

## Alphonse Laveran y la malaria

La malaria, o paludismo, enferma y mata, desde tiempo inmemorial, a una enorme cantidad de personas en el mundo: en un año enferma gravemente a 500 millones, mata a un millón, el 90% de las muertes ocurren en África sub-sahariana, y la mayoría son lactantes, niños pequeños y embarazadas<sup>1</sup>.

El descubridor de la causa del paludismo, Charles Louis Alphonse Laveran, nació en París el 18 de Junio de 1845. Su padre y su abuelo paterno fueron médicos. Su padre, médico militar, destinado a Argelia, se trasladó allí con su familia; retornó a Francia como profesor en la *École de médecine militaire du Val-de-Grâce*, de la cual fue Director y profesor; su madre era hija y nieta de militares.

Laveran cursó estudios secundarios en París en el *Collège Saint Baube*, y luego en el *Lyceé Louis-le-Grand*. Al terminarlos quiso seguir la profesión de su padre y de su abuelo y, en 1863, solicitó su ingreso en la *École du service de santé militaire à Strasbourg*. Ingresó y se graduó allí. En 1866 fue residente estudiante en el hospital civil de Estrasburgo y en 1867 se doctoró con una tesis sobre la regeneración de los nervios. En 1870, cuando estalla la guerra Franco-Prusiana, ya médico militar, fue destinado a las ambulancias del ejército del Este. Después de la derrota y el armisticio, Laveran pasó al hospital de Lille y luego al hospital *Saint Martin* de París. En 1874 fue nombrado profesor agregado de “*des maladies et épidémies des armées*” en la *École de médecine militaire du Val-de-Grâce* y al año siguiente publica un *Traité des maladies et épidémies des armées*. En París se perfeccionó en la técnica histológica y frecuentó el laboratorio de Louis-Antoine Ranvier (1835-1922) en el *Collège de France*.

En 1878 Laveran fue destinado a Argelia, allí estuvo hasta 1883. Al comienzo en el hospital militar de *Bône*, luego en el de *Biskra* y, por último, en el de *Constantine*. Durante ese período llevó a cabo sus principales investigaciones sobre el paludismo.

Laveran relata en su *Nobel Lecture* que entonces tuvo la oportunidad de hacer autopsias de pacientes fallecidos de fiebre maligna y estudiar la melanemia, pigmento negro que se encuentra en la sangre de los palúdicos. La melanemia había sido descripta por muchos observadores pero se dudaba sobre cuán constante era su formación en la malaria y la causa que la producía. A Laveran le impresionaron los caracteres de los gránulos de este pigmento [“pigmento malárico”, hematina que resulta de la condensación de los anillos de porfirina separados de la hemoglobina] presentes en los capilares del hígado y del sistema nervioso central. Trató de estudiar su formación en los palúdicos y encontró, en extendidos de sangre fresca, sin colorear, leucocitos con pigmento y cuerpos esféricos pigmentados de distinto tamaño, con movimientos ameboides, libres o adheridos a las células, corpúsculos incoloros que formaban manchas claras en el citoplasma de los eritrocitos y, finalmente, elementos pigmentados en forma de medias lunas, que desde entonces supuso parásitos.

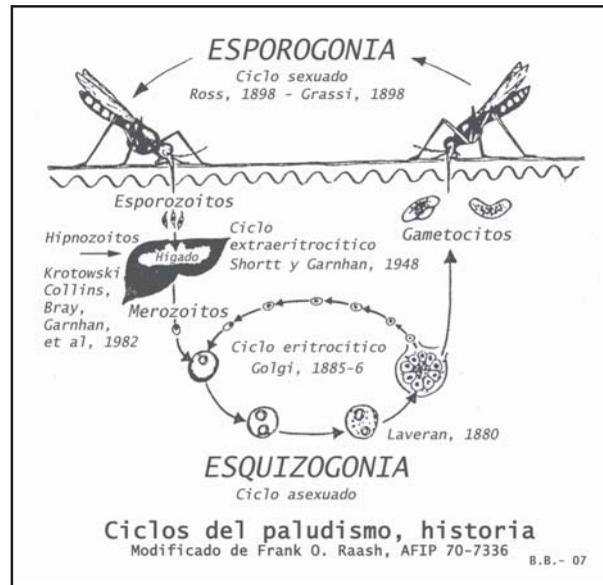
En 1880, en el hospital de *Constantine*, descubrió, en los bordes de los cuerpos esféricos pigmentados, elementos filiformes que se movían muy rápido desplazando los eritrocitos vecinos. De allí en adelante no tuvo más dudas de que eran parásitos y describió las características salientes de los hematozoarios de la malaria en memorias que mandó a la *Académie de Médecine* y a la *Académie des Sciences* (1880-

1882) y un opúsculo titulado *Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme, description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, Paris, 1881*<sup>2a</sup>.

Su descubrimiento fue recibido con escepticismo. En 1879 se había descrito un *Bacillus malariae* que se encontraba en el suelo y el agua de lugares con paludismo, y muchos habían confirmado el hallazgo. El hematozoario encontrado por Laveran no se parecía a ninguna bacteria y, dice Laveran, que, como no se podía clasificar, simplemente se dudó de su existencia. Las técnicas de examen de la sangre eran muy imperfectas y por lo tanto se prolongaban las discusiones respecto a este nuevo hematozoario. Había que perfeccionar la técnica e inventar coloraciones para demostrar su estructura<sup>2b</sup>. Hubo que esperar que Paul Ehrlich desarrollara, y se difundieran, sus métodos de coloración de la sangre para identificar las especies de plasmodios<sup>3</sup>.

En 1882 Laveran se trasladó a Roma para ver si encontraba los mismos parásitos que en *Constantine* en la sangre de los palúdicos de las zonas bajas de alrededor de la ciudad, la *campagna romana*. Los encontró, y publicó, en 1884, el *Traité des fièvres palustres*. A los 40 años Laveran se casó. Por diez años fue profesor de higiene militar en la *École du Val-de-Grâce*. En 1889 dictó cursos de microbiología en el Instituto Pasteur y la *Académie de médecine* lo premió por su descubrimiento, que ya no es discutido; lo confirmó Camillo Golgi (1843-1925), quien, además, demostró que los ataques febriles ocurrían cuando los esporozoitos rompían los eritrocitos y se liberaban en la corriente sanguínea: es el ciclo eritrocítico<sup>4</sup>. La *Académie de médecine* incorporó a Laveran como miembro en 1893.

En 1894, en el Congreso Internacional de Higiene, en Budapest, Laveran sostuvo que creía que el parásito de la malaria vive fuera del cuerpo humano como parásito; sospechaba que en los mosquitos, abundantes en las áreas con malaria, y que ya tenían probado un papel en la propagación de la filariasis. "Esta opinión sobre el papel de los mosquitos fue considerada por la mayoría de los observadores poco probable en ese momento"<sup>2b</sup>. Pero larga es la lista de "precursores" de Laveran que sospecharon que los mosquitos transmitían la malaria<sup>5</sup>. Ronald Ross (1857-1932) en agosto de 1897 encontró los parásitos en el estómago de mosquitos anofelinos que habían picado a enfermos con malaria. Luego estudió este ciclo sexuado en un modelo experimental en pájaros y aisló los parásitos de la malaria en las glándulas salivares de mosquitos que se habían alimentado en pájaros infectados<sup>6a</sup>. Los italianos Grassi, Bastianelli y Bignami, en 1898, establecieron que el ciclo sexuado o esporogónico del parásito humano se desarrolla en el estómago de la hembra hematófaga de los mosquitos culícidos *Anopheles*; el macho se alimenta de jugos vegetales. El mosquito hembra, huésped definitivo del plasmodio, no se enferma, se enferman los huéspedes intermedios: el hombre, y otros animales. Al final de ese mismo año, ellos mismos, en el *Ospedale di Santo Spirito* de Roma, hicieron picar por mosquitos recogidos por Grassi en un área palúdica a un internado por "trastornos nerviosos crónicos", sin historia de paludismo: Abele Sola. Enfer-



mó Sola de paludismo, y así probaron que el vector de la malaria es un mosquito *Anopheles*<sup>7</sup>. En aquel tiempo los reclutas para los experimentos se conseguían por autoridad, paternalismo o agradecimiento<sup>4</sup>. Como ahora se consigue el consentimiento informado. Agria fue la disputa entre Ross y Giovanni Battista Grassi (1854-1925) por la prioridad del hallazgo del vector y de la forma de transmisión de la malaria<sup>6a,7</sup>. Grassi, amargado, siempre sostuvo que fueron descubrimientos independientes. Ecos de las riñas entre los investigadores, no sólo entre Ross y Grassi –en las que no figura Laveran– se oyen en libros de casi cien años después<sup>4,8,9</sup>. En 1948 Short y Garnhan aclararon el ciclo extraeritrocitario o tisular del parásito y, en 1982, se explicó el porqué de las recaídas o recurrencias: los durmientes hipnozoitos en el hígado<sup>9</sup>.

Laveran no obtuvo del Ejército un puesto que le permitiera seguir con sus investigaciones, y solicitó el retiro en 1896. Al año siguiente se incorporó como investigador *bénévole* (honorario) al Instituto Pasteur donde volvió a sus investigaciones sobre los protozoarios patógenos de los animales.

Ross recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1902 «por su trabajo en malaria, por el cual mostró cómo penetra en el organismo y por lo tanto creó los cimientos para la investigación exitosa sobre esta enfermedad y las medidas para combatirla»<sup>6b</sup>. El premio fue primero a quien descubrió el modo de transmisión y después a quien descubrió la causa. En 1907 lo recibe Laveran: «en reconocimiento por sus trabajos sobre el papel de los protozoarios como causa de enfermedades». Laveran destinó la mitad de su Premio para establecer el Laboratorio de Medicina Tropical en el Instituto Pasteur. En 1908 fundó la Sociedad de Patología Exótica que presidió durante 12 años<sup>2</sup>.

Laveran fue de intereses amplios y autor prolífico, publicó, solo o en colaboración, numerosos libros y también trabajos sobre tripanosomas de la rata, de los caballos de Gambia, del ganado en Transvaal, las tripanosomiasis del Alto Níger, los tripanosomas de aves, quelonios, batracios y peces y los tripanosomas que causan la endémica enfermedad del sueño en África Ecuatorial.

A Laveran no le faltaron los reconocimientos: miembro de las *Académie des Sciences y de Médecine* de París, Comandante de la Legión de Honor (1912), Miembro de la *Royal Society* de Londres y de sociedades científicas de Europa, América y Asia<sup>2</sup>. Tampoco le faltaron la indiferencia, la incompreensión, la hostilidad, el desdén por sus investigaciones o la ignorancia e ingratitud de sus jefes militares. No cortejaba a la fama: «*Les journalistes frappaient vainement à sa porte. Il n'accordait jamais d'interviews. Aussi le public le connaissait-il à peine et il n'en avait cure!*» (“Los periodistas golpeaban vanamente a su puerta. No concedía jamás entrevistas. Así el público apenas lo conocía y él no tenía remedio!”)<sup>10</sup>.

Alphonse Laveran falleció en París, a los 76 años, el 18 de mayo de 1922.

Claudio Zuckerberg

e-mail:claudiozucker@speedy.com.ar

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

#### Agradecimiento: Al Dr. Claudio Pereira

1. Global Malaria Programme. GMP Brochure. En: <http://www.who.int/malaria/> y <http://www.who.int/malaria/aboutus.html>; consultados el 30/8/07.
2. Alphonse Laveran. The Nobel Prize of Physiology or Medicine 1907. a) Biography; b) Protozoa as Causes of Diseases Nobel Lecture. Nobel Lecture, December 11, 1907. En: <http://nobelprize.org/>; consultados el 25-8-07.
3. Charmot G. Laveran and the Discovery of the Malaria Parasite. (CDC Malaria web site). En: <http://www.cdc.gov/Malaria/history/laveran.htm>; consultado el 25-8-07.
4. Mazzarello P. La struttura nascosta. Bologna: Cisalpino, 1996. Capitulo XII. Il segreto delle febbri intermittenti. p. 223-60.
5. Kakkilaya BS. History of Malaria: Scientific Discoveries. En: [http://www.malariasite.com/malaria/history\\_science.htm](http://www.malariasite.com/malaria/history_science.htm); consultado el 28-8-07.

6. Ross R. a) Researches on malaria. Nobel Lecture, December, 12, 1902. b) Dedication. En: <http://nobelprize.org/>; consultado el 25-8-07
7. Capanna EG. Battista Grassi: uno zoologo per la malaria. En: <http://dipbau.bio.uniroma1.it/web/UZI/Archivi/Personaggi/Grassi.pdf>; consultado el 26-8-07 o The Malaria Centenary 1898-1998. En: <http://www.lincoi.it/convegni/convegni.99/web.malaria/presenta.malaria.html>; consultado el 30-8-07.
8. Porter R. The greatest benefit to mankind. A medical history of humanity from antiquity to the present (1997). London: Fontana, 1999. Chapter XV. Tropical medicine, world diseases. p. 462-92.
9. McGregor IA. In Cox FEG (ed). The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases. London: The Wellcome Trust, 1996. Chapter 22, p 230-47.
10. Calmette A. Le Professeur A. Laveran. Nécrologie parue dans le Bulletin de la Société de Pathologie exotique en 1922 (p.373). En: <http://www.pathexo.fr/pages/Laveran.html>; consultado el 28-8-07.

-----

*But malarial fever is important, not only because of the misery which it inflicts on mankind, but because of the serious opposition which it has always given to the march of civilization in the tropics. Unlike many diseases, it is essentially an endemic, a local, malady; and one which unfortunately haunts more especially the fertile, well-watered and luxuriant tracts - precisely those which are of the greatest value to man. There it strikes down, not only the indigenous barbaric population, but, with still greater certainty, the pioneers of civilization, the planter, the trader, the missionary, the soldier. It is therefore the principal and gigantic ally of barbarism. No wild deserts, no savage races, no geographical difficulties have proved so inimical to civilization as this disease. We may almost say that it has withheld an entire continent from humanity - the immense and fertile tracts of Africa; what we call the dark continent should be called the malarious continent; and for centuries the successive waves of civilization, which have flooded and fertilized Asia, Europe, and America, have broken themselves in vain upon its deadly shores.*

Pero la fiebre palúdica es importante no sólo por la miseria que inflige a la humanidad, sino por la seria oposición que siempre opuso a la marcha de la civilización en los trópicos. A diferencia de muchas enfermedades es esencialmente endémica, una enfermedad local; y una enfermedad que ronda especialmente en los fértiles, bien regados y lujuriantes espacios - precisamente aquellos que son de mayor valor para el hombre. Allí se abate, no sólo sobre la bárbara población indígena, sino, con aún mayor certidumbre, sobre los pioneros de la civilización, el plantador, el comerciante, el misionero, el soldado. Es por lo tanto el principal y gigantesco aliado de la barbarie. Ni los fieros desiertos y salvajes razas, ni las dificultades geográficas han sido tan hostiles a la civilización como esta enfermedad. Casi podemos decir que negó un continente entero a la humanidad - los inmensos y fértiles espacios de Africa; lo que llamamos el continente negro debería ser llamado el continente de la malaria; y por centurias las sucesivas olas de la civilización, que han inundado y fertilizado Asia, Europa y América, se han estrellado en vano sobre sus mortíferas costas.

Ronald Ross (1857-1932)

*Researches on malaria, p 27, Nobel lecture, December 12, 1902\**

*\*The lecture as given on this occasion was only an abstract of the present publication.*

En: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1902/ross-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-lecture.html); consultado el 19-X-2007