

EXPERIENCIAS EN TRABAJOS DE PALUDOTERAPIA CON PLASMODIUM VIVAX *

Por ENRIQUE BELTRAN,
académico de número.

No pretendo hablar a ustedes de un asunto que, en sus lineamientos generales, todos conocen perfectamente. Mi intención es relatar algunos aspectos de la experiencia personal que hemos tenido en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales sobre este asunto, de las aportaciones que se han hecho en algunos problemas, y de las reflexiones que nos han sugerido.

Quizá algunos de estos puntos puedan tener utilidad, provocando reflexiones y comentarios, o permitiendo escuchar las críticas y aportaciones complementarias que se sirvan ustedes hacer.

Los trabajos de paludoterapia se iniciaron en el laboratorio de protozoología del Instituto, en el año de 1939, y se continúan hasta la fecha, en que llevamos inoculados más de 450 individuos, habiéndose usado siempre *plasmodium vivax* para las inoculaciones.

De los datos acumulados en nuestras investigaciones, y que, en su mayor parte han sido publicados ya en diversos artículos que se mencionan al final, me ha parecido conveniente entresacar los que a continuación expongo, y que quizá puedan tener algún interés.

1. *Cepas mexicanas de plasmodium vivax*.—Hasta la fecha llevamos aisladas diez cepas, procedentes de lugares muy distintos de la República, y todas han revelado notable identidad en sus caracteres morfológicos, así como en el número de sus merozooides, con un predominio de 14 merozooi-

* Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 1º de octubre de 1947.

des por segmentante. Estas cepas (con excepción de la número 10, aislada en Xochimilco y que no ha sido aún investigada al respecto), han mostrado ser inmunológicamente homólogos, y las reacciones provocadas en el hésped son también muy semejantes. Lo anterior parecería indicar que la frecuencia de cepas distintas en la Naturaleza, a lo menos en México, no es muy crecida.

Sin embargo, en muchas ocasiones, hemos practicado inoculaciones en pacientes provenientes de zonas fuertemente palúdicas obteniendo resultados positivos, lo que indicaría falta de inmunidad recíproca entre nuestra cepa y la causante o causantes de las posibles infecciones anteriores. En otras ocasiones, la respuesta del sujeto ha sido relativamente débil, lo que mostraría cierto grado de inmunidad, pero no lo suficientemente fuerte para evitar la segunda infección.

2. *Marcha de las infecciones.*—La marcha de las infecciones ha sido bastante regular, obteniéndose en la mayoría temperaturas máximas superiores a 40.5° C., y un número de accesos no menor de 10, con promedio de 3.5 horas de fiebre por acceso. En gran número de casos las infecciones han terminado espontáneamente, y en otros han cedido fácilmente al empleo de la quinina o la atebina.

Las recaídas no han podido ser estudiadas por falta de suficiente capacidad de hospitalización, y la mortalidad, de acuerdo con los datos de otros sitios, puede considerarse sumamente baja pues, hasta la fecha, sólo hemos tenido 5 defunciones, o sea poco más del 1%.

El cuadro número 1, de Beltrán y Villasana (1945), en el que se presentan los resultados de la comparación de dos de nuestras cepas, la número 3 procedente de Morelos y la número 6 de Jalisco, ilustra suficientemente el tipo de investigaciones realizadas, y los resultados obtenidos.

Cuadro 1.—Caracteres comparados de las cepas número 3 y número 6 de *Plasmodium vivax*, en infecciones inducidas en pacientes neurosifilíticos, por inoculación de sangre

	Cepa 3.	Cepa 6.
Número de casos estudiados	41	35
Negativos a la inoculación	2	0
Con parasitemia, sin accesos	1	2

Período prepatente, en inoculación subcutánea:

	Cepa 3.	Cepa 6.
Menos de cinco días	1	0
De 5 a 10 días	6	4
De 11 a 15 días	8	5
Más de 15 días	1	1
	—	—
Media, en días	11	12

Período prepatente en inoculación endovenosa:

Menos de 5 días	7	10
De 5 a 10 días	13	10
De 11 a 15 días	2	3
Más de 15 días	0	0
	—	—
Media, en días	6.1	6.2

Período de incubación en inoculación subcutánea:

Menos de 5 días	0	0
De 5 a 10 días	6	4
De 11 a 15 días	7	2
Más de 15 días	3	4
	—	—
Media, en días	12.5	13.0

Período de incubación, inoculación endovenosa:

Menos de 5 días	3	7
De 5 a 10 días	16	12
De 11 a 15 días	3	3
Más de 15 días	0	1
	—	—
Media, en días	7.5	7.5

Número de accesos:

Hasta 5	10	2
De 6 a 10	8	6
De 11 a 15	11	20
Más de 15	8	5
	—	—
Media de accesos	11.8	12.6

Modalidad de los accesos:

	Cepa 3.	Cepa 6.
Diarios	13	18
Terciados	9	3
Mixtos	15	18

Temperatura máxima:

Hasta 39° C.	7	0
De 39.1 a 40° C.	6	4
De 40.1 a 40.5° C.	17	13
De 40.6 a 41° C.	12	10
Más de 41° C.	2	6
Media de temperatura, en grados.	40.3° C.	40.6° C.

Densidad máxima de parásitos:

Hasta 50:10,000	18	12
De 51 a 100:10,000	13	11
De 101 a 150:10,000	3	7
De 151 a 200:10,000	4	2
Más de 201:10,000 (205)	0	1

Número de merozooides por segmentante, (en 100 segmentantes):

14 merozooides	59	53
16 merozooides	40	45
18 merozooides	0	2
20 merozooides	8	5
Media de merozooides	14.8	14.9

Las infecciones se han provocado siempre en la forma que Boyd llama artificial, es decir, con inyección de sangre parasitada, tanto por vía intramuscular como endovenosa. En el segundo de los casos, el período de incubación ha sido menor y los resultados más regulares; pero en el caso de las intramusculares el número de negativos ha sido muy pequeño, indicando que esta vía, que en algunas ocasiones puede tener ciertas ventajas, no presenta la inseguridad que algunos autores le suponen.

En las inoculaciones endovenosas no hemos tenido, a la fecha, ningún accidente serio, ni en los muchos casos en que las mismas se han reali-

zado con sangres de tipo incompatible, o en sujetos que no se habían investigado a este respecto. Ciertamente es que, cuando se trataba de sujetos no conocidos o de sangres incompatibles, nunca se emplearon cantidades mayores de 10 c. c. de sangre para la inoculación.

3. *Presión sanguínea.*—En los últimos meses de trabajo (alrededor de 25 casos), hemos investigado cuidadosamente la presión sanguínea de los enfermos encontrando siempre: un marcado descenso (hasta 68 Mx — 40 Mn; antes de la inoculación 130 Mx — 80 Mn) tan luego como se presenta una fuerte parasitemia; y un rápido ascenso, hasta llegar a lo normal, en cuanto cede la parasitación.

Los resultados encontrados (de un trabajo apenas en marcha y todavía no publicado), aunque no permiten todavía deducir conclusiones de ninguna especie ni siquiera de carácter preliminar, nos parecen interesantes por dos razones: 1) porque se han presentado en infecciones con *plasmodium vivax* en sus primeros estadios, mientras que la mayor parte de las referencias en la literatura hablan de estas manifestaciones como características de las infecciones por *P. falciparum* o, en el caso de *P. vivax*, sólo tratándose de viejas infecciones crónicas; y 2) porque la rapidez con que se presenta la baja de la presión sanguínea, coincidiendo con la etapa ascendente en la parasitación, parece excluir la posibilidad de una lesión orgánica de las suprarrenales, lo que muchos autores suponen especialmente los italianos y brasileños, para explicar el fenómeno; y también el hecho de que, rápidamente, vuelva a la normal la presión tan pronto como cede la parasitemia, daría apoyo a nuestro punto de vista.

La explicación de este fenómeno, y las implicaciones que el mismo pueda tener en relación con la marcha del padecimiento, no están todavía suficientemente trabajadas y nos parecen dignas de estudiarse más a fondo. Además, en la mayoría de los casos, el síntoma hipotensión es solitario, no está acompañado de los restantes que se presentan como consecuencia de una lesión suprarrenal. Nunca se ha encontrado el cuadro completo de la enfermedad de Addison.

Incidentalmente haremos notar que, en numerosas ocasiones, hemos recurrido a las inyecciones de adrenalina con objeto de obtener una reactivación de la parasitación como muchos autores aconsejan, sin que hayamos tenido resultados positivos, lo que hace pensar que el valor de este posible auxiliar para el diagnóstico, aumentando el número de parásitos en la sangre periférica, es nulo o poco importante.

En el caso particular de la paludoterapia, donde es útil cualquier aumento en número de accesos, o en el número de horas de fiebre en cada uno de ellos, la adrenalina tampoco ha probado ser eficaz, siendo en cambio muy útil el empleo de soluciones glucosadas concentradas (10 c. c. solución de glucosa o dextrosa al 50%) por vía endovenosa, poco tiempo antes del momento de la irrupción de los merozoides en la sangre periférica y el comienzo del acceso febril. Con esto se logra generalmente un aumento de las horas terapéuticas del acceso; una temperatura máxima más elevada y, en los casos de franca declinación espontánea de la curva febril, el retorno a las máximas terapéuticas y el sostenimiento de ellas durante varios accesos; siempre que la parasitación no baje de ciertos límites, y salvo los casos imprevisibles de previa inmunidad.

4. *Relaciones entre los plasmodios y los reticulocitos.*—Hemos aprovechado nuestros pacientes para estudiar las relaciones entre plasmodios y reticulocitos. En un primer trabajo (Beltrán, 1941), investigamos la situación en la sangre periférica, y obtuvimos datos que nos permitieron asegurar la preferencia de los merozoides por los reticulocitos. Pensando, sin embargo, en las objeciones formuladas por Hingst, en el sentido de que los resultados en la sangre periférica no pueden considerarse concluyentes, y que sería necesario completarlos con otros realizados en médula esternal, llevamos a cabo el estudio comparado de diez pacientes en los que se investigó, simultáneamente, la sangre periférica y la médula ósea obtenida por punción esternal. Los resultados, como puede verse en el Cuadro 2 (Beltrán y Sandoval, 1945), muestran que las diferencias entre ambos materiales (sangre y médula) no son muy grandes, y que uno y otro confirman la preferencia de los merozoides por los reticulocitos. Creemos pues que, en este caso, nuestros datos sumados a los ya existentes en la literatura, vienen a comprobar, en *Plasmodium vivax*, la preferencia que los merozoides de esta especie tienen por los reticulocitos, lo que indudablemente tiene importancia con respecto a la marcha de la infección.

5. *Influencia de los tipos sanguíneos en las inoculaciones.*—Es bien sabido que, en las inoculaciones artificiales de paludismo, tanto el período prepatente como el de incubación, varían grandemente en relación con la cantidad de parásitos inoculados; y Boyd ha mostrado que es posible encontrar estos parásitos inmediatamente después de la inoculación, si el

inóculo tiene un número suficiente. Por otra parte se sabe, principalmente por las investigaciones de Polayes y Derby, que los tipos sanguíneos (compatibles o incompatibles) tienen también gran influencia para acortar o alargar los períodos prepatentes y de incubación. Nos pareció pues útil emprender el estudio comparado de la influencia recíproca, en lo que hace a la duración de los períodos prepatentes y de incubación entre la magnitud del inóculo (número de parásitos), y el tipo de sangre del donador con respecto a la del receptor.

Cuadro 2

Parasitación comparada en eritrocitos y reticulocitos					
SANGRE				MEDULA	
Nº del enfermo	Parasit. por mm. ³	% de reticuloc.	% anill. en retic.	% de reticulocitos	% anill. en retic.
H 119	19,000	0.4	18	1.2	15
H 282	37,776	0.4	26	2.1	35
H 284	18,594	2.1	62	2.5	72
H 286	15,660	1.2	18	1.4	28
H 287	18,306	1.0	90	2.3	80
H 289	18,738	0.3	36	0.8	38
H 292	22,158	0.4	30	1.3	40
H 291	15,732	1.2	75	1.4	58
H 294	34,722	0.7	37	0.9	39
H 297	24,840	1.0	26	1.0	13
Promedio en los diez enfermos					
10	22,553	0.87	41.8	1.49	41.8

Los resultados, que pueden verse claramente en el cuadro 3 y las gráficas 1 y 2 (Beltrán y Sandoval, 1946), demuestran, claramente, que son tres los factores que intervienen para determinar la duración del período de incubación en las inoculaciones artificiales: a) las condiciones del sujeto; b) la compatibilidad o incompatibilidad de tipos sanguíneos; y c) el número de parásitos inoculados.

Dejando a un lado el primer punto, que no sólo es muy oscuro, sino que parece difícil de controlar, vemos que los dos restantes son importantes; pero que el referente al tipo sanguíneo parece tener mayor influencia que el de la magnitud del inóculo.

Con el empleo de sangres incompatibles, aun con inóculos cercanos a 400.000,000 de parásitos, no se logran períodos de incubación menores de 5 días. En cambio, con el empleo de sangres compatibles, e inóculos mayores de 100.000,000 de parásitos, se logró reducir el 50% de los casos a un período de incubación de sólo un día; el 75% a uno o dos días, y la totalidad a uno a tres días. Como una medida de economía y facilidad en el manejo de casos de paludoterapia se recomienda, como práctica rutinaria, realizar siempre las inoculaciones con sangres compatibles y con cantidades de parásitos no menores de 150.000,000, lo que en la mayoría de los casos se logra con una cantidad de sangre inoculada no mayor de 20

Cuadro 3

Períodos de incubación en días (por ciento de casos) en inoculaciones con sangres compatibles e incompatibles, con inóculos de diversas magnitudes		
	Sangres compatibles	
	menos de 100.000,000	100.000,000 o más
1 día	8%	50%
2 días	31%	29%
3 días	39%	21%
4 días o más	22%	0%
	Sangres incompatibles	
5 días	25%	44%
6 días	13%	11%
7 días	13%	22%
8 días o más	49%	23%

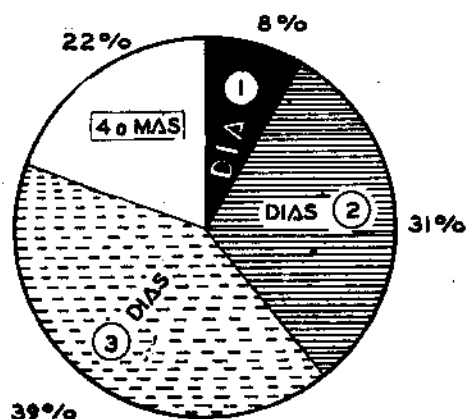
a 30 c. c.; aunque tratándose de sangres compatibles no habría inconveniente alguno para poner cantidades mucho mayores de sangre, excepto el pequeño aumento en la molestia de la maniobra operatoria. Por otra parte, el empleo de inóculos mayores de 200.000,000 de parásitos no se considera necesario.

Las conclusiones que acabo de mencionar son de cierta importancia, no sólo porque desde el punto de vista teórico contribuyen a aclarar un punto debatido, como es el referente a la importancia relativa de los tipos sanguíneos y el número de parásitos en la duración del período de

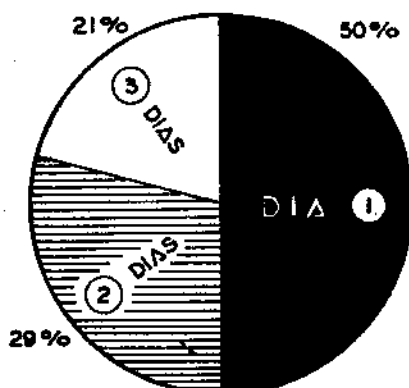
GRAFICA NUM. 1

DIAS DE INCUBACION (POR CIENTO DE CASOS SOBRE UN TOTAL DE 37)
EN SUJETOS CON SANGRES COMPATIBLES

INOCULO DE MENOS
DE 100 000 000 DE
PARASITOS - 13 CASOS

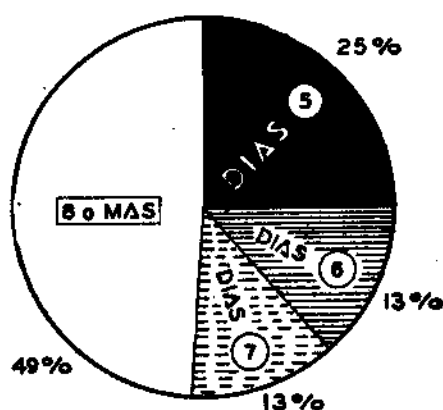


INOCULO DE 100 000 000
DE PARASITOS O MAS
- 24 CASOS -

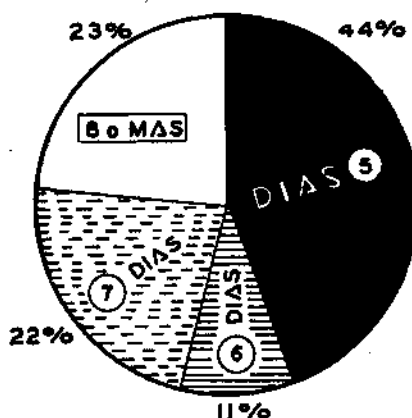


DIAS DE INCUBACION (POR CIENTO DE CASOS SOBRE UN TOTAL DE 17)
EN SUJETOS CON SANGRES INCOMPATIBLES

INOCULO DE MENOS
DE 100 000 000 DE
PARASITOS - 8 CASOS

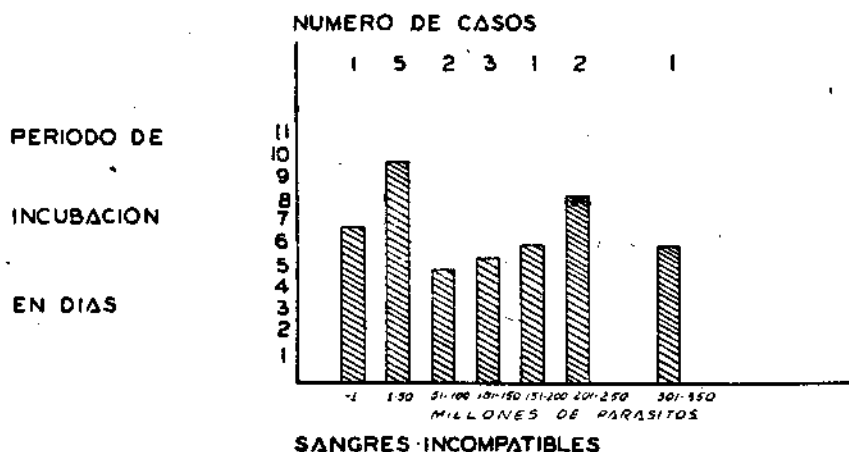
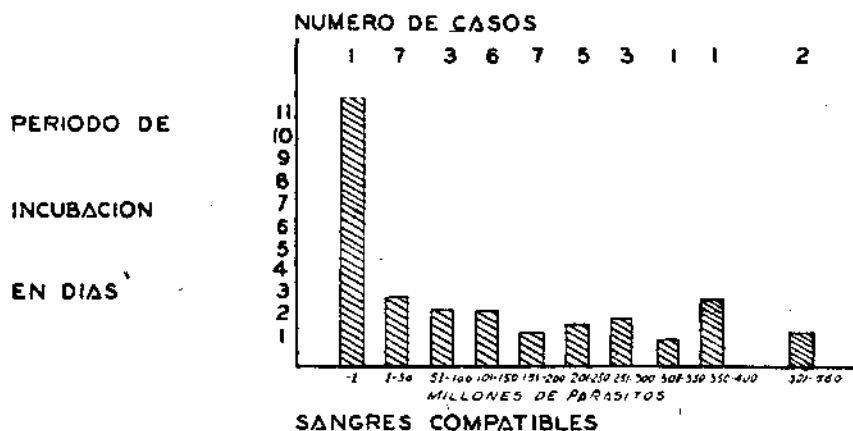


INOCULO DE 100 000 000
DE PARASITOS O MAS.
- 9 CASOS -



GRAFICA NUM. 2

RELACION ENTRE EL PERIODO DE INCUBACION Y EL NUMERO DE PARASITOS INOCULADOS



CUANDO LOS CASOS OBSERVADOS SON VARIOS EL PERIODO DE INCUBACION REPRESENTA LA MEDIA ARITMETICA DE LOS MISMOS

incubación; sino, sobre todo, por el interés práctico, que significa, en los múltiples sitios donde rutinariamente se practica la paludización, para poder reducir el período de incubación y en consecuencia los gastos de hospitalización y atención del paciente.

Recientemente, Kaplan, Read y Baker (*Use of quantitative parasite inoculation doses in Plasmodium vivax malaria therapy*, Arch. Neurol, Psych. 56:65-73), publicaron un artículo en el que, sin adentrarse suficientemente en la consideración de los grupos sanguíneos, sino concretándose casi exclusivamente a la magnitud del inóculo, aconsejaban el empleo de un corto número de parásitos lo que, según ellos, daba caracteres deseables a las infecciones. Las razones expuestas por los autores americanos, como lo expresamos en un artículo actualmente en prensa, no parecen convincentes y, en consecuencia, seguimos pensando que la aplicación rutinaria de la técnica aconsejada por nosotros, presenta claras y evidentes ventajas en la práctica paludoterápica.

6. *Influencia de las estaciones en la marcha de las infecciones.*—Es bien conocida la influencia que las estaciones tienen en la epidemiología del paludismo en condiciones naturales, lo que se explica teniendo en cuenta la bionomía de los insectos transmisores. Pero muy poco se conoce de la influencia que las variaciones de las estaciones pueden tener en la marcha misma de las infecciones palúdicas. Recientemente (Beltrán, Dávalos y Sandoval, 1946), hemos analizado este problema, encontrando que las infecciones iniciadas en los meses secos y fríos (octubre a marzo) parecen tener una gravedad algo mayor que las iniciadas en los meses calientes y húmedos (abril a septiembre). Las diferencias observadas son muy pequeñas; pero no hay que olvidar que en la ciudad de México, que fué donde se realizaron las observaciones, las estaciones del año no están abruptamente separadas, especialmente en lo que hace a las temperaturas. En efecto, la temperatura media mensual para el semestre de abril a septiembre fué de 16.7°C, mientras que de octubre a marzo fué de 13.5°C; en la precipitación pluvial, en cambio, la diferencia es mayor, pues en el primer período la media mensual fué de 95.7 mm., mientras que en el segundo fué de 13.3 mm. Sería conveniente repetir estas observaciones en sitios donde las diferencias entre las estaciones sean más marcadas.

REFERENCIAS

- BELTRAN, E.** 1941. Infección de reticulocitos por *Plasmodium vivax*. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 2:327-345.
- 1943. Estudio de cepas mexicanas de *Plasmodium vivax* en casos de paludismo inducido. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 4:31-48.
- y **VILLASANA, L.** 1945. Estudio experimental comparado de dos cepas de *Plasmodium vivax*. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 6:103-108.
- y **SANDOVAL, L.** 1945. Infección de reticulocitos por *Plasmodium vivax* en la sangre periférica y la médula esternal. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 6: 195-198.
- **DAVALOS, A.** y **SANDOVAL, A.** 1946. Estudio de infecciones artificiales con *Plasmodium vivax* en el hombre y con *P. gallinaceum* en el pollo, en sus relaciones con los factores climáticos. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 7:228-236.
- y **SANDOVAL, A.** 1946. Reducción controlada del período de incubación en las inoculaciones artificiales con *Plasmodium vivax*. Rev. d. inst. salub. y enferm. trop. 7:256-264.