

## **Puntos significantes de diferencia entre las infecciones naturales y las artificialmente provocadas de paludismo por vivax \***

Por el DR. MARK F. BOYD,  
Académico correspondiente en Florida, E.U.A.

El empleo de infecciones de paludismo provocado en la terapéutica de la neurosífilis, ha permitido oportunidades excepcionales: (a) para observar otra vez estas enfermedades como infecciones que se limitan por sí mismas y (b) para dominar en grado considerable la desventaja que presenta su estudio experimental con motivo de la relación altamente específica que existe entre huésped y parásito. Las infecciones de malaria provocadas en contraste con las adquiridas espontánea o autóctonamente, pueden ser iniciadas ya natural o artificialmente. La primera clase de infecciones resulta de la aplicación deliberada a un paciente, de mosquitos experimentalmente infectados, realizando por consiguiente una inoculación con esporozoítos de manera natural. Las últimas inoculaciones se efectúan por introducción endovenosa, intramuscular o subcutánea de sangre conteniendo trofozoítos. Dado que somos incapaces de descubrir alguna diferencia significativa en las infecciones que resultan empleando cualquier método de inoculación, ya sea que se consideren desde el punto de vista de la severidad o de la duración de la actividad clínica, en cambio pueden ser distinguidas algunas diferencias significantes en otras direcciones. Sin embargo, éstas se refieren particularmente al período de incubación, a la facilidad de tratamiento, y a la cronicidad de las infecciones tratadas, características que deseamos discutir brevemente.

El intervalo que media desde el tiempo de inoculación a la primera manifestación clínica de importancia, que nosotros miramos

---

\* Los estudios y observaciones en los que se basa este trabajo fueron llevados a cabo con la ayuda y bajo los auspicios de la División Internacional de Salubridad de la Fundación Rockefeller en cooperación con el Departamento de Salubridad del Estado y el Hospital del Estado de Florida.

como la primera elevación de temperatura a 100°F., es bien conocido como el período de incubación. Un intervalo menos conocido es el período prepatente que comprende el tiempo que transcurrirá desde la inoculación hasta la demostración primera de parásitos en la sangre, hecha generalmente por medio de la gota gruesa. Ya que la densidad inicial pirogénica de los parásitos en pacientes susceptibles está frecuentemente en el nivel más bajo de la demostración hecha por microscopio, la duración de los períodos concuerda muy estrechamente.

Una infección por vivax puede ser provocada por la inoculación endovenosa de tan pocos como 10 trofozoítos cuyo número debe aproximarse bastante al mínimo requerido, pero todavía no tenemos información exacta del número de esporozoítos que puede provocar una infección.

Con inoculaciones moderadas, los períodos de incubación y prepatente se observan siguiendo cualquier método de inoculación. Por supuesto es bien sabido que los trofozoítos son las etapas asexuales de los parásitos, a la multiplicación regular de los cuales se deben los paroxismos recurrentes. Es importante hacer notar que si en lugar de la dosis mínima infectante, o aun con números moderados de trofozoítos, efectuamos una inoculación por la introducción endovenosa de una dosis masiva de trofozoítos, digamos cerca de doscientos millones, los parásitos del inóculo se encuentran inmediatamente después en los frotis de sangre hechos del receptor, y la actividad clínica es iniciada en 24 horas, experimentando el receptor un paroxismo cuando los parásitos del inóculo sufren su próxima multiplicación. En otras palabras, por una inoculación masiva logramos suprimir tanto el período de incubación como el prepatente. Se ha deducido que los esporozoítos inyectados en la corriente sanguínea por anófeles infectantes penetran en los eritrocitos y se transforman directamente en trofozoítos; si esta suposición fuera correcta sería posible: a) acortar materialmente los períodos prepatente y de incubación por la aplicación de gran número de mosquitos infectantes y b) demostrar por subinoculación que la sangre de la persona naturalmente inoculada es infecciosa después de la aplicación de los mosquitos. Sin embargo, hemos encontrado que no es posible, aun con el uso de gran número de

mosquitos infectados, el suprimir o materialmente acortar estos períodos, mientras que las subinoculaciones diarias de sangre de pacientes inoculados naturalmente indican que la corriente sanguínea probablemente está todavía libre de parásitos unos tres días antes de que alcancen un nivel que permita su demostración por el microscopio. La no infecciosidad de la sangre por cerca de los seis días siguientes a la inoculación natural, no apoya la idea de que los esporozoítos penetran a los eritrocitos.

La bien demostrada cualidad plasmodicida de los alcaloides de la cinchona y de la atebrina sintética, se ejerce de manera efectiva contra los trofozoítos y constituye la base de la terapéutica específica de estas infecciones. También se reconoce generalmente que la ingestión diaria de cualquiera de estas drogas, mientras se transita por una región endémica, no previene la adquisición de la infección aun cuando generalmente restrinja la actividad clínica durante el período en que la droga está siendo administrada. Esta práctica ya no debe considerarse como "Profilaxis causal" sino bajo ciertas circunstancias como "Tratamiento supresivo", que merece ser continuado. Si los esporozoítos se transforman directamente en trofozoítos parece poco probable que existiera esta diferencia.

También se ha demostrado que las infecciones de vivax, artificialmente provocadas, son fácilmente controladas por la administración de quinina o atebrina, que en cantidades mucho más cortas que la dosis completa terapéutica parecen ser capaces de producir una verdadera esterilización del paciente. Dosis comparables administradas a pacientes con infecciones naturalmente provocadas, efectúan una marcada depresión en la parasitemia, generalmente con una remisión clínica coincidente pero por lo regular de corta duración. En la mayoría de los casos la parasitemia pronto regresa a su nivel pirogénico y se renueva la actividad clínica. El paciente no ha sido esterilizado de su infección y tampoco se logra este resultado aunque las drogas se empleen en tratamientos terapéuticos completos. Esto no señala a los trofozoítos sobrevivientes como responsables de la reanudación de la actividad clínica.

La actividad clínica que sigue a la infección provocada natu-

ral o artificialmente puede ser continua o no después del principio, y como ya se ha hecho notar, el ataque primario es el mismo en duración o severidad siguiendo cualquier método de inoculación.

La actividad clínica en infecciones artificialmente provocadas, aun cuando sea discontinua, estará limitada a un período máximo de unos tres meses de duración después del principio. Todas las remisiones observadas serán cortas, y al final de este período no habrá ninguna actividad posterior. Las infecciones naturalmente provocadas que no han recibido interferencia terapéutica de drogas plasmodicidas, si se les permite continuar su evolución hasta la terminación espontánea, tendrán cursos similares; pero si por otra parte se hace una interrupción terapéutica, en particular inmediatamente después del principio, el efecto de la droga en cierta proporción, producirá una remisión diferida de algunos meses de duración que se termina finalmente por una recaída clínica. Estas recaídas, para el clínico, quizá constituyan el aspecto más molesto de las infecciones por vivax. En nuestra experiencia las verdaderas recaídas sólo han sido observadas como una secuela de infecciones provocadas en forma natural que han sido interrumpidas terapéuticamente.

Así se ve que las infecciones provocadas, naturales y artificiales, presentan ciertas diferencias fundamentales y que las diferencias citadas son más aparentes durante el período prepatente. Según nuestra opinión, estos hechos no corroboran el punto de vista de que los esporozoítos penetran a los eritrocitos para iniciar la esquizogonia, sino que más bien sugieren la existencia de una etapa en la vida de los parásitos intermedia entre los esporozoítos y los trofozoítos, que no tiene lugar en la corriente sanguínea, pero que quizá sucede en las células fijas de los tejidos del sistema retículo endotelial.

El mosquito hambriento, buscando satisfacer su necesidad de sangre, puede estar obligado a hacer varios piquetes exploradores antes de que penetre a la luz de un capilar, y en cada piquete se descargan los esporozoítos en los espacios perivasculares. Los esporozoítos descargados, después de penetrar al vaso, son llevados por la corriente sanguínea y pueden alcanzar en pocas horas una célula fija de tejido como destino final; mientras que los esporo-

zoítos depositados en posiciones perivasculares pueden necesitar días para migrar dentro de los vasos sanguíneos. La primera de estas etapas puede llegar a la madurez antes de que los esporozoítos lejanos encuentren el abrigo final. Durante este período la corriente sanguínea está libre de trofozoítos. No parece improbable que esta etapa se termine por la liberación de una lluvia de trofozoítos que venga de los parásitos que se encuentran en las células fijas de los tejidos, y que el principio clínico ocurrirá cerca de 48 horas después. Se concibe que lluvias posteriores de trofozoítos pueden ser liberadas en varios días sucesivos, cuando se van madurando los parásitos retardados. Si entonces el tratamiento se inicia inmediatamente después del principio, es probable que en la mayor parte de los individuos algunos parásitos todavía se encuentren en las etapas de células fijas de tejidos. El tratamiento entonces destruirá efectivamente los trofozoítos presentes y producirá una remisión clínica, pero en vista del fracaso de estas drogas para producir profilaxis causal, parece poco probable que el resto de las etapas de parásitos contenidos en las células fijas de los tejidos estén algo más que narcotizadas y mucho menos puedan ser destruídas. El efecto de la narcosis puede durar semanas y meses; pero cuando se agota se renueva el desarrollo, los trofozoítos reaparecen y el paciente sufre una recaída.