasta ahora indican que los gametocitos de pollos inmunizados están atenuados, hasta el grado de que no pueden desarrollar oocitos, o bien se degeneran antes de volverse esporocitos.

En resumen, las investigaciones realizadas hasta la fecha revelan que, al parecer, la inmunización contra la malaria es una proposición factible. Los resultados obtenidos también indican los aspectos en los que es necesario realizar más investigaciones y los numerosos problemas técnicos que es preciso resolver. Sobre todo, en lo que respecta a mejoramiento cuantitativo de cultivo *in vitro*, separación de merozoitos liberados en especies no sincrónicas como *P. falciparum*, búsqueda de un coadyuvante apropiado, conservación de merozoitos liberados, así como otros aspectos técnicos, antes de que este tipo de inmunización pueda ensayarse en voluntarios humanos.

Se han realizado numerosos estudios sobre la dinámica de la epidemiología de la malaria y, además del modelo matemático de G. Macdonald, Dietz *et al.* diseñaron un nuevo modelo basado en un estudio efectuado en Kano, Nigeria Septentrional. Pull y Grab diseñaron un modelo más simplificado. Al respecto, sería importante que dichos modelos se ensayaran en distintas condiciones ecológicas, para corroborar o refutar su validez en la planificación del control o erradicación de la malaria.

Resumen

En este estudio de las investigaciones sobre malaria se indican los numerosos conocimientos adquiridos en los diversos aspectos relativos al parásito, al vector y al huésped humano, así como en la tecnología desarrollada hasta la fecha para controlar la enfermedad. El análisis no pretende ser exhaustivo, pero se estima que resume los principales adelantos que necesitan conocer el especialista y el administrador de salud encargados de orga-

nizar y realizar un programa para control de la malaria.

En este artículo, no solamente se enumeran los resultados satisfactorios obtenidos hasta ahora, sino también las lagunas existentes en el conocimiento del tema.

Se subraya la gran necesidad de realizar investigaciones epidemiológicas, a fin de diseñar métodos para utilizar con el máximo provecho los instrumentos disponibles. Los principales aspectos que deben investigarse aún más son: modalidades de transmisión en distintas condiciones ecológicas; aspectos bio-

nómicos de los vectores en condiciones ecológicas cambiantes; comportamiento de la población; participación de la comunidad; aplicación parcial de insecticidas, y la eficaz combinación de medicamentos antimaláricos, con medidas de carácter ambiental en función de bonificación. Igualmente se espera que con nuevas investigaciones operativas, el control de la malaria progrese en forma considerable, aun antes de que se logren nuevos adelantos tecnológicos de importancia, en lo que respecta a nuevos medicamentos o vacunas antimaláricas. □

Recent advances in malaria research and prospects for the near future (Summary)

This study of recent malaria research reviews the considerable knowledge gained in the various aspects relating to the parasite, the vector and the human host, as well as in the technology so far developed for the control of the disease. While not intended as an exhaustive analysis, the study may be considered to summarize the major developments of interest to specialists and health administrators responsible for the organization and execution of malaria control programs.

The article not only enumerates the satisfactory results obtained to date but also lists the lacunae still existing in our knowledge of this subject.

The author stresses the great need for epide-

miological research aimed at developing methods for applying the already available tools to maximum advantage. The main features requiring further investigation are: patterns of transmission within different ecological conditions; bionomics of vectors under changing ecological conditions; behavior of the human population; community participation; partial application of insecticides, and the effective combination of antimalaria drugs with environmental measures in terms of bonification. It is hoped that such field investigations will lead to considerable progress in malaria control even before new significant technological advances become available in terms of antimalarial drugs or vaccines.

Malária: Avanços recentes nas pesquisas e perspectivas para o futuro próximo (Resumo)

Nesse estudo das pesquisas sobre a malária indicam-se os numerosos conhecimentos adquiridos sob diversos aspectos que se relacionam com o parasito, com o vetor e o hospedeiro humano, bem como a tecnologia desenvolvida até o momento presente para controlar a enfermidade. A análise não pretende ser exaustiva, mas calcula-se que resume os principais progressos feitos que o especialista, bem como o administrador de saúde necessitam conhecer, pois são os encarregados de organizar e realizar um programa para o controle da malária.

Neste artigo, não tão somente se enumeram os resultados satisfatórios obtidos até agora como também se indicam as lacunas que existem no conhecimento do tema.

Insiste-se sobre a grande necessidade de fazer pesquisas epidemiológicas a fim de desenhar métodos que permitam utilizar com proveito máximo os instrumentos que se encontram disponíveis.

Os principais aspectos que devem ser pesquisados ainda mais são os seguintes: modalidades de transmissão sob diversas condições ecológicas; aspectos bionômicos dos vetores sob condições

ecológicas mutáveis; comportamento da população; participação da comunidade; aplicação parcial de inseticidas e a combinação eficaz de medicamentos antimaláricos com medidas de natureza ambiental em função de melhoramento. Esperase, igualmente, que com novas pesquisas

de tipo prático, o controle da malária progrida consideravelmente, mesmo antes que se consigam novos avanços tecnológicos de importância, no que se refere a medicamentos novos ou vacinas antimaláricas.

Paludisme: progrès récents et perspectives à court terme des travaux de recherche (Résumé)

Cette étude, qui traite des recherches relatives au paludisme, passe en revue les connaissances acquises dans divers domaines: le parasite lui-même, le vecteur, l'hôte humain et la technologie mise au point pour contrôler la maladie. Sans prétendre être exhaustive, cette analyse résume les principales données que doivent connaître les spécialistes et les autorités sanitaires chargés de concevoir et d'exécuter des programmes de contrôle du paludisme.

Le présent article signale non seulement les résultats positifs obtenus à ce jour mais aussi les lacunes existant encore dans les connaissances acquises.

Il y est notamment insisté sur le besoin de recherches épidémiologiques à partir desquelles on pourrait concevoir des méthodes pour la mise

à profit optimale des moyens dont on dispose actuellement. Les recherches devraient surtout être poussées dans les domaines suivants: modalités de transmission dans diverses conditions écologiques; aspects bionomiques des vecteurs dans des circonstances écologiques changeantes; comportement de la population; participation de la communauté; application partielle d'insecticides; combinaison efficace de médicaments antipaludiques et de mesures ayant trait à l'environnement. On espère que de nouvelles recherches empiriques feront progresser sensiblement le contrôle du paludisme, et ce avant même que soient réalisées d'importantes découvertes technologiques dans le domaine des médicaments ou des vaccins antipaludiques.