

El paludismo y los mosquitos transmisores

Lilia González Cerón

Los parásitos de *Plasmodium vivax* son organismos eucariontes y unicelulares. Esta especie es una de cinco que causan enfermedad en la población humana. La principal forma de transmisión del paludismo es mediante la picadura de un mosquito con estos parásitos en sus glándulas salivales.

En el mundo hay muchas especies de mosquitos que transmiten paludismo, pero la presencia de cada especie está limitada a una zona geográfica. En América, prevalecen diversas especies de los géneros: *Nyssorhynchus* (antes subgénero) y *Anopheles* (Figura 1) [1]. Estos mosquitos se diferenciaron hace aproximadamente 100 millones de años. Diversas especies de mosquitos pueden transmitir paludismo México, Centroamérica y el norte de Sudamérica. Estudios de los 1970s y 1980s dejaron evidencia que en los mosquitos *Ny. albimanus*, son abundantes en la época de lluvia y transmiten *P. vivax* en México y otras zonas del continente.

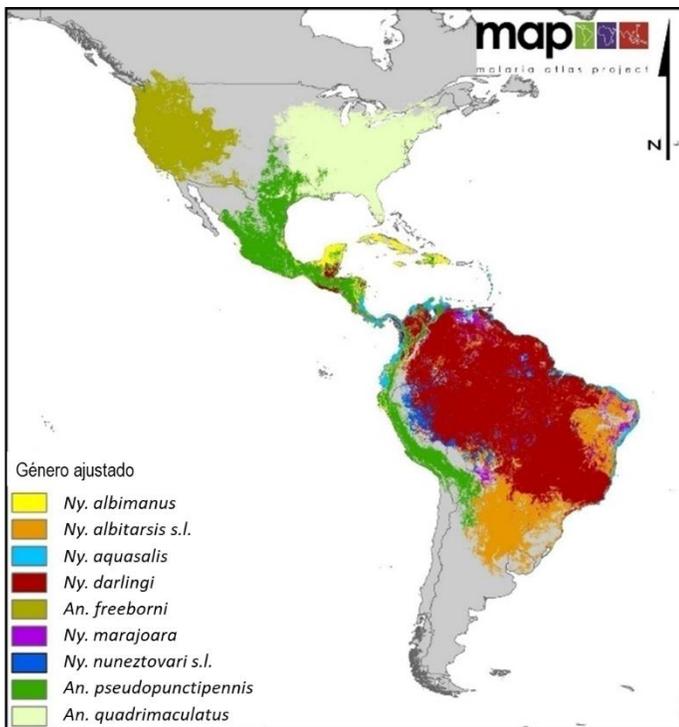


Figura 1. Distribución de los principales mosquitos transmisores del paludismo en el continente americano. Tomado de Sinka y cols [1].

En 1966 y para Baja California se citó “a) El parásito presente era el *P. vivax* y el vector el *A. pseudopunctipennis*” sugerido por sus elevadas densidades en épocas de secas [2]. En El Salvador, América Central, al alimentar mosquitos con sangre infectada con *P. vivax*, éstos sólo se encontraron parásitos en *Ny. albimanus* y nada en *An. pseudopuntipennis* [3].

¿Qué tan susceptibles son los *An. pseudopuntipennis* a *P. vivax*?

Los *An. pseudopunctipennis*, no habían sido adaptados a insectario, sino hasta en 1997 se logró en el CRISP-INSP [4]. Este insectario es único en la región Mesoamericana.

En el sur de Chiapas, los *Ny. albimanus* y *An. pseudopuntipennis* han sido abundantes en lluvias y secas, respetivamente. También, la transmisión de *P. vivax* se llevaba a cabo tanto en las costas como en las faldas de colinas, donde estos vectores habitan.

Sólo algunas especies de mosquitos son susceptibles a infectarse y transmitir el paludismo. Los mosquitos hembra necesitan sangre para desarrollar sus huevos. Cuando pican a una persona infectada con *P. vivax* y esta tiene gametocitos, en el estómago del mosquito se forman los gametos, ocurre la fertilización y formación del cigoto. Luego, se transforma en una forma móvil llamada oocineto que sale del contenido estomacal y se sienta en la parte externa del estómago donde evoluciona a ooquiste. Que tiempo después libera los esporozoítos móviles y se acumulan en las glándulas salivales (forma infectiva para el humano). Esto ocurre en un lapso de 13-14 días.

Para realizar los experimentos de susceptibilidad de *An. pseudopunctipennis* surgió una complicación: los mosquitos no se acercaban fácilmente al alimentador artificial (Figura 2A). En febrero de 1997, una sangre con parasitemia alta de 45,200 parásitos/microlitro (μl) y donada por una paciente originaria de las faldas de colinas, se usó para alimentar a ambos mosquitos. Resulto que sólo dos de los 60 *Ny. albimanus* examinados, tenía pocos ooquistes (1 y 5). Mientras, los nueve *An. pseudopunctipennis* examinados tenían 61, 56, 75, 36, 37, 23, 29, 15 y 30 ooquistes en sus estómagos, respectivamente. Después, en marzo del mismo año, usando una sangre con 8,700 parásitos / μl , los siete *An. pseudopunctipennis* analizados no tenían ningún ooquiste, mientras 8 de los 10 *Ny. albimanus* examinados tenían muchos ooquistes: 6, 120, 60, 120, 80, 95, 78 y 5, respectivamente. En otros experimentos, estos patrones se repitieron variando la proporción de mosquitos infectados y las cantidades de ooquistes encontradas [5]. En esencia, no todos los parásitos de *P. vivax* pueden ser transmitidos por ambas especies de mosquitos. Por ello, es importante evaluar los parásitos que infectan a distintas personas.

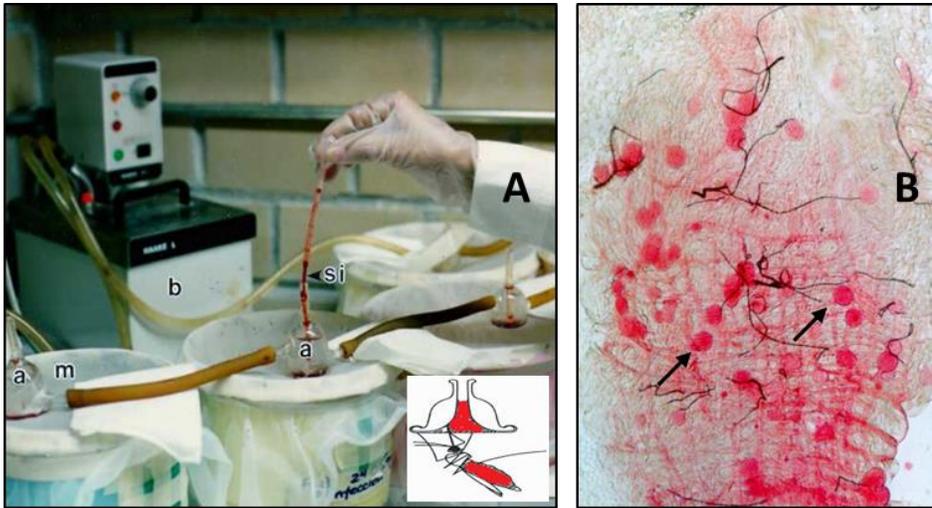


Figura 2. A) Alimentación artificial (a) de mosquitos con sangre infectada (si) con *P. vivax*: los botes tienen mosquitos hembras y cada bote tiene distinta especie de mosquitos. Estos toman la sangre a través de una membrana delgada o parafilm (m). La sangre se mantiene a 37°C con un baño maría (b). B) Estomago de un mosquito, con ooquistes* de *P. vivax* (flechas) a 400x. *Se observan formas redondeadas que se tiñen con mercurocromo.

También se analizó el tipo de variante de la proteína circunesporozoítica (CSP) de *P. vivax*, no porque pensáramos que fuera relevante, sino porque todos los parásitos que estudiábamos se tamizaban para este marcador. Esta proteína recubre la superficie del esporozoíto (forma infectiva para el humano). Dos principales variantes fueron descritas y distribuidas en el mundo; vk210 (GDRAA/DGQPA) y vk247 (ANGAGNQPG). La tipificación en los esporozoítos de *P. vivax* se puede hacer usando anticuerpos monoclonales (AcMo) (figura 3). Mediante múltiples experimentos, se encontró que muchos de los pacientes con parásitos CSPvk210 que causaron alta infección en *Ny albimanus* vivían en las costas, mientras que los parásitos CSP-vk247 o CSP-vk210 que produjeron alta infección en los *An. pseudopunctipennis* provenían de personas que vivían en las faldas de colinas [6, 7]. En la zona intermedia se presentaron ambos tipos. Lo cual mostraba que había una lógica en la distribución de tipos de *P. vivax* y las especies de mosquitos.

Con la intención de descifrar los mecanismos de transmisión y adaptación del parásito a los mosquitos vectores, en estudios posteriores indagamos sobre los factores celulares y moleculares que podrían explicar la resistencia y susceptibilidad de los mosquitos al desarrollo de *P. vivax*. Si estos parásitos son introducidos a una zona, podrían adaptarse o ser capaces de infectar a los mosquitos locales y cambiar el escenario epidemiológico. Estos conocimientos se consideran relevantes para la vigilancia y diseño de las medidas para el control del paludismo.

La alimentación artificial con una sangre parasitada se ofreció simultáneamente a ambas especies de mosquitos: uno de cada 2-3 experimentos generó resultados para su análisis.

Algunas sangres de pacientes con *P. vivax* no causan infección en mosquitos, tal vez porque los gametos o gametocitos son dañados por la respuesta inmune del hospedero o por medicamentos. En otros casos, podría ser porque el mosquito no es susceptible. Por ello se tienen que realizar varios experimentos.

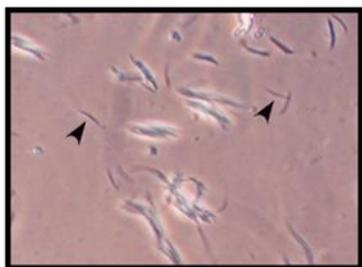
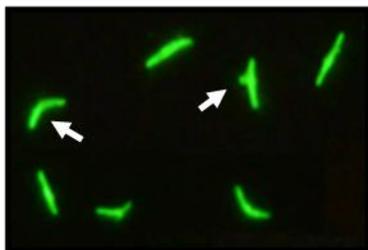


Figura 3. Se muestran a) los esporozoítos en forma de agujas curvadas (1000x) b) la reacción de los esporozoítos con un AcMo anti-CSPvk210 (400x) [8].



ALGUNOS REQUERIMIENTOS PARA LOS EXPERIMENTOS DE SUSCEPTIBILIDAD

Para investigar la proporción e intensidad de la infección en mosquitos potenciales transmisores del paludismo se requiere infraestructura básica. Se prefiere usar mosquitos que se crían bajo condiciones controladas o en insectario, y un cuarto con cubo de bioseguridad y flujo negativo para realizar las alimentaciones con sangres infectadas y examinar los mosquitos post-alimentación. Si es posible, contar con laboratorio para atención a pacientes febriles, donde se diagnostica la infección con paludismo. Esto es más factible en una zona endémica. A un paciente positivo se les solicita consentimiento por escrito y apegado a aspectos éticos (respeto, justicia y beneficio), la donación de 10 ml de sangre. Como los mosquitos “infectados” (Figura 2A) son un riesgo, nunca salen vivos del cuarto de infección, sólo muertos o en partes. A los 7 días después de la alimentación, a los mosquitos se les extirpa el estómago, y en fresco se busca la presencia de ooquistes (Figura 2B). Dentro de cada ooquiste se desarrollan miles de esporozoítos que invaden las glándulas salivales (Figura 3).

Bibliografía

1. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, et al: **A global map of dominant malaria vectors.** *Parasit Vectors* 2012, **5**:69.
2. Tellaeche A.M., Romero_Barron G: **La vigilancia antipalúdica en el Territorio de Baja California.** *Salud Publica de Mex* 1966, **8**(6):909_948.
3. Warren M, Collins WE, Jeffery GM, et al: **Anopheles pseudopunctipennis: laboratory maintenance and malaria susceptibility of a strain from El Salvador.** *Am J Trop Med Hyg* 1980, **29**:503-506.
4. Villarreal C, Arredondo-Jimenez JI, Rodriguez MH, Ulloa A: **Colonization of Anopheles pseudopunctipennis from Mexico.** *J Am Mosq Control Assoc* 1998, **14**:369-372.
5. Gonzalez-Ceron L, Rodriguez MH, Nettel JC, Villarreal C, Kain KC, Hernandez JE: **Differential susceptibilities of Anopheles albimanus and Anopheles pseudopunctipennis to infections with coindigenous Plasmodium vivax variants VK210 and VK247 in southern Mexico.** *Infect Immun* 1999, **67**:410-412.
6. Rodriguez MH, Gonzalez-Ceron L, Hernandez JE, et al: **Different prevalences of Plasmodium vivax phenotypes VK210 and VK247 associated with the distribution of Anopheles albimanus and Anopheles pseudopunctipennis in Mexico.** *Am J Trop Med Hyg* 2000, **62**:122-127.
7. Gonzalez-Ceron L, Alvarado-Delgado A, Martinez-Barnetche J, et al: **Sequence variation of ookinete surface proteins Pvs25 and Pvs28 of Plasmodium vivax isolates from Southern Mexico and their association to local anophelines infectivity.** *Infect Genet Evol* 2010, **10**:645-654.