

# OBSERVACIONES SOBRE EL CURSO CLINICO DE LA MALARIA ADQUIRIDA NATURALMENTE, EN PUERTO RICO\* †

Por W. C. Earle, Manuel Pérez, Juan del Río y Carmen Arzola

Los estudios sobre malaria se basan, la mayoría de ellos, sobre observaciones aisladas de varios enfermos y generalmente consisten en la determinación del tamaño del bazo y del grado del parasitismo. Ha habido cierta tendencia a atribuir las diferencias de crecimiento esplénico y del número de parásitos a variaciones de la susceptibilidad o del grado de inmunidad individual. Dichas diferencias pueden depender de los distintos estadios de infección en que se encuentran los sujetos examinados. En una sola investigación no es posible apreciar debidamente la influencia de las reinfecciones sufridas por un sujeto ya enfermo ni las reacciones provocadas por las infecciones mixtas. Para poder estudiar estos puntos es necesario examinar cierto número de enfermos a intervalos frecuentes y durante un largo período de tiempo. Habría que escoger los enfermos en una región donde exista la malaria en forma endémica, y situada lo más cerca posible de un grupo poblacional de tamaño determinado, con escasas o ningunas facilidades para proveerse de medicación específica antimalárica. Estas condiciones que hemos enumerado son las que se dan en el estudio que aquí presentamos.

## MATERIAL Y MÉTODOS EMPLEADOS

Establecimos un pequeño laboratorio en una pequeña aldea llamada Loíza Rica, situada en la costa norte de Puerto Rico. En ella vivía una comunidad de raza negra en su mayoría desprovista de atención médica. Las infecciones maláricas que sufre la gente pasan sin ser tratadas. La proporción de individuos parasitados y las hipertrofias de bazo llegan del 30 al 40 por ciento, cuyas cifras pueden considerarse como unas de las más elevadas que se dan en las comarcas endémicas de la isla. Practicamos nuestras observaciones entre los meses de mayo de 1931 a agosto de 1934, por lo general cada semana, y, en ocasiones, cuando existían síntomas clínicos agudos, con más frecuencia.

Examinamos 76 niños de raza negra, de 5 a 15 años de edad. Según

\* Los estudios y observaciones en que se basa este artículo se verificaron bajo la dirección y asistencia económica de la División Internacional de Salud Pública de la Fundación Rockefeller en cooperación con el Departamento de Sanidad de Puerto Rico.

† Originales recibidos para publicación el 21 de octubre de 1938.

los datos recogidos, estos sujetos por rareza habían tomado alguna droga antimalárica durante el tiempo en que practicamos nuestras observaciones. Escogimos estos niños porque los padres se prestaron gustosamente a que lleváramos a cabo nuestro estudio, trayéndoles usualmente para ser examinados durante el ataque agudo de la enfermedad. Algunos otros fueron también incluidos en nuestras observaciones porque pertenecían a una familia en que había algún miembro sometido a observación.

En cada una de las visitas de estos sujetos al dispensario tratábamos de obtener los datos siguientes:

1. Identificación de la especie de plasmodios y recuento parasitario, incluso de las formas sexuadas o asexuadas.
2. Examen del bazo por un oficial médico de la Unidad Sanitaria del distrito.
3. Temperatura oral tomada en el momento en que se preparaba para examen microscópico el frotis de sangre. Frecuentemente la anotación de la temperatura se llevaba a cabo dos veces durante el centro del día, cuando la toma de sangre se había ejecutado durante la mañana.
4. Observaciones generales respecto a la sintomatología subjetiva del enfermito.

#### RESULTADOS OBTENIDOS

I. *Distribución de las diferentes especies de plasmodios.* Examináronse durante todo el período de nuestra investigación 10,228 películas de sangre, cuyos resultados aparecen compendiados en la tabla 1 (véase en el original inglés). Resultaron positivos de malaria 5,140, o sea, el 50 por ciento. Los parásitos identificados fueron el *Plasmodium falciparum*, el *Plasmodium vivax* y el *Plasmodium malariae*. El que apareció mayor número de veces fué el *P. falciparum*: 2,911, o sea, el 56 por ciento del total; las muestras positivas de *P. vivax* fueron 1,405 (27 por ciento); las de *P. malariae*, 333, o sea, el 6 por ciento. El 11 por ciento de muestras de sangre restante se componía de infecciones mixtas, y entre éstas, la combinación más frecuente fué la de *P. vivax* y *P. falciparum*.

Al estudiar las distintas clases de infecciones en los 76 sujetos se pudo notar que 41 enfermos estaban infectados en una u otra ocasión con los 3 parásitos al mismo tiempo; 29 albergaban el *P. falciparum* y *P. vivax* en distintas ocasiones, 5 tenían sólo el *P. falciparum* y 1 padecía una infección mixta de *P. falciparum* y *P. malariae*.

Los recuentos máximos de parásitos asexuados de cada especie parasitaria (núm. de parásitos por cada mm.c. de sangre) fueron: 206,103 *P. falciparum*; 46,215 *P. vivax*; y 6,486 *P. malariae*. Los recuentos de gametocitos correspondientes a las 3 especies fueron: 16,376 de *P. falciparum*; 560 de *P. vivax* y 1,081 de *P. malariae*.

En el curso de estos estudios hemos podido notar considerable variación en la distribución parasitaria. Algunas infecciones eran más graves que otras, y los recuentos parasitarios daban siempre grandes cifras durante muchas semanas; otras, en cambio, las cifras descendían con rapidez a escasas proporciones en un tiempo relativamente corto. Generalmente, eran de un solo tipo durante muchas semanas y después aparecía una especie parasitaria diferente. El *P. falciparum* fué la especie que apareció con más frecuencia entre todos los plasmodios. En bastantes ocasiones pudimos notar que las infecciones de *P. vivax* se convertían rápidamente en infecciones de *P. falciparum*, de tal modo que los *P. vivax* no reaparecían durante muchas semanas, o hasta tanto que el número de *P. falciparum* había disminuído muchísimo. Cuando la asociación de dos especies parasitarias se prolongaba mucho, se pudo notar que, por lo general, las cifras de los recuentos eran siempre elevadas en una y otra especie alternativamente. Alguna que otra vez observamos gametocitos de dos especies distintas en un sola muestra de sangre, en cuyo caso muy rara vez los recuentos dieron cifras elevadas de ambas especies. Hubo unos pocos casos de infección mixta prolongada de las tres especies parasitarias, pero los recuentos fueron siempre poco elevados. Uno de los enfermos fué examinado a intervalos regulares por espacio de 3 años, notándosele siempre el bazo agrandado, y, en estas ocasiones, la sangre estaba parasitada con las tres especies de plasmodios, pero los recuentos dieron generalmente cifras bajas. No obstante las variaciones e irregularidades de las clases de infecciones, pudimos demostrar ciertas tendencias en la manera y forma de verificarse las asociaciones parasitarias.

*Influencia de la estación sobre los plasmodios de la malaria.* Entre 75 enfermos seleccionamos un grupo de 28 para someterlos a una observación semanal durante los años 1932 y 1933. La aparición de formas sexuadas y asexuadas de las tres especies de plasmodios aparece expuesta en la tabla 2 (véase en el original inglés). Pudo notarse que el 88 por ciento de los niños dieron positivo al comienzo de la observación, lo que probablemente se debió a que fueron seleccionados ya bien entrado el año 1931, en la época en que la mayoría de ellos padecía síntomas clínicos de malaria. La aparición del *P. falciparum* en las muestras de sangre fué mayor en los primeros tres meses de ambos años y en el mes de diciembre de 1933. La proporción menor de casos positivos (11 por ciento) ocurrió en el mes de septiembre de 1933. Cuando más abundaban los casos positivos fué inmediatamente después que se elevó el número de mosquitos. El porcentaje de muestras de sangre con gametocitos de *P. falciparum* fué aproximadamente proporcional al porcentaje de parásitos asexuados.

La frecuencia de muestras con *P. vivax* no sigue las mismas curvas que la de *P. falciparum*. El año 1932 el número mayor de casos positivos se dió en los meses de mayo, junio y julio; en cambio, en el año 1933 el mayor número fué en el mes de noviembre. Tiene interés particular el hecho de que en ese mismo mes y año se dió la mayor proporción de formas asexuadas de *P. vivax*, sin que pudieran observarse gametocitos. La frecuencia de parásitos *P. vivax* parece depender menos de la cantidad de mosquitos que en el caso de los *P. falciparum*.

Notóse asimismo que la frecuencia de gametocitos de *P. malariae* alcanzó su nivel máximo (20 por ciento) en el mes de octubre de 1933, lo cual ocurrió inmediatamente después de la época de mínima frecuencia de gametocitos de *P. falciparum*.

*Relación existente entre las temperaturas corporales superiores a 38°C. con la aparición de los parásitos en la sangre.* Hemos estudiado también la relación que existe entre la aparición de los parásitos en la sangre y las temperaturas corporales a partir de 36°C. Como esta última temperatura se da con bastante frecuencia entre la población infantil de Puerto Rico, no hemos prestado atención a las temperaturas inferiores a 38°. En los 75 casos sometidos a observación pudimos anotar en 182 ocasiones temperaturas de 38° por lo menos. La aparición de la fiebre parece tener relación evidente con la estación, alcanzando su máxima frecuencia en las 8 últimas semanas de cada año. En el 92 por ciento de los casos con temperatura mínima de 38° aparecieron también muestras de sangre positivas de malaria.

Al estudiar con más detenimiento la aparición de los períodos febriles descubrimos su relación con una serie de hechos que pudieron observarse en un tanto por ciento bastante elevado de casos clínicos. Transcurrido un período de exámenes negativos de sangre, o con cifras bajas de alguna especie parasitaria distinta, o de alguna pequeña infección ocasional de la misma especie, ocurría a veces una súbita elevación del recuento parasitario, pasando en ocasiones el número de plasmodios de 12,000 por mm.c, e instalándose la fiebre. En las infecciones intensas el recuento parasitario continuaba dando cifras altas durante varias semanas, disminuyendo después lentamente. La fiebre desaparecía gradualmente a la semana. Al cabo de 8 a 10 semanas las cifras mostrábanse muy bajas y aumentaba el número de muestras negativas de sangre. Transcurrido un año de la observación primera, la mayoría de las muestras eran negativas. El caso 25 (hoja clínica 1, original inglés) ilustra con toda claridad el desarrollo de los hechos: trátase de una de las infecciones de *P. falciparum* más prolongadas. Nótese que a partir de las 30 hasta las 38 semanas del año 1932 apareció una pequeña infección ocasional de *P.*

*vivax*, sin que se manifestasen síntomas clínicos, y fué en la semana 38 que hubo una notable elevación de la temperatura (39.5°C.), coincidiendo con un recuento parasitario de 56,000 *P. falciparum* por mm.c. Durante la semana siguiente la temperatura continuó normal y permaneció así durante todo el período de observación. Los parásitos, no obstante, continuaron apareciendo en la sangre sin interrupción durante las 20 semanas subsiguientes, aunque disminuyendo gradualmente en número. Al finalizar el año la mayoría de las muestras de sangre fué negativa. Esta misma serie de fenómenos puede verse repetida en un sujeto en el curso de un período de 25 semanas, pero, por lo general, cuando se dió esta repetición fué al cabo de un año, poco más o menos. La segunda serie de fenómenos tendía a asemejarse a la primera en lo referente a la cuantía parasitaria y a la duración del período de positividad en la sangre.

Esta serie de fenómenos que comienzan por una alza súbita de la cuantía parasitaria acompañada de fiebre constituye un cuadro clínico fácilmente reconocible y fué en realidad el episodio predominante en la mayoría de los casos observados por nosotros, cuyas características hemos estudiado sin gran detenimiento. Pudo observarse más fácilmente en las infecciones causadas por el *P. falciparum*. Entre 75 casos sometidos a observación, 52 presentaron uno o varios de dichos fenómenos perfectamente definidos. En los restantes, el período de observación fué, en conjunto, demasiado breve para que se desarrollase todo el cuadro clínico. Entre los 182 casos febriles anotados, hubo 142 que se encontraban en distinta etapas de la infección, subsiguientes a la elevación brusca del recuento parasitario. La fiebre en los casos infectados con *P. falciparum* y *P. malariae* sólo tenía lugar cuando ascendía súbitamente la cuantía parasitaria, ya se tratase de infecciones puras o mixtas. Las infecciones de *P. vivax* ordinariamente daban lugar a la aparición de la fiebre cuando iba asociada la infección de otra especie parasitaria.

*Infección de una sola especie parasitaria, convertida después en infección mixta. (Primeras observaciones.)*

a. *P. FALCIPARUM.*

En las infecciones mixtas era frecuentemente muy difícil determinar el estadio de la infección y la especie del parásito predominante. Para obviar estas dificultades seleccionamos 23 pacientes, cuya sangre en las primeras observaciones únicamente contenía *P. falciparum*. Comenzó además el período de observación cuando se inició el alza brusca del número de parásitos, practicando el examen de la sangre y del bazo todas las semanas, durante 60 semanas consecutivas. Los datos ob-

tenidos de este modo aparecen resumidos en la tabla 3. Durante las 3 primeras semanas todas las 113 muestras de sangre examinadas, excepto una, contenían *P. falciparum*. En el curso del año fué disminuyendo gradualmente el número de muestras de sangre positivas, de tal manera que durante las ocho últimas semanas sólo quedaban 17% positivas. Disminuyó también proporcionalmente el número de parásitos: 100,620 por mm.c. de sangre como recuento máximo durante la segunda semana. A partir de la segunda semana sólo hubo un recuento superior a 30,000 por mm.c. Mientras el número de muestras positivas continuó decreciendo, pareció aumentar la cuantía parasitaria después de pasadas cuarenta semanas, hasta terminar la sexagésima.

Virtualmente, en todos los casos aparecieron gametocitos, anotándose el porcentaje mayor (75) en la tercera semana después del alza del recuento parasitario. Únicamente disminuyó levemente su número allá por la quinta semana, pero a partir de entonces disminuyó rápidamente el número, sin que hubiese nunca gran cantidad después de pasadas diez semanas.

Resulta interesante observar la relativa frecuencia de gametocitos, sin existir *P. falciparum* asexuados, en una misma muestra de sangre. Según se sabe, las formas en media luna pueden aparecer sin que existan formas asexuadas, pero los gametocitos de *P. vivax* y *P. malariae*, sin acompañamiento de formas asexuadas del parásito, son rarísimos. Durante las primeras cinco semanas las formas sexuadas y asexuadas de *P. falciparum* aparecían frecuentemente juntas, pero tornáronse menos frecuentes después de transcurridas treinta semanas. La mitad, aproximadamente, de las muestras de sangre que presentaban gametocitos después de las treinta semanas no contenía parásitos asexuados.

La hipertrofia del bazo llega al máximo corto tiempo después de la elevación del recuento parasitario. El número de casos con el bazo hipertrófico continuó sin decrecer gran cosa hasta tanto que los recuentos parasitarios llegaron a cifras relativamente bajas y aumentó el porcentaje de muestras negativas, de tal manera que mientras el porcentaje de bazos palpables a las 30 semanas llegaba a 86, la positividad de las muestras de sangre descendió hasta 50 por ciento. Quizás algunas de estas hipertrofias esplénicas prolongadas pueden tener su explicación en la asociación de otra infección parasitaria. Al paso que el porcentaje de bazos palpables iba disminuyendo lentamente, decrecía con mucha más rapidez el tamaño del bazo. Y, por último, cuando la mayoría de los exámenes daba negativo, y los bazos eran de pequeño tamaño o no se podían palpar, la reaparición, a veces, de los parásitos en la sangre no parecía tener gran influencia sobre el volumen esplénico.

Practicamos un análisis mas detallado para determinar la relación existente entre la proporción de parásitos y el grado de hipertrofia esplénica en las infecciones de *P. falciparum*. La comparación entre los diferentes tamaños que presenta el bazo aparece en la tabla 4 (véase la versión inglesa). Si bien es cierto que las grandes hipertrofias de la viscera aparecieron principalmente en los primeros estadios de la infección, y que los bazos pequeños o no palpables se dieron en las etapas tardías, hubo ciertas ocasiones en que observáronse bazos de pequeño volumen al comienzo de la infección y bazos grandes en períodos avanzados de la enfermedad. Resulta, pues, interesante estudiar los casos clínicos en que ambos exámenes fueron hechos simultáneamente para podernos cerciorar si el tamaño del bazo está siempre en proporción con los recuentos parasitarios en todas las etapas de la enfermedad. Independientemente del tamaño del bazo aparecía un porcentaje elevado de muestras de sangre positivas durante las primeras 10 semanas de la enfermedad, pero los porcentajes de cifras más altas se dieron casi siempre en los sujetos que padecían una hipertrofia esplénica mayor. Los gametocitos aparecieron también principalmente en los sujetos que padecían grandes hipertrofias esplénicas, pero en proporción cada vez menor, según transcurría el tiempo desde el momento en que apareció por primer vez el alza en el contaje parasitario. El factor, pues, más importante para determinar la cuantía parasitaria y la proporción de gametocitos parece ser el tiempo transcurrido desde que se elevó primeramente el recuento parasitario. Aunque las cifras más altas de gametocitos y parásitos asexuados se daban en los sujetos que tenían el bazo más hipertrofiado, ello parece deberse a que estos hechos ocurren simultáneamente con más frecuencia en los períodos tempranos de la infección. Las infecciones intensas producen indudablemente grandes hipertrofias esplénicas, pero la persistencia prolongada de un bazo hipertrófico, en las etapas avanzadas de la infección, no se acompaña necesariamente de los altos recuentos parasitarios con que comenzó la enfermedad.

b. *P. vivax*.

El estudio de las infecciones de *P. vivax* que comienzan con una brusca elevación del recuento parasitario, resultó mucho más difícil a causa de que todos eran casos febriles, y fué una rareza encontrar *P. vivax* durante algún tiempo sin que apareciese también el *P. falciparum*. Pudimos observar ocho casos por espacio de 35 semanas, cuyos resultados aparecen resumidos en la tabla 5 (versión inglesa). En algunos casos clínicos de infecciones de *P. vivax*, los hechos acaecen de manera

muy semejante a lo que ocurre en las infecciones de *P. falciparum*, sobre todo en lo que se refiere a la elevación súbita seguida de disminución progresiva del recuento parasitario, pero tienden a variar mucho más. A menudo las muestras negativas aparecían poco después del alza parasitario; los gametocitos eran, evidentemente, más frecuentes en la primer semana del alza parasitario; el gran número de formas sexuadas o asexuadas apareció, por consiguiente, al comienzo de este serie de fenómenos. Sucedió que, cuando los gametocitos llegaban al 80 por ciento, aproximadamente, de las muestras examinadas en la primera semana en las infecciones de *P. vivax*, sólo se les observaba en el 28 por ciento de las infecciones de *P. falciparum*. Sin embargo, al llegar a la quinta semana solamente había gametocitos en 31 por ciento de las infecciones de *P. vivax*, mientras que 68 por ciento de las infecciones de *P. falciparum* todavía presentaban gametocitos. La disminución del porcentaje de positividad de formas asexuadas de *P. vivax* es mucho más lenta que en el *P. falciparum*. El bazo en esta serie de casos permanecía mucho más tiempo palpable, hasta tanto que la proporción de parásitos, sobre todo los gametocitos, había descendido considerablemente.

#### C. P. MALARIAE.

El curso de los fenómenos que se desarrollan en las infecciones de *P. malariae* es mucho más difícil de estudiar, dado el escaso número de casos en que lo hemos encontrado y por la asociación que forma con otros parásitos. La fiebre resultó ser menos frecuente que en las infecciones de otros parásitos. Los recuentos parasitarios dieron siempre cifras mucho más bajas; ninguno pasó 5,000 por mm.c., y sólo algunos dieron cifras superiores a 2,000 por mm.c. Los gametocitos nunca llegaron a cifras muy altas.

No se practicaban muchos exámenes del bazo, pero esta víscera casi siempre se podía palpar cuando era este parásito el causante de la infección. Como las cifras en los recuentos de este parásito no son nunca muy elevadas, es posible que él produzca hipertrofias esplénicas palpables aún cuando no existan parásitos en la circulación periférica.

*Las alzas en los recuentos parasitarios son de más corta duración.* Esparcidas aquí y allá en toda la serie de observaciones aparecieron moderadas elevaciones cuantitativas de todos los parásitos. Clasificáronse estos casos en dos grupos: los que dieron elevaciones del recuento parasitario que duraban de 2 a 4 semanas, y aquellos en que sólo tuvieron un recuento elevado precedido y seguido por varios exámenes de sangre negativos. Las elevaciones más prolongadas del recuento



fueron mucho más corrientes en las infecciones de *P. vivax* y *P. malariae*. En las del primero se acompañaban corrientemente de fiebre, y la elevación del recuento tenía lugar en cualquier época del año. Las infecciones de los otros parásitos suelen ser más frecuentes en la misma época del año en que más abundan las elevaciones bruscas del recuento parasitario. Cuando se daba una elevación brusca aislada rara vez se acompañaba de fiebre u otros síntomas, y ello no parecía tener relación alguna con la estación. Los gametocitos aparecieron en el 37 por ciento de los casos infectados con *P. vivax*, coincidiendo con estas elevaciones aisladas de los recuentos, pero ninguno de estos fué elevado. En las infecciones de *P. malariae* pudo observarse uno de los recuentos más elevados de gametocitos en un solo caso aislado. Este fenómeno es más corriente en las infecciones de *P. falciparum* en los que los recuentos aislados de parásitos asexuados de más de 5,000 por mm.c. aparecieron con bastante frecuencia; 25 por ciento de estos casos dieron un recuento gametocítico superior a 2,000 por mm.c. Aproximadamente el 8 por ciento de los recuentos de gametocitos dieron cifras superiores a 500 por mm.c.

*Interpretación del recuento parasitario.* La interpretación de todas estas observaciones resulta en extremo difícil, pero digna de emprenderse a la luz de los conocimientos actuales sobre el paludismo. Después que la primer infección ha hecho presa en un organismo, la mayoría de los sujetos que viven en un área endémica probablemente sigue sufriendo repetidas infecciones; pero, ¿sería posible determinar cuándo acaecen las infecciones subsiguientes? Es un hecho bastante bien comprobado que la infección resultante de la picadura de un mosquito puede durar años, pero también es cierto que el período clínico y sintomatológico, con elevado recuento parasitario, es, en realidad, no muy prolongado. Si consideramos, en primer lugar, las grandes elevaciones del recuento parasitario y la serie de fenómenos que hemos descrito, sucediéndose unos a otros por espacio de un año más o menos, hemos de preguntarnos lógicamente: ¿se trata de reinfecciones sufridas por el enfermo, o son exacerbaciones y recaídas de la infección primitiva?

La prueba experimental en este caso parece ser más concluyente. En la malaria de las aves la infección es siempre más grave, y los recuentos parasitarios más elevados acaecen a los pocos días después de la aparición de los primeros parásitos en la circulación sanguínea. Si el ave malárica sobrevive a la infección, queda padeciendo de una infección moderada y latente. El número de parásitos que aparecen en la sangre de las aves, después que se ha establecido el período de latencia, se mantiene siempre dentro de límites muy bajos, lo cual parece lógico, porque,

si es cierto que nunca ocurre una reinfección con parásitos de la misma familia, es difícil comprender cómo el parásito puede reproducir el mismo cuadro clínico de comienzo de la enfermedad después que el ave enferma ha logrado reducir la infección al estado de latencia.

Las investigaciones experimentales sobre malarioterapia demuestran que tras un intenso ataque infeccioso (superinfección) de *P. vivax* se desarrolla una inmunidad contra las reinfecciones del mismo parásito. El mismo hecho no ha podido demostrarse de manera concluyente en lo que al *P. falciparum* se refiere. James y sus colaboradores<sup>1</sup> han presentado ciertos hechos y datos que revelan que puede ocurrir una segunda superinfección, pero ésta no suele ser tan intensa como la primera. A lo que parece, la elevación brusca del recuento parasitario en los casos observados por nosotros probablemente se debe al estallido de una nueva infección. Este es el momento de mayor algidez sintomática, en que los recuentos parasitarios llegan al máximo, continuando después un período más dilatado de positividad en las muestras de sangre. La hipertrofia esplénica alcanza también su tamaño mayor, y la aparición de gametocitos coincide con la brusca elevación del recuento parasitario. Cuando en el mismo enfermo se nota más de una elevación del recuento, los ataques subsiguientes son una exacta repetición del primero, tanto en lo que se refiere al número de parásitos como en la duración de la infección. Estos ataques probablemente se deben a nuevas infecciones ocurridas después que la anterior ha terminado su curso, o quizás también haya tenido lugar una nueva infección de una especie parasitaria distinta a la primera. Es en extremo difícil comprender cómo una recaída puede dar lugar a una serie tan dilatada de fenómenos, máxime cuando experimentalmente es poco menos que imposible conseguir la reinfección, y, cuando ésta se logra, reproduce siempre un ataque malárico mucho menos prolongado que en los casos de infección espontánea que acabamos de describir. Como dato final digno de consideración, debemos añadir que las épocas del año en que ocurren las elevaciones bruscas de los recuentos parasitarios corresponden perfectamente con las estaciones en que más abundan los mosquitos anofeles, precisamente en el instante después en que la densidad de estos insectos llega al máximo.

Las otras observaciones que hemos expuesto anteriormente son aún más difíciles de interpretar. Las pequeñas elevaciones de los recuentos, de dos a cuatro semanas de duración, pueden ser debidas a una reinfección, o dependen quizás de una infección previa. Los casos en que esto ocurrió no constituyen una proporción muy grande en relación con las muestras de sangre positivas, pero son relativamente más numerosos

en las infecciones de *P. vivax* y *P. malariae*. Las alzas aisladas de recuentos que se dan de tarde en tarde, sin acompañamiento de sintomatología, parecen más bien debidas a la reaparición en la circulación general de los parásitos que estaban acumulados en los órganos internos, o a la rápida multiplicación parasitaria ocurrida durante el breve lapso de tiempo en que el organismo ha perdido la inmunidad. Parece ser que estos períodos de alzas asintomáticas y poco frecuentes, que ocurren por lo general un año después de la infección primitiva, en los casos infectados con *P. malariae* y, sobre todo, con *P. falciparum*, deben ser un factor muy importante para entretener la enfermedad año tras año en los sujetos de una región endémica, aún en las épocas menos favorables para la transmisión de la enfermedad.

Las infecciones intensas y de larga duración producidas por uno o más parásitos no son de fácil explicación. Pueden ser debidas a múltiples y repetidas infecciones del mismo parásito o a infecciones mixtas; como el número de infecciones suele ser reducido, quizás estas hipótesis no sean erradas. De la misma manera, el pequeño número de infecciones (especialmente de *P. vivax*) que manifiestan por largo tiempo recuentos parasitarios relativamente moderados, pueden también deberse a cierta carencia de inmunidad.

Una enfermedad moderada y de larga duración puede tener su origen en una sola infección primitiva. Hay asimismo otros casos que, en su mayoría, sólo dan de cuando en cuando recuentos parasitarios con cifras poco elevadas; son probablemente enfermos que no han sufrido infecciones repetidas o que han desarrollado una inmunidad específica efectiva que los defiende contra las superinfecciones.

Tampoco resulta fácil determinar por cuánto tiempo sobreviven los parásitos después de infectar el cuerpo humano. Si el alza súbita del recuento parasitario representa una nueva infección, podremos determinar entonces el intervalo que media entre el alza y la desaparición de los parásitos de la circulación. Si los parásitos aumentan en número, pero no súbitamente y sin producir signos clínicos, pudiera ser que la infección haya ocurrido antes de comenzar las observaciones, en cuyo caso la infección dura tanto como el espacio de tiempo transcurrido desde que se principió a observar el enfermo hasta que se obtuvo la última muestra de sangre positiva. El promedio de duración en las infecciones provocadas por *P. vivax* y *P. falciparum* es de 80 semanas, aproximadamente. Los datos concernientes a las infecciones de *P. malariae* no son muy numerosos, pero podemos calcular un período de unas 100 semanas. Todo indica, pues, que aunque los síntomas clínicos en las infecciones

de *P. falciparum* se manifiesten de manera precisa en los primeros estadios de la enfermedad, los parásitos continúan viviendo en el cuerpo humano casi tanto, por término medio, como en las infecciones de *P. vivax*.

## DISCUSIÓN

Durante los últimos años ha sido un asunto muy controvertido en la literatura médica el mecanismo por el cual se produce una inmunidad específica contra la malaria. El tema tiene particular interés en las regiones maláricas endémicas. Christophers<sup>2</sup> ha sido el principal expositor de la teoría denominada de la "infección continua." Según ella, los niños que viven en las zonas endémicas sufren tan a menudo infecciones repetidas, que puede considerárseles en un estado de infección continua durante los dos primeros años de vida. Según progresa en ellos la inmunidad, van venciendo la infección y resistiendo las reinfecciones ulteriores hasta que, por último, habiendo perfeccionado el mecanismo inmunizante rara vez suelen sufrir de síntomas maláricos. Contraria a ésta es la teoría de la "infección discreta," según la cual cada infección sufrida por un sujeto sigue un curso normal, y los resultados de las investigaciones dependen mucho más del estadio particular en que se observe al enfermo sufriendo de una infección provocada por un determinado parásito. MacDonald,<sup>3</sup> discutiendo ampliamente sobre este tema, es de opinión que la superinfección no es cosa corriente, fundándose en el hecho de que la proporción de anofeles infectados no suele ser suficientemente grande para mantener a los enfermos en estado de "infección continua."

La solución de estos problemas tan intrincados depende de que sepamos con mucha más exactitud el curso que sigue la infección en cada caso particular con cada una de las tres especies de plasmodios, practicando las observaciones en grupos de sujetos de todas las edades. Habría también que determinar si la presencia de un parásito en la sangre de un enfermo modifica de algún modo el curso de la infección provocada por otros parásitos de distinta especie. A más de eso hay que probar si la superinfección es posible, y en qué momento en el curso de la infección primitiva. Por último, es preciso averiguar cuántas razas distintas existen de cada especie parasitaria. Algunos de los datos que hemos apuntado pueden obtenerse observando lo que sucede en las infecciones provocadas con fines terapéuticos, pero resulta muy difícil aplicar estas observaciones a los casos de malaria adquirida naturalmente. Aparte de eso, las observaciones obtenidas en la práctica de la malarioterapia proceden siempre de sujetos adultos. Las observaciones, en la mayoría de los casos, terminan con el tratamiento de la enfermedad, y las que cono-

emos no son suficientemente dilatadas a partir de la infección primitiva. Las superinfecciones con una misma raza de *P. vivax*, si es que ocurren, deben ser muy raras. Las superinfecciones de *P. falciparum* son, a lo que parece, posibles, pero la segunda infección sigue un curso clínico muy variado. También la infección con una raza parasitaria distinta es posible, aún cuando exista una infección previa. El número de razas parasitarias, o el número de veces que los parásitos logran provocar una infección en presencia de otras infecciones, deben, quizás, tener un límite. Si no fuera así, en las regiones málaricas endémicas los sujetos adultos difícilmente podrán adquirir inmunidad natural contra todas las razas de parásitos que pueden existir en una determinada región. Por otra parte, es muy probable que en ningún país exista un gran número de razas parasitarias.

Por los datos que aquí hemos presentado basados en observaciones de un grupo de niños en la primera infancia, se deduce que en una de las regiones endémicas más intensas en Puerto Rico pudimos reconocer e identificar las infecciones maláricas discretas, las cuales, lejos de ser una excepción, forman la regla. Nos falta por conocer uno de los aspectos más importantes del problema, o sea, el curso que sigue una infección particular en los niños. Sería necesario estudiar en conjunto todo un grupo infantil y observar a menudo algunos sujetos para poder determinar con todo rigor el desarrollo y curso del fenómeno.

Aún tenemos dos interrogaciones de gran interés que formularnos: A. ¿Existe algún signo que, al examinar a un enfermo, nos indique de algún modo el peligro que se ha de derivar de la infección particular que en aquel momento está sufriendo? B. ¿Podemos predecir si un enfermo va a convertirse en un foco de contagio para otros sujetos? Como quiera que se van recopilando los datos que definen las características de una determinada infección primitiva, quizás podremos en el futuro identificar con el simple examen microscópico de unos pocos frotis de sangre la etapa exacta de la infección. Un enfermo con el bazo abultado, cuya sangre da cifras elevadas de parásitos sexuales y asexuados, probablemente está en una etapa no muy avanzada de la enfermedad y constituye un foco peligroso de nuevas infecciones. Un enfermo con el bazo voluminoso y cifras bajas de recuentos parasitarios, probablemente es un caso avanzado de una enfermedad bastante bien dominada. Cuando no existe una hipertrofia esplénica palpable y no se descubren parásitos en la sangre, el enfermo puede estar padeciendo una infección latente y poseer cierto grado de inmunidad; pero puede, asimismo, no poseer inmunidad alguna después que han desaparecido completamente los parásitos, o no haber padecido la infección.

El conocimiento exacto del curso que sigue la infección palúdica es de gran importancia para valorar justamente los resultados de cualquier labor sanitaria en el control de larvas anofelinas. Como el estadio agudo de los ataques maláricos provocados por el *P. falciparum* es relativamente breve, una campaña eficaz de control puede seguramente reducir al mínimo los ataques maláricos producidos por esta especie parasitaria en un espacio de tiempo relativamente corto. La proporción de parásitos únicamente descenderá, sin embargo, con la misma rapidez con que desciende en el curso de la infección.

Estudiando el curso de la enfermedad en un grupo de sujetos de una edad determinada, puede calcularse de antemano el índice de disminución parasitaria.

Las infecciones provocadas por el *P. malariae*, según nuestras observaciones, no dieron lugar a sintomatología ostensible sino en la tercera parte de la infecciones; el *P. falciparum* y el *P. vivax* provocaron síntomas en las tres cuartas partes de los casos, pero no todos los sujetos se sentían enfermos ni trataban de curarse. Con frecuencia hemos tenido ocasión de observar niños enfermos jugando y correteando con temperaturas de 39°C. En las infecciones de *P. falciparum* especialmente, los síntomas se manifestaban solamente en los primeros estadios de la infección, pero los gametocitos aparecían con mayor frecuencia de 3 a 4 semanas más tarde, continuando apareciendo en la sangre durante algún tiempo después. Existen también los casos asintomáticos con crecimientos súbitos del número de parásitos; estos casos se dan sobre todo en las infecciones de *P. falciparum*. Los gametocitos que aparecieron en niños con bazo no palpable, cuando practicábamos estas investigaciones, quizás sean ejemplos de este fenómeno. Existe, por último, un factor que puede trastornar todos los cálculos, y es que los casos con muy pocos gametocitos en la circulación periférica pueden constituir un foco de infección para los mosquitos.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Hemos verificado un número de observaciones sobre recuentos parasitarios, volumen del bazo y sintomatología malárica en un grupo de 76 niños de raza negra, sin tratamiento específico alguno o muy escaso. Estas observaciones fueron practicadas semanalmente durante los años 1931 a 1934.

2. Hemos creído haber determinado el comienzo preciso de cada nueva infección, cada una de las cuales siguió un curso definido hasta desaparecer espontáneamente. Descríbese aquí el curso que sigue la infección.

3. La fiebre aparece más corrientemente en las infecciones provocadas por el *P. falciparum*, estallando en el momento en que ocurre una súbita elevación del recuento parasitario, o dentro de las 10 semanas después de dicha elevación, fenómeno éste que probablemente indica la aparición de nuevas infecciones.

4. Los recuentos parasitarios máximos y las hipertrofias esplénicas más voluminosas aparecieron en el curso de unas pocas semanas después de haber comenzado a observar la primera infección. El porcentaje mayor de gametocitos se dió en la primera semana de las infecciones de *P. falciparum* y de la tercera semana de las infecciones de *P. vivax*.

5. El estudio repetido y continuado de la fiebre, la hipertrofia esplénica y los recuentos de parásitos sexuales y asexuados bastan para formarse una idea del estadio en que se halla cualquier infección malárica.

6. Podrían intentarse estudios más detallados sobre las características que presenta la infección malárica en determinados enfermos, comenzando a practicar las observaciones desde el estallido de la enfermedad hasta su terminación natural y espontánea; todo ello nos serviría de gran ayuda para poder interpretar cualquier investigación de conjunto de esta enfermedad y constituiría un índice de los resultados rendidos por una campaña sanitaria contra los mosquitos anofeles.

*R. L. trad.*