
SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LOS PARASITOS DEL PALUDISMO

CLAY G. HUFF
Naval Medical
Research Institute,
Bethesda, Maryland, E.
U. A.

I am very grateful to Dr. Armando M. Sandoval for his translation of this article into Spanish.

Es de conocimiento general que el paludismo humano es todavía uno de los más importantes entre los problemas médicos del mundo. La mayor parte de la investigación hecha sobre paludismo tiene, ya sea como objetivo inmediato o último, el control o la eliminación de la enfermedad. Es, sin embargo, no así generalmente reconocido que aunque el paludismo no tuviera importancia como enfermedad, todavía tendría gran interés para los zoólogos, ecólogos y las personas interesadas en historia natural. No podré discutir en este corto trabajo todos los aspectos de la historia natural del paludismo. Me limitaré a revisar algunos de los recientes hallazgos sobre los ciclos vitales de varios parásitos del paludismo y a expresar algunas de mis ideas relativas a los cambios que estos recientes hallazgos traen a nuestras creencias en la historia natural del paludismo.

Encontraríamos tremendos obstáculos al estudiar los parásitos del paludismo si estuvieran limitados a una especie o grupo de huéspedes. Afortunadamente para la persona interesada en la historia natural encontramos que hay muchas especies de parásitos distribuidas en un amplio número de huéspedes. Además de las tres especies de *Plasmodium* que infectan al hombre, hay muchas especies que se encuentran en monos, aves e iguánidos. Además, otras especies de este género han sido reportadas en murciélagos, musarañas, ardillas, ratas, "duikers",* búfalos y cabras. Aunque los agentes transmisores naturales de estos parásitos no son todos conocidos, hasta ahora todos los de aquellos que son conocidos son mosquitos. Estos huéspedes mosquitos comprenden numerosas especies de los géneros: *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Theobaldia* y *Mansonia*. Hay otros dos géneros de parásitos estrechamente emparentados con los parásitos del paludismo para que sean clasificados con ellos, a saber, *Haemoproteus* y *Leucocytozoon*. Hay muchas especies de *Haemoproteus* parásitos de aves y reptiles mientras que las especies de *Leucocytozoon*, aunque numerosas, están confinadas a las aves. Los solos insectos huéspedes transmisores conocidos para *Haemoproteus* son moscas de la familia Hippoboscidae, y para *Leucocytozoon* son Simuliidae vemos, por lo tanto, que los parásitos del paludismo y sus parientes cercanos habitan un gran número de animales vertebrados perteneciendo a grupos zoológicos ampliamente diferentes mientras que sus vectores están restringidos a los dípteros.

* *Cephalophus grimmi*.

El conocimiento que tenemos de los ciclos vitales de estos parásitos indica que son fundamentalmente más parecidos que diferentes unos de otros. En general la porción de los ciclos vitales efectuada en los distintos dípteros es parecida. Asimismo el desarrollo de todos estos parásitos en los huéspedes vertebrados presenta: 1) una esquizogonia inicial o continua y 2) la iniciación de la gametogonia. No hay períodos de resistencia en los ciclos vitales de ninguno de los parásitos del paludismo. La transmisión en todos los casos implica la ingestión por el insecto de las formas productoras de gametos y el paso de formas infecciosas al nuevo huésped vertebrado a través de la saliva del insecto en el momento que éste chupa la sangre. Es necesario poner énfasis en estas semejanzas fundamentales en los ciclos vitales para evitar la tendencia a dar demasiada importancia a las diferencias que se conoce existen en los varios géneros y especies.

Los detalles de la parte del ciclo vital del *Plasmodium* que ocurre en el mosquito fueron tan bien analizadas por Grassi en su monografía clásica (1901) que han resistido la prueba del tiempo y han sido confirmadas repetidamente. Los detalles de la parte que ocurre en el huésped vertebrado no fueron tan bien analizados, sino que siguiendo las observaciones erróneas de Schaudinn (1903) se aceptó sin dudas series durante tres décadas

que las formas infecciosas (esporozoides) inyectadas por el mosquito infectado pasaban directamente a los eritrocitos e iniciaban el bien conocido ciclo en la sangre periférica. Este error se perpetuó por todos los autores de libros de texto hasta las más modernas ediciones.

Una reseña detallada de los distintos pasos que condujeron a desechar la concepción de Schaudinn de la entrada directa de los esporozoides en los glóbulos rojos es demasiado extensa para darla aquí. Esta literatura ha sido revisada por Huff (1947), Gramiccia (1948), y Garnham (1948a). En general, podemos decir que la evidencia indirecta en contra de esa concepción llegó a ser tan apremiante que cuando los primeros reportes de formas exoeritrocíticas de paludismo aviar aparecieron (Huff, 1930; Huff y Bloom, 1935; Raffaele, 1934; James y Tate, 1937) fue más que una inclinación lo que hubo con respecto al re-examen del problema total de las posibles etapas tisulares en el ciclo vital palúdico. El hallazgo de ocasionales etapas exoeritrocíticas en el paludismo aviar previamente a la aparición de parasitemia en las aves que habían sido inoculadas con esporozoides (Raffaele, 1934, 1936; Mudrow, 1940) fue seguido por la demostración por Huff y Coulston (1944) del ciclo pre-eritrocítico completo de *Plasmodium gallinaceum*. Más aun, un número suficientemente grande de formas pre-eritrocíticas de *P. relictum* de *P. lophurae* y de *P. cathemerium* han sido encontradas como para garantizar la conclusión de que la porción pre-eritrocítica de los ciclos vitales de estas tres especies adicionales es esencialmente como la de *P. gallinaceum*. (Coulston y Huff, 1947; Huff, Coulston, Laird y Porter, 1947).

Ya que muchos de los descubrimientos más importantes en malariología, incluyendo la transmisión por los mosquitos, han sido primeramente hechos en el paludismo de las aves, era razonable creer que el ciclo pre-eritrocítico en el paludismo de los mamíferos se encontraría efectuándose en las células de los tejidos. Varias veces se pretendió haber hecho el hallazgo de tales formas hasta 1947, pero la falta de uniformidad en los resultados, junto con errores introducidos por el uso de técnicas no satisfactorias, hacían improbable que las estructuras descritas fueran realmente formas exoeritrocíticas. Sin embargo, en 1947, Garnham reportó haber hallado en los hígados de 15, en un total de 16 monos infectados con *P. kochi*, grandes estructuras parecidas a quistes que él interpretó como formas exoeritrocíticas. Estos hallazgos, junto con su posterior descripción más detallada (1948b), han demostrado que un plasmodio de mamíferos puede efectuar una parte de su ciclo vital endógeno en células distintas de los eritrocitos. Mer y Goldblum (1947) describieron esquizogonia exoeritrocítica en un hemosporidio de los murciélagos. Ni el *P. kochi*, ni el de los murciélagos son miembros típicos del género *Plasmodium* ya que (como el *Haemoproteus* de las aves) producen sólo gametocitos en la sangre. Estos hallazgos condujeron a un estudio más intenso del hígado como sitio de posibles etapas exoeritrocíticas del paludismo en los mamíferos. Un estudio intensivo de infecciones de *P. cynomolgi* inducidas por mosquitos en monos por Shortt y Garnham (1948a) y Shortt, Garnham, y Malamos (1948) demostraron formas pre-eritrocíticas de este parásito en células hepáticas (parenquimatosas o epiteliales). Debido a la estrecha semejanza que existe entre las formas sanguíneas de *P. cynomolgi* de los monos y *P. vivax* del hombre pareció altamente probable que un paralelismo similar existiría también entre las formas pre-eritrocíticas de los dos parásitos. Tal cosa fue demostrada cuando Shortt, Garnham, Covell, y Shute (1948) descubrieron formas de *P. vivax* prácticamente idénticas a las de las infecciones de *P. cynomolgi* en el hígado de un voluntario humano siete días después de la inoculación de dosis masivas de esporozoides.

Es así como ahora se sabe que algunas formas exoeritrocíticas sirven como etapas esenciales entre los esporozoides introducidos por el piquete del mosquito infectado y las bien conocidas formas eritrocíticas que aparecen siguiendo un período de incubación después de dicho piquete infectante del mosquito. Sin embargo, no todas las formas exoeritrocíticas tienen tal función, ya que pueden ser encontradas en todos los períodos de la infección del vertebrado con ciertas especies de parásitos (*P. cathemerium*, *P. elongatum*, y *P. gallinaceum*) y continúan estando presentes después de muchos pases de animal a animal por transfusión sanguínea. Cuando menos en una especie (*P. cathemerium*) la habilidad para producir formas exoeritrocíticas puede perderse después de repetidos pases por transfusión de sangre y esta propiedad puede ser ganada de nuevo después de ser transmitida por mosquitos (Porter, 1942).

Estos últimos hallazgos sobre las variadas capacidades de las especies de *Plasmodium* para invadir muchos tipos de células huéspedes indican una relación zoológica más cercana entre los tres géneros *Plasmodium*, *Haemoproteus* y *Leucocytozoon* de lo que primeramente se creía. Sin embargo, esta relación no es lo suficientemente cercana como para garantizar el reunir los géneros, por la razón de que las transmisiones de los tres géneros son hechas por tres diferentes grupos de dípteros. Por otro lado, la localización de los parásitos en un órgano particular no parece ser suficiente justificación para colocar estas especies en un género distinto, como Levaditi y Schoen (1932) y Garnham (1948b) han hecho con *Plasmodium kochi*. Esta especie puede en realidad necesitar ser colocada en un género diferente, pero nos parece que una decisión final en este punto debería esperar el descubrimiento de los insectos vectores. Lo mismo se puede decir de *P. brodeni* de una especie de

musaraña* y del llamado *Plasmodium* parásito de los murciélagos.

* "Elephant shrew".

A pesar de muchos nuevos descubrimientos relativos a los ciclos vitales de los parásitos del paludismo y a los tipos de células infectadas tenemos una gran necesidad de conocimiento en la citología de los parásitos. De hecho, el significado real de la esporogonia y la esquizogonia no serán claros hasta que hayamos podido seguir la citología de estos procesos. A este respecto es bueno llamar la atención a la posibilidad de que una sobreclasificación puede haber sido efectuada en los Esporozoarios debido a sus, en apariencia, muy complejos ciclos vitales. Cuando la citología de todas estas formas sea finalmente conocida podría resultar que son fundamentalmente más similares de lo que ahora parecen y que las primeras bases para su clasificación han sido espúreas.

Desde un punto de vista evolutivo la mejor teoría parecería aun ser la de que los organismos parecidos a los maláricos aparecieron en los dípteros primitivos como parásitos posiblemente con etapas de vida libre o al menos con etapas resistentes a factores ambientales desfavorables. Paralelamente a la formación de especies de los primitivos huéspedes dípteros los parásitos también evolucionaron hacia especies y en algún punto de la línea de su evolución fueron transferidos a los animales vertebrados. En estos animales la esquizogonia continuó bastante como una extensión de la esporogonia que tiene lugar en el insecto huésped. Más tarde hubo una invasión de las células que circular en la sangre periférica. La línea *Haemoproteus* continuó sufriendo la esquizogonia en los órganos internos con los gametocitos residiendo sólo en los glóbulos rojos. La línea *Leucocytozoon* se ajustó a los órganos pero permitió a sus gametocitos desarrollarse en las células blancas de la sangre, mientras que la línea *Plasmodium* retuvo algo de la facultad para efectuar esquizogonia en los tejidos, y (como *Haemoproteus*) adquirió la habilidad para producir gametocitos en las células rojas de la sangre pero también desarrolló la facultad agregada de efectuar la esquizogonia en los eritrocitos. Es en este último grupo que el más reciente conocimiento ha indicado una heterogeneidad más grande de la que antiguamente se creyó existía. Cuando tengamos todos los hechos acerca de los ciclos vitales de todas las varias especies ahora agrupadas en el género *Plasmodium* podremos estar en una mejor posición para entender cómo la evolución temprana ocurrió en el huésped vertebrado.

REFERENCIAS

- COULSTON, F. and HUFF, C. G. 1947. The morphology of crytozoites and metacrytozoites of *Plasmodium relictum* and the relationship of these stages to parasitemia in canaries and pigeons. *J. Inf. Dis.* 80: 209-217.
- GARNHAM, P. C. C. 1947. Exoerythrocytic schizogony in *Plasmodium kochi* Laveran. A preliminar note. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 40: 719-722.
- 1948 a. Exoerythrocytic schizogony in malaria. *Trop. Dis. Bull.* 45: 831-844.
- 1948 b. The developmental cycle of Hepatocystes (*Plasmodium kochi*) in the monkey host. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 41: 601-616.
- GRAMICCIA, G. 1948. Sulle recenti scoperte relative ad forme de sviluppo degli sporozoiti di "*Plasmodium cynomolgi*" e di "*Plasmodium vivax*" *Igiene e San Publ.* 4: 74-79.
- GRASSI, B. 1901. *Studien eines Zoologen.* 242 pp.
- HUFF, C. G. 1930. *Plasmodium elongatum* n. sp., an avian malarial organism with an elongate gametocyte. *Amer. J. Hyg.* 11: 385-391.
- 1947. Life cycle of malarial parasites. *Ann. Rev. Microbiol.* pp 43-60.
- HUFF, C. G. and BLOOM, W. 1935. A malarial parasite infecting all blood forming cells of birds. *J. Inf. Dis.* 57: 315-336
- HUFF, C. G. and COULSTON, F. 1944. The development of *Plasmodium gallinaceum* from sporozoite to erythrocytic trophozoite. *J. Inf. Dis.* 75: 231-249.
- HUFF, C. G., COULSTON, F., LAIRD, R. L., and PORTER, R. J. 1947. Pre-erythrocytic development of *Plasmodium*

- Iophuræ* in various hosts. *J. Inf. Dis.* 81: 7-13.
- JAMES, S. P., and TATE, P. 1938. Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* Brumpt. *Parasitology* 30: 128-139.
- LEVADITI, C. and SCHOEN, R. 1932. Sur un parasite sporulé du singe. *C. R. Soc. Biol.* 109: 343-346.
- MER, G. G. and GOLDBLUM, N. 1947. A Haemosporidian of bats. *Nature* 159: 444.
- MUDROW, L. 1940. Klinische und parasitologische Befunde und chemotherapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria. *Arch. F. Schiffs u. Trop. Hyg.* 44: 257-275.
- PORTER, R. J. 1942. The tissue distribution of erythrocytic schizont in sporozoite-induced infections with *Plasmodium cathemerium*. *J. Inf. Dis.* 71: 1-17.
- RAFFAELE, G. 1934. Sul comportamento degli sporozoit nel sangue dell'ospite. *Rev. di malar.* 13: 395-403.
- 1936. Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium relictum*. *Rev. di malar.* 15: 318-324.
- SCHAUDINN, F. 1903. Studien krankheitserregende Protozoen. II. *Plasmodium vivax*, der Erreger Tertianfiebers beim Menschen. *Arb. a. b. k. Gsndtsante* 19: 169.
- SHORTT, H. E. and GARNHAM, P. C. C. 1948 a. Pre-erythrocytic stages in mammalian malaria parasites. *Nature* 161: 126.
- SHORTT, H. E. and GARNHAM, P. C. C. 1948 b. The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *P. vivax*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 41: 785-795.
- SHORTT, H. E., GARNHAM, P. C. C., COVELL, G. and SHUTE, P. G. 1948. The pre-erythrocytic stage of human malaria, *Plasmodium vivax*. *Brit. Med. J.* 1: 547.
- SHORTT, H. E., GARNHAM, P. C. C., and MALAMOS, B. 1948. The pre-erythrocytic stage of mammalian malaria. *Brit. Med. J.* 1: 192.