

2.2.2.3. El descubrimiento del patógeno y del transmisor

En el Hartavana, uno de los textos sagrados del hinduismo, compilado con anterioridad al 500 aC., se describieron cinco tipos de mosquitos, todos ellos señalados sorprendentemente como culpables de la malaria. Dhanvantari, el médico de los dioses, afirmaba que *“su picada es tan dolorosa como la de las serpientes, y es la causa de enfermedades. La herida es como una quemazón, de fuego, de color rojo, amarillo, blanco y rosa, y se acompaña de fiebre, dolor en las extremidades, pelos de punta, vómitos, diarrea, sed, calor, mareos, bostezos, escalofríos, hipo, sensación de ardor y frío intenso”*. Sin embargo, esta clarividencia excepcional no pudo demostrarse hasta veinticuatro siglos más tarde.

En fábulas y leyendas griegas se habla de monstruos misteriosos que salían del fondo de enormes pantanos, envueltos en neblinas pestilentes, lo que a fin de cuentas no era más que un simbolismo de la potencia destructora de la malaria. Hércules, dando muerte a la Hidra de Lerma, monstruo de siete cabezas, simboliza para algunos autores el más antiguo trabajo de saneamiento antipalúdico, ya que el monstruo era un pantano abastecido constantemente por fuentes de agua y que Hércules sólo pudo eliminar excavando canales, desviando el río Alfeo y cortando malezas.

La leyenda dice que el filósofo Empédocles de Agrigento (ca. 495 aC.-ca. 430 aC.) libró de una “peste” a Selinunte, ciudad siciliana, al drenar sus marismas y girar el sentido de dos ríos hacia ellos mismos, demostrando así que los primeros griegos asociaban racionalmente la malaria con los pantanos.

Los escritos hipocráticos establecieron claramente una conexión entre pantanos y fiebres, y advertían a los residentes de estas zonas que si bebían aguas estancadas sufrirían ensanchamiento de bazo.

En Roma se opinaba de la misma manera que en Grecia. Marcus Terentius Varro (116 aC.-27 aC.), Varrón, en su obra *Rerum Rusticarum*, advertía a los habitantes de las zonas pantanosas sobre los peligros que los acechaban y cuales eran los culpables: *“procúrese principalmente situar la granja al pie de la montaña, donde haya pastos extensos, de manera que atisbe los vientos más sanos que soplen en el predio. La más bien situada es la que mira a los levantes equinociales, porque en verano tiene sombra y en invierno sol. Pero si tienes intención de edificar cerca del río, ten cuidado de no ponerla enfrente, pues en invierno será muy fría y en verano poco saludable.*

Es necesario mirar también si hay lugares pantanosos. Por las mismas causas que las anteriores y porque se secan y se forman ciertos animalillos minúsculos, que los ojos no pueden ver, y que con el aire entran dentro del cuerpo por la boca y por la nariz y producen enfermedades graves”.

En el siglo I dC., Marcus Vitruvius Pollio, Vitruvio, el gran arquitecto e ingeniero del César Octavio Augusto, informaba en su obra *De Architectura*, el tratado más antiguo que se conserva sobre esta materia, que ciertos mosquitos no podían reproducirse en aguas saladas, por lo cual aconsejaba que una ciudad construida entre pantanos, pero cerca del mar, no debía temer demasiado las fiebres. Además, aconsejaba las circunstancias que debían tenerse en cuenta para elegir el lugar ideal para planificar una ciudad, y qué situaciones debían evitarse: *“para la ubicación de las ciudades, lo primordial será, en primer lugar, la elección de un sitio salubre.*

Este emplazamiento deberá estar situado en un lugar elevado, no brumoso y no sujeto a las heladas. Y mirando hacia las regiones del cielo, que no sea caliente ni frío, más bien temperado. Sobre todo, hay que tener en cuenta que en las cercanías no existan zonas pantanosas, pues, en efecto, cuando se levanta el sol las brisas matinales se acomodan en el lugar y las nieblas se juntan a estas brisas y por causa de su respiración extienden en los cuerpos de los habitantes las exhalaciones venenosas de las bestias palustres y convierten el lugar en un sitio pestilencial e inhabitable. A no ser que los pantanos estén inmediatos al mar, situados de tal modo, que sus aguas puedan entrar en él, y que el mar en tiempo de borrasca los pueda bañar con las suyas, y matar con lo amargo y salobre de ellas a todos estos animales ponzoñosos.

También debe considerarse que el aire no puede ser sano en un Pueblo a la orilla del mar, si esta orilla está expuesta al Mediodía o Poniente; pues por lo común el calor debilita los cuerpos, en vez del frío que los robustece; y la experiencia hace ver que a los hombres que pasan de países fríos a países calientes les cuesta trabajo habitar en ellos sin padecer algunas enfermedades: y al contrario, los que pasan de países calurosos hacia el norte gozan de más salud.

Los antiguos tenían la costumbre de juzgar la calidad del aire, aguas y frutos que pueden hacer un lugar enfermizo, por la constitución de los animales que se criaban en ellos. Examinaban su entrañas, y hallando que tenían dañado o lívido el hígado, conjeturaban que a los hombres sucedería lo propio.

Lucius Junius Moderatus Columella (4 dC.- 79 dC.), Columela, nacido en la antigua Gades (Cádiz, España), escribió particularidades similares en su obra *De re rustica*: “No conviene de ninguna manera que los edificios de la granja sean vecinos de un pantano ni de una vía militar: las aguas estancadas dejan escapar miasmas envenenados por efecto de los calores, y generan insectos armados con aguijones ofensivos, los cuales se funden entre nosotros en gruesos enjambres; los pantanos también están infestados por reptiles y serpientes que, privados de la humedad de los inviernos, recogen su veneno en el barro y la basura en fermentación. Así se contraen a menudo enfermedades cuyos caracteres son tan oscuros que ni los mismos médicos pueden reconocerlas”.

Areteo de Capadocia (120 dC.-200 dC.), médico de origen griego que desarrolló su profesión durante los reinados de los emperadores Nerón y Vespasiano, afirmaba igualmente que las enfermedades esplénicas tenían lugar en los distritos pantanosos, en los cuales los niños eran los más afectados.

Griegos y romanos tuvieron la certeza que existía alguna relación causal entre las fiebres intermitentes y las zonas pantanosas, sugiriendo que tanto las aguas como los vapores surgidos de los pantanos eran los factores que provocaban la enfermedad. Más tarde estudiaron las características estacionales y topográficas de la malaria, lo cual determinó el uso de drenajes en Grecia, y sobre todo en Roma, para mitigar el efecto malsano de las aguas estancadas.

Siglos después, Avicena (s. X-XI dC.) también describió las causas de esta enfermedad en su gran obra *Canon de Medicina*, aunque las reducía a la poca salubridad de algunas aguas estancadas y la idea de los “animalillos minúsculos” había desaparecido por completo: “el agua estancada en pantanos llenos de cañas no es saludable, especialmente si está en situación de exposición, porque éstas no se convierten en frío en invierno a no ser que sólo caiga nieve dentro. Así esta agua provoca que suba el humor seroso en el cuerpo.

En verano, el sol las calienta y así se pudren en el cuerpo sobre el humor bilioso. Hay tres razones por las que causan enfermedad: su carácter insípido, su mezcla de materias de tierra y la dispersión de sus partículas sutiles.

Las siguientes son las enfermedades que se pueden desarrollar después de beber tal agua: enfermedades del bazo, que producen un amontonamiento de las vísceras y estiramiento del peritoneo; el vientre está duro y denso; debilitamiento de brazos y piernas y cuello; la nutrición cae debido al estado del bazo a pesar del excesivo apetito y sed; estreñimiento, el vómito es difícil de inducir. Hidropesía, de la retención de agua. Depósitos inflamatorios en el pulmón y el bazo. Achaques de disentería que produce que las manos y los pies se sequen y el hígado se debilite y la nutrición se deteriore. Fiebres en verano. Amorradadas, varices, tumefacción laxa de naturaleza inflamatoria (insalubre especialmente en invierno).

Habría que esperar el paso de unos siglos más para que se retomara el camino correcto. En 1676, Antoni van Leeuwenhoek descubrió las bacterias por primera vez, y ya anteriormente se habían incriminado los microorganismos, o “seres diminutos”, como causa de enfermedades infecciosas. En 1716, el médico italiano Giovanni Maria Lancisi realizó algunas observaciones sorprendentes sobre la malaria, pues describió por primera vez la característica pigmentación negra en células sanguíneas provenientes del cerebro y del bazo de víctimas palúdicas, aunque no las asoció a la enfermedad, pues pensaba que la misma estaba vinculada con vapores venenosos surgidos del suelo o de los pantanos de aguas estancadas¹. Al año siguiente apareció su monografía titulada *De Noxiis Paludum Effluviis Eorumque Remediis*, en la cual se hacía eco de las teorías de los antiguos autores romanos Varrón y Celso y especulaba que la malaria era causada por diminutos “bichos o gusanos” que entraban en la sangre, reviviendo además la vieja idea que los mosquitos podían desempeñar algún tipo de papel en esta enfermedad.

Lancisi sugirió dos formas en que la malaria podía ser transmitida por mosquitos: en la primera, los insectos depositaban organismos microscópicos en los alimentos y las bebidas, las cuales eran contagiadas a los humanos cuando las consumían. En la segunda, se produciría una transmisión mecánica, pues “*los mosquitos siempre inyectan sus jugos salivares en las pequeñas heridas producidas por insectos que se encuentran en la superficie del cuerpo. Todas sus vísceras están repletas de líquidos nocivos, y no puede existir ninguna controversia entre los profesionales sobre los efectos nocivos de los insectos en los pantanos, pues mezclan sus jugos venenosos con la saliva y nos perjudican a nosotros*”. Sin embargo, como no pudo probar sus teorías, admitió que podría haber alguna validez en la vieja teoría del aire corrompido; y de todas maneras, propuso el drenaje de los pantanos para erradicar la malaria.

En 1807, John Crawford, médico irlandés y cirujano de la marina de la *East Indian Company*, escribió una serie de ensayos que contradecían la teoría del aire corrompido y aseguraban que el paludismo era ocasionado por “*huevos, que sin nuestro conocimiento, entran en nuestro cuerpo por la picadura de un mosquito; y nacidos en la herida, migran a través del cuerpo del huésped y producen la malaria*”. Pero estas ideas fueron consideradas absurdas por sus contemporáneos y las revistas médicas locales rechazaron sus artículos, despreciando su teoría y poniendo en peligro su práctica médica.

¹ Durante el período trófico, el parásito ingiere el citoplasma de la célula huésped y degrada la hemoglobina. Un producto de la digestión de la hemoglobina es el pigmento malárico o hemozoina, unas granulaciones que varían del color amarillo café al negro, la famosa pigmentación negra descrita por numerosos autores antiguos.

Poco a poco, la teoría de la fiebre de los pantanos empezó a desmoronarse, aunque seguía manteniendo numerosos adeptos. En 1816, el médico italiano Giovanni Rasori, mientras sufría de fiebres palúdicas en la cárcel por conspirar contra los austriacos, puso en duda la teoría del “mal aire” y sugirió que un microorganismo era el responsable de la enfermedad: “*durante muchos años he tenido la opinión de que las fiebres intermitentes son producidas por parásitos que renuevan el paroxismo por el hecho que se reproducen a mayor o menor velocidad, según la naturaleza de la especie*”.

El pigmento negro que había observado Lancisi por primera vez, fue identificado a mediados del siglo XIX por muchos investigadores. En 1847, el médico alemán Johann Heinrich Meckel von Hemsbach identificó estructuras ovoides o fusiformes que contenían gránulos de pigmento negro en las masas de protoplasma de la sangre de un paciente que había muerto de paludismo; y al realizar otra autopsia, también los encontró en el bazo de una persona demente que había sufrido la misma enfermedad, por lo que se ha sugerido que este autor fue el primero que vio los parásitos de la malaria.

En los años siguientes, diversos investigadores, como Schutz (1848), Virchow (1849) o Hirschl (1850), asociaron específicamente estos pigmentos negros con la malaria, pero no como su causa sino como su efecto, al observarlos en los órganos internos de pacientes muertos de esta enfermedad. De todas maneras, nunca se sospechó que los cuerpos negros granulares fueran la causa de la afección. En 1849, el médico norteamericano John Kearsley Mitchell formuló una teoría parasítica de la malaria e incluso anticipó la idea de un ciclo de vida externo al cuerpo humano, pero pensó equivocadamente que los agentes eran hongos.

En 1850, el médico estadounidense, Josiah Clark Nott se recuperó de las ideas de John Crawford, y en el ensayo titulado *Yellow Fever Contrasted with Bilious Fever*, rechazó la teoría de las miasmas, argumentando que “*los insectos microscópicos, de alguna manera transmitidos por mosquitos, causan la malaria y la fiebre amarilla*”.

Cuatro años más tarde, el médico y naturalista de origen francés Louis-Daniel Beauperthy, sugirió en su obra *Intermittent fever is a serious disease spread by and due to the prevalence of mosquitoes* que la “*malaria y la fiebre amarilla son producidas por fluidos venenosos que son inyectados bajo la piel por los mosquitos, como el veneno que inyectan las serpientes. Las miasmas y los pantanos no nos perjudican con sus vapores miasmáticos, sino que los responsables son los mosquitos que proliferan allí*”.

A partir de 1878, el desarrollo de la teoría de los gérmenes infectivos a cargo de Louis Pasteur y Robert Koch hizo que se intensificara notablemente la búsqueda de las causas de la malaria, y al año siguiente, el patólogo ruso Alexander Afanasiev ya propuso que los pigmentos negros podían ser los agentes de esta infección, aunque para la mayoría de investigadores de la época se trataba simplemente de leucocitos pigmentados.

En 1879 se anunció que el “bacilo” de la malaria había sido encontrado, lo cual fue recibido con un gran entusiasmo. El patólogo alemán Edwin Klebs y el médico y senador italiano Corrado Tommasi-Crudeli afirmaron haber aislado un microorganismo, que determinaron con el nombre de *Bacillus malariae*, que podía encontrarse en el suelo húmedo y en el aire de baja altitud de las regiones palúdicas. Esta bacteria fue inyectada en conejos y dijeron que causaba unas infecciones febriles y engrandecimiento del bazo, lo cual recordaba a la malaria.

Otros autores, como el médico de la Armada estadounidense George Miller Sternberg, que también inyectó este bacilo en conejos, afirmó que la enfermedad no era más que una septicemia y no podía ser considerada fiebre malárica. Sin embargo, tanta fue la expectación creada que incluso una prestigiosa revista médica británica declaró que el problema de la malaria se había resuelto. Además, el descubrimiento fue confirmado por Ettore Marchiafava, médico de tres Papas y reconocido anatomo-patólogo italiano.

Sólo un año más tarde, en 1880, Charles-Louis-Alphonse Laveran, un médico de la Armada francesa destinado a Argelia, en el hospital militar de la población de Constantine, descubrió que no era una bacteria, sino otro microorganismo, el causante de la malaria. En el prefacio de su obra capital, *Du paludisme et de son hématozoaire* (1891), escrito cuando la aceptación del descubrimiento de su parásito ya era universal, se leía lo siguiente: “*Al término del año 1880 señalé parásitos nuevos en la sangre de los enfermos afectados por fiebres palustres², y en varias ocasiones describí estos parásitos, confirmando mis primeras observaciones y completándolas en algunos puntos. Los parásitos que observé como causantes del paludismo difieren mucho de los descritos anteriormente, y no pertenecen a la clase de los schizophytes, donde parecía entonces que tuvieran que clasificarse todos los microbios patógenos; también debo decir que mis primeras afirmaciones fueron acogidas por todos con mucho escepticismo.*”

En 1879, Klebs y Tommasi-Crudeli habían descrito, con el nombre de Bacillus malariae, a un bacilo hallado en el suelo y en el agua de las localidades palustres, y un gran número de observadores italianos habían publicado trabajos que lo confirmaban.

El hematozoario que presenté como el agente de la malaria no se parecía a las bacterias; se presentaba bajo formas singulares; se salía, en una palabra, del dominio de los microbios patógenos conocidos, y muchos observadores, no sabiendo cómo clasificarlo, optaron por lo más simple: poner en duda su existencia.

En 1880, la técnica del examen de la sangre era, desgraciadamente, muy imperfecta, lo que contribuyó a prolongar las discusiones relativas al nuevo hematozoario. Hubo que perfeccionar esta técnica e idear nuevos procedimientos de tinción para poner de manifiesto su estructura³. Los trabajos que ratificaban lo que yo encontré fueron raros al principio, pero se multiplicaron después cada vez más, al tiempo que se descubrían, en diferentes animales, parásitos endoglobulares que presentaban gran parecido con el hematozoario de la malaria. En 1889, mi hematozoario había sido hallado en la inmensa mayoría de las regiones palustres y no podíamos ya poner en duda su existencia ni su papel patógeno”.

² La sangre analizada provenía del bazo de los pacientes maláricos.

³ En 1891, el médico ruso Dimitri Leonidovich Romanowsky inventó la tinción que lleva su nombre, una mezcla que contiene azul de metileno y eosina. Esta permitía distinguir la forma, tamaño y contorno de los hematíes, leucocitos y plaquetas; y también el núcleo, citoplasma y granulaciones de las distintas células, pues tiñe de púrpura los núcleos y gránulos neutrofilicos, y de color rosa los eritrocitos. Los ácidos nucleicos, las proteínas y el citoplasma se tiñen de azul, todo lo cual facilita la identificación de parásitos, no sólo para reconocer la malaria, sino también tripanosomas, leishmanias y filarias.

La tinción de Romanowsky fue uno de los descubrimientos más significativos de la historia de la parasitología; se hizo muy popular a principios del siglo XX y sigue siendo la base de las tinciones sanguíneas de Leishman, Giemsa y Wright.

Laveran había ganado en 1889 el famoso Premio Bréant⁴ de la Academia de Ciencias, la máxima distinción científica, pues el Premio Nobel aún no existía⁵. En el mismo prefacio, el autor reprodujo lleno de orgullo las palabras del profesor Bouchard cuando le otorgó el premio: *“La comisión, por un voto unánime, discierne el Premio Bréant a M. Laveran, profesor de l’École de Val-de-Grâce, por su descubrimiento de los hematozoarios del paludismo. Este descubrimiento, realizado hace diez años, ha sido comprobado por los más diversos observadores en casi todos los países donde reina la fiebre intermitente. El parásito, agente patógeno de esta endemia, la más antigua, la más extendida y la más grave de todas las que han afligido a la humanidad, difiere radicalmente de todos los parásitos actualmente conocidos de otras enfermedades infecciosas. Es, al menos en el hombre, el primer ejemplo de una enfermedad causada por un esporozoario. Nadie sostiene ya hoy día las ideas emitidas anteriormente, que atribuían la enfermedad palúdica a diversas formas de algas o de bacterias.*

En 1878, después de haber terminado mi periodo como agregado en la Escuela de Medicina de Val-de-Grâce, fui destinado a Argelia, a cargo de un Servicio en el Hospital de Bône (luego en Biskra y finalmente en Constantine). Un gran número de mis enfermos estaban afectados de fiebres palustres y me sentí fuertemente obligado a su estudio, ya que en Francia sólo había observado formas raras y benignas de la enfermedad. Tuve entonces la ocasión de practicar la autopsia a individuos fallecidos a causa de la fiebre perniciosa y pude estudiar la melanesia; esto es, la formación del pigmento negro en la sangre, que ya había sido descrita por varios observadores pero sin que se hubiera determinado la constancia de esta alteración ni la causa de la producción del pigmento”.

El 6 de noviembre de 1880, a primeras horas de la mañana, Laveran examinaba leucocitos “melaníferos” con su microscopio de 400 aumentos, y quedó absolutamente sorprendido al constatar que algo se movía *“al lado de estos corpúsculos esféricos, hialinos, sin núcleo, de ordinario pigmentados”*; y entonces observó *“filamentos móviles o flagelos, cuyos movimientos extremadamente vivos y variados no me dejaron ninguna duda sobre la naturaleza animada de estos elementos”*.

Las observaciones de Laveran fueron presentadas a la Académie de Médecine de Paris el 23 de noviembre y el 28 de diciembre de 1880, y fueron publicadas por la antigua y prestigiosa editorial parisiense Maison Ballière et fils, con el título *Nature parasitaire des accidents de l’impaludisme. Description d’un nouveau parasite trouvé dans le sang des maladies atteints de fièvre palustre*. En este trabajo, Laveran describía estos parásitos como *“pequeños elementos que miden apenas la sexta parte de un hematíe, no contienen más que uno o dos granos de pigmento y no parecen representar sino una de las fases de los cuerpos esféricos más grandes; tanto libres como adosados a los hematíes, a veces se encuentran a tres o cuatro de ellos sobre un mismo hematíe, y a la temperatura ordinaria presentan movimientos ameboideos”*.

⁴ El Premio Bréant fue establecido en 1849 por Jean-Robert Breant, un industrial químico francés que legó en su testamento 100.000 francos con el fin de recompensar a quien encontrara un tratamiento o descubriera la causa del cólera. Bréant estipuló también que, hasta que el premio fuera otorgado, el interés del capital sería utilizado para dotar de un premio anual a cualquiera que hubiera contribuido al progreso de los conocimientos sobre el cólera o sobre cualquier otra enfermedad epidémica. Bréant murió en 1852, y al año siguiente el Ministro de Educación francés transmitió a la Academia un decreto imperial por el cual la autorizaba a aceptar este legado.

⁵ En 1907, Laveran fue condecorado con el Premio Nobel por este mismo descubrimiento.

El parásito, presentado de esta manera al mundo científico, fue determinado por Laveran como *Oscillaria malariae*⁶. Sin embargo, al principio no logró convencer a los eminentes microbiólogos, zoólogos o malariólogos que él estaba viendo “algo” que desintegraba las células rojas de la sangre, y no fue hasta un año después, el 12 de noviembre de 1881, cuando su descubrimiento fue publicado por la prestigiosa revista científica británica *The Lancet*.

Marchiafava, secundado por los médicos y malariólogos también italianos Angelo Celli y Giovanni Battista Grassi, fue el investigador más enconado de Laveran y compitió con él durante años. Para el investigador italiano, los supuestos parásitos del francés no eran más que “*hematíes degenerados, los productos de una metamorfosis regresiva de Bacillus malariae, y los supuestos flagelos sólo son una parte de esta degeneración filamentosa*”. Laveran replicó con hechos a Marchiafava en su obra *Traité des fièvres palustres*, aparecida en 1884: “*sobre 480 palúdicos examinados en Argelia, he constatado 432 veces la existencia de los parásitos; sobre 79 exámenes realizados antes que se produzca el acceso febril, he observado parásitos en 79 ocasiones; sobre 286 exámenes realizados durante el acceso febril, 273 veces; y sobre 164 exámenes realizados algunas horas después del acceso, 141 veces*”. En este momento quedaron convencidos microbiólogos escépticos de la talla de Louis Pasteur, Charles-Edouard Chamberland y Pierre-Paul-Émile Roux.

En 1885, Camillo Golgi, otro médico italiano, profesor de patología en la Universidad de Pavia y familiarizado con la malaria por las afectaciones que sufrían los agricultores al trabajar los campos de arroz junto al río Po, quedó convencido de las observaciones de Laveran. Y estableció que existían al menos dos formas de la enfermedad, una con periodicidad terciana y la otra con cuartana, ambas producidas por especies distintas.

En 1886, Marchiafava y Celli determinaron el parásito que producía la terciana maligna con el nombre de género *Plasmodium*. En la memoria titulada *Nuove ricerche sulla infezione malarica*, reconocían la importancia de las investigaciones de Laveran, pero insistían en la validez de sus micrococos, aunque confesaban que “*de 47 de estos, 40 son pigmentados*”.

En la memoria publicada en 1887 ya reconocían los movimientos ameboides y hablaban de “hemoplasmodios maláricos”. Aquel mismo año, en una nueva comunicación a la Academia Real de Roma, se rindieron a los hechos, pero no a Laveran: reconocieron que la malaria era causada por parásitos, pero “no eran bacilos, bacterias ni micrococos”, y no eran los mismos que los descritos por el médico francés.

Entre 1889-1890, Golgi y Marchiafava describieron con más detalle las diferencias entre terciana benigna y maligna: quedó claro que los paroxismos típicos coinciden con el estallido de glóbulos rojos infectados y liberación de productos de la multiplicación. Finalmente, estos investigadores se convencieron que la malaria se debía a un parásito; no dudaron que se trataba de un microorganismo que invadía las células rojas de la sangre, crecía dentro de ellas y producía células hijas que invadían nuevas células sanguíneas; y a partir de aquel momento investigaron las fases eritrocíticas del parásito.

En 1889, Grassi y Raimondo Feletti introdujeron el nombre *Haemamoeba malariae* para la fiebre cuartana y *Laverania malariae* para la terciana maligna; y en 1890, *Haemamoeba vivax* para la terciana benigna.

⁶ Es muy posible que Laveran hubiera visto las tres especies de malaria, la terciana benigna, la maligna y la cuartana, pero no supo distinguir las, y durante largo tiempo pensó que se trataba de aspectos variados de un único organismo polimórfico.

Poco después, pero en aquel mismo año, Grassi y Feletti creyeron que ciertos parásitos observados por ellos en las aves de una zona palúdica eran idénticos al parásito de la “fiebre cotidiana con breves remisiones”, el mismo que provocaba la terciana maligna, y la determinaron como *Haemamoeba praecox*⁷. Más tarde, en 1897, el norteamericano William Henry Welch revisó toda la clasificación y nombró a este mismo parásito como *Haematozoon falciparum*⁸.

Los autores que sostuvieron que Grassi y Feletti calificaron de igual manera a las dos especies, y más tarde llamaron *praecox* al parásito del hombre, consideraban que ésta debía ser la designación correcta del parásito. Sin embargo, hubo otros investigadores que sostuvieron que el parásito aviar estaba claramente definido en la primera descripción, y en consecuencia *praecox* no debía aplicarse al parásito humano, sino ser sustituido por *Haemamoeba immaculata*, nombre que había sido puesto por Grassi en 1891. Por tanto, la designación de las diferentes especies de los parásitos del paludismo humano presentó muchas sinonimias, particularmente la terciana maligna. La cuestión más discutida fue si el calificativo correcto de especie de esta forma de paludismo debía ser *praecox*, *immaculata* o *falciparum*. Pero en realidad, la situación era aún más complicada, pues el calificativo específico *malariae*, de Laveran, debía ser indudablemente válido cuando se aplicara al parásito de la terciana maligna, pues él fue el primero en describirla y lo hizo con claridad⁹.

Grassi y Feletti, que dieron igual denominación específica al parásito de la cuartana, *malariae*, no pretendían, en opinión de muchos autores posteriores, invalidar la nomenclatura de Laveran, sino designar a una especie de otro género, *Haemamoeba*. En otras palabras, existirían dos organismos con el mismo calificativo específico pero de género distinto, *Laverania malariae*, parásito de la terciana maligna, y *Haemamoeba malariae*, parásito de la cuartana. Y ambos nombres serían perfectamente válidos siempre que se mantuviera la distinción de género.

En cambio, si se admite un único género para los tres parásitos, *Plasmodium*, que es el más antiguo (1885) si descontamos *Oscillaria*, el calificativo específico resulta aplicable para la primera especie (*Laverania malariae*), pero no para la segunda, (*Haemamoeba malariae*), pues aquella tiene la prioridad de nomenclatura. De aceptarse esta opinión, los calificativos *praecox*, *immaculatum* y *falciparum* resultarían inaplicables para la tercera maligna, igual que lo sería *malariae* para referirse a los parásitos de la cuartana.

Para solventar estas grandes dudas, la Comisión Internacional de Nomenclatura Zoológica adoptó dos decisiones importantes para determinar a estos parásitos. La primera, expresada en el Dictamen 104 del año 1928, fue revocada por el Dictamen 283, publicado en 1954, después de prolijas consultas con malariólogos y zoólogos. Según este Dictamen, el calificativo específico *vivax* Grassi y Feletti, 1890, publicado en la combinación *Haemamoeba vivax*, era el más antiguo de los empleados para designar al parásito de la fiebre terciana benigna, y por consiguiente, el único válido.

⁷ En 1888, Grassi, junto a Feletti, empezaron a estudiar la malaria en aves en Catania (Sicilia), y en 1890 publicaron una monografía en la que describieron el ciclo malárico en diferentes especies de pájaros, incluyendo palomas, lechuzas y gorriónes.

⁸ Welch puso el nombre *falciparum* por la propiedad de esta especie en formar “medias lunas”.

⁹ El nombre de género *Oscillaria* no podía mantenerse vigente, pues Laveran pensó al principio que el parásito era una alga; y efectivamente, el género *Oscillaria*, creado por el naturalista italiano C. Pollini en 1816 se refiere a unas algas azules filamentosas, que nada tienen que ver con los protozoos.

En el mismo Dictamen, la Comisión acordaba sustituir por los textos siguientes los que figuraban para los nombres genéricos *Plasmodium* y *Laverania* en la Lista Oficial de Nombres Genéricos de Zoología:

a) *Plasmodium* Marchiafava y Celli, 1885. Especie tipo designada en virtud de los Plenos Poderes: *Haemamoeba malariae* Feletti y Grassi, 1889, parásito de las fiebres cuartanas.

b) *Laverania* Feletti y Grassi, 1889. Especie tipo designada en virtud de los Plenos Poderes: *Haematozoon falciparum* Welch 1897, parásito de la terciana maligna¹⁰.

Finalmente, las denominaciones correctas de los parásitos del paludismo humano, según se admitieran uno o dos géneros por razones taxonómicas, serían las siguientes:

Si sólo se admite un género: *Plasmodium malariae* (Laveran, 1880); *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890) y *Plasmodium falciparum* Welch, 1897.

Si se admiten dos géneros: *Plasmodium malariae* (Laveran, 1880), *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti, 1890) y *Laverania falcipara* (Welch, 1897).

La Comisión Internacional de Nomenclatura Zoológica no expresó preferencia por ninguno de los dos nombres genéricos que se han dado al parásito de la terciana maligna y dejó a los zoólogos la libertad para admitir la existencia de uno o dos géneros. Por consiguiente, cualquiera de estos nombres puede usarse sin infringir las reglas de nomenclatura zoológica.

Las dos razones de más peso para preferir la denominación *Laverania falcipara* son la forma característica de los gametocitos de la especie, y la existencia de una sola esquizogonia exoeritrocítica, circunstancia que desde el punto de vista filogenético aleja más a este género de su presunto antecesor. Ambos razonamientos son convincentes, y desde el punto de vista zoológico sería recomendable el empleo del nombre *Laverania*; en cambio, en malariología, prescindir del nombre *Plasmodium*, mucho más familiar, podría ocasionar dificultades, y como su uso no está reñido con la taxonomía, ha parecido preferible conservarlo en esta terminología; y de hecho, este es el nombre utilizado de forma común y prácticamente universal.

El conocimiento existente en el año 1900 fue perfectamente explicado por Grassi en su monografía titulada *Studi di uno Zoologo Sulla malaria*, publicada en aquel mismo año. Posteriormente fueron añadidos más detalles a este trabajo, pero hoy en día sigue siendo tan relevante como lo fue hace más de 100 años.

La mayor contribución de Marchiafava al estudio de la malaria fue la demostración de su transmisión por la sangre del enfermo, tarea en la que fracasó Laveran, pues no pudo cultivar el parásito ni inocularlo en animales de laboratorio. Junto a Celli y Umberto Mariotti, Marchiafava inició su investigación en el Hospital del Santo Espíritu de Roma, cerca del Vaticano, el cual reunía las mejores condiciones para la investigación del paludismo, pues atendía a un gran número de enfermos con esta patología, 20.855 en tan sólo cuatro años, de 1892 a 1895.

¹⁰ El nombre *falciparum*, que llamaba la atención sobre la forma de la enfermedad, fue ampliamente aceptado por la comunidad científica, y pronto su uso fue muy extensivo, a pesar que taxonómicamente era incorrecto. Por tal motivo se inició la larga lucha entre los taxónomos para resolver el dilema, pues la situación resultaba intolerable si se aludía a la Regla de Prioridad.

Sin embargo, los trabajos que llevaron a cabo estos investigadores serían considerados actualmente como éticamente reprobables¹¹, pues inocularon por vía subcutánea e intravenosa la sangre de enfermos palúdicos en enfermos mentales sanos, a cinco pacientes “*con enfermedad nerviosa, quienes se prestaron voluntariamente a la experiencia*”. Estas fueron publicadas en 1885, pero no se mencionan ni el número ni la edad de los pacientes que sirvieron como fuente de infección, cuya sangre fue utilizada para inocular a diferentes receptores. El volumen extraído nunca superó 1 gr., e inmediatamente era inoculado al receptor, en forma intravenosa o subcutánea.

Las inoculaciones en los tres primeros voluntarios reprodujeron los accesos febriles propios de la malaria, con una duración de 4-5 días, acompañados de las alteraciones características y con respuesta favorable a la quinina: “*siete días después de haber inyectado al paciente, sobreviene un acceso de fiebre, que se repite en los días siguientes. El trazado térmico, unido a la observación, es el de una fiebre intermitente cuartana, y al mismo tiempo el bazo se tumefacta y el examen de sangre revela la aparición de hematozoarios del paludismo. La fiebre cede fácilmente al sulfato de quinina*”.

De estos resultados se desprendió la primera conclusión de Marchiafava y Celli: “*la inyección de poca cantidad de sangre de enfermos maláricos febriles puede reproducir una verdadera y propia infección malárica, que se caracteriza por especiales alteraciones de los glóbulos rojos*”. En cambio, los voluntarios cuarto y quinto sólo presentaron fiebre esporádica o irregular, independiente de la administración de quinina, por lo que los dos investigadores dedujeron una segunda conclusión: “*la inyección de sangre de maláricos febriles no siempre reproduce la fiebre malárica*”.

La verdadera naturaleza de los organismos vistos por Laveran fueron aclarados en 1897 por el patólogo canadiense William George MacCallum mientras veraneaba en Dunsville (Ontario), al describir el ciclo sexual de la malaria en aves infectadas con un hematozoario relacionado, *Halteridium columbae* (en realidad, *Haemoproteus*), observando la penetración y fertilización del gameto femenino en el mosquito *Anopheles*, señalando que “*los protozoos no exflagelados son elementos masculinos*”.

¹¹ Cabe aclarar que en aquel momento, los ensayos clínicos en humanos no eran una práctica extraña, pero el fin perseguido era noble pues se trataba de conseguir el máximo bien para la comunidad; pero unos años más tarde se produjeron otras pruebas científicas con una mentalidad completamente distinta que obligaron a los legisladores a poner límites a la práctica médica. Por citar un ejemplo, en febrero de 1942, el médico alemán Claus Karl Schilling, que entonces contaba 71 años de edad, recibió órdenes de Heinrich Himmler, líder de las temibles SS, para que iniciara experimentos sobre prisioneros en el campo de concentración de Dachau, lo cual fue aceptado por él de manera entusiasta.

Tras haber inducido la enfermedad en los prisioneros mediante picaduras de *Anopheles* infectantes, o mediante inyecciones de esporozoítos, aplicaba diferentes métodos de tratamiento con quinina, pirifer, neosalvarsan, antipirina, piramidón y también un compuesto denominado Behring 2516. Pero sus métodos no respetaban los más elementales derechos humanos, por lo cual fue arrestado al término de la Segunda Guerra Mundial y procesado en Nürenberg.

Entre los testigos de la fiscalía estaba el médico checo Franz Blaha, que fue obligado a efectuar las autopsias de los prisioneros muertos como consecuencia de los experimentos de Schilling. Blaha declaró que entre 30-40 prisioneros murieron directamente de malaria, en tanto que entre 300-400 fallecieron por enfermedades que resultaron fatales a causa del deterioro de la condición física causado por el paludismo. De este testimonio se desprendió, además, que muchas víctimas habían fallecido por sobredosis de neosalvarsan o piramidón. Se sospecha que en total fueron más de 1.000 los prisioneros sometidos a estos experimentos, y un gran número de sobrevivientes quedaron dañados de manera permanente. Por estas razones, Schilling fue condenado a muerte y ahorcado el 28 de mayo de 1946.

Maccallum escribió que “*el flagelo se sumerge en la forma granular esférica del parásito y finalmente introduce su cuerpo entero en ese organismo. Inmediatamente después de su entrada, parece imposible que ninguno más pueda entrar, pero son vistos otros flagelos circulando y agitando sus cabezas contra el organismo. El flagelo que ha entrado continua su actividad durante unos momentos y el pigmento del organismo es sacudido violentamente. Pronto se queda quieto y permanece en este estado durante 15-20 minutos, cuando un proceso cónico empieza a aparecer en una cara del organismo, y el pigmento se dispone principalmente en el lado opuesto*”.

De regreso a Baltimore, MacCallum repitió sus observaciones sobre las formas de “media luna” de la malaria terciaria maligna, y observó que aquellos hilos que parecían flagelos eran, de hecho, microgametos y funcionaban como si se tratara de espermatozoides.

En 1922, John William Stephens, del Liverpool Institute of Tropical Medicine, mientras trabajaba en el África Oriental, describió el cuarto parásito humano, muy parecido a *P. vivax*, que fue denominado *Plasmodium ovale*. Y en 1931, como se ha reportado en un artículo anterior, Robert Knowles y Biraj Mohan Das Gupta describieron el quinto, *P. knowlesi*.

El ciclo de vida en los seres humanos aún permanecería incompleto durante varios años, pues nadie sabía qué ocurría durante los primeros días de la infección, cuando los parásitos aún no se encontraban en la sangre. Grassi sugirió entre 1893-1894 que debía existir una etapa de desarrollo en otras células que no fueran los glóbulos rojos, y apuntó a los glóbulos blancos; pero esta teoría fue abandonada al no dar ningún resultado. El descubrimiento de que los parásitos de la malaria se desarrollan en el hígado antes de incorporarse al torrente sanguíneo fue realizado en 1947 por dos británicos, el parasitólogo Percy Cyril Garnham y el protozoólogo y entomólogo Henry Edward Shortt, mientras estudiaban la especie *P. cynomolgi*, parásito del mono. Poco después, estos mismos investigadores encontraron formas exoeritrocíticas de *P. vivax* en voluntarios humanos, y posteriormente en voluntarios infectados con *P. falciparum* (1949) y *P. ovale* (1954). Las etapas exoeritrocíticas de *P. malariae* resultaron más difíciles de comprobar, y sólo pudieron demostrarse en 1960 gracias a los estudios de Robert Bray, que descubrió su presencia en chimpancés infectados experimentalmente.

La etapa final en el ciclo de vida del plasmodio y la presencia de etapas latentes exoeritrocíticas en el hígado, los llamados hipnozoitos, fue demostrada de manera concluyente en el caso de *P. vivax* por el médico norteamericano Wojciech A. Krotoski y diversos colaboradores en 1982.

A finales del siglo XIX ya se supo que el paludismo era debido a un parásito que podía transmitirse por la sangre de un enfermo a otro; pero faltaba saber cómo lo hacía, quién era el vector. Ya se ha visto que, a través de los siglos, se había sospechado que, de alguna manera, los mosquitos podrían estar relacionados con esta enfermedad y también con otras¹².

¹² Los descubrimientos recientes ya habían alertado a los investigadores sobre el papel fundamental de algunos artrópodos en la transmisión de enfermedades: en 1877, Manson había demostrado que las filarias eran transmitidas por mosquitos; en 1881, Carlos Finlay ya identificó al mosquito como responsable de la fiebre amarilla; entre 1889-1893, Theobald Smith y Fred Kilborne demostraron que las garrapatas transmitían la llamada “fiebre del ganado de Texas”; y en 1896, David Bruce demostró que la mosca tsé-tsé transmitía tripanosomas de un animal a otro.

En 1883, el médico estadounidense Albert Freeman Africanus King había reunido mucha información y la publicó en la revista *The Popular Science Monthly*, en el artículo titulado *Insects and disease-mosquitoes and malaria*, en lo que se llamaría la “doctrina del mosquito-malaria”, que al principio fue recibida con muy poco entusiasmo. King afirmaba que “*visto desde la luz de nuestra moderna “teoría de los gérmenes”, la picadura de los insectos a través de su probóscide hay que considerarla como un medio probable por el cual bacterias u otros gérmenes pueden ser inoculados en el cuerpo humano, infectando la sangre y provocando fiebres específicas*”.

El bacteriólogo norteamericano George Henry Nuttall señalaba en 1901¹³ que en una carta que le había enviado Robert Koch, este reconocía que estando de viaje en la India, entre 1883-1884, tuvo el convencimiento de que el papel de los mosquitos era muy importante, sino total, en la etiología de la malaria; y cuando abandonó las montañas de Usumbura (actual Tanzania) y descendía hacia las tierras bajas, supo que los nativos adquirirían una enfermedad que llamaban *mbu*, la cual era transmitida por la picada de un insecto que tenía el mismo nombre, el mosquito.

Nuttall reportaba también que numerosos viajeros habían informado que los nativos de muy diversas partes del mundo afirmaban inequívocamente que los mosquitos eran los responsables de transmitir las fiebres palúdicas: por ejemplo, el gran explorador Richard Burton señaló en 1836 que “*los habitantes de Zayla, una ciudad de Abisinia, aseguran que la picada de los mosquitos transmite unas fiebres mortales*”. Nuttall añadía igualmente que, según el doctor Lewellys Franklin Barker, en Filipinas, “*ciertos escritos de los Jesuitas de Mindanao indican que los nativos de esta isla reconocen con claridad, desde hace más de dos siglos, la relación entre las fiebres intermitentes y la prevalencia de los mosquitos*”. Y un tal Mr. Jamison aseguraba que, en Assam (noreste de la India), los nativos creían que las picadas de los mosquitos causaban las fiebres.

Los avances tecnológicos en ciencia no fueron especialmente significativos a lo largo de los siglos, y la gran revolución en este campo tuvo lugar a finales del XIX y principios del XX. Sin embargo, cuesta entender que con tanta información histórica acumulada apuntando al mosquito como responsable de la enfermedad, este insecto no hubiera sido incriminado antes de modo concluyente, o como mínimo haberse precavido energicamente de su contacto, lo cual hubiera sido medianamente posible.

Entre 1884 y 1897, Alphonse Laveran, Patrick Manson y los malariólogos italianos se habían convencido cada vez más de que los mosquitos estaban involucrados en la transmisión del paludismo. En el Congreso Internacional de Higiene celebrado en Budapest en 1897, Laveran había intuido el rol del mosquito, al declarar que “*después de haber intentado en vano encontrar el parásito en el aire o en el suelo de las zonas palúdicas, y tras haber fracasado en su cultivo por los más variados medios... todo esto me llevó a pensar que el microbio de la malaria vivía en medio exterior en estado de parásito, y sospeché de los mosquitos, que abundan en todas estas localidades y que ya desempeñan un papel muy importante en la propagación de las filariasis. De todas maneras, en aquella época, esta opinión sobre el papel de los mosquitos fue considerada por la inmensa mayoría de los investigadores como muy poco probable*”.

Ciertamente, las opiniones diferían según los observadores. Al principio, Manson creía que los humanos se contagiaban de malaria al beber el agua contaminada por mosquitos

¹³ *Upon the part played by mosquitoes in the propagation of malaria. A historical and critical study.*

infectados¹⁴; otros investigadores pensaban que el contagio se adquiriría al inhalar el polvo de los estanques secos donde los mosquitos infectados habían muerto, lo cual coincidía con las teorías de Tommasi-Crudeli y Klebs de 1879 sobre las variaciones en el agua y su ingestión y las inhalaciones del aire. Manson también pensó que la transmisión podía ser mecánica: es decir, que los parásitos fueran transmitidos de forma pasiva de un huésped a otro mediante la trompa del mosquito.

Manson había pasado gran parte de su vida profesional en Taiwan y China (Amoy y Hong Kong), y a finales de 1889 regresó a Escocia y supo por primera vez de los descubrimientos de Laveran. Una vez establecido en Londres, sintió un gran interés en comprobar la transmisión de la malaria a través de los mosquitos, y al año siguiente ya empezó a examinar a marineros que regresaban de la India afectados con esta enfermedad. En ellos observó que únicamente aparecían las formas flageladas y se producía la subsiguiente fertilización cuando la sangre extraída de infectados empezaba a enfriarse, era cuando, por lo que concluyó que el desarrollo debía ocurrir fuera de los humanos, en el cuerpo de otro huésped, probablemente un mosquito.

Pero estas observaciones no eran suficientes, y como no podía estudiar el caso en países donde la malaria fuera endémica, necesitaba a alguien que llevara a cabo las investigaciones necesarias sobre el terreno.

En 1894, Grassi le envió unas muestras en las que pudo ver los plasmodios de la malaria. En abril de ese mismo año se las enseñó a su colega Ronald Ross¹⁵, quien no creía que la malaria fuera causada por un parásito en la sangre, sino que se trataba de una infección intestinal, y además nunca había visto el parásito de Laveran en la sangre. Pero tras ver las preparaciones que contenían los plasmodios de la malaria, se convenció que el objetivo debía ser incriminar al mosquito en la transmisión. Entonces, Manson recomendó Ross a Sir Charles Crosthwaite, secretario de la *Indian Office*, para que fuera destinado a la India, pues *“es el mejor hombre para dirigir las investigaciones sobre la malaria, y sería una gran pena si la suerte que ahora se nos presenta de aportar un sustancial avance en la ciencia patológica fuera perdida una vez más por los ingleses”*¹⁶.

Ross regresó a la India y llegó a Bombay el 21 de abril de 1895. Rápidamente se puso a trabajar, dirigido a distancia por Manson, sobre lo cual se conserva una rica correspondencia¹⁷. Ross debía encontrar casos infectados con *Plasmodium falciparum*, criar mosquitos a partir de larvas, y que estos picaran a sus pacientes. A través de estas cartas, Manson supo de las enormes dificultades a las que se enfrentaba Ross, y le aconsejó que *“siguiera el flagelo”*.

¹⁴ Manson creía que los parásitos quedaban liberados en el agua una vez morían los mosquitos, y eran transferidos a los humanos cuando estos bebían el agua infectada.

¹⁵ Ronald Ross nació en la India, hijo de un general de la *British Indian Army*. A los ocho años fue enviado a Inglaterra para recibir educación, y en 1880 se licenció en medicina. Al año siguiente entró en el *Indian Medical Service*, donde prestó sus servicios en distintos lugares, como Madras, Calcuta, Mahanad, Bangalore, Ooty o Secunderabad. Ross estudió la malaria durante toda su estancia profesional en la India, desde 1882 hasta 1899. En 1897, mientras trabajaba en la población de Ooty (Ootacamund, en el estado sureño de Tamil Nadu), también enfermó de malaria.

¹⁶ Manson se refería a los grandes descubrimientos de Koch y Hafkine sobre el cólera, de Laveran sobre la malaria, y de Kitasato y Yersin sobre la peste, pues ninguno de ellos era británico.

¹⁷ Entre abril de 1895 y febrero de 1899, Ross escribió 110 cartas a Manson y recibió 85 respuestas.

Para Philip Heinrich Bahr¹⁸, esto era lo mismo que “*encontrar un elemento microscópico en un pajar macroscópico*”.

Por otro lado, cuando Ross inició sus investigaciones en Secunderabad (cerca de Hyderabad, este de la India), su conocimiento sobre mosquitos y su morfología era casi nulo y no tenía libros con los que documentarse. Por tanto, se vio obligado a clasificar sus mosquitos con las vagas denominaciones de “*gris, atigrado y alado con motas*”¹⁹. Además, en las disecciones realizadas, Ross encontró todos los parásitos que infectan a estos mosquitos: nemátodos, coccidios, gregarinas (protistas parásitos del filo Apicomplexa) y hongos. Y por si esto fuera poco, sus pacientes maláricos se mostraban muy contrariados con sus experimentos, pues temían el contagio de la peste y el cólera, que en aquel momento eran muy comunes en la India.

Ross encontró en el interior de los mosquitos algo que podía representar las etapas de desarrollo del parásito de la malaria, “*y luego estaban aquellos pigmentos oscuros tan frecuentes que nadie sabía qué representaban*”. Durante este tiempo, Manson le escribió que pensara en su trabajo como “*si fuera la búsqueda del Santo Grial, y en usted mismo como si fuera Sir Galahad, y nunca abandone la búsqueda, pues debe estar seguro que está en el camino correcto. El germen de la malaria no entra en el mosquito por diversión o para confundir a los patólogos; ¡él no tiene ni idea de lo que es una broma! Está allí con un propósito, y ese propósito depende de él, es en su propio interés. El germen es totalmente egoísta*”.

Ross observó en numerosas ocasiones la exflagelación²⁰ del parásito de la malaria en el estómago de los mosquitos, pero cuando trataba de seguir el flagelo en su estado libre por el cuerpo, “*simplemente echaba a correr por el tejido y se me escapaba de la vista*”. En octubre de 1896, Ross llegó a la conclusión de que los mosquitos con que había experimentado hasta el momento no debían ser de la especie apropiada, y Manson ya sugirió aquel mismo año que cada especie del parásito de la malaria podía requerir de un transmisor diferente.

Según Philip-Bahr, “*Ross ya tenía 40 años y estaba cansado y desanimado, pero entonces apareció el mosquito “alado con motas”, que picaba por las noches y se posaba en la pared con el abdomen alejado de ella. Ross estaba en su oficina en Begumpet: el calor era sofocante y tenía la frente cubierta de sudor; los tornillos de su microscopio estaban oxidadas por la humedad de su frente y sus manos, y su último cristal ocular se había roto.*

¹⁸ Bahr fue un pupilo de Manson en la *London School of Tropical Medicine*, y llegó a ser un gran especialista en el campo de la medicina tropical. También era el yerno de Manson, pues se casó con su hija, y a partir de aquel momento firmaba como Philip Manson-Bahr. En 1960 escribió un artículo titulado *The Malaria Story*, donde relataba los pormenores del descubrimiento realizado por Ross.

¹⁹ Las especies con las que trabajó Ross fueron clasificadas en 1899 por el dipterólogo Ernest Edward Asten, adscrito al *British Museum*, una vez Ross regresó de la India. Los mosquitos “grey” (grises) eran del género *Culex*; los “brindled” (atigrados), *Aedes*; y los “dapple-winged” (alados con motas), *Anopheles*.

²⁰ Una vez ha sido ingerido por el mosquito, el microgametocito efectúa tres rondas de replicación nuclear, y los ocho núcleos aparecidos están asociados con los flagelos que emergen del cuerpo del microgametocito. Este proceso, debido a la liberación de los flagelos, es llamado exflagelación, que ocurre de manera espontánea cuando la sangre infectada es expuesta al aire, pues los factores críticos que inducen a la exflagelación son la disminución de la temperatura, el descenso en el porcentaje de dióxido de carbono disuelto y el subsecuente incremento de pH.

Los mosquitos “alados con motas”, en realidad *Anopheles stephensi*, se alimentaban de su paciente, Husein Khan, el cual tenía en su sangre las características formaciones en semiluna provocadas por *Plasmodium falciparum*. Era el 20 de agosto de 1897, un día gris, nublado y caluroso. A la una de la tarde, Ross se dispuso a sacrificar el séptimo lote de mosquitos alimentados el 15 de agosto; y cuando los preparó y los puso bajo el microscopio, en el estómago que antes estaba vacío y sin actividad, encontró un montón de células que debían ser analizadas, una tarea que le ocuparía al menos una media hora.

Afortunadamente vio un esquema circular, casi perfecto. La estructura era demasiado intensa y las células demasiado pequeñas como para ser células normales del estómago de un mosquito. Pero no encontró sólo una, sin muchas, y aquí y allá observaba otras estructuras exactamente iguales: en cada una de ellas podía ver un grupo de pequeños gránulos, muy oscuros, iguales que el pigmento del “plasmidio de media luna”, y en cada célula se encontraban entre 12-16 gránulos. ¿Cómo era posible que el pigmento hubiera penetrado en la célula? ¿Podría haber sido absorbido por la sangre ingerida en el estómago? Entonces Ross recordó que Manson le había enseñado que fuera cual fuera el estado de desarrollo del parásito, ciertamente debería contener el pigmento de la malaria. Al día siguiente, mató y preparó al último superviviente de los mosquitos, y allí encontró una vez más aquellas células, 21 en total, pero esta vez mucho más grandes: aquello significaba el mayor avance en malariología desde el descubrimiento de los parásitos de Laveran, y Ross se convirtió en un instante en un ser inmortal”.

Las preparaciones, montadas en formol y glicerina, fueron enviadas a Londres, donde Manson las examinó el 13 de septiembre de 1897. Los dibujos resultantes fueron 11 ooquistes, que aparecieron en la revista *British Medical Journal* en diciembre del mismo año. Manson telegrafió a Ross con el mensaje “*Felicitaciones, está al fin en el buen camino*”. En aquel momento se produjo el descubrimiento de MacCallum sobre el ciclo sexual de la malaria en aves infectadas, cuya información fue enviada rápidamente por Manson a Ross, y explicada en una carta fechada el 7 de febrero 1898: “*en la derivación del pigmento en el ooquiste, debe usted ir más allá de las observaciones de MacCallum*”. Dos meses más tarde, añadió que “*debe agradecer al plasmidio que lleve con él su pigmento hacia los tejidos del mosquito, pues de lo contrario supongo que nunca lo habría visto*”.

Poco después de su trascendental descubrimiento, Ross tuvo también fortuna al querer mejorar sus resultados. Alimentó mosquitos de la especie *Anopheles culicifacies* con la sangre de un paciente que padecía malaria terciana benigna. Aproximadamente a las 48 horas de haberlos alimentado, se encontró en la pared del estómago de los mosquitos con un número similar de células pigmentadas aunque de menor tamaño. Pero en aquel momento, en marzo de 1898, cuando Ross había logrado un avance notable y la “victoria parecía cercana”, recibió la orden de traslado hacia Calcuta y de esta manera concluyó su trabajo sobre la malaria humana.

En Calcuta, Ross trabajó en el laboratorio del médico escocés David Douglas Cunningham, que investigaba sobre la epidemia de cólera que tenía lugar en la India, y allí continuó sus trabajos, ahora sobre el *Proteosoma*²¹ *relictum* de las aves. Manson le había aconsejado que así lo hiciera, y ahora que Ross lo ponía en práctica, reconoció que la técnica de estudio era mucho más sencilla.

²¹ *Proteosoma* es un género de protozoos, parásitos de las aves y determinado en 1894 por el naturalista francés Alphonse Labbé. Sin embargo, se trata de una sinonimia del género *Plasmodium*.

El 5 de abril de 1898, Ross escribió a Manson diciéndole que “*estoy produciendo células pigmentadas al alimentar mosquitos “grises” (Culex fatigans) con alondras y gorriones infectados con el Proteosoma. Esto, por supuesto, significa la solución al problema de la malaria. ¡Qué descubrimiento tan hermoso! Me atrevo a elogiarlo a usted, porque es a usted a quien le pertenece, no a mí. A veces pienso que ésta es la cosa más bonita de toda la rama de la patología*”²². Ross redactó un informe el 21 de mayo de 1898, titulado *Cultivation of Proteosoma, Labbé, in grey mosquitoes*; pero no fue publicado hasta noviembre del mismo año. En su conclusión declaraba que “*estas observaciones demuestran la teoría del mosquito-malaria, tal y como fue expuesta por el Dr. Patrick Manson, y debo añadir que he recibido constantemente el beneficio de sus consejos durante mi investigación. Su inducción brillante y tan precisa indicaban la verdadera línea de investigación y mi mérito ha sido seguir en esa dirección*”.

En junio, Ross demostró la germinación de los esporozoitos en el interior de los oocistos y los representó con unos dibujos muy precisos; y al mes siguiente, anunció que las glándulas salivares del mosquito estaban llenas de estos esporozoitos. El siguiente paso fue infectar gorriones sanos a través de la picada de mosquitos infectados, lo cual fue también un éxito. Todo ello fue anunciado en el encuentro celebrado en Edimburgo entre el 26-29 de julio de 1898 y convocado por la Sección de Enfermedades Tropicales de la *British Medical Association*.

Ross había resuelto el problema de la malaria y abandonó la India el 16 de febrero de 1899. Pero poco antes de su partida, el 22 de diciembre de 1898, llegó a la India el doctor Charles Wilberforce Daniels, enviado por la Comisión de la Malaria de la *Royal Society* para que verificara los resultados de Ross, y muy pronto quedó convencido de sus trabajos, sobre todo cuando el doctor Rivenburg logró infectar 12 de los 22 gorriones sanos picados por *C. fatigans*. Entonces, Daniels no tuvo inconveniente en confeccionar el informe de confirmación, que fue fechado el 28 de enero de 1899. En aquel mismo año, y nuevamente en 1901, durante su estancia africana en Sierra Leone y Gambia, Ross verificó la exactitud de su trabajo sobre el *Proteosoma*, pero ahora ya sobre malaria humana. A finales de 1898, cuando Ross estuvo convencido que había solucionado el rompecabezas de la malaria, y ya sabía que los científicos italianos también investigaban sobre lo mismo, temió que sus afirmaciones pudieran ser contrapuestas por ellos. El 8 de octubre de 1898, Manson le dijo a Ross que había enviado a Grassi uno de sus ejemplares, y otros dos al doctor Thomas Edmonston Charles, antiguo Director General de los Servicios Médicos de la India.

Según Manson-Bahr, no ha podido ser nunca aclarado el papel que jugó Charles en este crítico problema: “*sin duda actuó movido por buenas intenciones, pero en definitiva funcionó como una especie de agente secreto para ambas partes, en el sentido que conocía a Manson y a Ross, y pudo poner al día a los italianos sobre las investigaciones de este*”.

El doctor Ernesto Capanna, del Departamento de Biología Animal y Humana de la Universidad La Sapienza de Roma²³, añadía en este sentido que Edmonston Charles visitó a Grassi en su laboratorio, y a los otros dos malariólogos en el Hospital Santo Spirito. Los científicos italianos, halagados al principio por el interés de un colega inglés en sus estudios, le dieron la bienvenida sin sospechar sus intenciones, pues a continuación informó a Ross de lo que había visto.

²² Ross tuvo la suerte de contar con los servicios de Mohamed Bux, su fiel asistente de laboratorio, que tenía amplios conocimientos sobre los hábitos y crianzas de aves y mosquitos, y de cómo encontrarlos.

²³ *Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria?* International Microbiology (2006) 9:69-74.

Cuando se inició la polémica sobre la prioridad del descubrimiento del mosquito como responsable de la transmisión palúdica, Ross se sintió obligado a hacer públicas las cartas recibidas de Charles.

En una de ellas escribió a Ross diciéndole que “*llamé al Dr. Manson antes de salir de Londres para tener las últimas noticias de los progresos que había hecho usted en su trabajo, con el fin de que los italianos lo supieran. Ellos han estado trabajando en distintas direcciones durante este verano, pero hasta el momento no han sido capaces de demostrar resultados definitivos. Según Grassi, parece que existen alrededor de cincuenta variedades de mosquitos en Italia; sin embargo, sólo seis de ellos parecen frecuentar los lugares palúdicos. Y aparte de los adultos, también han sido traídas larvas para que se desarrollen en Roma*”.

Con todo, lo que parece evidente es que Grassi no pudo hacer ningún progreso hasta que conoció los detalles del descubrimiento de Ross del 20 de agosto de 1897, cuando vio ooquistes en el estómago de un mosquito. Para Ross, “*después de esto, los doctores Bignami, Bastianelli y el profesor Grassi pudieron llevar a cabo, en Italia, las investigaciones locales que constituyeron la segunda parte de mi investigación*”.

Manson escribió a Ross el 8 de noviembre de 1898 diciéndole que “*estos extranjeros están dispuestos a hurtar toda la información que puedan, y esta es una percepción que sólo se la comunico a usted, pero nos encargaremos de que sus intereses sean bien atendidos*”. Ross escribió más tarde que “*los investigadores de Roma tenían muchas más ventajas que yo: eran libres de hacer lo que quisieran; podían publicar sus resultados pocos días después de obtenerlos; tenían a mano numerosos y conocidos lugares donde la malaria se producía con intensidad, y tuvieron a disposición muchos hospitales, laboratorios y profesores para consultar lo que fuera necesario. Finalmente, disponían de buenas bibliotecas y toda mi experiencia y mis escritos para guiarlos*”.

Grassi se había graduado en medicina en la Universidad de Pavia, pero era sobre todo un reputado zoólogo, y sus investigaciones en este campo constituyeron un enorme logro. En realidad, su trabajo sobre la malaria se inició el 15 de julio de 1898, cuando viajó a través de toda Italia analizando mosquitos en zonas endémicas y no endémicas, sobre todo en las cercanías de Roma y en la región de Campania. A diferencia de Ross, Grassi tenía sólidos conocimientos entomológicos y trabajó en la distribución de los mosquitos en relación con la incidencia de la malaria, básicamente *Anopheles claviger* (sinónimo de *A. maculipennis*), y dos especies del género *Culex*.

Grassi estimó que en su trabajo había estudiado entre 30-40 especies diferentes de mosquitos, aunque pronto desestimó a 24 de ellas, cuando supo que habían picado a niños sin que se produjera malaria. Después supo que toda una familia fue aquejada de estas fiebres intermitentes, pero el padre afirmaba que no había mosquitos en la casa. Grassi la examinó detenidamente y los encontró escondidos tras los muebles y en los cuadros colgados de la pared. Finalmente, Grassi concluyó que la especie sospechosa debía ser *A. claviger*, más grande que los *Culex*, por eso llamada en italiano *zanzarone*, en lugar de *zanzara*, el mosquito común²⁴. Entonces capturó diversos mosquitos y los soltó en su habitación, mientras él permanecía desnudo sobre la cama. Pero aquellos insectos pulularon por la estancia sin picarle, hasta que consiguieron penetrar en la habitación contigua y picaron a su madre, que afortunadamente no se infectó de la enfermedad.

²⁴ *Rapporti tra la malaria e peculiari insetti (zanzaroni e zanzare palustri)*. R. C. Accad. Lincei 7:163-177 (19 de septiembre de 1898).

Grassi no tenía suficientes conocimientos clínicos, y recurrió a los doctores Giuseppe Bastianelli y Amico Bignami para demostrar su tesis con enfermos del Hospital Santo Spirito de Roma, y en noviembre de 1898 se produjo el momento tan esperado. En este hospital, situado a 600 metros de altura sobre el nivel del mar, nunca se habían visto mosquitos ni detectado paludismo. Grassi había declarado que “*en los primeros tiempos en que me ocupaba de la malaria creí necesario probar en el hombre, pero no supe vencer la repugnancia que me inspiraba cualquier prueba eventualmente dañina sobre una persona que, pese a ser informada previamente, no puede tener un conocimiento cabal del peligro a que se expone*”. Sin embargo, en este hospital se hallaba un hombre mayor, un paciente llamado Abile Sola, que hacía seis años que estaba ingresado y era atendido por el doctor Bastianelli. Este enfermo permanecía en una habitación con vistas al Vaticano y Grassi comentó que “*el perfil del sujeto de nuestro experimento no puede ser mejor, como tan bien lo ha dicho Bignami*”²⁵.

Durante un mes fueron soltados un centenar de mosquitos cada noche sobre el infeliz paciente, encontrándose por la mañana “*varios Anopheles con el abdomen lleno de sangre*”. Pero estos intentos fracasaron, pues los mosquitos eran capturados en libertad y no estaban infectados por el plasmodio. Entonces, Grassi recordó que en la población de Moletta todos los habitantes estaban aquejados de malaria, y regresó de allí con algunos mosquitos y los dejó libres en la habitación de Abile Sola. Diez días más tarde, los “*sufrimientos*” de este presunto voluntario cesaron, pues ya permanecía en cama con los rigores típicos de la malaria y en su sangre fueron encontrados los parásitos que causaban la terciana benigna. Para quitarle importancia a este experimento, Grassi aseguró que “*la infección fue inmediatamente curada y vencida con una inyección de quinina*”. Y en aquel momento señaló que “*con Bastianelli y Bignami hemos demostrado que el Anopheles claviger es apto para propagar la malaria humana: los experimentos fueron realizados y repetidos cien veces por alguno de nosotros*”.

El 28 de noviembre fueron reportados sus hallazgos a la Accademia dei Lincei. Grassi describió el ciclo de vida completo de *Plasmodium vivax*, y Bastianelli y Bignami el de *P. malariae*. El 22 de diciembre se entregó una nueva comunicación a la Accademia en la que se describía el ciclo completo del plasmodio en el cuerpo del *Anopheles claviger*, y se añadía que este correspondía al que había descrito Ross en el mosquito *Culex pipiens* para el ciclo malárico de las aves producido por *Proteosoma*. Y este mismo equipo también demostró que dos especies de mosquitos, *Anopheles superpictus* y *A. bifurcatus*, eran asimismo capaces de transmitir los parásitos de la enfermedad. Finalmente, comprobaron que sólo las hembras de *Anopheles* podían infectar la malaria. Grassi había conseguido completar, por primera vez, el ciclo humano, aunque fue criticado por Ross y tildado de “*ladrón italiano*”.

Según reportaba el Dr. Capanna, los investigadores italianos habían terminado por desconfiar de Edmonston Charles y ya no le dijeron la verdad sobre sus avances. En efecto, el 4 de noviembre de 1898 los mosquitos sospechosos se habían limitado sólo a tres y ya se había descartado la participación de los *Culex*. En otra carta enviada a Ross, el 19 de noviembre, Charles le escribió que “*he ido al laboratorio de Grassi para tratar de conseguir algunos ejemplares de los diferentes tipos de mosquito. Hice esto bajo la impresión que ya había completado su investigación. Pero él me dijo, sin embargo, que aún estaba lejos de terminarla y no me dio ninguna muestra*”.

²⁵ Efectivamente, este paciente, aquejado de “*trastornos nerviosos crónicos*”, reunía diversas características que lo hacían apto al estudio, y una de ellas era su dependencia de los cuidados del hospital debido a su estado de salud, por lo que difícilmente podía negarse a que lo sometieran a estas pruebas.

La impresión inicial de Charles fue acertada, pues en aquel momento, Grassi, Bignami y Bastianelli ya habían identificado al vector del paludismo, y en diciembre, pocas semanas después de la visita de Charles, Grassi publicó sus hallazgos en las comunicaciones a la Accademia dei Lincei. La carta de Charles continuaba con un interesante comentario: “Grassi me habló en términos de alabanza sobre su trabajo y tiene su primer informe, la nota que apareció el 18 de diciembre de 1897 en el *British Medical Journal*, y me pidió que le escribiera a usted para tratar de obtener lo más pronto posible sus futuros informes”.

El descubrimiento del papel de los mosquitos en la transmisión de la malaria supuso una nueva arma contra esta enfermedad tan antigua. Poco más tarde, en 1900, en un experimento clásico, costado por la *Società ferroviaria Mediterranea*, la *Società contro la malaria* y los Ministerios italianos de Interior, Agricultura, Industria y Comercio, Grassi se lanzó a la búsqueda de una nueva prueba que demostrara que “evitando la picadura del *Anopheles*, se evita de manera absoluta la fiebre”. Para ello debía realizar nuevos experimentos, también con humanos, los cuales fueron publicados en un anexo²⁶ de su obra citada anteriormente, *Studi di uno zoologo Sulla Malaria*. Grassi eligió una zona al sur de la Campania, en la provincia de Salerno, la llanura de Capaccio, que engloba también Paestum, conocida por su altísima endemia²⁷. Allí se realizó una amplia prueba con un grupo de trabajadores que vivían en las casetas ubicadas en los apeaderos y estaciones de la red ferroviaria que unía Battipaglia y Reggio di Calabria. El experimento se limitó a los habitantes de diez estaciones de peaje, desde la de S. Nicola Varco hasta la de Albanella; es decir, del km. 5,024 al km. 17,117. Las protecciones en el área del experimento, telas metálicas en todas las aberturas, puertas, balcones y ventanas, fueron completadas a finales de mayo, exceptuando las chimeneas, que fueron reparadas y acondicionadas a finales de junio.



Imagen nº 1. Detalle del edificio protegido en la estación de Albanella, de frente y de perfil, con las protecciones para evitar la entrada de mosquitos.

²⁶ *Breve Relazione dell'esperimento fatto sui ferrovieri nella Piana di Capaccio in provincia di Salerno nel 1900 sotto la direzione del prof. B. Grassi.*

²⁷ En la obra citada, Grassi reportaba que “en efecto, se estima que la malaria invade casi dos tercios del territorio italiano, atormenta anualmente a unos cuantos millones de habitantes, mata unos quince mil, y muchos miles quedan ineptos para el trabajo o envejecen prematuramente. El daño económico anual producido por la malaria supera ciertamente la terrible cifra de intereses que Italia debe pagar a sus acreedores”. En un mapa publicado en 1882 sobre las regiones maláricas de Italia, se veía que estaban muy afectadas zonas costeras de la Toscana, el Lacio y la Campania, y existía un alto riesgo de malaria en las áreas lacustres del Véneto, delta del río Po, costa jónica de Calabria y las costas de Cerdeña y Sicilia.

Grassi añadía que al principio del experimento, cuando casi ninguno de los voluntarios creía en la eficacia de las protecciones, fue muy útil la promesa de una recompensa, pero así y todo se registraron casos de desobediencia, a menudo involuntarios. En casi todos los hogares, aunque en raras ocasiones, penetraron algunos *Anopheles* en las viviendas, por la rendijas de las redes metálicas, o aprovechando el momento en que se abrían las puertas. Según Grassi, en la llanura de Capaccio podían encontrarse las especies *Anopheles bifurcatus*, *A. superpictus* y *A. claviger*, pero muy pocos de estos mosquitos lograron picar a los habitantes de la casa, y la mayoría fueron capturados sin que hubieran podido alimentarse. En cambio, las protecciones no fueron suficientes para evitar la entrada por pequeñas grietas del mosquito *Culex pipiens*, de menor tamaño, aunque sirvió para confirmar la inocuidad de su picadura.

De todas maneras, Grassi reconocía que si la temporada de malaria hubiera sido poco intensa, como sucedió el año anterior, el experimento sólo podría considerarse como una prueba, y *“come dice il volgo, i santi protettori della piana tingono tutti senza eccezione, in qualunque annata”*²⁸.

Grassi contaba que en este experimento participarían no menos de 50 personas; pero el número dobló esta cifra, alentados todos ellos por la promesa de un premio y por la garantía que estarían bien atendidos médicamente. Por tanto, se quedaron viviendo en aquellos edificios, aunque dispuestos a marcharse en cuanto se produjera el primer caso de fiebre de cierta importancia. En total, entre los agentes ferroviarios y sus familiares, 112 personas habitaron la zona protegida, entre ellos 32 niños por debajo de los once años, lo cual era de gran importancia, pues *“los niños son afectados con preferencia por las fiebres”*.

Durante la temporada malárica, Grassi durmió dos días por semana en la estación de Albanella, *“con las ventanas abiertas”*, y otros investigadores, como los doctores Martirano, Blessich, Giblas o el caballero Druetti también durmieron algunas noches en estas condiciones.

A estos 112 individuos se les aplicó las dos “normas fundamentales”: administración de quinina durante la estación no malárica, y preservación de la picadura de *Anopheles* durante la estación malárica, que se alargaba, aproximadamente, entre el 26 de junio y el 14 de octubre. Grassi reportaba que la toma de quinina comenzó un poco tarde, a partir del 25 de marzo, y en aquel momento ya se encontraban a su disposición una buena parte de los individuos, 82, que serían objeto del experimento. La mayoría de ellos fueron víctimas de recidivas de años anteriores, y la fiebre se repetía de vez en cuando. Según Grassi, *“antes de iniciarse el tratamiento, el espectáculo era muy triste en esta gente, sobre todo aquellas familias que habían permanecido en aquella zona durante toda la estación malárica del año anterior”*.

La quinina fue administrada semanalmente a partir del 25 de abril, pero únicamente a 61 individuos, pues el resto, o bien hacía años que no tenían fiebres, o abandonarían el lugar del experimento durante la temporada malárica. Los casos de recidivas, 29 en total, fueron rápidamente controlados, y en los siguientes meses se aplicó el mismo tratamiento al resto de personas llegadas para someterse al experimento. De ellos, *“ocho hicieron el tratamiento pertinente, pero de manera muy incompleta”*.

²⁸ “Como dice el vulgo, los santos protectores de la llanura, como cada año, los untan a todos sin excepción”, queriendo significar que los sacerdotes untaban a los feligreses con aceites bendecidos que protegían o sanaban, y todos querían ser untados por si acaso.

Según Grassi, la temporada malárica se inició con todos los voluntarios gozando de buena salud, y prácticamente así se mantuvo hasta el final, el 14 de octubre, pues sólo hubo que lamentar cinco casos de fiebres palúdicas, “*muy breves, pues rápidamente se les administró quinina y no tuvieron ninguna recidiva*”. Cuatro de estos casos correspondían a individuos que no habían sido tratados correctamente con quinina, y el quinto era una niña que ya había tenido un ligero acceso de fiebre el 7 de junio, pero que no había sido diagnosticada y, por tanto, no había sido tratada con quinina.

Los resultados fueron concluyentes: entre este grupo, protegido por edificios con rejillas metálicas, sólo se registraron cinco casos de fiebre, todos recidivas de contagios anteriores, y ninguna infección primaria. Pero en las cercanías de la zona protegida, a lo largo de unos 20 kilómetros alrededor de la vía ferroviaria, en pequeñas localidades, aldeas, estaciones de peaje o viviendas aisladas, que no disponían de habitáculos acondicionados para evitar la entrada de mosquitos y que tomaron quinina de forma regular, o simplemente no la tomaron, el resultado fue muy distinto: en total se reportaron 415 casos de malaria repartidos en 32 puntos distintos. Los casos más graves tuvieron lugar en Taverna Nuova (64 casos), Taverna presso S. Nicola Varco (52), Contrada Grumola (48), Casello del Barizzo e Casello Buffaloria del Barizzo (34) y Ambrosta (29).

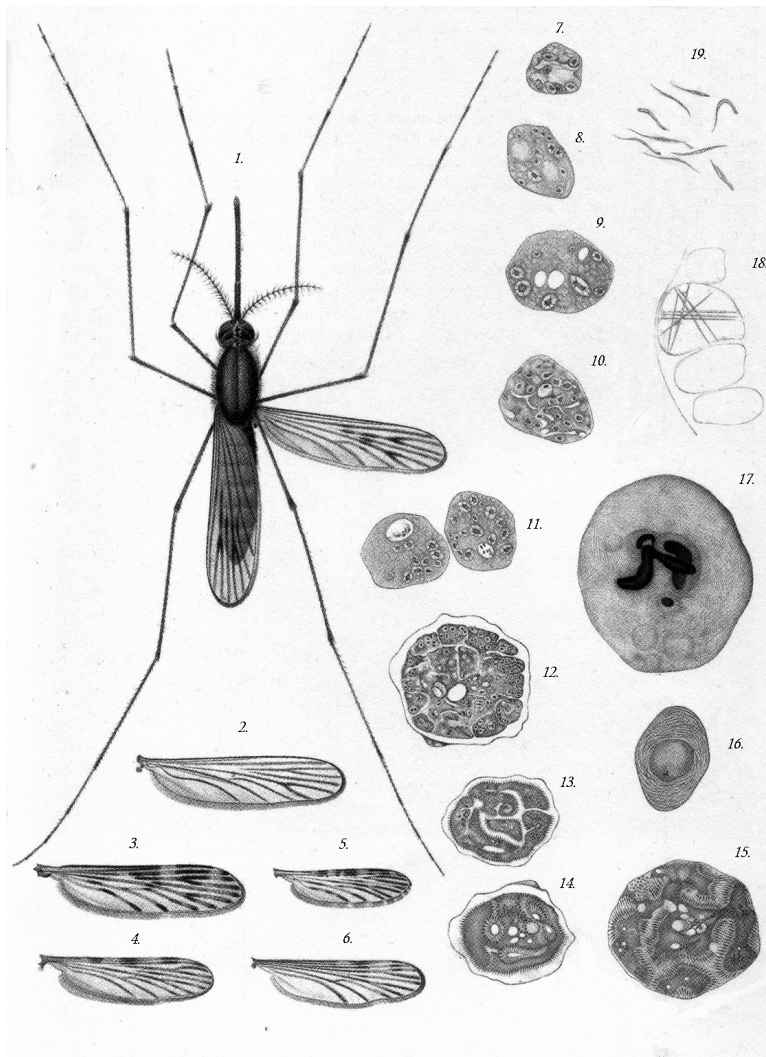


Imagen nº 2. Dibujo aparecido en la obra de Grassi.

1. *Anopheles clavifer* (hembra)
2. Ala de *A. bifurcatus*
3. Ala de *A. pseudopictus*
4. Ala de *A. superpictus*
5. Ala de *Anopheles* de la costa del Niger
6. Ala de *Culex mimeticus*
- 7-17 Diversos estadios del *Haemamoeba* o *Proteosoma* del pájaro en el mosquito *Culex pipiens*.

En aquel mismo momento, la Colonial Office británica estaba muy interesada en saber si se confirmaba la teoría del mosquito-malaria, por la gran importancia que esto podía tener para el bienestar y prosperidad de la mayoría de colonias tropicales y protectorados británicos, en el sentido que la protección contra el mosquito podría ser compatible con las ocupaciones ordinarias de los hombres. Por este motivo, fue sugerido a Patrick Manson que llevara a cabo un experimento, que contaría con el apoyo de la London School of Tropical Medicine. Así, en una conferencia pronunciada en el Colonial Institute el 13 de marzo de 1900, Manson anunció la preparación de estos trabajos, y se atrevió a profetizar que el hombre que fuera picado por mosquitos infectados provenientes del extranjero, contraería la enfermedad, mientras que los hombres que vivieran protegidos contra los mosquitos en las zonas endémicas, escaparían al contagio.

Más tarde, en un artículo publicado el 29 de septiembre de 1900 en *The British Medical Journal*, Manson afirmó que las pruebas aportadas por los malariólogos italianos eran convincentes, pero no podía excluirse la posibilidad de que la infección espontánea de malaria ocurriera únicamente en una zona endémica de Italia, en las inmediaciones de Roma. Por tanto, en el momento en que escribía este artículo, se estaban llevando a cabo dos experimentos que demostrarían de manera concluyente la relación entre mosquitos y paludismo.

Los británicos argüían que los experimentos hechos por Bignami, Bastianelli y Grassi para probar que las fiebres maláricas eran transmitidas a través de las picadas de mosquitos, fueron realizadas en Roma; y si bien en aquel momento, y de forma general, la ciudad estaba libre de la enfermedad, cabía señalar que se encontraba en el corazón de una región intensamente palúdica. Otros experimentos llevados a cabo por Celli fueron asimismo invalidados por el hecho de que las personas a las que protegió ya habían contraído malaria en años anteriores, y además se les había administrado quinina como profilaxis. En todo caso, el objetivo de Celli no era demostrar que al evitar la picada del insecto era posible escapar de las fiebres, sino investigar los medios para destruir al mosquito, prevenir su contagio y protegerse de sus ataques.

Con el pleno apoyo de las autoridades italianas, Manson planeó el definitivo experimento sobre la malaria. Como test inicial, los mosquitos serían infectados en Italia y luego mandados a Londres, donde picarían a voluntarios que nunca hubieran sufrido paludismo.

El siguiente paso en el plan de Manson sería la instalación de un edificio particular, una cabaña “a prueba de mosquitos”, con las ventanas y puertas cubiertas con telas metálicas y las camas con mosquiteras. Las piezas serían enviadas a Italia desde Inglaterra y se construiría al borde de un pantano en el distrito de Ostia, en un coto de caza del rey italiano Umberto I, que concedió un permiso especial con la esperanza que los resultados fueran positivos y sirvieran para reducir las graves consecuencias de los brotes maláricos que sufría la población local²⁹. Sin embargo, el rey no vivió para leer las conclusiones del experimento, pues fue asesinado en Monza, cuatro meses antes, el 29 de julio, a consecuencia de los disparos realizados por un anarquista.

²⁹ El 8 de diciembre de 1900, *The British Medical Journal* publicó unos comentarios atribuidos a Sambon, aunque no estaban firmados por él, en los que se reportaba que Manson, Celli y él mismo seleccionaron al principio la población llamada Cervelletta, entre Roma y Tivoli, para llevar a cabo los experimentos. Pero como se demostró que no era un lugar con “suficiente malaria”, eligieron Fumaroli, cercana a Ostia, “una zona anegada de agua y selvática, llena de mosquitos”.

Una vez instalada la cabaña, bautizada como "Hut Humphrey"³⁰, la cabaña de Humphrey, era el momento que entraran a vivir en ella los experimentadores, en realidad "conejiillos de indias" que nunca hubieran padecido paludismo y que deberían permanecer en ella durante tres meses, pues la temporada de máximo paludismo comprendía desde julio hasta la lluvias otoñales, que finalizaban a mediados de octubre.

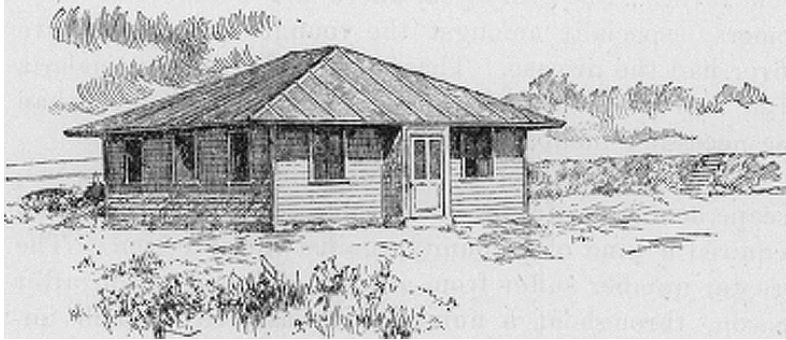


Imagen n° 3. Cabaña en la que permanecieron durante tres meses Sambon, Low y Terzi.

Los voluntarios eran dos médicos británicos: Louis Westenra Sambon, epidemiólogo que había estudiado en Nápoles y actuaría como jefe de la expedición, y George Carmichael Low, ex alumno y asistente de investigación de Manson, que con el tiempo llegaría a ser el director de la London School's Division of Tropical Medicine. Los dos investigadores llegaron a Ostia y a principios de junio de 1900 ya se instalaron en la cabaña. A ellos se unió Amedeo Terzi, artista y naturalista siciliano, que sería el encargado de ilustrar los mosquitos, los parásitos de la malaria y demás aspectos interesantes del experimento. Y aún hubo un cuarto voluntario, un funcionario italiano llamado Silvestri, que nunca había padecido malaria a pesar de vivir en Roma.

Durante el día, los cuatro voluntarios podían moverse libremente por el pueblo, mezclándose entre la población palúdica; pero cada noche, antes de la puesta de sol, y hasta una hora después de su salida, debían permanecer en la cabaña a salvo de las picaduras de los mosquitos. Tampoco tomaron quinina ni ningún otro remedio considerado profiláctico contra el paludismo. En este humilde albergue fueron visitados por diversos científicos residentes en Roma, ingleses, italianos y alemanes que llevaban a cabo investigaciones sobre la malaria, como los doctores Brock, Burton-Brown, Eyre, Gualdi, Noé, Foa, Plehn y Supitza, y los profesores Celli, Grassi, Bastianelli, Rossi y Postempsky.

Durante todo el tiempo que duró el experimento, del 19 de julio al 19 de octubre de 1900, los cuatro gozaron de buena salud. Sin embargo, sufrieron un intenso calor, alta humedad y la molestia incesante de las moscas. Estos investigadores acostumbraban a dormir con las ventanas abiertas y los vecinos del pueblo pensaron que estaban locos y predijeron que con seguridad se infectarían de fiebres, sobre todo cuando llegara la estación de las lluvias. Señalaron que nunca fueron picados por *Anopheles* durante el día, presumiblemente porque estos mosquitos sólo se alimentaban durante la noche. Y describieron además las inhumanas condiciones de los campesinos, a los que se referían como "esclavos blancos", que trabajaban en las fincas durante el verano, sufrían y morían de malaria, calor y sed, y eran mantenidos "en orden" por los soldados.

³⁰ La cabaña para el experimento fue construida, a piezas, por la empresa londinense Humphreys Ltd. con madera de pino amarillo. El coste del edificio, incluido el transporte de Londres a Ostia y el montaje, ascendió a alrededor de 300 libras esterlinas, que fueron sufragadas por el Ayuntamiento de Roma.

La expedición regresó a Londres en octubre de 1900 sin haber sufrido malaria, en una zona donde la población, en general, padeció repetidos ataques de la enfermedad durante los meses de verano³¹, e incluso quedaron infectados 16 detectives de la policía que habían sido enviados a la zona para investigar el asesinato del rey.

El Profesor Grassi quedó tan impresionado por la manera tan estricta en que se llevaron a cabo los experimentos³², que envió el siguiente telegrama al Dr. Manson: *"Reunidos en la cabaña experimental británica, y habiendo sido testigos de la perfecta salud de los experimentadores, en medio de habitantes infectados por malaria, los investigadores italianos felicitamos a Manson, el primero que formuló la teoría del mosquito-malaria. Grassi"*.

En las conclusiones del informe realizado por Sambon y Low en enero de 1901, *Report on Two Experiments on the Mosquito-malaria Theory, instituted by the Colonial Office and the London School of Tropical Medicine*, se afirmaba que este experimento *"ciertamente ha demostrado, sin dejar lugar a dudas, que los mosquitos, y únicamente los mosquitos, son capaces de transmitir las fiebres palúdicas, y que la protección es simple de obtener y no interferirá en absoluto las ocupaciones ordinarias del quehacer diario. A partir de este momento será posible sanear las regiones maláricas, lo que implicará la destrucción de los hábitats de los mosquitos en la vecindad de las viviendas humanas, llevándose a cabo un drenaje y unos cultivos adecuados, educando convenientemente a las personas sobre el papel de los mosquitos, y haciendo uso de la quinina y las mosquiteras como profilácticos"*.



Imagen nº 4. Caricatura realizada por Terzi de los miembros del equipo de experimentadores en Ostia, en 1900. El primero de la izquierda es Sambon, y le siguen Low y el propio Terzi.

³¹ Los primeros casos de fiebres palúdicas se reportaron a finales de junio, y no cesaron hasta finales de octubre, cuando ya se fueron rarificando.

³² Grassi visitó la cabaña de los británicos el día 8 de septiembre.

Para el otro test, que coincidió en el tiempo con el experimento de Fumaroli, la idea era que un hombre que nunca hubiera sufrido malaria ni hubiera estado en el extranjero, fuera picado e infectado por mosquitos traídos de una zona palúdica. Para ello, Bignami y Bastianelli alimentaron mosquitos *Anopheles* con pacientes maláricos de terciana benigna ingresados en el Hospital Santo Spirito de Roma.

Cuando los insectos ya se habían alimentado, el Dr. Sambon, que había ido a Roma para supervisar el envío, colocaba los mosquitos en una pequeña jaula cilíndrica hecha con gasas y armada con alambres, como si fuera una mosquitera; y cuatro de estos cilindros se depositaban en una caja bien ventilada.

Sin embargo, la transmisión de mosquitos infectados de Roma a Londres fue una cuestión de cierta dificultad, pues los insectos debían conservarse vivos hasta que se alimentaran de un nuevo paciente. Los mosquitos debían viajar hasta Brindisi, coincidiendo con la llegada del correo procedente de la India. Entonces, la caja se entregaba a un oficial del embajador en Ancona, que la hacía llegar, junto con los despachos, al oficial encargado de la correspondencia. Un funcionario de la *London School of Tropical Medicine* la recogía en el Puesto de Correos de Charing Cross, ya en Londres, y la entregaba, en mano, a su destinatario final, el Dr. Manson. El viaje de Roma a Londres duraba alrededor de tres días y medio.

Una buena parte de los mosquitos murieron durante el viaje, o poco después de su llegada; pero el resto sobrevivieron y presentaban “una apariencia sana y vigorosa”. Manson reconoció el mérito de Sambon a la hora de idear el método de “embalar” los mosquitos y que llegaron vivos a Londres.

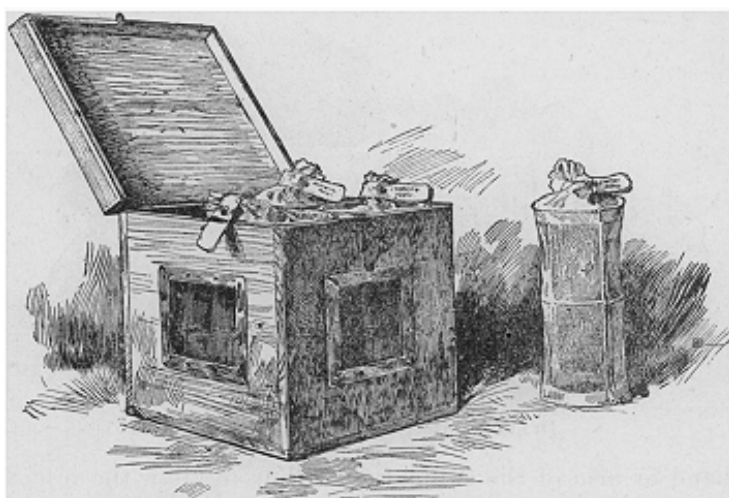


Imagen nº 5. Caja ventilada para guardar los mosquitos (izquierda) y jaula de gasas donde retener a los mosquitos (derecha).

La primera remesa de *Anopheles* infectados fue enviada a Londres el 29 de junio. Habían sido alimentados de una enferma con terciana benigna, pero sólo sobrevivieron media docena. La segunda remesa llegó el 29 de agosto, en total 12 mosquitos que habían sido alimentados dos o tres veces con el mismo paciente, un joven con terciana benigna que presentaba numerosos gametos en la sangre. La tercera remesa, en la cual llegaron entre 50-60 mosquitos en buenas condiciones, fue enviado el 7 de septiembre, y habían sido igualmente alimentados en un paciente con terciana benigna.

Hubo algunos mosquitos que rechazaron picar a los enfermos en Roma, pero fueron igualmente enviados, separados del resto en un tubo etiquetado como “no infectado”, con el fin de servir de experimento control, o para que fueran infectados en Londres si se producía allí algún caso nuevo de malaria.

Manson dejó que los mosquitos picaran a su hijo mayor, Patrick Thurburn Manson, estudiante de medicina en el Albert Dock Hospital, quien se prestó voluntario al experimento. El 5 de julio se produjo el primer intento, pero fracasó, pues los mosquitos habían llegado “*en una condición lánguida y no se alimentaron satisfactoriamente*”. Sólo un mosquito picó la hija de Manson, y el día 7 ya estuvieron todos muertos.

La segunda remesa llegó el 29 de agosto y habían sido infectados en Roma los días 17, 20 y 23 del mismo mes. Los 12 mosquitos sobrevivientes fueron alimentados por el voluntario Manson en días sucesivos: cinco el 29 de agosto; tres el 31; uno el 2 de septiembre y otro más el día 4. Este reportaría más tarde que “*los mosquitos picaron mis dedos y manos repetidamente, y a estas siguió una considerable irritación que persistió durante dos días*”. La tercera remesa, que comprendía mosquitos alimentados en Roma el 6 y 7 de septiembre, llegaron a Londres el día 10. Veinticinco de ellos picaron a Patrick Thurburn Manson el día 10, y diez más el día 12. En esta ocasión, un tal Mr. Warren, que trabajaba en el laboratorio de la misma Escuela de Medicina Tropical, se prestó voluntario al experimento y fue igualmente picado por mosquitos.

Los primeros mosquitos habían picado al hijo de Manson el 29 de agosto, y este reportó que hasta el 13 de septiembre estuvo perfectamente bien. A partir de aquel día, por la mañana, empezó a sentir los primeros síntomas de la enfermedad, “*languidez, mal humor y una febrícula de 37,2 °C. Al mediodía sentía frío y ganas de bostezar, y a las 16,30 de la tarde me fui a la cama con dolor de cabeza intenso, sensación de frío, cansancio, dolor en la espalda y los huesos, y una temperatura de 38,5 °C*”. Durante los días siguientes, el estado de Manson fue el típico de una afección malárica, con días con fiebres altas, hasta casi 40 °C, y días con estado general bueno. El 17 de septiembre se encontraron los parásitos de la tercera benigna en su sangre, cuya presencia fue confirmada por diversos investigadores, “*mi padre, el Dr. Frederick Taylor, el Teniente-Coronel Oswald Baker, el Dr. Galloway y los señores Watson Cheyne y James Cantlie*”. Al mismo tiempo que el hijo de Manson, el señor Warren también sufrió un ataque severo de fiebre terciana benigna. Al año siguiente, Patrick Thurburn Manson sufrió dos recaídas que fueron controladas con quinina³³.

Tras estos resultados, Manson no esperó a recibir los informes de Sambon y Low en Italia, y las conclusiones de este experimento fueron publicadas el 29 de septiembre en la revista científica *The Lancet*, en un artículo titulado *The experimental proof of the mosquito-malaria theory*, gracias al cual quedaron despejadas las dudas de los escépticos que aún dudaban sobre los descubrimientos de Grassi, Bignami y Bastianelli, pues los experimentos de los italianos funcionaron igualmente en un país donde la malaria había sido importada.

La cuestión de la prioridad en los descubrimientos de Ross y Grassi fue muy debatida en aquellos años y enfrentó a diversos investigadores. No hay ninguna duda que fue Ronald Ross el primero en demostrar la transmisión de la malaria a través del mosquito *Culex fatigans*, lo cual fue publicado en mayo de 1898. Y Grassi, Bastianelli y Bignami hicieron lo propio con la malaria humana en noviembre y diciembre del mismo año. Sin embargo, ni Ross ni Grassi guardaron ninguna simpatía el uno hacia el otro, y los ataques fueron frecuentes y descarnados a la hora de defender la prioridad o importancia de sus descubrimientos.

³³ En enero de 1902, con 23 años, el hijo de Manson marchó a la Isla de Christmas, al sur de la isla de Java, para estudiar el beri-beri; pero poco después de su llegada, el 6 de marzo, murió a causa de un accidente con una escopeta y fue enterrado en Hong Kong.

En 1899, Ross regresó a Gran Bretaña y entró a trabajar como profesor en la Liverpool School of Tropical Medicine. En 1902, Ross fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina por sus valiosos trabajos sobre la malaria, y su asistente Kishori Mohan Bandyopadhyay recibió la medalla de oro. Aquel mismo año, Ross fue nombrado “Compañero de la Muy Honorable Orden de Bath” por el rey Edward VII, y en 1911 fue elevado al rango de “Caballero Compañero” de la misma Orden.

Durante su activa carrera, Ross colaboró en los trabajos de prevención contra el paludismo en diferentes lugares, en el Oeste de África, canal de Suez, Grecia, isla de Mauricio, Chipre y diversas zonas que quedaron afectadas durante la Primera Guerra Mundial. Ross realizó muchas aportaciones sobre el estudio de la metodología y evaluación de la malaria; pero quizás su mayor contribución fue el desarrollo de modelos matemáticos para el estudio de su epidemiología. Estos fueron iniciados en un informe sobre malaria en la isla de Mauricio (1908), elaborados en su *Prevention of malaria* (1911), y desarrollados de forma más generalizada en los artículos científicos publicados por la Royal Society entre 1915-1916. Estos trabajos representan un profundo interés en las matemáticas que no se limitaba a la epidemiología, pues realizó diversas contribuciones materiales en el campo de la matemática pura y aplicada.

El Dr. Capanna añadía en su artículo citado anteriormente, que a finales de 1900, Ross inició una campaña de difamación contra los tres investigadores italianos para reclamar la prioridad del descubrimiento del mecanismo de transmisión de la malaria, quizás con la perspectiva del Premio Nobel en su mente. Puso en duda la originalidad de las investigaciones de Grassi, insistiendo en su afirmación de que los “mosquitos grises con las alas moteadas”, responsables de la transmisión de la enfermedad, habían guiado a Grassi en la identificación del vector. Ross incluso acusó a Grassi de fraude, sobre la base de haber presentado fechas incorrectas en la Accademia dei Lincei, a pesar de haber sido certificadas en sesión pública.

En la ceremonia de entrega del Premio Nobel, Ross defendió la prioridad de su descubrimiento en contra de los investigadores italianos. En una nota a pie de página, presumiblemente añadida con posterioridad, escribió que *“por supuesto que la malaria humana es transmitida por las picaduras de los mosquitos y ha sido bien probado, pero es una certeza que ello ha sido posible gracias a las numerosas infecciones de mis pájaros. El experimento de Bignami fue una mera formalidad y ya podía preverse su éxito. La declaración que se ha hecho con frecuencia de que él fue el primero en realizar la demostración experimental puede dejarse de lado pues no merece ningún comentario”*.

Ross estaba especialmente irritado con Grassi y no aceptaba la fama que había adquirido: en 1896 recibió la prestigiosa *Darwin Medal*³⁴ y más tarde fue nombrado senador italiano por el rey Vittorio Emanuele III. Ross opinaba de él que *“nada descubrió en relación con la malaria. Los primeros resultados de un cierto valor de los italianos con respecto a la teoría del mosquito del paludismo se deben a Bignami, y como él mismo ha dicho, se sirvió de Grassi como asistente entomológico para identificar a sus mosquitos”*.

³⁴ La Darwin Medal es una distinción otorgada por la Royal Society, cada dos años, que premia las *“investigaciones en las áreas de la biología en que trabajó Charles Darwin, en particular sobre evolución, biología de poblaciones, biología de organismos y diversidad biológica”*. En este caso, sin embargo, el premio no fue otorgado a Grassi por sus estudios sobre el paludismo, sino *“por sus investigaciones sobre historia de la vida y las sociedades de las termitas, y sobre el desarrollo y las relaciones entre el Leptocephalus y la anguila común y otros Muraenidae”*.

Ross también tuvo sus defensores, como por ejemplo Robert Koch, que se involucró abiertamente en esta disputa a su favor, pues no daba ningún crédito al trabajo de los italianos. En una carta que este le dirigió a Ross, fechada a 10 de febrero de 1901, le dijo que *“lo que reclama Grassi como suyo, o es robado o fabricado, y el resto no tiene, para mí, la menor importancia para considerarlo una valiosa aportación a nuestro conocimiento. Sus afirmaciones sobre el desarrollo del parásito de la malaria en el estómago del mosquito, si realmente lo vio como él indica, lo cual no creo, únicamente fueron la confirmación de los descubrimientos de usted. Si bien yo considero que Grassi es un canalla y un ladrón de los ámbitos científicos, no deberían pasarse por alto sus trabajos y también deben ser mencionados. Pero mi convicción es que no merece tales méritos. Sus ilustraciones sobre el parásito de la malaria en el estómago del mosquito no son más que copias de los suyos”*³⁵.

Koch tampoco escapó a las críticas de otros científicos: Patrick Manson lo calificó de intolerante y Manson-Bahr lo consideraba *“una especie de dictador científico que emitía ucases de vez en cuando. Lamentablemente, debido a sus numerosas victorias en otras esferas, había adquirido un halo de superioridad y se había convertido en el héroe de la opinión pública alemana”*.

Según Manson-Bahr, cuando Koch se enteró a través de la prensa médica de los progresos de Ross en la India, comenzó a interesarse por la historia de la malaria: *“Koch regresó a Berlín en mayo de 1898 y recibió una ovación popular. El 15 de julio pronunció un discurso en el Salón de Sesiones del Hotel Kaiserhof de Berlín, bajo la bandera alemana y con la banda de música tocando canciones alemanas. Pero no pronunció ni una palabra sobre Manson ni Ross, y sugirió que probablemente los mosquitos ponían huevos en el cuerpo humano, y entonces los parásitos de la malaria salían de ellos y entraban en el torrente sanguíneo, causando la enfermedad”*. Nuttall, desde Cambridge, escribió a Ross el 13 de agosto de 1898, cuando este aún permanecía en Calcuta, diciéndole que *“Koch ha regresado del este de África y se declara a favor de la teoría y sugiere que sería importante seguir los estudios experimentales en mosquitos. Pero él ignora completamente vuestro trabajo”*.

A continuación, Koch quiso investigar el tema por su cuenta, y el 25 de abril de 1899, junto a tres profesores, se dirigió a Grosetto, una pequeña población a 15 kilómetros de Roma, en una región palúdica por excelencia, y allí inició sus investigaciones, que finalizaron el 1 de agosto. Según Manson-Bahr, no consiguieron ningún avance sobre la malaria humana, pero trabajaron sobre el *Proteosoma relictum* en gorriones y confirmaron los trabajos de Ross. A pesar de estos resultados tan escasos, Koch se sentía muy seguro de sus investigaciones y proclamó a la prensa popular que *“el problema de la malaria será resuelto de una vez por todas por un alemán”*.

³⁵ El Dr. Capanna reportaba que la Academia Sueca de las Ciencias mostró su intención de conceder el Premio Nobel de Medicina en reconocimiento al descubrimiento del vector del paludismo, pues su importancia para la salud pública mundial era enorme. Sin embargo, la Academia estaba atónita por el conflicto de la prioridad, y por ello nombró a un científico que fuera “neutral” en la cuestión, reconocido como una autoridad por la comunidad científica y que fuera un experto en la cuestión.

Sorprendentemente, para desempeñar el papel de “árbitro” fue nombrado Robert Koch, ciertamente un científico de primera línea, y que había investigado sobre malaria en 1899 en Italia, aunque sin gran fortuna. Pero no podía ser considerado “neutral” en esta cuestión, pues ya había discutido en alguna ocasión con Grassi, quien no estaba de acuerdo con algunos de los métodos de análisis y deducciones que utilizaban los microbiólogos alemanes. La consecuencia a todo esto fue que Koch arbitró a favor de Ross, quien recibió el premio en 1902.

Laveran, que también se había enfrentado a investigadores italianos, entró igualmente en el debate, y en una carta dirigida a Ross el 20 de marzo de 1901, escribió que *“yo sé demasiado bien que sus adversarios en esta discusión se asombran por la manera en que actúan frente a usted, y sé que los que han seguido sus investigaciones con atención conocen exactamente el mérito que debe atribuirse a las declaraciones de Grassi; pero son pocos. Usted, por su parte, hace bien en defenderse y exponer sus trabajos y deshonorar a estos autores italianos que se esfuerzan por reducir la importancia de su trabajo en su propio beneficio”*.

Poco después de haber ganado el Premio Nobel y establecerse en Liverpool, Ross empezó a criticar de manera muy particular a su viejo amigo y mentor Patrick Manson, de quien dijo bien pronto que *“él dirigió el telescopio, pero a mí me correspondió mirar a través de él y descubrir un nuevo planeta”*.

Los siguientes comentarios de Ross ya demostraron un serio deterioro en sus relaciones³⁶: *“Manson apenas fue un muy experto investigador, en parte porque tenía una mano temblorosa que le impedía progresar en su trabajo y en sus ideas posteriores; y particularmente porque demostró equivocarse a menudo, especialmente cuando practicó la medicina general”*.

En 1930, dos años antes de su muerte, Ross ya no reconocía ningún mérito en las ayudas recibidas por su antiguo profesor: *“el trabajo fue realizado por mí únicamente, con el asesoramiento ocasional de Manson, es cierto, pero el descubrimiento no fue conseguido gracias a sus instrucciones, como él pretendió con frecuencia. Por supuesto que es el deber común de todos los médicos ayudar a los demás cuando sea necesario, pero cuando yo recibí el Premio Nobel en 1902, no se me ocurrió compartirlo con Manson. Incluso si hubiera pensado en esta posibilidad, no la habría considerado en absoluto conveniente”*.

Grassi no aceptó de ninguna manera las acusaciones de Ross y le respondió ampliamente y con dureza en su obra citada anteriormente, cuya introducción la iniciaba tratando sobre *“la cuestión tan debatida de la prioridad”*: *“mi intención era suprimir en esta edición cualquier disputa personal; pero los ataques poco considerados que he recibido me lo han impedido, pues se trata no solamente de poner luz sobre unos méritos que exhibo sin exceso de orgullo, sino de defender mi honradez científica, de la cual soy extremadamente celoso*.

Declaro en este momento que he estado inspirado en las geniales investigaciones de Manson sobre la transmisión de las filarias y sobre la teoría de los mosquitos, a la que el propio Manson y su discípulo Ross trataron de dar una base positiva; pero yo he seguido un camino distinto: partiendo de la observación fundamental que en Italia existen muchos lugares infectadísimos con mosquitos y con malaria, me refiero a malaria humana, llegué a la conclusión que debía inculparse a las especies de mosquitos peculiares de las zonas maláricas. Y después de extensas comparaciones, proclamé que los Anopheles eran los más indicados, a pesar que en los lugares maláricos, incluso fuera de Italia, representan apenas una exigua parte de los insectos succionadores que allí habitan.

³⁶ Parece ser que las relaciones con Manson se enfriaron completamente cuando este aceptó la dedicatoria del libro de Grassi, *Studi di uno zoologo sulla malaria*; y otra vez, tres años después, sucedió lo mismo con su *Documenti riguardanti la storia della scoperta del modo di trasmissione della malaria umana*, que trataba sobre el rol exclusivo de los mosquitos anofelinos en la transmisión de la malaria humana.

Después de muy fatigosos experimentos, el 22 de junio de 1899 llegué a la conclusión demostrada que la malaria es debida a todas las especies de Anopheles. Recorriendo mi propio camino, me encontré con mis colaboradores Bignami y Bastianelli, con los que comprobamos que tenían muchas analogías con los descubrimientos hechos por Ross sobre pájaros algunos meses antes. Y en parte he podido confrontar, y en parte considerar como inciertos, los poquísimos casos observados por Ross sobre el hombre a finales de 1897.

Desde un principio, Ross y Koch experimentaron, por lo que parece, con cualquier mosquito que cayera en sus manos³⁷; y ya fuera porque las especies a experimentar eran muchas, porque no bastaba que un mosquito picara a un malárico para infectarlo, o porque los experimentos con parásitos maláricos humanos eran más complicados de realizar que con los parásitos maláricos de los pájaros estudiados por Ross, ni el uno ni el otro, con sus tentativas en el segundo semestre de 1898 y principios de 1899 consiguieron coronar con éxito sus investigaciones, a pesar que ambos, conociendo las publicaciones italianas, también experimentaron con mosquitos Anopheles.

Más tarde, todavía en 1899, Koch siguió en parte mi camino al examinar mosquitos recogidos en habitaciones de maláricos y proclamó la verosímil culpabilidad de los Anopheles; y poco después Ross en Sierra Leone, siguiendo mi camino, confirmó lo que yo ya había reportado varios meses antes; es decir, que la malaria era debida en todo el mundo a los Anopheles. Resulta, por tanto, que el descubrimiento de los Anopheles maláricos proviene de mi cerebro, y la demostración completa de este descubrimiento proviene de la colaboración con los doctores Bignami y Bastianelli. Por tanto, yo he determinado el segundo huésped de los parásitos maláricos en humanos. Y esta determinación es notoriamente la parte más difícil en este género de estudios, pues en muchos parásitos, aunque sean muy comunes, se ignora el segundo huésped. Pero en cambio, en todos aquellos en los que este es conocido, los zoólogos han podido demostrar sin dificultad los estadios completos de su desarrollo”.

Grassi también tuvo sus defensores, y en su obra se encargó de mencionarlos abiertamente y expresar su agradecimiento. Por un lado Nuttall, que “*acaba de publicar un estudio histórico muy minucioso y completo sobre la cuestión, concluye diciendo que Grassi, en oposición a Ross, es sin duda a quien se debe el principal mérito en la investigación experimental sobre la transmisión de la malaria con mosquitos...*

...el mismo Manson, el maestro y guía de Ross, reconoce en la nueva edición de su obra Tropical diseases (1900) que “Grassi tiene el mérito de haber demostrado que ciertas especies pertenecientes al género Anopheles son los huéspedes de los parásitos de la malaria del hombre”. Y después de haber citado mis investigaciones y las de mis colaboradores, concluye diciendo que “la hipótesis de la malaria ha pasado mucho más allá del campo de las conjeturas y se sitúa en el campo de los hechos”. Y esta es la más hermosa respuesta que puede hacerse frente a las reclamaciones de Ross, al cual me gusta recordarle que la inmensa distancia que existe entre sus conatos y la demostración positiva llevada a cabo en Italia, es que la malaria humana es debida a la picadura de los Anopheles que se infectan picando al hombre”.

³⁷ Grassi añadía en otro apartado de su obra que “*es sabido que se debe a Manson el grandísimo mérito de haber sugerido a Ross que rastrear el parásito malárico y lo siguiera dentro del cuerpo del mosquito. En agosto de 1897, Ross se encontró con unos mosquitos peculiares, con las alas manchadas, llamadas por él “dapple-winged”, sobre los que no mencionó ni familia, ni género ni especie, y ofreció algunas noticias zoológicas muy insuficientes”.*