

EL LABORATORIO CONMEMORATIVO GORGAS Y LAS INVESTIGACIONES SOBRE LA MALARIA (1964-1974)*

Martin D. Young, ScD

Ex-Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas

Proemio

El interés del Laboratorio Conmemorativo Gorgas en las investigaciones sobre la malaria se inició desde su inauguración bajo la dirección del Dr. Herbert C. Clark, el 1° de enero de 1929.

Como bien ha señalado el Dr. Harold Trapido, en su interesante y emotivo ensayo sobre la personalidad del primer director del Laboratorio Gorgas que aparece publicado en este mismo número de la Revista Médica de Panamá, el Dr. Clark desde joven se interesó en la malaria como elemento debilitante de la fuerza laboral en los trópicos, que afectaba su capacidad para impulsar el desarrollo económico de los países tropicales y trajo esa inquietud al Laboratorio Gorgas al encargarse de su dirección.

El Dr. Carl M. Johnson es citado por el Dr. Trapido en su artículo expresando que, en su opinión, la más significativa contribución de Clark a la investiga-

ción sobre la malaria fue su concepto de que la enfermedad debía ser controlada atacando el parásito durante su desarrollo en el hombre. Este concepto formó la base de todas las investigaciones sobre malaria en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas hasta el año de 1944.

Las trascendentales investigaciones de Harold Trapido, con los rociados intradomiciliarios de DDT, bajo la égida de Clark, en 1944 y 1945, cambiaron la orientación mundial de las campañas antimaláricas de una reducción de las poblaciones anofelinas por medio de ataques a sus estados larvarios, hacia la eliminación de los vectores adultos infectados, rociando las superficies internas donde devansan después de saciarse de sangre, sin necesidad de obtener una reducción general de las poblaciones del vector, haciendo en esta forma posible la realización de una campaña antipalúdica a un bajo costo *per cápita* y permitiendo así llevar las campañas a

* Traducción de Pedro Galindo.

todas las paupérrimas comunidades rurales de los trópicos.

Con la llegada del Dr. Martin D. Young a la dirección del Gorgas, cambió nuevamente el rumbo de las investigaciones de la malaria hacia la necesidad más apremiante del momento, como era el desarrollo de un modelo experimental a base de los parásitos de la malaria humana. En las siguientes páginas, los doctores Young y Rossan nos presentan un resumen de esos esfuerzos.

Pedro Galindo

Director Emérito, Laboratorio Conmemorativo Gorgas

Introducción

El Dr. Martin D. Young inició su gestión como Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas en una época de crisis en la ciencia de la malariología. Cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a las drogas habían sido identificadas en diversas regiones del mundo, pero principalmente en el sureste de Asia. Se requería con urgencia un modelo de laboratorio para la investigación de las malaras humanas, sobre todo para efectuar estudios de evaluación de las drogas antipalúdicas. El Dr. Young y sus colaboradores demostraron que un pequeño mono panameño, el *Aotus trivirgatus*, era susceptible a la malaria vivax. Mientras que investigado-

res trabajando en otros laboratorio establecían con facilidad infecciones de *P. falciparum* de fuentes humanas en monos *Aotus* de Colombia, resultó imposible transferir con éxito parásitos de *P. falciparum* panameños del hombre a monos *Aotus* del mismo origen. En nuestros laboratorios, hemos demostrado recientemente la susceptibilidad de *Aotus* panameños a una cepa africana, procedente de Nigeria, de *P. falciparum*, 14 años después de haber logrado la primera transferencia de malaria vivax del hombre a un mono panameño.

En el presente, el programa de investigaciones del Laboratorio Conmemorativo Gorgas está dirigido hacia la evaluación de los nuevos compuestos antimaláricos, de reciente desarrollo, contra las infecciones de *P. falciparum* y *P. vivax* en el mono *Aotus*. Uno de estos compuestos ha sido identificado como sumamente activo contra una cepa de malaria falciparum que muestra resistencia a un número plural de drogas.

Como nota personal, y en mi calidad de colaborador que fui del Dr. Young durante cinco años, puedo atestiguar que la ciencia de la malariología se enriqueció al traer el Dr. Young a Panamá su experiencia y su interés en las investigaciones sobre la malaria. Esto comprueba una

vez más la importancia de contar con la persona indicada, en el lugar correcto y en el tiempo apropiado para resolver un problema que, en el caso que nos ocupa, era uno de importancia mundial.

Richard N. Rossan, PhD

Jefe del Departamento de Malariología del Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

I. Administración en masa de una combinación de las drogas Pirimetamina y Primaquina para el control de la Malaria.

Un programa de 2 años de duración, iniciado en 1960 por investigadores del Laboratorio Conmemorativo Gorgas bajo la dirección del Dr. Carl M. Johnson, demostró que la administración semanal de una dosis combinada de 50 mg de Pirimetamina y 40 mg de Primaquina a todos los habitantes de un área malarica de Panamá había logrado la erradicación de la enfermedad. Durante el experimento, no se notaron ni toxicidad ni otras reacciones adversas en los pacientes, como tampoco resistencia del parásito a las drogas administradas.

El Laboratorio Conmemorativo Gorgas llevó a cabo un proyecto similar de dos años, a solicitud de la Organización Panamericana de la Salud y con la cooperación del Ministerio de

Salud de Panamá, con la diferencia de que la droga fue administrada cada dos semanas, para reducir los costos de administración y de supervisión. El trabajo se llevó a cabo en un área hacia el Oriente de Panamá, en donde el control de la Malaria por medio de los insecticidas residuales no había tenido éxito debido a que las viviendas de los poblados carecían de paredes laterales donde depositar el insecticida. Este proyecto fue dirigido por el Dr. Ralph Comer, director de la unidad médica de las Fuerzas Navales de los Estados Unidos estacionada en el Laboratorio Gorgas.

La droga fue administrada a los 2,300 habitantes del valle del río Sambú, en su mayoría indígenas de la raza Chocó, por un equipo de técnicos que se movían de casa en casa. Pero las personas enfermas, que mostraban sintomatología consistente con la del paludismo, recibían tratamiento adicional consistente en la administración de 600 mg de droga básica de Cloroquina. Si las placas tomadas antes de administrar la droga resultaban positivas, el paciente recibía una cantidad adicional de Cloroquina consistente en 1.5 gm de droga básica.

Durante el primer año, la tableta con la combinación de drogas contenía 50 mg de Pirimetamina y 40 mg de Primaqui-

na para adultos y una dosis proporcionalmente menor para niños. Durante el segundo año, la dosis se cambió a 75 mg de Pirimetamina y 40 mg de Primaquina.

Los pocos casos detectados con efectos adversos a causa de la droga, no fueron lo suficientemente severos como para detener la administración de la droga a estos pacientes en ciclos subsiguientes. Tampoco ocurrieron reacciones tóxicas. La aceptación de la droga y del programa por parte de la población fue excelente, sin duda debido al evidente mejoramiento de la salud de los habitantes por la ausencia de fiebres palúdicas. El grado de participación de la población alcanzó el 72%, no siendo mayor debido a su frecuente movilización. Con excepción de un pequeño grupo, cuyas creencias religiosas lo llevaron a rehusar la droga, las personas tomaron las tabletas de buena gana.

La tasa palúdica descendió del 17.4% al iniciarse el programa, al 2.5% al término de 8 semanas, y cayó a menos del 1% algo más tarde. Casos de malaria clínica, que eran patentes al comienzo del experimento, desaparecieron rápidamente y no volvieron a presentarse de nuevo durante los siguientes dos años.

De los casos de malaria detectados al comienzo del experimento, 201 recibieron exclusiva-

mente la combinación de pirimetamina-primaquina y no volvieron a ser positivos en el curso del programa, lo cual indica que dicho régimen de tratamiento efectuó la curación de estos casos.

La relación entre el *Plasmodium falciparum* y el *P. vivax*, en los casos de malaria detectados tanto al comienzo como al final del experimento, fue de 3 a 1. El *P. vivax* desapareció durante 32 semanas al comienzo del segundo año. La reaparición de este parásito se relaciona con la llegada al área de estudio de visitantes que estaban infectados con *P. vivax*, hecho que posiblemente fuera responsable por el reestablecimiento de esta especie de parásito al finalizar el segundo año.

Durante el curso del programa se observó un constante movimiento de personas desde afuera hacia el área de estudio y viceversa, de las cuales 2.1% mostraron infecciones de malaria. La transmisión del paludismo por los mosquitos fue casi completamente detenida. No se pudo comprobar, a pesar de los esfuerzos desplegados, ningún caso de resistencia de los parásitos a la pirimetamina.

Se llegó a la conclusión de que la administración cada dos semanas de una combinación de pirimetamina y primaquina a los pobladores de una región de di-

fácil acceso en Panamá, donde no se usaron otras medidas anti-maláricas, logró reducir drásticamente las infecciones palúdicas y consiguió eliminar los casos clínicos de malaria.

La administración de esta combinación de drogas puede constituir una medida auxiliar muy útil en los programas de rociados de insecticidas residuales en lugares donde dichos rociados no son del todo efectivos, o cuando se quiere acelerar la erradicación de la malaria.

II. Resistencia a la Cloroquina del *Plasmodium falciparum* en la Costa Norte de Colombia.

Tres miembros de las fuerzas armadas norteamericanas, sin historia previa de ataques de malaria, desarrollaron infecciones palúdicas mientras estaban estacionados en la población colombiana de Curiche, en el terminal del Pacífico de la propuesta ruta de un canal interoceánico, en 1967. Los tres alegaron estar tomando semanalmente una píldora profiláctica anti-malárica que contenía 300 mg de Cloroquina y 45 mg de primaquina.

Al ser sometidos los tres soldados al tratamiento modelo, de una totalidad de 1.5 gm básicos de Cloroquina, uno de ellos

acusó un aumento de cinco veces la parasitemia en las próximas 48 horas, alcanzando niveles peligrosos. Este paciente respondió al tratamiento clásico con quinina. Los otros dos pacientes evidenciaron una respuesta inicial a la Cloroquina, pero recayeron al cabo de varias semanas a pesar de estar sujetos a un régimen de tratamiento terapéutico de Cloroquina y primaquina.

Al aparecer estos casos, se llevó a cabo una investigación destinada a determinar si los habitantes de Curiche albergaban parásitos de malaria falciparum resistentes a la Cloroquina. El estudio reveló que de 186 habitantes de dos poblaciones, 76, o 40.9%, mostraron parásitos de malaria, la mayor parte de los cuales fueron identificados como *P. falciparum*. A todos los casos positivos se les administró 1.5 gm de Cloroquina espaciados en tres días en la forma siguiente: durante los dos primeros días se administró una sola dosis de 600 mg y en el tercer día se les dió 300 mg, también en una sola dosis. Para aquellos que pesaban menos de 100 lbs. la dosis arriba mencionada fue reducida proporcionalmente.

De los 57 casos de *P. falciparum* tratados, 24 no resultaron curados, de acuerdo al efecto de la droga sobre la parasitemia que señalamos enseguida:

Casos con persistencia de la parasitemia	3
Parasitemia desapareció, reapareciendo en 7 días	4
“ “ “ “ 7-14 días	7
“ “ “ “ 21 días	5
“ “ “ “ 28 días	5
	24

La tasa de fracasos fue de 42%. Ninguno de los fracasos de la droga ocurrió en personas mayores de 19 años. Un fracaso ocurrió en una persona de 18 años; y uno, en un niño de 12 años. El resto de los fracasos se registraron en niños de menor edad. La tasa de fracasos en el grupo de edad menor de 19 años fue de 52%.

La evidencia recogida en estas observaciones llevó a las siguientes conclusiones: los datos obtenidos del estudio de los tres norteamericanos no-inmunes y de las pruebas de campo, con las infecciones locales adquiridas en la misma área, indicaron la presencia de parásitos de *P. falciparum* resistentes a la Cloroquina. Este resultó ser el primer informe de parásitos de malaria resistente a esta droga de la Costa del Pacífico del Hemisferio Occidental.

Solamente los niños ofrecieron evidencia, entre la población local, de resistencia a la Cloroquina. De estos estudios se derivó la conclusión de la mejor

forma de determinar la presencia de resistencia a la Cloroquina en el *P. falciparum*, en poblaciones autóctonas de áreas endémicas, es sometiendo a prueba los grupos de menor edad.

III. La Presencia en Panamá de Malaria falciparum resistente a las Drogas del Grupo de las 4-Aminoquinolinas.

La resistencia del *Plasmodium falciparum* al importante grupo de drogas antimaláricas, las 4 aminoquinolinas, fue descubierta por vez primera en Colombia, en el año de 1961. A pesar de que estas cepas resistentes de malaria aparecieron luego en otros países suramericanos, tal resistencia no había sido nunca comprobada en países del Hemisferio Occidental situados al norte de Colombia. El foco más cercano a Panamá de estas cepas resistentes fue descubierto por investigadores del Laboratorio Conmemorativo Gorgas en Curiche, Colombia, en 1967, una localidad situada a unos 24 kilómetros al sur del límite con Pa-

namá. Estos mismos investigadores, trabajando directamente al norte de la región limítrofe con Colombia, no lograron encontrar rastros de resistencia en dicha región.

En 1969, ocurrió un brote de malaria en la región centro-oriental de Panamá, causada primordialmente por el *P. falciparum*. Un estudio de dos años de estas infecciones palúdicas demostró que algunas eran resistentes a la Cloroquina y a la amodiaquina. Solamente un 22% de los ataques de malaria tratados con estas drogas resultaron curados, mientras que la mayoría de las infecciones respondieron solo parcialmente a los tratamientos. En 8% de los casos, la concentración de parásitos en la sangre aumentó durante la semana que siguió al inicio del tratamiento terapéutico, y en un caso esta concentración se elevó a siete veces su nivel en 48 horas, alcanzando niveles peligrosos. Todas estas infecciones fueron curadas después de la administración de sulfato de quinina a una dosis de dos gramos diarios, durante 10 días.

Estudios previos habían indicado que los parásitos de malaria falciparum en esta área respondían, por lo general, favorablemente al tratamiento con estas drogas. Los resultados del estudio de 1969 indicaron, sin embargo, que un importante

cambio desfavorable había ocurrido en la respuesta de los parásitos a las drogas. La alternativa de si esta resistencia iba a permanecer restringida a esa región o si iba, por el contrario, a introducirse hacia el norte, en Centro América, resultaba ser una interrogante de importancia para la cual no había respuesta por el momento. Se procedió a establecer sistemas de vigilancia de la respuesta de parásitos *P. falciparum* a las drogas pertenecientes al grupo de las 4-aminoquinolinas en la región centro-americana, para detectar la posible aparición de resistencia del parásito a la droga. Hasta la fecha, por fortuna, tal tipo de resistencia no ha sido detectada al norte de Panamá.

Después de los fracasos de la Cloroquina y amodiaquina para curar infecciones de *P. falciparum* en la región centro-oriental de Panamá, El Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) estableció otras alternativas de regímenes de drogas, tales como la Sulfadimetoxina, (Madribon) o sulformetoxina (Fanazil) combinadas con las tabletas de pirimetamina-primaquina, que fueron usadas en casos de fallas de las drogas 4-aminoquinolinas y también en tratamientos primarios. Las parasitemias respondieron rápidamente a las combinaciones a base de las dos sulfonamidas. Sin embargo, más de un tercio de las in-

fecciones recayeron, en algunos casos registrándose fallas múltiples.

IV. Malaria Humana en Monos

Después del éxito obtenido en la erradicación de la malaria de muchas regiones templadas del mundo, se han experimentado, en los últimos años, serios reveses en la aplicación de los mismos esquemas de erradicación en los trópicos. Entre los factores importantes que han contribuido a estos reveses están el aumento de resistencia en los mosquitos vectores a los insecticidas, y la aparición de resistencia de la más seria de las malarías, la causada por el *P. falciparum*, a las mejores drogas con que contábamos para el tratamiento de la enfermedad. La diseminación de este tipo de malaria resistente ha constituido una creciente amenaza para la comunidad mundial.

Se han renovado investigaciones intensivas tendientes a encontrar mejores drogas para la prevención, tratamiento, y cura de la enfermedad, con la esperanza de descubrir una que, en vista de las experiencias que se han tenido con la diseminación de cepas resistentes, sea capaz de curar todas las cepas de malaria conocidas. En vista de la necesidad de probar miles de compuestos químicos antes de usarlos en seres humanos, con el

fin de determinar su toxicidad en distintos grupos de mamíferos y de probar su potencialidad terapéutica para varios tipos de plasmodios, un programa en gran escala se instituyó para poner a prueba distintos modelos, incluyendo malaria de roedores en dichos hospederos, malaria de monos en primates no-humanos y, finalmente, malaria en el hombre. Las necesidades de un mejor modelo experimental eran patentes una de las más apremiantes de estas necesidades era el desarrollo de un modelo en un mamífero pequeño que permitiera el crecimiento de los plasmodios humanos, en tal forma que se pudieran someter a prueba las drogas contra estos parásitos antes de probarlas en seres humanos.

La necesidad de un modelo para el estudio adecuado de las malarías humanas ha sido reconocida desde el descubrimiento de los parásitos de la malaria hace cien años. Muchos de los primeros ensayos para infectar primates no-humanos con parásitos del paludismo del hombre terminaron con fracasos, pero más tarde se demostró que algunos de los grandes simios podían mantener tales infecciones. Sin embargo, los enormes problemas asociados con el uso experimental de estos escasos animales de gran tamaño, excluían su utilización como modelo experimental a gran escala.

Los Taliaferro de la Universidad de Chicago, durante su permanencia en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas, en los primeros años de la década del treinta, trataron de mantener parásitos de malaria humana en algunos monos panameños, pero sólo consiguieron infecciones transitorias. Ahora sabemos que su fracaso se debió a que los ensayos se realizaron con uno de los peores modelos, o sea el *P. falciparum* en el mono aullador (*Alouatta*).

Fue con estos antecedentes como se iniciaron en 1965 los experimentos en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas, tendientes a descubrir un mono de las selvas panameñas que pudiera mantener infecciones causadas por los plasmodios humanos. Estas pruebas recibieron el apoyo y el estímulo del Comando para la Investigación y Desarrollo del Ejército de los Estados Unidos.

En vista de que no existían guías de experiencias previas para encauzar los experimentos, comenzamos a experimentar con varios plasmodios humanos en las 7 especies de monos panameños. Antes de terminar el primer año de pruebas, encontramos que el *P. vivax* podía multiplicarse en el pequeño mono nocturno o "jujuná" (*Aotus trivirgatus*). Fue posible pasar el parásito de mono a mono por inoculación de sangre y así se

logró establecer una línea continua de parásitos en monos, que se ha mantenido sin interrupciones en los laboratorios del Gorgas durante 10 años. También se demostró que esta malaria del hombre podía infectar a mosquitos vectores y ser transmitida de regreso al hombre por su picada, mediante el uso de dos científicos del Laboratorio, quienes se ofrecieron voluntariamente para los experimentos. También se descubrió que la cepa podía ser transmitida de mosquitos infectados a monos susceptibles, abriendo en esta forma nuevos horizontes para el uso experimental de este modelo.

1. Estudio de las relaciones hospedero-parásito: Como los parásitos de *P. vivax* fueron pasados en secuencia de un mono a otro, al cabo de un tiempo se notaron ciertos cambios en el comportamiento del parásito. Inicialmente, cuando se llevaban a cabo las primeras inoculaciones del hombre al mono y luego de mono a mono, tuvimos la impresión de que las modificaciones que sufrió el mono que recibía la inoculación, por razón de haber sido sujeto a la esplenectomía o por habersele administrado drogas inmunosupresivas, ayudaron a establecer la infección o hicieron posible su infección con inóculos menores. Sin embargo, después de pasar el parásito por monos, fue

posible usar monos normales y no hubo necesidad de recurrir a las drogas inmunosupresivas.

Los parásitos de *P. vivax* demostraron adicionalmente cambios en las relaciones hospedero-parásito. Al principio de los experimentos, al inocular los parásitos del hombre en distintas especies de monos, solo fue posible mantenerlos en monos *Aotus*; sin embargo, después de pasar los parásitos por monos nocturnos, se logró su establecimiento en dos especies de *Ateles* (monos araña), en *Saimiri* (monos ardilla) y en *Saguinus* (monos tití) como también pasarlos de una especie a otra y reinfectar *Aotus* por inoculación de parásitos procedentes de las otras especies de monos infectados.

Una de las situaciones más interesantes observadas por nosotros fue la relación entre los monos y el *P. falciparum*. Nosotros tratamos de establecer, en muchas ocasiones, cepas de *P. falciparum* procedentes de Panamá en *Aotus* y en otras especies de monos, por inoculación directa de la sangre de una persona infectada. A pesar de que fue posible mantener parasitemias en algunos monos durante algunos días, no se logró establecer una línea continúa de parásitos en monos. Aún más enigmáticas fueron las observaciones hechas en otros laboratorios de que una cepa co-

lombiana de *P. falciparum* podía establecerse en monos *Aotus* de Panamá. Finalmente, otros científicos lograron mantener el *P. falciparum* procedente de Panamá en monos *Aotus* colombianos. Los parásitos fueron pasados con éxito a monos panameños después de desarrollarse en estos monos suramericanos.

Un grupo de científicos de otras instituciones han demostrado la existencia de distintos cariotipos entre monos *Aotus* del Hemisferio Occidental, lo cual ha sido ofrecido como una posible explicación para los fenómenos arriba anotados, ya que los *Aotus* panameños con los cuales nosotros experimentamos tienen un cariotipo distinto a aquellos procedentes de Colombia. Si bien este hecho explicaría por qué el *P. falciparum* procedente de Panamá no se desarrolló con éxito inicialmente en monos panameños pero sí lo hizo en monos colombianos, no parece explicar, sin embargo, la razón de por qué, después de desarrollarse en monos colombianos, el parásito procedente de Panamá puede entonces mantenerse con facilidad en monos panameños.

Podemos observar cómo monos pertenecientes a varios géneros y especies, que inicialmente eran refractarios a parásitos de malaria humana, pueden ser infectados después que dichos pa-

rásitos han sido pasados por monos *Aotus*, lo cual indica un cambio en los poderes de adaptación de los parásitos.

Ya al finalizar la década de los sesenta, 6 de las 7 especies de monos panameños habían sido señalados como susceptibles por la inoculación de sangre infectada a una de las dos especies de malaria humana, el *P. vivax* o *P. falciparum* y varias especies habían mostrado ser susceptibles a ambos.

2. Infecciones por medio de mosquitos: Una vez conseguida la infección de monos con malaras humanas, era importante determinar si estos plasmodios podían ser transmitidos por mosquitos. Varias especies de anofelinos panameños fueron sujetas a experimentos y el *Anopheles albimanus* resultó ser el mejor vector, siendo esta especie también la más eficiente en la transmisión de la malaria en Panamá.

Inicialmente, las infecciones de *P. vivax* en los mosquitos no eran consistentes y por lo general resultaban de baja intensidad. Resulta ser más difícil el infectar a mosquitos alimentándolos de la sangre de un mono infectado con malaria humana, que alimentándolos de un hombre infectado con la misma cepa de plasmodio. Cabe anotar, sin embargo, que la infectividad del *P. vivax* para los mosquitos pareció aumentar con los años, de

manera que con el tiempo se obtuvieron excelentes infecciones en los mosquitos. La infectividad de los gametocitos para los mosquitos permaneció sin alterar después de pasar el parásito muchas veces por inoculación directa de mono a mono.

3. Estados exoeritrocíticos en el hígado: Estados exoeritrocíticos (E-E) de los plasmodios fueron encontrados en el hígado de varias especies de monos, después de infectarlas por inoculación de esporozoitos obtenidos de mosquitos infectados experimentalmente. En algunos especímenes de monos hospederos los cuerpos E-E se encontraban en el hígado, pero su presencia no era seguida por el desarrollo de parasitemias en el torrente sanguíneo.

4. Estudios sobre drogas: Después de obtener la multiplicación de los parásitos de la malaria humana en monos, por inoculación de la sangre de un paciente palúdico y de registrar el hallazgo de que ciertos mosquitos podían transmitir la infección de un mono a otro, pudimos entonces avanzar en nuestras investigaciones para estudiar los efectos de las drogas sobre las infecciones en los monos con las malaras humanas y, en especial, para determinar si dichas infecciones palúdicas en los monos respondían al tratamiento

con drogas, en la misma forma que lo hacían en seres humanos.

En estas investigaciones demostramos que las dosis de Cloroquina utilizadas en el hombre, al ser administradas a monos infectados con malarías humanas, suprimen temporalmente las parasitemias que resultan de infecciones inducidas por la inoculación de esporozoitos en monos *Saimiri* y *Aotus*, pero que dichas dosis de la droga no logran producir la cura radical de la infección, apareciendo luego las recaídas. Estos resultados nuestros constituyeron la primera prueba quimioterapéutica de la existencia de una fase persistente de la malaria humana en monos. También logramos confirmar los resultados de otros investigadores que demostraron la cura radical por la Cloroquina de las infecciones inducidas por la inoculación de trofozoitos; en este respecto, la respuesta de los parásitos a la droga era similar en los monos y en el hombre.

También ensayamos la pirimetamina, que es una droga usada en la malaria humana contra las infecciones de *Plasmodium brasilianum*, que infecta naturalmente a los monos y que es similar al *P. malariae* del hombre. Después de reiterados tratamientos, con dosis cada vez mayores, el parásito se volvió resistente a dosis 4 veces mayores que la original. Este fenómeno se ase-

meja al desarrollo de resistencia a la pirimetamina por el *P. malariae* en el hombre.

5. Comparación de las infecciones palúdicas de monos con las del hombre: Las infecciones de *P. vivax* y *P. falciparum* en los monos eran similares a las del hombre en muchos aspectos. Una parasitemia primaria seguida de una infección crónica y de una serie de recaídas, eran características comunes en ambos; las infecciones también se parecían en la morfología de los parásitos y en su influencia sobre los glóbulos rojos de los hospederos. Otros rasgos comunes encontrados fueron el secuestro de los parásitos de *P. falciparum* en el hospedero, la esplenomegalia, la anemia, la anorexia, el malestar, la postración, la producción de gametocitos, la transmisión por mosquitos en el caso de *P. vivax*, los cuerpos exoeritrocíticos en el hígado y las respuestas a algunas de las drogas antimaláricas más comunes.

En otros aspectos, se encontraron diferencias pero éstas no fueron inesperadas, ya que también existen diferencias en las respuestas ofrecidas por las distintas razas humanas al mismo parásito. Algunas de estas diferencias en los monos fueron las parasitemias más altas, infecciones fatales causadas por *P. vivax*, infectividad menor de los

gametocitos, infecciones cuya transmisión por mosquitos era más difícil y períodos prepatentes más largos.

6. Otros estudios en monos: Se han descubierto dos tipos de infecciones naturales de malaria en los monos de América Latina, uno de las cuales, el *Plasmodium simium*, no ha sido encontrado en Panamá. En el Laboratorio Gorgas se ha demostrado que esta especie de malaria de monos es capaz de multiplicarse en las 7 especies de monos panameños, cinco de las cuales resultaron ser nuevos hospederos experimentales para este parásito. El *P. simium* es similar al *P. vivax* del hombre y algunos investigadores son de opinión que podrían ser cepas de la misma especie. Un modelo experimental a base de *P. simium* en monos, por lo tanto, podría constituir un elemento valioso para determinar las relaciones que existen entre estos tipos de parásitos.

Un examen de todas las infecciones palúdicas naturales de monos registradas durante las investigaciones de campo realizadas desde los inicios del Laboratorio Gorgas reveló que de 1994 monos examinados durante 35 años, *P. brasilianum* fue la única especie identificada de Panamá. Dicho plasmodio fue encontrado solamente en *Alouatta*, en *Cebus* y en las dos especies de *Ateles*. Como cinco años después de publicar los resultados arriba anotados, logramos identificar el *P. brasilianum* de muestras colectadas en monos *Saguinus*, siendo ésta la primera evidencia de infecciones naturales de malaria en esta especie de monos. Los valores hematológicos normales fueron determinados para 6 especies panameñas de mono con el fin de utilizar dicha información en el estudio de los cambios en dichos valores que podrían atribuirse a las infecciones maláricas.

Reconocimiento

Los resultados de las investigaciones aquí relatadas fueron producto de las arduas labores, el entusiasmo y dedicación de un equipo de científicos que incluyó a los doctores Richard N. Rossan, David E. Baerg, James A. Porter Jr., Carl M. Johnson y Ralph Comer. En ocasiones, varios científicos de otros departamentos colaboraron con estos estudios.