

cuales tenía el tamaño de un huevo de paloma y el otro un poco más pequeño (figs. 1 y 2), que pusieron término al proceso oclusivo.

La obstrucción intestinal por cálculos biliares es una complicación poco frecuente. En la literatura extranjera se habían descrito, según H. DUBOUDOR, unos quinientos casos hasta el año 1931. KEHER, solamente operó cuatro casos en veinte años de práctica quirúrgica. FANTINA, en cuatrocientas oclusiones intestinales solamente halló tres que fueran causadas por cálculos. En España, según J. BADOSA, se han publicado veintiséis casos en los últimos veinte años, descritos por mi maestro GALLART MONÉS, URRUTIA, GONZÁLEZ CAMPOS, RIBAS RIBAS, PRIM ROSELL y otros.

Precisamente la rareza de esta complicación hace que muchas veces no se piense en el cálculo biliar como causa posible del síndrome oclusivo y que muy frecuentemente sea el acto quirúrgico o la expulsión del cálculo por el ano, lo que aclara el diagnóstico.

El paso de cálculos biliares desde la vesícula al duodeno a través de las vías naturales capaces de producir un cuadro oclusivo intestinal, si bien es extremadamente raro, no deja de ser posible ya que debemos tener en cuenta que en el proceso obstructivo no todo es el cuerpo extraño sino que también influye en mucho el espasmo irritativo que se sobreañade.

En nuestro caso, por el tamaño de los cálculos, difícilmente se puede concebir que puedan pasar a través de un cístico y colédoco, por más que éstos se dilaten. Creemos más lógico suponer que en los años de evolución de la enfermedad litiásica, se fué fraguando un proceso de pericolecistitis con adherencia de la vesícula biliar al duodeno y luego por irritación, los mismos cálculos actuando de cuerpo extraño, produjeron, según la expresión de EPPINGER, una úlcera de decúbito en la mucosa vesicular que fué ganando lentamente en extensión y pro-

fundidad y en un momento dado, debido al hiperperistaltismo desencadenado por la ingestión de la solución de sulfato de magnesia se produjo una fístula vésicoduodenal y el paso de los cálculos a intestino con la aparición del cuadro oclusivo subsiguiente.

Nuestra intención al publicar el presente caso no ha sido otra que señalar que si bien la cura expulsiva de cálculos enclavados nos da a veces resultados brillantes, evitando la intervención quirúrgica que parecía obligada, no puede considerarse en manera alguna exenta de peligros, tal como se viene pregonando, pues la ingestión de soluciones concentradas de sales sódicas o magnésicas en enfermos litiásicos pueden producir cuadros como el publicado últimamente por E. ENRIQUE y el nuestro, en los cuales la consecuencia fué la rotura de la vesícula biliar y menos mal que, gracias en parte al factor suerte, ambos se resolvieron favorablemente.

RESUMEN

Se describe un caso de íleo biliar consecutivo a la ingestión de una solución concentrada de sulfato magnésico, que se resolvió espontáneamente con la expulsión de dos cálculos, uno de ellos de gran tamaño, y se hace notar que no siempre debe considerarse exenta de peligros la cura expulsiva de cálculos biliares con la ingestión de soluciones concentradas de sales sódicas o magnésicas.

BIBLIOGRAFÍA

- ENRIQUE, E. — Rev. Clín. Esp., 11, 123, 1943.
 BADOSA, J. — Medicina Esp., 10, 516, 1943.
 EPPINGER, H. — Enfermedades del hígado, 764, 1941.
 PRIM, J. — Pat. abdominal clínica, pág. 437, Salvat Ed., S. A., Barcelona, 1943.
 BRIGMANN. — Trat. de medicina interna, 3, 1.469, 1943.
 RIBAS, E. — Lib. de actas, II Congr. Nac. de Pat. Dig., 284, 1934.
 RUIZ, A., y PADRÓN, R. — Lib. de actas, III Congr. Nac. de Pat. Dig., 649, 1942.
 GONZÁLEZ CAMPO, J. — Accid. graves en pat. dig., 102, 1943.
 GIMENO MÁRQUEZ. — Lib. de actas, III Congr. Nac. de Pat. Dig., 525, 1942.

RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

T. MARTÍNEZ SÁNCHEZ

SUMARIO: 1. Estudio de los antipalúdicos: A) Quinina, B) Plasmoquina, C) Atebrina, D) Azul de metileno, E) Arsénico, F) Adrenalina, G) Efedrina, H) Sulfamidas, I) Otros productos. — 2. Antipalúdicos y malaria: A) Breve historia hasta la quinina y Laverán, B) Diferenciación de las distintas clases de paludismo, C) Acción de los antipalúdicos en las distintas formas del paludismo, D) Asociaciones y métodos terapéuticos, E) Medicaciones coadyuvantes. — 3. Tratamiento del paludismo: A) Profilaxis, B) Ataque agudo primario, C) Reinfeciones, recaídas y recidivas, D) Malaria crónica, E) Casos especiales.

El estudio, en general, del tratamiento del paludismo: de las distintas modificaciones que hay que

introducir en el mismo, según los casos especiales, ante los que nos encontremos, bien por las distintas formas de paludismo, los diferentes estadios de una misma forma, o bien por los distintos sujetos afectados de paludismo a tratar, debe ir precedido de un estudio, siquiera sea somero de los medicamentos conocidos de acción antipalúdica, estudio, que aunque poco extenso, no excluya las acciones secundarias de los mismos con respecto a la Malaria, en algunos casos, muy importantes, por los casos especiales ante los que hemos de actuar. Así, pues, seguiremos el orden indicado en el sumario y comenzaremos por el antipalúdico más antiguo, que ni los modernos han logrado desterrar, ya que tiene sus indicaciones precisas, es decir, comenzaremos por la quinina.

I. ESTUDIO DE LOS ANTIPALÚDICOS

A) QUININA

a) *Ligera ojeada histórica.* — La quinina se encuentra en la corteza del árbol de la quina. Ésta es una planta del género *Cinchona*, de Linneo, originaria de la América del Sur, con múltiples especies de la que la más importante es la *C. Calisaya*. Primeramente, antes de conocer la quinina y demás alcaloides de la quina, se empleaba la corteza, bien desecada y pulverizada (polvos de quina) o bien en forma de cocimiento, extractos, acuoso o alcohólico, infusión, jarabe, tintura, etc., aunque la forma más empleada era y aun sigue siendo, la de polvos de quina. Así, de esta manera, parece ser que se usaba en su país de origen, entre los indios incas. No se sabe si el primer europeo que tuvo conocimiento de tal droga, apreciándola en su valor y aplicándola en las fiebres, fué un jesuita que enfermó de fiebres en Malacatos (Loja, Ecuador) y que se curó con la ingestión de polvos de quina, o bien fué la segunda esposa de don Luis Jerónimo Fernández de Cabrera y Bobadilla, Conde de Chinchón y Virrey del Perú en la primera mitad del siglo XVII. Es curiosa la historia que atribuye el conocimiento de la quina a la Condesa de Chinchón:

Debido a los malos tratos de que eran objeto los peruanos por parte de los colonizadores españoles desde Pizarro, se opusieron a éstos en aquello que podían oponerse, y se juramentaron para conservar sus secretos, entre los que se encontraba el conocimiento de las virtudes curativas de la quina, y no revelarlos a los españoles, bajo penas severísimas. Así las cosas, llegaron a hacerse cargo del Virreinato los Condes de Chinchón. La Condesa era una señora de corazón magnánimo y muy bondadosa. Tomó a su servicio a una doncella india, casada, y llegó a tomarle un gran cariño, correspondido por la doncella. Un buen día, la Condesa enfermó de fiebres que, desgraciadamente, eran desconocidas para los médicos que acompañaron a los Virreyes, y en vista que no se la podía curar y de que había antecedentes de envenenamientos, en personas, anteriormente, se llegó a pensar en un envenenamiento criminal lento. Al poco tiempo enfermaba la doncella, con cuyo motivo se permitió la entrada en palacio a su esposo, y éste, enterado de la enfermedad de su mujer, llevó un buen puñado de polvos de quina para sanarla. Tomó parte la india, con lo que mejoró bastante, y llevada de su amor a la Condesa, se propuso curarla con los polvos que le quedaban. Una noche entró en su cuarto y, en un vaso de agua, vertió un puñado de polvos; pero vigilada como estaba por sospechas de que era la culpable del envenenamiento presunto, fué descubierta en aquel momento, con lo que la sospecha se trocó en certidumbre. Fué detenida, juzgada y condenada a muerte. Cuando la ejecución se iba a llevar a cabo la Condesa se enteró y, enferma y todo, pidió ser llevada adonde iba a morir su doncella, interviniendo a su favor y consiguiendo de su esposo el indulto, en vista de lo cual los indios, agradecidos, descubrieron su secreto. Tomó la Condesa la quina y se curó.

A su vuelta a España, en 1643, los condes de Chinchón trajeron a nuestro país una buena cantidad de polvos de quina, por cuyo motivo se llamaron "polvos de la Condesa". Luego los entregaron a los jesuitas para su divulgación y reparto y entonces fueron conocidos con el nombre de "polvos de los Jesuitas". Juan de Lugo, Cardenal jesuita, la llevó a Italia en 1645. La entregó después a Mazarrino, quien la divulgó en Francia en 1679. Antes se conoció en Inglaterra en 1655, siendo quien más

uso hizo de ella TALBOT, médico, que aunque la empleaba, conservó en secreto. Otra versión dice que fué este TALBOT el que se la vendió al rey de Francia, siendo así de esta manera conocida en este último país.

En 1847, WEDDEL describe, por primera vez, la *C. Calisaya*, principal especie de las quininas.

En 1820, PELLETIER y CAVENTOU aislan la quinina de la corteza de quina con lo que el estudio de este cuerpo entra en una fase verdaderamente científica, ya que además de la quinina, en la corteza se encuentran muchos otros alcaloides, entre los cuales citaremos, principalmente, la quinidina, la cinchonina y la cinchonidina. Luego, una vez aislada, se la transforma en sales, y así, como sales quínicas llega a nuestros días, siendo las principales de uso médico: el sulfato, el clorhidrato, el clorhidrosulfato y el bromhidrato.

b) *Química.* — Tiene por fórmula la quinina $C_{20}H_{24}N_2O_2$. Se encuentra en la corteza de quina con otros alcaloides, en forma de quinatos y quinotantos. Se comporta como cuerpo monobásico y bibásico, por lo que es capaz de absorber una o dos moléculas de ácido monobásico. Pero, generalmente, se comporta como monobásica y así se combina molécula a molécula con los ácidos que tienen un solo H, y un ácido bibásico admite dos moléculas de quinina. En ocasiones es tribásica.

La mayor parte de las sales neutras de quinina son poco solubles en el agua; por el contrario, las sales ácidas son muy solubles. La adición de ácidos (clorhídrico o sulfúrico) a las sales neutras aumenta su solubilidad, por transformarlas en ácidas. Los alcalinos, adicionados a las sales quínicas precipitan la quinina en forma de masas blancas, cuajosas, que poco a poco se vuelven cristalinas.

La caracterización de la quinina se hace por varias reacciones de las que la más importante es la de la "taleoquinina", consistente en agregar un oxidante a una sal de quinina y después amoniaco. Aparece una coloración verde esmeralda. La reacción de la eritroquinina se diferencia de la anterior en que antes del NH_3 se añaden unas gotas de solución de ferrocianuro potásico. Toma color rojo.

c) *Farmacología.* — La acción farmacológica de la quinina podemos resumirla de la siguiente manera: Es un veneno para los organismos inferiores a los que ataca y destruye, por su acción tóxica sobre el protoplasma celular. Éste se transforma en una masa grumosa que es incompatible con la vida. (Velázquez.) PITALUGA, estudiando la acción de la quinina sobre los parásitos palúdicos, dice: "Se verifica una eritrolisis (habla de formas endoglobulares del parásito) en virtud de la cual el esquizonte cae a la sangre, adoptando una de estas dos formas; o bien se retrae y condensa como si hubiese sufrido una acción coagulante, o ya se vacuoliza e infla." El porqué es doble: Ataca, disolviendo, la membrana celular y después actúa sobre los lipoides y oxidasas del parásito.

Este ataque a las oxidasas del organismo celular la lleva a efecto también sobre las células del propio organismo, inhibiendo el metabolismo de las mismas y disminuyendo, por tanto, la formación

de calor. De esta manera disminuye la temperatura anormal, pero no la normal, del organismo (SERRANO L. HERMOSO y VERA GUGLIERI). Estos mismos autores hablan de que la acción sobre el sistema nervioso se manifiesta, en general, sobre el centro térmico, mientras que VELÁZQUEZ dice que la acción antitérmica de la quinina es independiente del sistema nervioso.

De todas maneras lo cierto es que en los febriles la temperatura disminuye con la administración y por efecto de la quinina.

Sobre la fibra muscular lisa actúa según las dosis. A pequeñas cantidades obra excitándola. A dosis mayor obra paralizándola. En la estriada es al revés: a pequeña dosis actúa reduciendo su excitabilidad y a grandes dosis puede provocar la contracción llegando hasta la tetánica (ESCOBAR cita un caso). Sobre el corazón su acción es análoga a la que ejerce sobre la fibra lisa: a pequeña dosis produce taquicardia, a dosis mayor le deprime y a dosis tóxica, aumentando esta depresión, e inhibiendo los ganglios intercardíacos, rebaja la presión arterial. Sobre el útero obra de la misma manera, excitándole a dosis pequeñas y reforzando el tono, y a dosis grande, relaja el tono y produce contracciones (BIBERFELD, citado por VELÁZQUEZ).

Hay personas que toleran muy bien altas dosis de quinina. Entre éstos se encuentran los hipertiroideos, hasta el extremo de que BRAM ha utilizado la quinina como prueba para reconocerlo. Sin embargo, nosotros hemos visto un caso en el que no se toleró una dosis de 1,50 gramos diarios durante más de cinco días. Otras personas, en cambio, no aguantan bien el medicamento, el cual les intoxica aun a dosis relativamente pequeñas. Aparece la llamada "borracheira quínica" que en su forma más leve se traduce por zumbidos de oídos y sordera a la vez que un gran "vacío" en la cabeza, forma que no implica la suspensión del tratamiento a menos que otros síntomas más graves obliguen a ello: náuseas, vómitos, alucinaciones visuales, que pueden llegar a la ceguera, diarrea, y todo esto, continuando la intoxicación, llega a un estado comatoso que puede terminar por la muerte.

La más grave complicación es la hemoglobinuria que se explica por la acción hemolítica que la quinina tiene.

La absorción y eliminación de la quinina, es distinta según la vía de administración. Cuando se introduce por vía digestiva, se elimina por las secreciones: lágrimas, saliva, leche, bilis, heces, orina. Quiere esto decir que se reparte por todo el organismo y se la encuentra en "todos los humores de la economía" (DESTOUCHES). Administrada por vía parenteral se elimina casi exclusivamente por la orina. Pero en todos los casos, sólo una parte de la quinina absorbida, se elimina rápidamente, pues otra parte queda en el organismo, impregnando, electivamente, ciertos órganos, principalmente cerebro, hígado y bazo, de donde, según el autor últimamente citado, la va tomando la sangre poco a poco y expulsándola al exterior.

La eliminación se hace, en las personas sanas, más rápidamente que en los enfermos febriles, y esta velocidad depende, en todos los casos, de la

vía de administración, siendo más rápida en la endovenosa, y más lenta en la bucal, siendo independiente la sal quínica que se emplee, o sólo ejerciendo una pequeñísima influencia.

Por tanto, la mejor vía de administración es la oral. En ciertos casos, sin embargo, por ejemplo cuando el estado comatoso del sujeto lo reclame, o la gravedad de la situación, puede recurrirse a la inyección. La vía subcutánea debe proscribirse y de las otras dos la de elección es la intramuscular. Hay que tener en cuenta que se necesita utilizar soluciones muy diluidas, cuyo pH se aproxime, por lo menos, si no iguale, al de los tejidos orgánicos, pues de lo contrario se podrían producir escaras o necrosis locales. Esto ocurre más en las soluciones de sales ácidas que son las más solubles, por lo que para evitarlo hay que recurrir a las sales neutras, mas como éstas se disuelven con dificultad emplearemos soluciones mediadoras que facilitan aquella solución. Los cuerpos más corrientemente empleados con este fin son la antipirina, la urea y el uretano.

También la vía venosa resulta útil en algún caso en que convenga actuar con gran rapidez. En este caso la inyección se debe hacer muy lentamente.

Tanto cuando la inyección es endovenosa como cuando es intramuscular, se tendrá la precaución de que no quede quinina en el rastro que deja la aguja, para evitar lo cual es conveniente lavar la aguja con agua estéril o con suero fisiológico antes de pinchar y retirar luego muy rápidamente la aguja, sin apretar el émbolo.

Cuando la vía oral o inyectable está dificultada por cualquier motivo, es factible recurrir a la rectal. Según BERGMANN "aparte de la comodidad de administración se absorbe rápidamente y se encuentra al poco tiempo en la sangre el mismo contenido de quinina que si se hubiera administrado por vía intramuscular".

Está contraindicada con los ácidos orgánicos y sobre todo con el acetilsalicílico (aspirina) pues puede dar un producto poco tóxico (quinitoxina), pero si la quinina es impura y lleva cinconina o cinconidina, entonces se produce un cuerpo muy tóxico, la cincono-toxina.

d) *Posología.* — En los adultos la dosis es de uno a uno y medio gramos divididos en dos, tres o cuatro tomas al día. En los niños, hasta el primer año, tantos centigramos como meses tenga, sin sobrepasar nunca la cifra de DIEZ en dos veces de cinco cada una. De un año en adelante, diez centigramos por año de edad y por dosis sin pasar nunca de un gramo al día.

Dos derivados de la quinina la ARISTOQUINA y la EUQUININA, por su sabor no amargo, tienen especial importancia en quinioterapia infantil. La primera es el carbonato de quinina y la segunda el etilcarbonato. Son insolubles, lo mismo que el tanato de quinina que también se emplea en los niños. Mezclados con polvos de chocolate lo toman muy bien. También se emplea la mezcla con mermelada de naranja. Nosotros lo hemos dado haciendo una pildora con miel, en cuyo interior iba la quinina, aun la amarga. Se le indica al niño que levante la cabeza, que abra bien la boca y que saque la lengua. Entonces se le deja caer la pildora en las fau-

ces, con lo que se excita el centro de la deglución y se traga rápidamente. Así damos nosotros hasta pastillas, sin que hayamos tenido que recurrir jamás a otros procedimientos.

Las dosis de estos cuerpos es la misma que el sulfato para la aristoquina, aunque algunos autores recomiendan dosis más altas. Para la euquinina una vez y media más.

B) PLASMOQUINA

Partiendo de la base de encontrar cuerpos, derivados del azul de metileno con acción parasiticida mayor que la de éste, se encontraron algunos de efecto mucho más intenso contra los agentes del paludismo aviario. Estas experiencias fueron aplicadas al anillo de la quinolina, que también se encuentra en la molécula de quinina, con el propósito de llegar a sintetizar ésta, y aunque los esfuerzos hechos con este fin no llevaron a ningún resultado práctico, por lo que a la quinina se refiere, no por ello dejaron de dar su fruto, pues SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER y WINGLER obtuvieron el preparado sintético Plasmoquina, que resultó ser de una eficacia inigualada contra ciertas formas de los plasmodios, más concretamente, contra los gametos.

a) *Química*. — La base Plasmoquina, quinoleínderivado, es la 8-(dietilaminoisopentil-amino)-6-metoxiquinoleína (KARRER).

En estado de humedad, o en solución acuosa, es muy sensible al oxígeno del aire, produciéndose una oxidación que se manifiesta por coloración parda. Por eso hoy no se emplea al interior más que combinada con el ácido metileno-2-3-oxinaftol, combinación que es mucho más estable.

Es un polvo insípido, amarillo claro, muy soluble en alcohol y poco soluble en agua (sólo hasta 0,03 por 100). Se disuelve en el jugo gástrico con formación del clorhidrato.

La comprobación de la Plasmoquina se hace con la tetra-cloro-benzoquinona o cloranil, con la cual reacciona tomando un intenso color azul.

b) *Farmacología*. — FISCHER y WEISE comprobaron, clínicamente, que la Plasmoquina era capaz de formar metahemoglobina. Experimentos en animales lo demostraron, más intensamente en el gato y el perro y nada en el conejo y en el cobaya. La razón parece estar en que los hematíes de estos animales son impermeables a la Plasmoquina, pues la hemoglobina suelta, sí que reacciona, *in vitro*, con la Plasmoquina, con formación de metahemoglobina.

Esta acción tiene carácter acumulativo, cosa muy importante, puesto que se puede producir este grave fenómeno con dosis muy pequeñas, al cabo de algunos días. En realidad, siempre se produce algo de metahemoglobina, pero, en general, la cantidad de hemoglobina transformada es tan pequeña, que no tiene, prácticamente, importancia. Esta metahemoglobinemia se manifiesta por cianosis, siendo en los labios y en las uñas donde primero se observa, cosa que hay que tener en cuenta para suprimir el medicamento en cuanto se la vea aparecer. Con las dosis que al principio se emplearon, se presen-

taba con alguna frecuencia. Hoy es muy raro que aparezca, pues la dosificación ha disminuído.

Lo mismo podemos decir sobre los efectos que la Plasmoquina ejerce sobre el corazón. Dosis altas, provocan, en experimentos en animales llevados a cabo por EICHHOLTZ, extrasístoles de origen ventricular, bradicardia intensa y, por último, fibrilación auricular. DIKSHIT confirmó estos hallazgos. En el hombre, con dosis altas, también se observó alguna que otra vez. Hoy, con las dosis actuales, no se ha vuelto a presentar. Como antídoto recomienda el mismo EICHHOLTZ la adrenalina y la quinina. A veces se presenta, por parte del corazón, arritmia.

La Plasmoquina no tiene acción sobre la musculatura intestinal, ni sobre el útero. Esto se experimentó en animales y se ha confirmado plenamente en la clínica por todos los autores.

Al contrario de la quinina, no ejerce acción hemolítica. Tampoco es antipirética, por lo que su acción en el paludismo tiene que considerarse como causal.

La Plasmoquina es capaz de producir un cuadro intoxicativo hemático, que tiene mucha importancia por el hecho de que puede haber cierta confusión con la fiebre hemoglobinúrica. Se traduce por "hemolisis aguda, regeneración atropellada de los eritrocitos con aumento simultáneo de los leucocitos, ictericia, aumento repentino de la temperatura, vómitos, trastornos sensoriales y aparición de albúmina, cilindros y hemoglobina en la orina". Es brusco y no depende de la dosis de Plasmoquina. El diagnóstico diferencial de este cuadro con el de la intoxicación metahemoglobinúrica por la Plasmoquina, necesita el concurso del laboratorio. En ésta se encuentra metahemoglobinuria. En aquella oxihemoglobinuria.

La ingestión de Plasmoquina con el estómago vacío principalmente, produce dolor de vientre, más localizado en el epigastrio. Parece ser que la atebriña refuerza este efecto doloroso. Varía mucho según los individuos, pues al lado de quien tolera dosis fuertes (las que hoy se pueden considerar fuertes) sin trastornos de ninguna clase, hay quien, dosis muy pequeñas, ya le producen los tales dolores. Se evitan, o por lo menos se disminuyen mucho, administrándola a dosis fraccionadas y después de las comidas.

La absorción de la Plasmoquina por el tubo digestivo se efectúa rápidamente. Como tal Plasmoquina sólo se elimina por la orina muy pequeña cantidad. Casi toda ella es desdoblada en el metabolismo.

Se usa, además de en el paludismo, en la fiebre icterohemorrágica, para la que la recomiendan STAMBUK y FETCHER y también en el pénfigo. Los casos benignos no tardan en mejorar, según BUSCHKE, sobre todo cuando se asocia la quinina.

La vía de administración es preferentemente la bucal.

c) *Dosificación*. — La tolerancia a la Plasmoquina parece estar en relación con las razas y el peso. AMY, en el ejército inglés de la India prescribe para los europeos dosis de 0,03 gramos al día, y para los tamulos indígenas, de menos peso la de 0,01 a

0,02 gramos. Antes se daban dosis de Plasmoguina hasta de 0,06 y 0,08 gramos diariamente. Hoy se ha disminuído mucho, oscilando entre 0,01 y 0,03 gramos al día. La dosis corriente es de uno y medio centigramos al día, en tres veces y después de las comidas. En niños, hasta los 4 años 0,005 gramos por día. De 4 a 8 años 0,01, y de ocho en adelante la dosis de adultos.

Naturalmente, esto es un esquema, del cual habrá que apartarse en muchas ocasiones, subiendo o bajando la dosis, según ante el caso que nos encontremos.

C) ATEBRINA

Con la idea base de que los cuerpos de la serie acridínica, análogos en su composición química a la Plasmoguina, eran activos contra los plasmodios productores del paludismo. MIETZSCH y MAUS descubrieron, sintéticamente, varios cuerpos, activos todos ellos contra el plasmodio, de los cuales el más importante y más activo fué la atebрина.

a) *Química*. — La atebрина base es la 2-metoxi-6-cloro-9- α -dietilamino-8-pentilamino-acridina. Esta base, en forma de sal con el ClH (diclorhidrato de atebрина) es la que se emplea por la boca. Es un polvo amarillo, soluble en el agua y de reacción neutra. Su sabor es amargo.

Para inyección se emplea otra sal, el dimetansulfonato de atebрина (musionato de atebрина) que se disuelve en el agua con mucha facilidad.

Irradiada con luz ultravioleta da una fluorescencia muy viva.

Humedecida, aun ligeramente, la atebрина se desdobra, estando en razón directa este desdoblamiento de la temperatura, la concentración y el tiempo. De esta forma sale debilitada en su acción terapéutica y no aumenta en toxicidad.

PETER propuso, para el reconocimiento de la atebрина, aprovechar su fluorescencia. Pero no se aceptó ya que no sirve más que para comprobaciones cualitativas, como lo demostró HECHT, debido a dos cosas: a que no hay una relación directa entre la cantidad de atebрина y la intensidad de la fluorescencia y a que casi todos los órganos y líquidos orgánicos ya tienen fluorescencia de por sí.

HECHT, mediante licuefacción rápida de los tejidos al calor, por álcali, con disolventes apropiados, extrae la atebрина y la determina luego por colorimetría.

b) *Farmacología*. — Se trata de un cuerpo bastante indiferente. Su toxicidad es muy pequeña. Pero, sin embargo, en ciertos casos, produce algunos accidentes, que son muy dignos de tener en cuenta, más que nada, por el efecto moral que se produce en una sociedad donde haya muchos palúdicos a tratar por la atebрина. Nos referimos a las psicosis que se han observado en el curso, o posteriormente a los tratamientos por la atebрина, sola o en combinación con otros medicamentos, en especial la Plasmoguina.

Muy discutido el asunto este de las psicosis atebrínicas, han sido varias las explicaciones dadas para su comprensión. BRIERCLIFFE cree que en no pocos casos estos trastornos deben residir en la propia en-

fermedad, más que en el preparado administrado para curarla. Otros casos hacen nacer la sospecha de que se despierten enfermedades mentales latentes. HOOPS, KINGBURY, comparan la sintomatología a la intoxicación aguda por el alcohol. Para PETER únicamente los estados de excitación pueden considerarse debidos a la atebрина. Otros autores (KINGBURY, STRAUSS y GREEN) admiten en algunos casos la acción directa, tóxica del medicamento, y en otros casos la toxicidad de los productos de descomposición de los plasmodios destruídos por la atebрина. AYALA, F., y BRAVO UNDA niegan esta posibilidad, porque los casos observados por ellos fueron después de desaparecer los accesos agudos y por lo tanto las toxinas haber sido eliminadas.

Por nuestra parte, sin negar en absoluto la producción de tales estados psicóticos en algún caso, creemos que influye extraordinariamente el estado anterior del individuo, como nos lo hace pensar el que en los casos observados por nosotros había, en todos ellos, antecedentes, bien familiares o bien personales, de trastornos del psiquismo. Sólo en uno no se pudieron descubrir, ni aun mediante una anamnesis cuidadosa, y aun éste tiene el antecedente de una lúes, aunque bien tratada y al parecer curada. Por lo demás todos estos casos hicieron explosión en la misma época, con pocos días de intervalo y después de tener conocimiento los enfermos atacados de casos de psicosis. Esto, así como su curación con medios simples después de abandonado el tratamiento por la atebрина demuestran el valor de la sugestión en enfermos predispuestos.

Estas alteraciones del psiquismo han sido relacionadas con los trastornos que se han producido en la experimentación animal. HECHT, con dosis mortales de atebрина, observó que antes de la muerte se producían en el animal objeto de la experiencia estados de excitación, con hiperpnea y espasmos tónico-clónicos. El mismo autor comprobó años después, que cuando las dosis de atebрина son normales, no hay acumulación en el cerebro, pero que cuando la dosis llega a ser tóxica, comienza a acumularse en tal órgano, acumulación tanto mayor cuanto mayor sea la dosis empleada. En el líquido céfaloraquídeo no se llegó a encontrar en ningún caso.

Otro, más que accidente, incidente, producido por la atebрина, es el color amarillo de piel y mucosas que aparece en casi todos los sujetos que la han ingerido. Debido a un acúmulo del colorante bajo la piel, no tiene importancia ninguna, pues desaparece al cabo del tiempo, sin producir ningún trastorno y sin que el hígado, ni la sangre, experimente alteraciones apreciables.

A pesar de ser un derivado acridínico, tampoco produce fotosensibilidad.

La acumulación de la atebрина en los distintos órganos depende de la vía de administración, siendo mayor en el órgano más próximo, fisiológicamente hablando, a la puerta de entrada. La reabsorción por el tubo digestivo se hace con mucha rapidez y por entero. El órgano en que mayores cantidades de atebрина se encuentran, al poco tiempo de su administración por esta vía, es el hígado.

Administrada por vía venosa el órgano más rico en ella es el pulmón. Si la inyección se hace rápi-

damente se produce un descenso brusco de la presión sanguínea. Esta influencia sobre el aparato circulatorio, también se observa por parte del corazón. A dosis tóxica, se produce, en el electrocardiograma, en los animales, prolongación del tiempo de conducción.

Después de encontrarse en gran cantidad en los órganos dichos, se observa grandes cantidades de atebрина en el bazo y en la médula ósea, cosa importante por ser estos órganos criptas donde el plasmodio se acantona con facilidad.

La eliminación se lleva a efecto por la orina y las heces sin desdoblarse en el organismo (GREEN, TROPP y WEISSE y KEHAR). Esta eliminación comienza muy pronto y ya a los quince minutos se encuentra atebрина en la orina. Pero lo hace con mucha lentitud, lo mismo que por la bilis (KEHAR). En el momento de la eliminación urinaria, el órgano más rico en atebрина es el riñón.

c) *Dosificación.* — PETER, en 1932, empleó la dosis de 0,20 gramos al día. Pero esta dosis se confesó insuficiente, por lo que MÜHLENS, en el mismo año, la elevó a 0,30 gramos diarios, que es la dosis que hoy se viene empleando. Sin embargo, algunos autores, como NOCHT y MAYER, en ciertos casos relativos a enfermos fuertes o cuando la infección es grave, llegan a los 0,40 gramos. Por su parte, la Comisión del Paludismo de la S. D. N. llegó a recomendar hasta 0,60 gramos por día.

Se puede administrar por la boca, de una vez, o mejor, como se viene haciendo, repartida la dosis total en tres tomas de 0,10 gramos cada una. También se puede administrar en inyección, siendo preferible la intramuscular. La dosis será la misma que por la boca. Se puede usar asimismo la endovenosa, no pasando, en este caso, de 0,10 gramos por inyección.

Estas dosis son para adultos. Para niños, hasta los cuatro años 0,10 gramos repartidos en tantas más tomas cuanto menos edad tenga el niño. De cuatro a ocho años, 0,20 gramos en dos veces. De ocho años en adelante la dosis será la misma que para los adultos.

D) AZUL DE METILENO

Fué sintetizado por CARO en 1876 y BERTHSEN esclareció su constitución. Se trata del clorhidrato de tetra-metil-tionina. Es un cuerpo sólido, que se presenta al estado de agujas, polvo o cristales alargados, de color azul-verdoso obscuro. Es muy soluble en agua y alcohol, comunicando a la solución un color azul intenso. En solución acuosa, acidulado con ClH y agitado con polvo de Zn, se decolora. Filtrado el líquido y agregado un oxidante ligero, recobra su primitivo color azul.

Farmacológicamente se comporta como un anti-séptico ligero, pues no logra destruir, completamente, los gérmenes ante los que se le hace actuar.

Ejerce acción, elevándola, sobre la presión sanguínea y sobre el parasimpático, paralizándole.

Se administra por cualquier vía, oral o inyectable. Se elimina por la orina comunicando a ésta el color azul, pero esta eliminación no se lleva bien a efecto, pues se retarda, cuando el riñón no filtra

bien, por lo que se la ha usado también como prueba para la eliminación renal.

La dosis corriente es de un gramo al día repartido en cuatro o cinco tomas. En inyección, de uno a dos c. c. de la solución del dos al cinco por ciento.

Por vía oral, a dosis elevada puede producir vómitos, que se evitan dándolo después de las comidas y asociado a la magnesia.

E) ARSÉNICO

El arsénico se usa en terapéutica humana en algunas de sus combinaciones. Las dos más importantes para nuestro objeto son: el arsenito potásico o licor de Fowler y los salvarsanes, sobre todo y casi exclusivamente el Neosalvarsán. Los demás compuestos arsenicales que se pueden usar en enfermos palúdicos son solamente como ayudantes del propio organismo, pero sin la pretensión de obtener con ellos una acción específica sobre el hematocario.

a) *Química.* — El licor de Fowler es una solución de ácido arsenioso al 1 por 100 preparada mediante el carbonato potásico. Es, por tanto, el arsenito potásico. Es líquido, incoloro, y a veces ligeramente opalescente, de reacción alcalina.

El Neosalvarsán, descubierto por EHRLICH y HATA en 1910 es el dioxidiamido-arsenobenzolmonometansulfonato sódico. Es un derivado del Salvarsán, sobre el que tiene la ventaja de que, con sus mismas indicaciones, es menos tóxico y más soluble (STUHMER).

Polvo de color amarillo, muy soluble en el agua con reacción neutra. La solución, en contacto con el aire y expuesta a la luz, se altera con mucha facilidad y muy rápidamente.

Se reconoce el arsénico en los líquidos orgánicos mediante el aparato de Marsh, descrito en las obras de Análisis Químico.

b) *Farmacología.* — La absorción de los compuestos arsenicales disueltos se verifica rápidamente por el tubo digestivo. Al igual que la atebрина, el órgano más rico en arsénico cuando se administra por la boca es el hígado. Cuando lo es en inyección endovenosa, el pulmón y el bazo (MILLIAN).

La eliminación es muy lenta, debido a una retención del mismo en el organismo.

Pequeñas cantidades de compuestos arsenicales producen en el organismo que las ingiere mejoría de la nutrición con aumento de peso. La razón de esto estriba, según SOLLMANN, en una disminución de las oxidaciones orgánicas. El cociente respiratorio aumenta debido, según MECKLENBURG, a un aumento en la desintegración de los H. de C. con el ahorro consiguiente de las grasas que son retenidas por el organismo.

El arsénico favorece la producción globular en los órganos hematopoyéticos.

Sobre el corazón actúa con una acción diastólica. La presión sanguínea apenas la modifican las pequeñas dosis. Las mayores, no tóxicas, producen una vasodilatación periférica, principalmente de los vasos inervados por el esplácnico.

A dosis elevada actúa sobre el hígado, disminu-

yendo sus reservas en glucógeno. A dosis tóxica produce una degeneración grasa del mismo.

Dosis pequeñas producen sobre el tubo digestivo ligero aumento de secreción y de la motilidad. Dosis mayores, actúan como verdaderos irritantes que se traducen clínicamente por náuseas, vómitos, diarreas, etc. Estos síntomas son los primeros de la intoxicación por el arsénico. Llegando a más puede producir un *shock* por desfallecimiento cardiovascular por intermedio del esplácnico irritado. La intoxicación se refleja en el hígado, por ictericia, sintomática de su degeneración grasa. En el riñón, por nefritis, y en el sistema nervioso, por neuritis y parálisis, que se pueden producir en el curso de este cuadro intoxicativo.

La farmacología del Neosalvarsán es sobradamente conocida para que dediquemos a ella especial atención. Siendo un compuesto arsenical, sus efectos son similares a los estudiados y pueden, naturalmente, producir intoxicación. Para un estudio detenido de este cuerpo remitimos al lector a las obras de Farmacología.

Sólo queremos insistir en una acción del mismo que puede inducir a confusión cuando se emplea en el paludismo. Es aquella en virtud de la cual, en ciertos casos se produce un brote febril a las pocas horas de la inyección endovenosa con escalofrío inicial y que termina por crisis de sudor. Nos la explicamos por un consumo brusco de gran cantidad de H. de C. Puede dar lugar a confusión con un acceso febril palúdico, del que se distingue porque se produce en relación con la inyección y porque suprimido este tratamiento y empleando otro antipalúdico deja de producirse.

La dosificación es suficientemente conocida. La del licor de Fowler la recordaremos aquí: de V hasta XX-XXX gotas al día aumentando progresivamente y disminuyendo después.

F) ADRENALINA

Se llama también suprarrenina y epinefrina. Fué aislada por TAKAMINE en 1901 y estudiada detalladamente por BATTELLI. Es la hormona de las cápsulas suprarrenales.

a) *Química*. — Se obtiene directamente de las cápsulas suprarrenales, en donde se encuentra en estado natural en el organismo animal, o bien por síntesis.

Es la o-dioxifenil-etanol-metilamina $C_9H_{13}NO_3$ (KARRER). Se presenta al estado de polvo de color blanco, cristalino, ligeramente amargo. Es poco soluble en agua fría, disolviéndose mejor en la caliente. Pero al enfriarse la solución, precipita. En contacto con el aire, se altera muy pronto porque absorbe el oxígeno; entonces pierde sus propiedades terapéuticas. Se conoce esto en el cambio de color (primero pasa a rosa, luego rojo y por último pardo).

El reconocimiento de la adrenalina se hace añadiendo a indicios, disueltos en una gota de ClH diluido, un poco de cloruro férrico. Toma color verde esmeralda, que mediante la adición de NH_3 pasa a rojo. El SO_4H_2 concentrado disuelve la adrenali-

na, con coloración amarillenta que toma un tinte rojizo por la acción del NO_2H diluido.

b) *Propiedades*. — Las acciones que la adrenalina ejerce en el organismo dependen y están en relación con la vía por que se le administre. De todas formas es una vasoconstrictora enérgica, y por eso, administrada por la boca o en inyección subcutánea, por la vasoconstricción local que produce hace que se retarde mucho su absorción, por lo que la acción es más lenta y menos intensa que administrada por vía endovenosa.

La acción, administrada por vía parenteral, es la misma, igual subcutánea que intravenosamente, con la diferencia de la intensidad y del tiempo que tarda en ejercer su acción. Se produce un aumento de intensidad del impulso cardíaco y aumenta la presión sanguínea. "De una parte esta hipertensión se debe a la vasoconstricción por acción general sobre el sistema vascular. Los vasos más sensibles son los abdominales y el órgano más influenciado es el bazo, que *in vivo* o *in vitro* sufre una reducción considerable. Por otra parte, influye directamente sobre el corazón, y además, secundariamente, estimula el vago que sería la causa, en ciertos casos, de un ritmo bradicárdico." (VELÁZQUEZ.)

Las inyecciones intravenosas muy frecuentes pueden llegar a ocasionar lesiones a las paredes aórticas consistentes en focos de calcificación y dilatación aneurismática, que recuerdan la arteriosclerosis.

Por la boca, la acción hipertensiva es nula. Se ha citado algún caso de ingestión, con fin suicida, de 35 miligramos, sin que ocurriese terminación letal.

Realmente la adrenalina se absorbe por vía digestiva. Pero encontrándose al hígado en el camino se destruye en este órgano, después de haber determinado una liberación de glucosa (VELÁZQUEZ). Por el recto, en cambio, sus efectos son parecidos a los que se obtienen con la inyección subcutánea, porque absorbida por las hemorroidales llega directamente a la cava inferior sin pasar por el hígado.

Dilata la pupila. Densifica la secreción salivar. Paraliza los movimientos peristálticos intestinales. Relaja los músculos de Reisseisen contracturados. Actúa como un excitante uterino, estimulándolo, lo mismo en estado vacuo que de gravidez.

La inyección endovenosa, ya de medio miligramo de adrenalina, produce un estado desagradable con opresión torácica y dificultad respiratoria, a la vez que opresión de cabeza y latidos y más o menos molestias de excitación general. Este estado es fugaz y no queda alteración posterior.

La dosis a emplear es de 0,1 a 1 c. c. de la disolución al uno por mil. Por vía oral de V a XX gotas de la misma solución. *Per os* se emplea el clorhidrato.

G) EFEDRINA

Fué descubierta por NAGAI en 1887, en la *Ephedra vulgaris*. Su fórmula (KARRER) es $C_{10}H_{15}NO$. Su constitución química es muy parecida a la de la adrenalina, con la diferencia de carecer de grupos fenólicos, por lo que atraviesa el hígado sin descomponerse. Asimismo es más resistente que la adrenalina frente a los oxidantes, la luz y el calor.

Los efectos de la efedrina son muy parecidos a los de la adrenalina, con ligera diferencia. Así, actúa sobre la presión sanguínea, elevándola, a la vez que aumenta el volumen del pulso y la amplitud del latido. La acción sobre la presión sanguínea se prolonga más tiempo que con la adrenalina, pero tarda más en manifestarse. También, como la de la adrenalina, depende de la vía de administración. Inyectada intravenosamente dura de 15 a 30 minutos. Por la boca e intramuscular, dura de tres a cuatro horas.

Lo mismo que la adrenalina, relaja los músculos bronquiales contracturados. Estimula la musculatura uterina, produciendo contracciones. Produce esplenotomía, traducida por disminución de volumen del bazo, junto con hiperglobulia e hiperleucocitosis. Aumenta el metabolismo prolongándose más este aumento que con la adrenalina.

Sobre la secreción renal actúa en dos tiempos: en un primero, por la contracción de las arteriolas renales, produce oliguria; después aumenta la diuresis.

Podemos resumir las principales diferencias entre ambas sustancias en el siguiente cuadro:

Adrenalina	Efedrina
Produce su efecto en inyección, mejor intravenosa.	Ejerce acción por vía bucal.
Administrada <i>per os</i> , se descompone en el hígado.	Atraviesa el hígado sin destruirse.
Inestable frente a los agentes externos.	Estable frente a los mismos agentes.
Aumenta rápidamente la presión sanguínea con efecto fugaz sobre la misma.	Aumento lento de la presión sanguínea con efecto continuado sobre la misma.

La dosis a emplear oscila entre los 25 y 100 miligramos. Si se ha de dar durante poco tiempo convienen dosis fuertes, mas si ha de durar mucho el tratamiento las dosis menores son más recomendables pues durando mucho su efecto no se trata más que de aguantar éste. Por ello, se dividirá la dosis total diaria en varias tomas, generalmente tres o cuatro. Cuando así sea, parece que la dosis óptima diaria es la de 0,050 gramos.

Intramuscularmente se administra la misma dosis. Intravenosamente de 24 a 50 miligramos.

H) SULFAMIDAS

Es tan reciente el conocimiento de estos cuerpos y sus propiedades terapéuticas: se ha escrito tanto sobre los mismos, que aquí poco hace falta decir de ellos, pues la química, las acciones farmacológicas generales, los trastornos tóxicos que pueden ocasionar y las dosis a emplear están, seguramente, en la memoria de todos los médicos. Aquí, nos limitaremos solamente a recordar que el núcleo activo de las sulfamidas es el sulfónico, SO_2NH_2 unido a un anillo exagonal, bencénico, en posición para y a veces añadido a un anillo pentagonal, piridínico.

Los cuerpos sulfamídicos empleados en el paludismo han sido las sulfanilamidas (p. amino-fenil-

sulfo-amida) a las que en algún caso se ha asociado la quinina.

La acción general de estos cuerpos en las infecciones parece estar en relación con una paralización de las funciones vitales de los agentes infectantes (bacteriostasis) y disolución de las cápsulas microbianas (capsulolisis). En estas condiciones las defensas orgánicas actuarían mejor sobre los agentes atacantes debilitados por las sulfamidas. A la vez parecen tener una acción directa, microbicida.

La acción sobre los plasmodios la trataremos de explicar en la segunda parte de este trabajo, en el apartado C.

La dosificación, en el paludismo, es la corriente en esta terapéutica. De cuatro a ocho gramos en adulto al día y en niños de 0,20 a 0,30 gramos por kilogramo de peso al día. Estas dosis, repartidas en varias tomas, de preferencia después de las comidas.

La administración se hace por vía bucal. Puede hacerse en inyección, siendo preferible la endovenosa. Otra forma es la mixta, dando las dosis corrientes *per os* ayudadas y reforzadas por inyección intravenosa.

I) OTROS PRODUCTOS ANTIPALÚDICOS

Hay otros cuerpos, algunos de ellos todavía no bien estudiados ni bien conocidos, que parecen tener una acción terapéutica eficaz contra el plasmodio malárico. Otros son sustancias que tienen una gran analogía con algunas de las estudiadas hasta ahora o son idénticas a ellas. Entre éstas se encuentran los dos preparados franceses *Praequine* (FOURNAU 915) y *Quinacine*, que son equivalentes a la plasmocina y a la atebriina. Otro preparado, también francés, la *Rhodoquine* (FOURNAU 710) es la 6-metoxi-8-dietilamino-propilamino-quinolina. Como se ve, es muy parecido a la plasmocina y sus efectos son casi iguales, con desventaja en su acción terapéutica y en sus efectos tóxicos. La toxicidad de la *Rhodoquine* se manifiesta contra el sistema nervioso central. Parece ser que la *Praequine* refuerza el efecto curativo de la *Rhodoquine* y disminuye su toxicidad, por lo que DECOURT recomienda dar dosis pequeñas combinadas de ambos cuerpos. Así se forma el preparado *Rhodopraequine*. A éste se le puede añadir a razón de una parte de *Rhodopraequine* y diez de *Quinacine*, con lo que se obtiene la *Premaline* o *Rhodonacrine*. Por parte rusa existe el *Plasmocid*, que parece ser igual a la *Rhodoquine* y el *Akrichin*, que es parecido a la atebriina (SCHULEMANN).

Aquellos otros que no bien estudiados ni conocidos son empleados contra el paludismo, lo han sido y lo siguen siendo de manera empírica, aunque algunos de entre ellos han sufrido un conato de estudio por parte de varios investigadores. El *Lathyrus sativus* se emplea empíricamente en nuestra patria en crudo y a razón de un grano de la semilla de la legumbre el primer día, dos el segundo, y así aumentando progresivamente hasta llegar a la ingestión de nueve el noveno día. Los toman por la mañana, en ayunas, y enteros. En Italia, la escuela de Terapéutica del Prof. VALENTI, ha estudiado el efecto de los alcaloides del *Lupino* y aunque los

estudios parece ser que no se llevaron a cabo científicamente, con métodos parasitológicos, se demostró que tenía, unido a la quinina, una acción favorable curativa y profiláctica.

La *Hiel de la Tierra* es una planta que se usa en la región del sur de Ciudad Real y noroeste de Córdoba y que parece ser la estudiada por V. MORÁN y comunicados estos primeros estudios en una nota previa. La que cita este autor es la *Reina de las Quinas* y parece ser el *Litospermum Fruticosus*. La da en infusión acuosa o alcohólica y deduce de los casos observados que tiene una acción no solamente febrífuga, sino antiparasitaria.

La *Maganta* es otra planta, cuyas hojas se usan empíricamente, por cierta parte de la población de la zona palúdica citada. Con ésta, los resultados no parecen ser buenos.

A título de curiosidad y como botón de muestra de lo que aun queda de curanderismo en el medio rural español, citaremos la aplicación de una sardina en las plantas de los pies con la pretensión de que cura el paludismo. Sin comentarios.

2. ANTIPALÚDICOS Y MALARIA

A) BREVE HISTORIA HASTA LA QUININA Y LAVERÁN

El tratamiento de la malaria, como de cualquier otra enfermedad, ha sido consecuencia de las ideas imperantes en los distintos períodos por que ha pasado la Medicina. Realmente, nada se hacía más que, recordando a HIPÓCRATES, ayudar a la Naturaleza a vencer la enfermedad. Así, no es de extrañar que las epidemias asolaran al mundo y que, entre ellas, el paludismo causara estragos. Solamente como curiosidad citaremos que en la Edad Media algunos médicos hacían tomar a sus enfermos, antes de presentarse el escalofrío esperado, un baño largo, de dos horas, con el agua templada. Con esto, seguramente, se buscaba el efecto de dar al enfermo el calor que necesitaba. Si le daba frío, necesitaba calor, y éste se le administraba "profilácticamente". O bien, lo que se trataba de conseguir era facilitar la sudoración, puesto que de esta manera se libraba el organismo de los humores malos que albergaba y que producían su enfermedad.

Siguiendo directrices distintas, otros médicos acudían a la magia natural, introduciendo en el cuerpo órganos y partes de animales con el fin de aplacar a los dioses. En el paludismo se administraba la sangre de macho cabrío, que era considerada como específico. En realidad, en algunos casos se hacía verdadera opoterapia, aunque de una forma empírica y casi se puede considerar como verdadera opoterapia el empleo de este remedio, pues si hay anemia como consecuencia de la destrucción de hematíes, lo lógico era administrar sangre, que los contiene ya formados.

En el siglo XVII, con la introducción de la quina, se entra en un período más seguro y aunque el diagnóstico era difícil y es presumible que sólo se diagnosticara la terciana ya se había dado un paso importante en la curación de la enfermedad.

B) DIFERENCIACIÓN DE LAS DISTINTAS CLASES DE PALUDISMO

En 1880, descubre LAVERAN el agente productor de la malaria, el hematozoario. Con esto se aprende a diagnosticar microscópicamente el paludismo y es posible hacer el diagnóstico diferencial. Diagnóstico exacto y quinina, descubierta por PELLETIER y CAVENTOU en 1820, dos pasos gigantes dados en el estudio del tratamiento de esta enfermedad, parecen solucionar definitivamente el problema que del mismo se deriva. Pero no ocurren así las cosas. La quinina, que yugula rápidamente ciertas formas de malaria, en otras se muestra casi ineficaz y las recidivas se suceden en proporción considerable.

Esto es debido a que no existe un solo hematozoario y que la quinina muestra distinta eficacia según el plasmodio que se considere.

Pasaremos una ligera revista a las distintas formas de parásito.

Realmente, el paludismo es la enfermedad más fácil y a la vez más difícil de diagnosticar. Aclaremos: Clínicamente, cuando hay frío, calor, sudor, intervalo de 48 horas y repetición del cuadro, es facilísimo, sobre todo en comarca palúdica, el diagnóstico de la forma terciana. Éste se impone hasta para los profanos, que en muchos casos, ni aun consultan al médico, yendo directamente a la farmacia a proveerse del antipalúdico. Microscópicamente, observando el parásito en el frotis o en gota gruesa, es muy fácil también el diagnóstico. En algún caso, que la investigación sea negativa, la administración de 0,50 a 1 miligramo de adrenalina antes de la extracción de sangre, hará aparecer en la circulación los plasmodios, que observados al microscopio, nos dará la certeza del diagnóstico.

Pero, clínicamente hay una cantidad muy grande de casos atípicos, que es imposible diagnosticar de paludismo, ni aun siquiera sospecharlo. Por eso, nosotros consideramos en región palúdica como malarico a todo febricitante e instituímos tratamiento específico, mientras mandamos la sangre para su comprobación en el laboratorio; es decir, que el diagnóstico exacto sólo nos lo puede hacer éste.

En verdad, la base de un buen tratamiento estriba en un buen diagnóstico. Si esto no nos lo puede proporcionar más que el laboratorio, a éste debemos recurrir. Y el laboratorio nos dice que, en el hombre, hay tres clases de paludismo, correspondientes a tres clases de agentes parásitos y a tres cuadros clínicos, generalmente bien definidos (prescindimos, por ahora, clínicamente, de las formas atípicas): la terciana, la cuartana y la tropical. La primera forma la produce el *plasmodium vivax*. Clínicamente se traduce por escalofrío inicial, período de calor y sudoración profusa. Período de intervalo de 46 a 48 horas, repetición del acceso febril, apirexia, etc. Microscópicamente se observa que este ciclo clínico corresponde al ciclo que desarrolla el parásito en la sangre: rotura de los hematíes parasitados, con el parásito segmentado, e invasión por la sangre de los merozoítos. Ingreso de éstos

en nuevos eritrocitos, crecimiento, segmentación, nueva rotura y nueva invasión. Los detalles que los caracterizan son: En un primer estadio, se ven las formas más jóvenes que sueltas en principio en la sangre, se fijan después a los glóbulos rojos. Tienen la denominación de merozoitos cuando están libres y de esquizontes cuando están dentro del hematíe. Primero son pequeños anillos, ligeramente alargados, con una parte azulada plasma y un granito rojo brillante que es el núcleo. El interior del anillo es una vacuola de alimentación. Estas formas son las llamadas "pequeños anillos de terciana". Crece el esquizonte rápidamente y toma, al cabo de 24 horas, la llamada forma ameboide semiadulta, cuyo nombre no necesita más explicaciones, y las formas anulares desaparecen. Llenan el eritrocito casi por completo, el cual ha aumentado mucho de tamaño y muy frecuentemente tiene una granulación suave y rojiza, granulación de SCHÜFFNER, ambas cosas características de la terciana. Después, ya se advierte, en la forma ameboide adulta, que va a empezar la partición, porque la cromatina aparece dividida, división que se acentúa hasta repartirse en 12 a 24 núcleos y el pigmento se acumula corrientemente en un montón, alguna vez en varios. Luego, el parásito se segmenta y adquiere la llamada forma muriforme. Y, por fin, se rompe el glóbulo rojo y los merozoitos invaden la sangre, fijándose a otros glóbulos rojos y dando comienzo a un nuevo ciclo.

Además de estas formas asexuadas, aparecen en la preparación las sexuadas o gametos, que se reconocen por su forma más redondeada, el núcleo cromático más bien colocado en el centro que en la periferia y sin vacuola. Se diferencian los sexos y el macrogameto, femenino, es más grande y tiene más cantidad de protoplasma, mientras que el microgameto, masculino, tiene el núcleo mayor y es más pequeño. También aparece la granulación de SCHÜFFNER en los glóbulos que albergan los gametos.

La cuartana es producida por el *Plasmodium malariae*. En la clínica el acceso de cuartana es igual al de la terciana, con la diferencia que entre acceso y acceso median 72 horas en lugar de 48. Al igual que en la terciana, este ciclo clínico corresponde al ciclo hemático que sufre el parásito, el cual se desarrolla de la misma manera que el *vivax*, con la diferencia del tiempo. Pero, microscópicamente, se distinguen el *vivax* y el *malariae* en que las formas semiadultas no hacen que el hematíe aumente de tamaño ni se granule con las de SCHÜFFNER. Más que una forma ameboide tienen la de una cinta más o menos ancha que cruza el eritrocito. La segmentación nuclear comienza más tarde, a las cuarenta y ocho horas, y los núcleos de partición son, generalmente, ocho, aunque pueden oscilar entre seis y doce. Los gametos son parecidos a los de la terciana, tanto que es casi imposible y a veces imposible del todo, su diferenciación.

La tercera forma de paludismo humano, fiebre pernicioso o malaria tropical, la produce el *Plasmodium falciparum*, o *Pl. inmaculatum*, o *Laverania malariae*. Naturalmente que, como en las dos formas anteriores, la sintomatología clínica corres-

ponde al ciclo hemático del parásito. Pero como este ciclo es muy irregular, asimismo es muy irregular el cuadro clínico presentado. Aquí es donde se dan las formas imposibles de diagnóstico clínico y donde el laboratorio nos ha de sacar de dudas. Este diagnóstico microscópico se fundará en la comprobación del *Laverania* en la sangre, que se caracteriza, en sus formas asexuadas, por la existencia de pequeños anillos, parecidos a los de la terciana, pero mucho más numerosos y mucho más pequeños en un primer estadio, correspondiente al ascenso térmico. En el período de estado de la fiebre, anillos en menor cantidad y mayores, y en la defervescencia y después, anillos grandes. Los esquizontes jóvenes pueden ser alargados y semejar las cintas de la cuartana. A veces se encuentran varios plasmodios parasitando un mismo hematíe, indicando esto la gravedad del caso. El glóbulo atacado no aumenta de tamaño, sino por el contrario se retrae y toma un extraño "color de latón". Con tinción fuerte aparecen las manchas de Maurer, que son rojas e irregulares, pero no granulosa, cosa que las distingue de las granulaciones de SCHÜFFNER. Las formas de segmentación se parecen a la terciana en el número de merozoitos, de ocho a veinticuatro, pero se diferencian en el tamaño, que es mucho menor y no llega a ocupar la mitad del glóbulo rojo.

Los gametos de la pernicioso son característicos. Tienen forma de media luna y son los que dan nombre al parásito (*falciparum*). El glóbulo que parasitan es muy pálido y muchas veces ya ha desaparecido y se ven los gametos libres. La separación entre el macho y la hembra se funda en los mismos caracteres, aparte de la forma, que se ha indicado en la terciana.

Y una vez conocidos los medicamentos que podemos emplear y conocidos asimismo los agentes que pretendemos atacar, pasemos a ver la

C) ACCIÓN DE LOS ANTIPALÚDICOS EN LAS DISTINTAS FORMAS DEL PALUDISMO

La acción antipalúdica que los distintos medicamentos considerados tienen reconocida sobre los hematozoarios está bastante bien estudiada, por el hecho de que hay dos posibilidades: una, la que supone la infección de organismos no humanos, aves y monos, y otra, el estudio experimental en enfermos de P. G. paludizados artificialmente, aunque, en realidad, tanto en una como en otra forma de experimentación nos separamos bastante de la normalidad, porque, aunque agentes palúdicos son los proteosomas de las aves, sus características difieren de los agentes productores de la malaria en el hombre y porque la paludización artificial, humana, se hace introduciendo merozoitos y no esporozoitos como normalmente los inyecta el anofeles. De todas formas, el estudio clínico nos ayuda algo para poder comprender cómo actúan los antipalúdicos en el paludismo humano natural.

a) *Quinina*. — "No hay hematozoario resistente a la quinina." Esta frase que GUTMANN escribió el año 1917, la glosa DESTOUCHES añadiendo que

"no cabe duda alguna que es así, pero (que) hay ciertas formas evolutivas del hematozoario que resisten más que otras a las sales de quinina". Se advierte en las ideas que recoge este autor una lamentable confusión entre los distintos hematozoarios, considerándolos como distintos estadios del ciclo de un mismo parásito. La tal frase, sin embargo, es cierta en algunos casos, pero restringida a ciertas formas de cierto parásito. Pero con las ideas imperantes entonces, y son del año 1930, no es de extrañar que se produjeran aquellas lamentables confusiones. De lo dicho por DESTOUCHES se puede sacar la conclusión, ya entonces demostrada y después comprobada repetidas veces, de que la acción de la quinina se manifiesta intensamente como esquizonticida de elección, en las formas jóvenes, merozoitos, y en los parásitos semiadultos, esquizontes y aun incluso sobre los adultos y formas morulares del parásito de la terciana.

Dice DESTOUCHES: "Pero las formas antiguas del hematozoario, cuerpos en forma de rosetón en vías de desarrollo y cuerpos en forma de media luna de la reproducción sexual, no sufren más que una especie de anestesia que retrasa su evolución. Parece ser que el hematozoario de formas antiguas encuentra un reducto protector en el hígado, bazo, medula ósea y también en los capilares de los centros nerviosos, en donde esperan que pase la tormenta, que se elimine la sal de quinina y la sangre vuelva a su estado normal, para salir y encontrar nuevamente las condiciones que favorezcan su desarrollo y les permita realizar su evolución cíclica."

De estos párrafos transcritos, se deducen tres cosas: 1.^a Que se confunden las semilunas con formas del parásito de la terciana. 2.^a Que la quinina no tiene acción gametocida, ni aun en los gametos del *vivax*; y 3.^a Que no previene las recidivas, sino en número muy contado de casos.

PITTALUGA, en sus experimentos ya citados, ve una evidente acción esquizonticida en el parásito de la terciana.

Este mismo autor, estudiando el efecto sobre los gametos, observó que desde luego la quinina no puede evitar la aparición de las formas sexuales e incluso que no tiene acción ninguna sobre los gametos ya formados. Esta observación es válida sobre todo por lo que se refiere al *Laverania*. Más aún, el mismo PITTALUGA ha demostrado que dosis insuficientes o mal administradas de quinina pueden favorecer y apresurar la formación de semilunas y su aparición en la sangre. Esto es la base de un procedimiento para diagnóstico diferencial entre terciana y pernicioso, empleado por MORALES.

Los estudios llevados a cabo por distintos autores con fines tanto profilácticos como curativos en el paludismo aviario, vienen a aclarar algo la acción de la quinina en el paludismo.

Así COPANARIS, que fué el primero que trató con inyecciones de quinina el paludismo de las aves en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, obtuvo resultados positivos por lo que se refiere a la curación del primer brote febril. Después fueron confirmados estos resultados por SERGENT y GIEMSA.

Más tarde ROËHL comprobó que la quinina en

una solución de 1 : 800, era evidentemente activa sobre los proteosomas; pero diluyendo esta solución, la obtenida al llegar a la de 1 : 1.600 era inactiva. Tomó como base en sus experimentos el término de 10 días para la aparición de los parásitos en la sangre inoculados previamente. Con la concentración de 1 : 800 aparecían después de los diez días. Con las diluciones de 1 : 1.600 aparecían antes.

Experimentos sobre el *Haemoproteus orizivora*, parásito del jilguero de los arrozales del Japón, demostraron que la quinina no tenía acción gametocida ninguna.

KIKUTH, estudiando con fines profilácticos en el paludismo aviario conseguido por medios naturales, los tres cuerpos quinina, atebriina y plasmocina, vino a demostrar que ninguno de los tres era capaz de aniquilar los esporozoitos en el cuerpo de los pájaros.

En personas infectadas por mosquito, estudió JAMES el valor profiláctico de la quinina tanto en la terciana como en la pernicioso. Administró la quinina el día precedente a la infección y durante los cinco a seis días consecutivos. Este cuerpo se mostró ineficaz como profiláctico. Siguiendo el procedimiento de administrarla la tarde anterior a la infección y el mismo día, también se demostró ineficaz. Sin embargo, empleada como curativa, en la terciana benigna, la quinina es el cuerpo esquizonticida más eficaz entre los antipalúdicos, incluso obra sola, mejor aún que el arsénico solo, y que los arsenobenzoles aplicados por vía endovenosa. Y siendo esto así, los resultados obtenidos por JAMES en sus experimentos se explican, porque no tiene acción sobre los esporozoitos y eliminándose antes de que éstos se transformen en esquizontes, no puede atacarlos. Tampoco tiene acción gametocida y por lo mismo no puede prevenir las recidivas.

La manera de obrar la quinina puede ser debida a una acción directa y a una indirecta común a muchos quimioterápicos, de exaltación de las defensas orgánicas. DESTOUCHES duda de que la acción de la quinina sea parasiticida. Piensa que puede ser indirecta prestando al hematíe una cubierta protectora que le haría inatacable por el merozoito. Éste sucumbiría al quitarle los medios de vida. Pero alguno resistiría, retornando a la fase apigmentada y después daría lugar a las recidivas.

KING lanzó la hipótesis de que la acción de la quinina contra el parásito sería debida a su fluorescencia, siendo muerto por las radiaciones que emite la quinina. Aparte de otros autores, LE DANTEC y COMENGE han comprobado esta radioactividad de la quinina.

CHRISTOPHERS y FULTON estudian el metabolismo del plasmodio y comprueban que la quinina inhibe la respiración de los mismos.

Estas ideas, demostradas muchas veces, así como los resultados de los experimentos de PITTALUGA, nos obligan a pensar que la acción de la quinina se ejerce de una manera directa, impidiendo su vida, sobre las formas del plasmodio sobre que es activa.

Resumiremos la acción de la quinina en el siguiente cuadro:

ACCIÓN DE LA QUININA (*)

	Esporo- zoito	Esquiz. joven	Esquiz. adulto	Gameto- cito
Sobre la terciana . . .	0000	++++	0+++	000+
Sobre la cuartana . . .	0000	++++	0+++	000+
Sobre la perniciosa . . .	0000	00++	000+	0000

(*) 0000 = negativa; 000 + = débilmente positiva; 00 + + = positiva mediana; 0 + + + = fuertemente positiva; + + + + = totalmente positiva.

b) *Plasmoquina*. — Después de una serie de estudios por los distintos autores, COPANARIS, MARKS, SERGENT, GIEMSA, sobre la acción que los medicamentos conocidos como activos en el paludismo humano, ejercían en los pájaros, ROËHL tomó el camino opuesto de estudiar en éstos sustancias de acción desconocida.

Entre éstas, estudió la plasmoquina y la atebri-na. Respecto a la primera, demostró que los pája-ros la toleraban a una concentración de 1 : 1.500. Disminuyendo la concentración y llegando a una solución de 1 : 50.000, aun ejercía una acción evi-dente, puesto que se lograba evitar la aparición de los parásitos en la sangre de los animales inocula-dos, hasta seis semanas después de la inoculación. Esta sangre, inyectada a otros animales, les infec-taba de paludismo. Por otra parte, en ensayos de curación por la plasmoquina, de los pájaros enfer-mos, después de la aparición de los hematozoarios en la sangre periférica, se demostró que se podía yugular el primer ataque agudo, pero que no era posible la esterilización radical de la sangre. Esto viene a abonar la consecuencia que se puede sacar del experimento anterior, es decir, que la plasmo-quina, sola, no cura, ni mucho menos, el paludis-mo, porque no aniquila todas las formas del pa-rásito.

Otra prueba que se puede aducir a lo dicho nos la proporciona KIKUTH. Este autor demostró en el año 1932, que en los canarios infectados por el *Pl. relictum*, la plasmoquina (y lo mismo la ate-brina) después de manifestada la infección, actua-ban exactamente lo mismo: Los parásitos se para-lizan y dejan de multiplicarse (acción bacteriostá-tica) y a los tres días, han desaparecido o quedan muy pocos y, entre los que pueden quedar, no hay más que formas juveniles, monontes, faltando, en absoluto, esquizontes adultos y formas sexuadas. Pero, a los pocos días, reaparece la infección, lo que demuestra que ninguno de estos preparados esteriliza, por completo, al organismo de los plasmo-dios que le atacaron. Sin embargo, la plasmoquina puede lograr esta esterilización en algún caso, y en los que no la logra, retrasa mucho la aparición, clí-nicamente considerada, de la enfermedad.

GODOY y LACORTE, experimentando sobre el *Haemoproteus* de la paloma, observaron que la plas-moquina extermina las formas sexuales del pará-sito, pero que no tiene acción sobre los esquizontes.

A la vez que la quinina, se empleó la plasmo-quina en los experimentos indicados al hablar de aquélla sobre el *Haemoproteus orizivora* y se de-mostró que la plasmoquina hacía desaparecer los

gametos de la sangre, pero que, al poco tiempo, vol-vían a aparecer.

PITTALUGA reconoce este efecto gametocida de la plasmoquina, sobre todo por lo que se refiere a las semilunas del *Laverania*, aunque no puede impe-dir, completamente, la aparición de los gametocitos. Las pruebas más interesantes a que hace referencia son la imposibilidad de infectar mosquitos con sangre de enfermos palúdicos tratados con plasmo-quina.

A veces, la desaparición de los gametos de la san-gre sólo es transitoria, pues vuelven a aparecer poco después; pero se puede demostrar la esterilidad de estas formas parásitas para fecundarse en el mos-quito y dar lugar al ciclo esporogónico. Esta este-ridad fué demostrada por BARBER, WHITMORE, AMES, MISSIROLI, entre otros.

La acción gametocida de la plasmoquina fué con-firmada por MÜHLENS y por ROËHL, que con do-sis corrientes del medicamento demostraron la ac-ción antigameto en todas las formas de la malaria, pero en especial contra las semilunas del *falci-parum*.

Contrariamente a lo expuesto por otros autores, BARBOSA considera muy clara la acción gametocida de la plasmoquina en el *Pl. vivax*, pues ha compro-bado que las formas sexuadas de este parásito des-aparecen de la sangre circulante mucho antes que con la quinina o la atebri-na.

Según este autor, la plasmoquina se puede con-siderar como gametocida tipo, específico de la per-niciosa, pero activo contra los gametos de la ter-ciana y de la cuartana.

Los gametocitos de la tropical, después de la ad-ministración de dosis de 0,02 a 0,04 gramos de plasmoquina, sufren degeneraciones, comprobadas en el examen microscópico directo y caracterizadas por una concentración de los gránulos de hemozoi-na, que se inmovilizan, después de agruparse en una masa dentro del parásito, en una paralización de los movimientos del hematozoario y después una vacuolización. A veces, en último extremo, se ob-serva una lisis del pigmento.

Esta acción gametocida de la plasmoquina, des-pués de los estudios de MÜHLENS, KIKUTH, MAN-SON-BAHR y WALTER, parece ser que se ejerce de una manera directa. Se funda esta opinión en va-rios hechos, de los que el principal es el demostra-do por los dos últimos autores citados, de que con la plasmoquina se impide, con una gran rapidez, la esferificación del gameto hembra y la flagelación del macho.

CHISTOPHERS y FULTON comprueban que, al igual que la quinina, la plasmoquina inhibe la res-piración de los parásitos.

PETER piensa que la idea de SCHLOSSBERGER, sobre el modo de acción de todos los quimioterá-picos, debe de estar en lo cierto, sobre todo refirién-dose a la plasmoquina. Esta idea es aquella que con-sidera que todos los quimioterápicos sólo hacen que los agentes vivos externos que atacan a un orga-nismo, queden paralizados en su vitalidad y sean atacados y vencidos, en estas condiciones, por las defensas orgánicas.

La plasmoquina es poco activa, a dosis corrien-

te, para los parásitos endoglobulares de la esquizogonia. Esta acción fué comprobada por varios investigadores, los cuales para conseguir un efecto real, equivalente al obtenido con la quinina, necesitaron llegar a dosis tóxicas, de 0,06 a 0,08 gramos y más de plasmoguina al día.

Sobre los esporozoitos no ejerce acción, como lo demuestra KIKUTH en estudios sobre la acción preventiva de la plasmoguina.

ACCIÓN DE LA PLASMOQUINA

	Esporo- zoto	Esquiz. joven	Esquiz. adulto	Gameto- cito
Sobre la terciana . .	0000	0000	000+	0+++
Sobre la cuartana . .	0000	0000	000+	0+++
Sobre la perniciososa .	0000	0000	000+	++++

c) *Atebrina*. — Los citados estudios de KIKUTH con fines profilácticos en el paludismo aviario, demuestran que la atebrina no ejerce, al igual que la quinina y la plasmoguina una acción esporozoitocida en el cuerpo de los pájaros, pero que la atebrina es la que más alarga el tiempo de aparición de síntomas clínicos de la enfermedad y en algunos casos la impide. Esta acción la considera PETER explicándola como terapéutica, ya que, permaneciendo mucho tiempo la atebrina en el organismo, da lugar a la transformación del esporozoito en esquizonte y entonces puede atacarle la atebrina, destruyéndolo.

JAMES demostró la acción profiláctica de la atebrina en casos experimentales de *Laverania* en el hombre. En el *vivax*, no se pudo conseguir completamente el efecto profiláctico. Pero en los citados experimentos, a la vez que la plasmoguina y la quinina, se demostró que administrando una fuerte dosis, repetida el día de la infección, tenía un efecto profiláctico evidente, pues no se dió ni un solo caso de infección.

La atebrina se muestra, por lo general, más activa que la quinina en el tratamiento del ataque agudo, primario, de la infección por *Laverania* (PITTALUGA). Según este mismo autor, "salvo algún caso de *Pl. falciparum*, particularmente virulento, el parásito de la fiebre maligna no resiste — en su fase esquizogónica — más allá de 60 horas a la administración de 60 centigramos diarios de atebrina por vía digestiva".

ECKHARDT, empleando la vía endovenosa, en casos de paludismo maligno, comunica haber obtenido buenos resultados.

MAYER ha empleado en 7 casos este procedimiento con resultados excelentes.

"La atebrina actúa tanto sobre los esquizontes, como sobre los gametos del *vivax* y del *malariae*, pero con mucha más intensidad sobre las formas asexuadas. La atebrina tiene la acción más fuerte sobre los anillos y formas tempranas del *Pl. vivax* y la acción sobre las formas sexuadas de estos parásitos es mucho más débil" (PETER). Estos hallazgos los confirmaron MÜHLENS y CABRAL.

MATILLA, VICH y DÍAZ RIESTRA han comprobado que la atebrina, en la malaria perniciososa, no

destruye más que las formas anulares, que desaparecen al cabo de cuatro a cinco días.

Sobre los esquizontes terciarios, para llegar a conseguir el mismo efecto que con la quinina se necesita llegar a dosis superiores a las normales. PITTALUGA las considera iguales las acciones, aunque un algo superior la de la quinina, y preconiza el empleo de la atebrina solamente cuando la quinina tarde en dar el resultado que se busca, o en casos de intolerancia por el enfermo.

Así, pues, a la atebrina se le puede conceder una acción específica esquizontocida, sobre todo por lo que se refiere a los esquizontes de la fiebre perniciososa. Esta acción fué confirmada, en la clínica, por SIOLI y PETER independientemente.

Sobre los gametos, en cambio, su acción es casi nula.

Según se desprende de los estudios de KIKUTH sobre el *Pl. relictum*, la atebrina muestra una acción igual a la de la plasmoguina (véase más arriba, "plasmoguina"), con la diferencia que así como la plasmoguina puede en algún caso conseguir la esterilización completa de la sangre, la atebrina no la logra nunca. Por otra parte, la reaparición de la enfermedad se hace mucho más pronto cuando se emplea la atebrina que cuando se usa la plasmoguina.

La atebrina, estudiada paralelamente a la quinina y a la plasmoguina en el parásito del jilguero de los arrozales japoneses, se demostró incapaz de actuar sobre los gametos.

La acción es casi nula sobre los gametocitos de la perniciososa. Sobre los de la terciana benigna, es casi igual a la ejercida por la quinina.

La acción de la atebrina, fundándose en experimentos de JAMES, FISCHL, y SINGER-NAUCK-CHOPRA, GANGULY y ROY, se puede considerar como directa sobre los esquizontes, aunque, según los tres últimos autores citados, no se ejerce sólo de esta última manera, pues es insuficiente para el exterminio radical de los hematozoarios; así es que consideran probable que la acción sea como la que piensa PETER de la plasmoguina y lo mismo de la atebrina: Paralización de la vitalidad de los parásitos e intervención de las defensas orgánicas para su destrucción total.

Pero, a pesar de estas opiniones, es lo más probable que la acción se verifique de una manera directa, como lo prueba, a nuestro juicio, el experimento de MALAMOS, en el mono, el cual pudo demostrar que la extirpación del bazo y el bloqueo del S. R. E. no ejercen influencia alguna sobre la acción terapéutica de la atebrina, y asimismo la demostración, por parte de CHRISTOPHERS y FULTON, de la inhibición de la respiración de los plasmidios frente a la atebrina.

ACCIÓN DE LA ATEBRINA

	Esporo- zoto	Esquiz. joven	Esquiz. adulto	Gameto- cito
Sobre la terciana . .	000+	0+++	00++	000+
Sobre la cuartana . .	000+	0+++	00++	000+
Sobre la perniciososa .	00++	++++	++++	000+

d) *Azul de metileno*. — Este cuerpo tiene una acción antipalúdica muy débil. MARCKS, en el año 1917, siguiendo los experimentos de COPANARIS, demostró que ejercía una acción sobre los protozoos del paludismo aviar. Fué confirmada esta acción por SERGENT y GIEMSA. Anteriormente, ya en 1891, experimentando sobre el *Plasmodium malariae*, EHRLICH y GUTTMANN demostraron *in vitro* la acción microbicida del azul de metileno. *In vivo* su acción es mucho más débil, debilidad que disminuye si se asocia a la quinina o a los salvarsanes, siendo entonces necesaria menos dosis de medicamento.

En los estudios de PITTALUGA, indicados al hablar de la quinina, compara este autor la acción de ésta con la de aquél, con los resultados de que a igual concentración, la acción sobre el esquizonte es la misma, pero mucho menor, porque le es muy difícil atravesar la membrana del hematíe y, cuando lo logra, lo único que hace es teñir al parásito, pero sin llegar a matarlo.

El mismo PITTALUGA, mucho después de esto, dice que ya es hora de "destruir el mito" de la acción antipalúdica del azul de metileno, que para lo único que nos sirve es para, asociado a otros antipalúdicos, demostrarnos fácilmente, al aparecer en la orina la coloración azul, que los medicamentos se han ingerido.

En resumen, que siendo su acción igual a la de la quinina, pero mucho más débil, hoy no tiene razón de ser el empleo de este cuerpo en paludoterapia y si lo indicamos es porque hemos visto que, aún, algunos médicos se aferran a él.

e) *Arsénico*. — Rara vez se emplea solo este cuerpo en el tratamiento del paludismo. En los casos en que nosotros lo hemos ensayado en estas condiciones lo fué en embarazadas y en época en que no teníamos más que quinina y neosalvarsán a nuestra disposición. Los resultados no fueron malos en lo que a yugular el ataque agudo en una primoinfección se refiere, pero las recidivas en ningún caso dejaron de presentarse. Esto permite sacar la conclusión de que posee una acción esquizontocida, pero que la gametocida es nula.

Corrientemente se usa asociado a la quinina, a la vez que ella o después de una cura quinínica. Entonces parece reforzar la acción de aquélla. De esto trataremos al hablar de las asociaciones de los medicamentos antipalúdicos.

En algunas infecciones por *Pl. vivax* los arsenicales se han mostrado superiores a cualquier otro tratamiento. En estos casos parece como si el parásito fuera particularmente sensible a la acción del arsénico. Estos casos deben ser muy raros.

La acción del arsénico en el paludismo tiene que explicarse de una manera indirecta, ya que la parasitotropa es mínima. Es la acción oligometálica excitadora de las reacciones del S. R. E. con exaltación de las defensas orgánicas.

f) *Adrenalina y efedrina*. — La adrenalina fué introducida en paludoterapia por ASCOLI, el cual observó que los enfermos afectados de paludismo mejoraban cuando eran trasladados a climas altos. Vinó a sacar la conclusión de que esta mejoría era debida a una esplenomomagnitud, que, exprimiendo

el bazo, lugar de acantonamiento de parásitos, hacia que éstos irrumpiesen en la circulación general y, entonces, podían mejor ser atacados por los antipalúdicos en uso.

Por otra parte, la adrenalina tiene una acción secundaria, en relación con el hematozoario, pero directa sobre el organismo paludizado, en varias circunstancias en que éste se puede encontrar como consecuencia de su infección: "La depresión vascular y neurovegetativa — en ocasiones extrema — de las infecciones palúdicas agudas graves (malignas); la astenia de los procesos subagudos, de las infecciones latentes y de las formas caquetizantes; la melanemia y el proceso de pigmentación (melanodermia) del paludismo subagudo y crónico; la esplenomegalia" (PITTALUGA).

Así, pues, si la adrenalina influye favorablemente la esplenomegalia, disminuyéndola, obra igual que la propia Naturaleza en los casos mejorados en los climas de altitud. Por lo tanto, es lógico suponer que la adrenalina mejorase también los paludismos. Y así ASCOLI fundó el método que lleva su nombre, de las inyecciones de adrenalina, y ASCOLI y JARACE, para atacar mejor a los parásitos expulsados del bazo por la acción de la adrenalina, emplean a la vez la quinina.

Pero la adrenalina ya hemos visto en la parte general los inconvenientes que tiene. La efedrina, en cambio, es una substancia de acción análoga y que no tiene los inconvenientes de aquélla. Nos otros, por estas razones, hemos propuesto en sustitución de la adrenalina, la efedrina, en los casos en que consideramos indicado el método de ASCOLI.

g) *Sulfamidas*. — No tenía nada de extraño que el descubrimiento de las sulfamidas y sus sorprendentes efectos sobre algunas infecciones, sugiriese la idea de emplearlas en el paludismo, máxime habiendo atravesado y aun estando atravesando una época en que los medicamentos antipalúdicos, tanto naturales como sintéticos, no se encuentran siempre que se quieren encontrar. Y, efectivamente, se emplearon y se siguen empleando, con resultados medianos hasta ahora. Mas como no se han usado sistemáticamente todas las sulfamidas conocidas y como cada día surgen más preparados derivados de la primitiva, aquellos resultados medianos resultan alentadores para seguir el estudio del comportamiento de las sulfamidas ante el parásito palúdico.

DÍAZ DE LEÓN fué el primero, en 1937, que con éxito trató por la sulfocrisoidina 15 casos de terciaria. En el mismo año VAN DER WIELEN y CHOPRA y DAS GUPTA publicaron algunas observaciones, llegando a la conclusión de que las sulfamidas tienen una acción evidente sobre el paludismo.

En ensayos comparativos con quinina y sulfocrisoidina, DÍAZ DE LEÓN ha comprobado para la terciaria maligna una menor acción de la sulfamida empleada con respecto a la quinina, pues los parásitos persisten en la sangre más tiempo que con el tratamiento quinínico. En la terciaria benigna y en la quartana, los resultados fueron parecidos.

Algunos autores han comprobado después el valor antipalúdico de las sulfamidas: PARKENHAM-

WALSH y RENNIE, SORLEY y CURRIE, NIVEN y LOENNECKEN han usado la sulfanilamida con resultados favorables. En cambio HALL, y FAGET, PALMER y SHERWOOD han obtenido sólo resultados medianos.

FARINAUD y RAGIOT y FARINAUD y ELICHE fueron los que indicaron y confirmaron el valor esquizonticida de las sulfamidas, y, valorando esta acción, llegan a la conclusión de que las sulfamidas son un gran medicamento coadyuvante en el tratamiento del ataque de paludismo grave.

Los estudios hechos hasta la fecha demuestran, respecto a las sulfodiazinas y al promín, una actividad parasiticida digna de tener en cuenta (COGESHALL, MAYER y BEST).

DÍAZ MORA, que las ha estudiado sistemáticamente, observa que la fiebre desaparece, corrientemente, después del segundo acceso y alguna vez desde el primero, en la terciana benigna. Sobre la perniciosa los resultados son menos brillantes. Desaparecen de la sangre los anillos después de haber desaparecido la fiebre. Pero a los seis días hacen su aparición las semilunas en gran abundancia. Este hecho lo interpreta como la formación rápida de formas de resistencia del parásito frente al medicamento. En la terciana desaparece la fiebre antes que el parásito. Aquí se muestra eficaz, no sólo contra los esquizontes, sino sobre los gametos. El protoplasma se disgrega, esfumándose el parásito y observándose restos parasitarios, que van desapareciendo poco a poco.

Entre las semilunas se pueden también observar formas degenerativas con protoplasma borroso, a veces el pigmento apelonado y con restos de protoplasma adherido. Otras semilunas se observan más pequeñas, como retraídas, muy teñidas y "de forma como tetráida o doblada en ángulo agudo".

Sobre los merozoitos jóvenes es sobre los que ejerce más intensa acción.

DÍAZ MORA les concede una acción directa, parasiticida, a la vez que la general de bacteriostasis, con exaltación de las defensas orgánicas.

Tienen el inconveniente de su rápida eliminación, y así en los casos en que mejor obran, en inyección endovenosa (DÍAZ DE LEÓN), es éste un gran inconveniente, pues la eliminación es más rápida todavía.

Por nuestra parte, los casos que hemos tratado empleando sulfanilamida, sola y asociada a la quinina, nos han producido pocos éxitos, pues aunque el ataque agudo se ha vencido, las recidivas han aparecido en casi todos los casos.

De todas maneras, es digno de tenerse en cuenta este tratamiento, porque en realidad no constituye un fracaso. Sólo que son pocos los casos estudiados y, naturalmente, no se pueden sacar conclusiones definitivas aún; pero de lo expuesto se deduce que actúan como esquizonticidas más que medianos y como gametocidas muy débiles.

h) *Otros productos.* — Aparte de aquellos que son análogos, química y farmacológicamente, a la plasmocina y a la atebriina, los demás medios han sido tan poco estudiados, que aun no han entrado, ni con mucho, en la práctica corriente antipalúdica. Alguno parece tener evidente acción contra la ma-

laria. Estudios posteriores demostrarán si tienen valor real, o si, por el contrario, los desterraremos para siempre de nuestro formulario.

D) ASOCIACIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Todos estos medicamentos, de reconocida acción antipalúdica, como hemos visto, no son, desgraciadamente, completos en su acción contra todas las formas de paludismo ni aun contra todos los estadios de un mismo plasmodio. Antes, empleando un solo medicamento y convencidos de que la no curación completa era debida a dosis insuficientes, a métodos incompletos, a que el medicamento se eliminaba antes de poder ejercer todo su efecto, los autores se afanaban en buscar un procedimiento que fuera eficaz completamente y que curara radicalmente la enfermedad. Esto, naturalmente, no lo podían conseguir, pues ninguno de los medicamentos antipalúdicos extermina todas las formas de un parásito. Hoy, como sabemos que cada uno de los antipalúdicos tiene sus acciones electivas, es lógico su empleo simultáneo o consecutivo, buscando que lo que no puede hacer uno de ellos, empleado solo, lo hagan entre varios. Es decir, que se busca la suma de efectos. Y, afortunadamente, esta asociación es posible, porque no hay contraindicación alguna con el empleo simultáneo de estos cuerpos y, al ensayar sus asociaciones, se ha conseguido, no solamente que en algún caso la eficacia de uno se sumase a la del, o de la de los otros empleados, sino que por añadidura, en otros casos lo que se consigue es ver reforzada la acción de uno o de varios de ellos.

La primera asociación que se llevó a la práctica fué la de quinina más arsénico. El preparado "quinioestovarsol" lleva un 48 por 100 de quinina, aproximadamente. Con este preparado se obtiene, en algunos casos, según PITTALUGA, un refuerzo de la acción específica de la quinina y una acción favorable contra la esplenomegalia, mejorando el estado general y el peso del enfermo. Estas tres acciones del quinioestovarsol las demuestran, en algunos casos, P. DE LA CÁMARA y MORALEDA entre los españoles, coincidiendo con los ensayos de GREEN, MOLLOW, SLATINEAU, etc., incluso en casos de infección maligna por *falciparum*. Estos resultados sobre las tres acciones dichas parece que se consiguen con el quinioestovarsol, mejor que con ningún otro método terapéutico.

MARTÍN CANO, PANIAGUA y otros han obtenido buenos resultados, con dosis equivalentes a las de quinina en enfermos que tenían en su sangre gametos del *vivax*.

STRUMPELL, DOMARUS y otros autores alemanes se muestran partidarios del empleo simultáneo de quinina y Neosalvarsán. El método que siguen consiste en administrar la sal de quinina (sulfato o biclorhidrato) durante seis días a la dosis de un gramo al día y una inyección de 0,45 gramos de Neo el primer día. Los resultados son mejores que los obtenidos con la quinina sola, pero no son tan satisfactorios como para recomendar este método en todos los casos.

Nosotros hemos aplicado un procedimiento pa-

recido: la quinina durante seis días y una inyección de Neo de 0,15 gramos el primer día y otra de 0,30 gramos a los cuatro días de la primera. Aunque en algún caso obtuvimos curaciones reales, comprobadas al cabo de dos años, los resultados totales fueron tan pequeños, que ampliamos el tratamiento por el Neo, dando inyecciones en cantidades progresivamente crecientes, hasta llegar a dosis de 0,60 gramos repetida una o dos veces. Nuestra impresión sobre este método es francamente deplorable, pues sirve para yugular el ataque agudo, tanto primario como secundario y tanto en la fiebre terciana como en la perniciosa, pero las recidivas no las logra evitar en casi ningún caso.

La quinina se usa también asociada a la plasmocina. Esta asociación puede ser consecutiva o simultánea. PITTALUGA se muestra partidario de la administración consecutiva, fundado en que si la plasmocina no actúa sobre los esquizontes, ni tampoco es capaz de evitar la aparición de los gametos, hay que esperar a que los parásitos asexuados que han resistido a la acción de la quinina, se transformen en gametos, para que entonces sí sean aniquilados por la plasmocina. Nosotros usamos la plasmocina después de la quinina y asociada a la efedrina, en los casos de recidivas en la terciana, cuando el análisis microscópico nos demuestra que existen en la sangre formas asexuadas y sexuadas del parásito.

La primera combinación simultánea de quinina y plasmocina fué la plasmocina compuesta = 0,01 gramos de plasmocina + 0,125 gramos de sulfato de quinina. MÜHLENS la empleó durante una semana a razón de tres tabletas diarias y luego de un tratamiento de tres días y descansos de cuatro, prosiguió la cura durante cuatro a seis semanas, según la intensidad del caso. Los resultados no fueron malos.

Otra combinación quinina plasmocina, posterior a la plasmocina compuesta, es la quinoplasmina = 0,01 de plasmocina + 0,30 gramos de quinina (sulfato). DRENOWSKY obtuvo con ella buenos resultados en la práctica. El tratamiento consiste en la administración de tres a cuatro tabletas diarias durante 14 a 21 días. Previene las recidivas mejor que la quinina sola y las curaciones obtenidas son bastante numerosas.

PIEBENGA, en 1932, usa, comparativamente, quinina sola administrada poco o mucho tiempo, y quinoplasmina. Con los dos procedimientos en que administró quinina sola, se produjeron recidivas, y con el tercero no se produjeron o lo hicieron en muy pequeña cantidad. Estos resultados fueron también obtenidos, más tarde, por JARVIS, SWELLENGREBEL y ULTEE.

VELÁZQUEZ, después de un estudio comparativo de la quinina y la plasmocina, saca la conclusión de que la asociación de ambas es mucho más útil que el empleo de una de ellas, sola, en ciertos casos.

Otra asociación con base quinínica es la de quinina + sulfanilamida (Pental-Quinina). Tiene el inconveniente de que los dos cuerpos que entran en esta combinación son esquizonticidas solamente, por lo que las recidivas se tienen que producir y, por tanto, sus indicaciones quedan muy limitadas.

Se recomienda utilizarla por ciclos de seis días a la dosis de 4 gramos con descanso de cuatro, seis, ocho y diez días entre ciclo y ciclo.

Estos tratamientos, en los que intervengan las sulfamidias, necesitan un estudio más extenso.

El método preconizado por ASCOLI y JARACE, consiste en la administración simultánea de quinina y adrenalina en inyección endovenosa. Estas inyecciones las aplican a dosis progresivamente crecientes. La primera es de 1/100 de la solución al milésimo de clorhidrato de adrenalina. Las siguientes de 1/90, 1/80, hasta llegar a 1/10. Las inyecciones han de ser endovenosas y se aplican diarias o en días alternos y la última dosis indicada se repite de 10 a 20 veces.

Alguna vez hay intolerancia a ciertas dosis y entonces, como en los procedimientos vacunoterápicos hay que estancarse en la dosis últimamente tolerada o volver a la anterior hasta que se la tolere, pudiendo luego seguir administrando dosis superiores.

A este método hemos propuesto nosotros la modificación del empleo de la efedrina en vez de la adrenalina, por los trastornos bruscos y molestos que ésta produce. La dimos unida a la quinina, un gramo de ésta más ochenta miligramos de clorhidrato de efedrina durante tres a seis días. Los resultados que obtuvimos, que ya fueron comunicados, nos animaron a proseguir el empleo de este procedimiento. Posteriormente, algunos de los casos tratados recidivaron, sobre todo los que fueron tratados durante menos tiempo. De todas formas, creemos que tiene este método un valor real, en aquellos casos en que está indicado. Sobre estas indicaciones hablaremos después.

También se usa la quinina como cura previa a la de la combinación atebri-na-plasmocina. Los efectos son comparables a los de esta medicación utilizada solamente, con algo de ventaja, en todo caso, cuando se trata de terciana.

La asociación de medicamentos antipalúdicos más frecuentemente empleada hoy en la práctica es la de atebri-na + plasmocina. Esta asociación puede ser consecutiva o simultánea.

El empleo consecutivo de ambos cuerpos fué establecido por SCHULEMANN, el cual propuso el siguiente método, aplicable en todas las formas de paludismo: 5 a 7 días de atebri-na a la dosis de 0,30 gramos al día y 3 a 5 días de plasmocina a la dosis de 0,02 a 0,03 gramos diarios. Este esquema es empleado casi sin variación por casi todos los autores (AMY y BOYD, BATTACHARJEE, NOCHT y MAYER, RUGE, ZIEMANN, MÜHLENS).

La cura de cinco días con 0,30 gramos de atebri-na es muy empleada (BALFOUR y otros). Pero hay quien prefiere la cura de siete (MÜHLENS, AMY y BOYD, etc.). HOOPS se muestra partidario de la cura de cinco días, aumentando a siete cuando se comprueba fiebre al tercero o cuarto día de tratamiento. BATTACHARJEE recomienda la de cinco días, pero repetida en los casos graves.

Más de siete días es considerado como innecesario por HOOPS, NOCHT y MAYER. MANSON-BAHR la prolonga a diez días e incluso la repite en algunos casos. En España indica BARBOSA la

disminución del número de días de tratamiento.

La siguiente cura por la plasmuquina oscila entre 3-5 días, aunque algunos autores, AMY y BOYD, la prolongan hasta 7.

Los primeros que hicieron un uso simultáneo de los medicamentos atebriña y plasmuquina fueron MÜHLENS y FISCHER, los que los utilizaron en la proporción de 10 partes de atebriña y una de plasmuquina. Resultó eficaz esta combinación, pero en muchos enfermos se manifestaron efectos sobre el tubo digestivo. Como estos efectos se achacaron a la plasmuquina, se disminuyó la dosis de ésta y así se llegó a la combinación atebriña compuesta o atepé = 0,10 gramos de atebriña + 0,005 gramos de plasmuquina.

Hoy en día es ésta la combinación que más se emplea y los resultados obtenidos son, en los casos en que está indicada, francamente satisfactorios. (REY, MATILLA, VICH y DÍAZ Riestra, DOMÍNGUEZ GALÁN, BARBOSA, etc., por no citar más que algunos autores españoles).

El plan de administración es de tres tabletas al día, durante siete. Previamente se administra un purgante salino y las tabletas se ingieren, una después de cada comida, bebiendo después un vaso de agua.

En los niños, hasta los cuatro años, una tableta en tantas más veces cuanto menor sea el niño. De cuatro a ocho años, dos tabletas en dos a cuatro veces al día, y de ocho años en adelante, la dosis de adultos.

E) MEDICACIONES COADYUVANTES

Realmente, y para lo que nos importa, ninguno de los medicamentos estudiados, a excepción del arsénico y tal vez la adrenalina y efedrina, tiene otra acción que la directamente antipalúdica. Es decir, que sacados de actuar sobre y contra el parásito, sus otras acciones no tienen importancia más que en el sentido de considerar sus posibles contraindicaciones en algunos enfermos. Pero, en el paludismo, se producen efectos consecutivos a la actuación de los parásitos. En otros casos, estos efectos los producen también los mismos antipalúdicos. La mayoría de las veces, una vez aniquilados los hematocarios y suprimida la medicación, las cosas vuelven a la normalidad rápidamente, pues la Naturaleza actúa constantemente para retornar las cosas a su cauce primitivo de salud. Pero en otros casos, ya desde un principio conviene contrarrestar alguna acción nociva, aunque leve, del antipalúdico, y otras veces, cuando los trastornos producidos por la enfermedad sean grandes, será necesario que el médico actúe, en realidad ayudando a la Naturaleza, a modificar rápidamente el estado de cosas, trayendo al organismo a la normalidad.

En verdad, los trastornos tóxicos que los antipalúdicos pueden producir son debidos a intolerancia especial de algunos enfermos o a dosis excesivamente grandes. Modificadores de estos efectos, profilácticamente, no los tenemos, y lo único que podemos hacer es, estando sobre aviso, reconocer los primeros síntomas intoxicativos para suprimir el antipalúdico empleado hasta entonces y substi-

tuirlo por otro. Si los trastornos tóxicos son considerables, entonces tratar la intoxicación como ya se ha indicado antes y no es cosa de repetir.

Por lo que se refiere a trastornos directamente achacables a la malaria y que habrá que combatir en algún caso con medicaciones distintas de la antipalúdica, tenemos en primer lugar la modificación del pH sanguíneo, con cierto grado de acidosis, como lo demostró SINTON en 1923-1925. Este autor recomienda, como consecuencia de esto, simultáneamente a la administración de la quinina la de bicarbonato sódico. Esto se puede hacer extensivo, además, a cualquier otro antipalúdico, y, además de la administración de bicarbonato, la dieta debe ser alcalina. El empleo del bicarbonato tiene también la ventaja de que facilita la absorción de la quinina, por lo que los efectos obtenidos son más aparentes.

Las propiedades antialérgicas del calcio han sido aprovechadas para disminuir los efectos secundarios de la quinina.

Es conveniente, antes de la ingestión de un antipalúdico, sobre todo de Atepé, la administración de una dosis apropiada de podofilino o de un colágeno en general. Con esto se aumentan mucho las posibilidades de éxito en la curación del ataque, sobre todo en los casos de infección maligna por *Pl. falciparum*, y disminuye el efecto gastrálgico que la plasmuquina produce a veces.

Como es lógico, si el hematocario destruye los hematíes, como consecuencia se ha de producir una anemia que será tanto más acentuada cuanto más intensa y más larga sea la infección. A más del hematíe se destruye el pigmento. Por lo tanto, tenemos que atender a que la regeneración de los hematíes y de la hemoglobina se haga con rapidez y en las mejores condiciones, administrando las materias primas necesarias para ello, hierro, cobre, y, a la vez, excitando la producción de los glóbulos mediante el arsénico y los preparados de hígado y mucosa gástrica.

Los procesos nutritivos, disminuidos, habrá que excitarlos también; el fósforo, el calcio, la estricnina, serán muy convenientes en determinados casos, especialmente de astenia y debilidad, asociándolos a los antianémicos.

Un capítulo muy importante, a pesar de lo cual no nos extenderemos mucho en él, es el que se refiere a las vitaminas. Solamente diremos que en el paludismo, como en todo proceso infeccioso, hay una gran destrucción de las mismas y que, por lo mismo, la nutrición, en último extremo, más que disminuida, está perturbada. Las administraremos todas proporcionalmente, aunque aumentando las de los grupos B y C.

3. TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

A) PROFILAXIS

La infección palúdica la propaga el mosquito *Anopheles*. Este insecto pica al enfermo, chupa su sangre y absorbe, principalmente, los gametos, los cuales sólo se fecundan en el cuerpo de aquél. Se producen esporozoítos en la partición de la repro-

ducción sexuada y, mediante picadura, se inoculan éstos en el cuerpo de un sujeto sano. Después de una fase negativa durante la cual permanece latente la infección y los esporozoitos parecen sufrir ciertas modificaciones, invaden la sangre, se hospedan en los hematíes y comienza el ciclo esquizogónico.

Por lo tanto, la resolución del problema de la profilaxis se puede enfocar tendiendo a tres cosas: a) a evitar que el mosquito se infecte; b) a que no existan mosquitos o que éstos no piquen, y c) a que aunque el mosquito infectado pique e inocule, el sujeto se haya hecho inmune a la infección.

a) Para que el mosquito no se infecte no queda otra solución que hacer desaparecer los gametos en el cuerpo de los enfermos. Esto parece muy fácil a primera vista, puesto que poseemos un gametocida excelente. Pero la plasmoguina ya hemos visto que aunque aniquila los gametos, se muestra ineficaz para prevenir su aparición. Claro es que si se sigue su administración de una manera regular, todos los gametos que se vayan formando irán siendo aniquilados por la plasmoguina. Como estamos hablando de enfermos, antes habrá sido necesario instituir tratamiento esquizonticida que destruya el mayor número posible de formas esquizogónicas y sólo después se continuará el tratamiento profiláctico a base de plasmoguina. En realidad, la profilaxis es indirecta, pues se trata de evitar la infección a unos individuos curando a otros. Además, la plasmoguina no sólo es capaz de destruir los gametos a dosis corriente, sino que a dosis menores disminuye de tal manera la vitalidad de los mismos y su capacidad de conjugación, que para la práctica es suficiente el empleo de estas dosis pequeñas. Esto fue demostrado por BARBER y colaboradores. BARBER, BROWN y RICE, empleando 0,01 gramos de plasmoguina dos veces por semana, disminuyeron el número de *anopheles* portadores de esporozoitos, de 4 por 100 a cero. Otros autores, RUSSELL, AMIES, SOUZA PINTO, SUR, SARKAR y BENARJEE, GIOVANNOLA y JARACE, confirmaron esta disminución empleando 0,02 gramos de plasmoguina una o dos veces por semana, a la vez que comprobaron que esta cantidad basta para romper el ciclo infeccioso.

b) Si no hay mosquitos, naturalmente, no se puede transmitir la infección, y con esto, el problema está resuelto fundamentalmente. Conocemos la biología del mosquito, sus medios de vida, sus costumbres, etc. Y, sin embargo, es muy difícil una lucha eficaz para el exterminio radical de los mismos. Los procedimientos profilácticos contra el mosquito tenderán a dos cosas: a su exterminio, o a evitar su picadura. El primero se conseguirá con el saneamiento de charcas y pantanos, sitios indispensables para su reproducción, y en procedimientos contra el mosquito adulto en el interior de las habitaciones. Es decir, medidas generales y medidas individuales.

No es cosa de meternos aquí con las primeras, que en las obras de Higiene están suficientemente tratadas: desecación, gasolina, etc., son todos procedimientos que tienden a evitar que el mosquito se reproduzca, depositando sus huevos en aguas estancadas. Estos procedimientos son factibles en si-

tios donde los focos anophelinos sean pocos y seguros. Pero en aquellas zonas donde, por ejemplo, el riego sea una necesidad, o los focos son pequeños y muy diseminados, no se pueden llevar a la práctica, por lo que tendremos que recurrir a otros procedimientos.

El empleo de guantes, velos y demás protectores contra la picadura de los mosquitos, lo consideramos molesto, aunque llevado a la práctica rigurosamente por toda una población, ha de dar un buen resultado. Consideramos mejor precaverse con medidas que tiendan al exterminio de los mosquitos en las habitaciones mediante fumigaciones, de las cuales la mejor creemos que es el empleo de insecticidas a base de petróleo. Además, el uso de puertas y ventanas con telas metálicas de malla estrecha y el uso de mosquiteros de gasa en las camas, será una medida eficaz. También será conveniente que se duerma en sitios elevados, pues parece que el mosquito hembra no se eleva del suelo más de uno a uno y medio metros. Asimismo, durante las horas del obscurecer es cuando estas medidas habrán de llevarse a la práctica con más rigor, pues también parece que a estas horas es cuando la hembra del *anopheles* sale a alimentarse.

c) Lo más lógico para la profilaxis del paludismo sería que, al igual que se ha logrado conseguir en otras enfermedades, se consiguiera, en esta que consideramos, crear una inmunidad en los sujetos que están expuestos al contagio.

Esta inmunidad, parece ser que de una forma muy discreta, se adquiere por los individuos que desde su nacimiento viven en foco endémico. El porcentaje de morbilidad va disminuyendo según las edades de los sujetos que constituyen una población, siendo muy receptibles los niños recién nacidos, disminuyendo la receptividad conforme se van adquiriendo años. Esto no tiene otra explicación que la que se desprende de cierta inmunidad que se adquiere con el transcurso del tiempo. Pero esta inmunidad es muy pequeña y sólo contra la misma forma de parásito que produjo las primeras infecciones, por lo que es fácil que el pretendido inmune sea atacado por otros parásitos, y, además, la fragilidad de la inmunidad es tal que se rompe muy fácilmente con motivos de disminución en la alimentación, excesos de trabajo, enfermedades intercurrentes, etc. De todos modos, algo hay y está en relación con la toxicidad del parásito infectante. Así, el *malariae*, que es el más tóxico, obliga a reaccionar al organismo creando defensas y en ataques sucesivos el número de hematíes atacados va siendo menor, llegando en algunos casos a conseguirse la curación espontánea del enfermo. Realmente hoy, la cuartana, por lo menos en España, ha, casi, desaparecido. El parásito de la terciana sigue en toxicidad al de la cuartana y la inmunidad que produce es menor que la de éste, aunque es posible también la curación espontánea. Y, por último, el *falciparum*, es el menos tóxico, el número de hematíes que parasitan puede llegar al 100 por 100, lo que quiere decir que no despierta inmunidad ninguna y, paradójicamente, es el más peligroso, pues puede matar, por anemia, al enfermo.

A pesar de esto, no se ha podido comprobar la

existencia de sustancias inmunizantes en la sangre de los palúdicos. Igualmente han sido negativos los intentos de buscar una reacción serológica sobre la fijación del complemento. Pero, en cambio, se ha demostrado que el S. R. E se activa con el paludismo y los glóbulos que albergan parásitos son fagocitados. Esto indica que hay inmunidad, pues la fagocitosis no es otra cosa que defensa del organismo a la infección. Esta defensa es despertada por el glóbulo parasitado, porque éstos presentan una disminución grande en la tensión eléctrica, correspondiendo el descenso mayor a cuando alberga el esquizonte y éste está completamente desarrollado. Pero esto no es una inmunidad específica, sino general, y lo que deseamos buscar es la especificidad en el paludismo.

Desgraciadamente, no se la ha podido conseguir artificialmente por medios biológicos, naturales. Ni han dado resultado las inyecciones de suero de paralíticos que llevaban mucho tiempo infectados, ni las de aquellos otros cuya infección era reciente.

Fundándose en resultados experimentales, la Comisión de Paludismo de la S. de N. aconsejó favorecer la presentación de la inmunidad, dejando que el enfermo pasase algunos accesos palúdicos. Pero fué combatida enérgicamente por varios autores (HOOPS, VAN NITSEN, BASTIANELLI, etc.). CORRADETTI pudo demostrar que en los casos en que se adquiría, lo mismo lo hace después de un primer acceso que después de varios. Así, pues, y en vista de los fracasos de la busca de la inmunidad natural, biológica, se ha tendido y se tiende a producir en el organismo una inmunidad temporal, ficticia, conseguida mediante la introducción de medicamentos.

El ideal sería poseer un cuerpo que aniquilara, desde el primer momento, al esporozoito inyectado por la picadura del mosquito. Ya hemos visto más arriba que, desgraciadamente, medicamento esporozoitocida no existe, pues aunque la atebрина parece tener una acción en este sentido, es tan ligera, que no podemos fiar en ella para, fundados en esta acción, instituir un tratamiento profiláctico eficaz.

Pero, en cambio, tenemos dos cuerpos que son esquizonticidas. Si los introducimos en el organismo y persistimos en su administración. Llegará un momento en que el esporozoito se transforme en merozoito y antes de poder parasitar los hematíes encontrarse con un medio saturado de medicamento y sucumbir antes de dar síntomas clínicos y, por

tanto, no impidiendo al individuo seguir desarrollando sus actividades.

Estos dos cuerpos son la quinina y la atebрина. Por cuál de los dos nos hemos de decidir depende del parásito imperante en la epidemia que se considere. Cuando predomine la terciana, emplearemos la quinina. Cuando la perniciosa, la atebрина. Nosotros hemos observado que coincidiendo con la fluctuación de los medicamentos en el mercado, así ha habido más casos de terciana si hemos dispuesto de Atepé y más de perniciosa si el medicamento de que disponíamos era la quinina.

La quinina tiene el inconveniente de su carestía y de su rápida eliminación. La atebрина, no. Una y otra el inconveniente de que, en algún caso, no aniquilando todos los esquizontes, permite que alguno llegue a transformarse en gameto. Esto es más válido, como vimos antes, para la quinina en la perniciosa. Por eso, lo más lógico es no contentarse en hacer la profilaxis con un medicamento solo, sino con la administración combinada, simultánea o sucesiva de quinina + plasmocina = quinoplasmina, o con atebрина compuesta = Atepé. Los autores se muestran partidarios de uno o de otro procedimiento, aduciendo los éxitos obtenidos con el por ellos empleado. Creemos, repitiendo, que estos éxitos dependen del predominio de una u otra infección.

Si nos decidimos por una administración consecutiva de los medicamentos, convendrá, según los casos, emplear la quinina sola o la atebрина sola, durante seis o cinco días, y luego proseguir con la plasmocina, dando dosis de 0,02 gramos dos o tres veces por semana.

Nos parece más lógica la administración simultánea empleando quiniplasma o Atepé a la dosis de dos pastillas al día dos veces por semana o cuatro pastillas un solo día semanal.

Si a esto añadimos la guerra al mosquito hasta donde lo permitan nuestros medios, creemos que se habrá conseguido el máximo de lo que se puede conseguir en una cosa de tanta importancia como es la profilaxis del paludismo.

B) ATAQUE AGUDO PRIMARIO

Ante un caso sospechoso de paludismo, y sospechosos han de ser todos los casos febriles que se presenten en zona palúdica, lo más conveniente será mandar la sangre al laboratorio para su investigación microscópica. Esta sangre puede proceder de

PALUDISMO		MEDICAMENTOS							Otros productos
		Quinina	Plasmocina	Atebrina	Azul de metileno	Arsénico	Adrenalina Efedrina	Sulfamidas	
Terciana y cuartana.	Esporozoito . . .	0000	0000	000+	0000	0000	0000	0000	Dudoso
	Esquizonte joven.	++++	0000	0+++	00++	0+++	0000	0+++	»
	Esquizonte adulto	0+++	000+	00++	000+	00++	0000	00++	»
	Gametocito . . .	000+	0+++	000+	000+	0000	0000	000+	»
Perniciosa	Esporozoito . . .	0000	0000	00++	0000	0000	0000	0000	Poco estudiados
	Esquizonte joven.	00++	0000	++++	000	00++	0000	00++	»
	Esquizonte adulto	000+	000+	++++	0000	000+	0000	000+	»
	Gametocito . . .	0000	++++	000+	0000	0000	0000	000+	»

la yema de un dedo o del lóbulo de la oreja. Lo mejor será hacer un *frotis* y una gota gruesa. El laboratorio nos dirá, si efectivamente hay plasmodios, a qué especie pertenecen y en qué fase se encuentran de su desarrollo.

a) *Terciana y cuartana*. — A la vista del cuadro anterior, que no es más que una recopilación esquemática de las acciones que los diversos antipalúdicos ejercen sobre las distintas formas y especies parasitarias, fácil, relativamente, será elegir el antipalúdico que necesitamos.

Vemos que, en los casos en que el análisis nos demuestre solamente la existencia de formas esquizogónicas, con un tratamiento quinínico tendremos suficiente.

Muchos han sido los procedimientos que se han preconizado para la administración de la quinina. Dos son las vías a elegir: la bucal y la inyectable. Daremos preferencia a la bucal y dejaremos la inyectable para ciertos casos, de los que nos ocuparemos después.

Per os emplearemos una sal de quinina, sulfato o clorhidrato. Las dosis a emplear y el número de días de tratamiento, han sufrido muchas modificaciones.

Antiguamente se consideraba que la dosis óptima de quinina era aquella que llegaba a realizar una concentración en la sangre de 0,04 por 100 de sal quinínica. Cuando esta concentración se alcanzaba, el hematozoario era aniquilado. La dosis diaria que se necesitaba para esto era la de dos gramos, por término medio. Como la acción parasiticida era — y realmente es — mayor contra el esquizonte joven (merozoito), se esforzaban los autores en buscar procedimientos mediante los cuales la ingestión de quinina se hiciera con el tiempo justo para que en el momento de la explosión de la fiebre se encontrase la sangre con la riqueza de sal quinínica correspondiente al 0,04 por 100. Además, seguían la administración de quinina durante mucho tiempo, dándola en unos casos a dosis decreciente, con períodos de descanso de mayor o menor número de días en otros, etc.

Creemos que todos estos métodos de quinización deben ser desterrados, aunque en algunos casos, muy raros, se llegue a forzar la dosis y a prolongar el período de tratamiento.

La Comisión del Paludismo de la S. de N. aconseja dar dosis de 1 a 1,30 gramos diarios de sulfato o clorhidrato básico, en tres tomas y durante cinco a siete días.

PITTALUGA recomienda ocho días de quinina a la dosis de un gramo al día.

No es cosa de extendernos en las pequeñas variaciones que supone el administrar la quinina día más o menos y a dosis que se lleven poca diferencia. Esquemáticamente, podemos resumir que la quinina se debe dar durante seis días y a la dosis de un gramo, repartido, para evitar intolerancias gástricas, en cuatro o cinco tomas. Más, no lo consideramos necesario, pues a la dosis indicada, ya, muchos enfermos, sienten trastornos sensoriales que son los premonitorios de la intoxicación.

Es de suponer que, aunque el análisis microscópico no nos indique la existencia de gametos, haya

algunos de éstos, aun en los casos en que actuemos muy precozmente. Teniendo esto en cuenta, consecutivamente al tratamiento quinínico, instituiremos otro con plasmokino, sobre todo cuando el primero haya comenzado después del primer acceso febril. Realmente en estos casos, con uno a uno y medio centigramos diarios, durante cinco días, habrá suficiente para yugular el ataque agudo primario, y considerar curado al enfermo, previniendo las recidivas.

La plasmokino será de uso indispensable cuando en el examen parasitológico se haya demostrado la existencia de gametos. Sin repetir la exposición de los métodos usuales, diremos que, en estos casos, tras la administración de la quinina, debemos prescribir la plasmokino, a la dosis, corrientemente, de 0,03 gramos diarios, repartidos en tres tomas.

b) *Tropical*. — Una ojeada al cuadro nos indicará que, en esta forma de paludismo, el remedio de elección es la atebri-na. Si no hay semilunas, un tratamiento atebri-nico simple nos bastará. Pero como a pesar de la negatividad del análisis, puede haber gametos, bueno será, siempre, usar la plasmokino, de la misma manera que en la terciana, consecutivamente a la atebri-na y a las dosis indicadas.

Si hay gametos demostrables al examen directo, entonces, será indispensable el empleo de la plasmokino. Aquí es donde el método esquemático propuesto por SCHULEMANN da los mejores resultados. Asimismo es utilizable en la práctica y es más cómodo, el uso del atepé, según la pauta, tan conocida, de tres tabletas diarias, en tres tomas, durante siete días consecutivos.

En resumen: Quinina-plasmokino y quinoplasmokino para la terciana y cuartana atebri-na-plasmokino y atepé para la pernicioso, nos sirven para yugular el ataque agudo primario y previenen, dentro de lo que cabe, las recidivas, bien entendido que cuanto más precozmente actuemos, con más facilidad y seguridad se obtendrán los efectos apetecidos.

Cuando el análisis microscópico no se puede llevar a la práctica, por cualquier circunstancia, nosotros aconsejamos considerar como palúdico previo a todo febricitante de zona malárica. Como entonces, en caso de que realmente lo sea, pueda tratarse de una trópica más que de una terciana, damos preferencia, siguiendo a PITTALUGA, a la atebri-na y desde un principio actuamos con atebri-na-plasmokino o con atepé.

Otro caso puede presentarse. Es aquel en que al examen directo, se descubren parásitos de la terciana y de la pernicioso conjuntamente. Lo lógico, pues, al encontrarnos ante formas mixtas, sería, teóricamente, instituir un tratamiento mixto, administrando quinina y atebri-na y luego la plasmokino. Pero, corrientemente, dado que la atebri-na obra casi igual que la quinina, en la terciana, lo que se hace es emplear aquélla sola y después la plasmokino. Es decir, que no se considera la terciana, tratando el caso como si de laverania sólo se tratase.

También se puede seguir el procedimiento de emplear, primero, la quinina sola y al terminar con ésta, usar el atepé, según la pauta de 3 por 7.

C) REINFECCIONES, RECAÍDAS Y RECIDIVAS

Si después de haber tratado correctamente a un palúdico en su primoinfección, administrándole los medicamentos específicos, esquizonticidas y gametocidas, al cabo del tiempo, vuelve a enfermar de paludismo, puede ser por una de estas cosas: O porque se ha reinfestado, o bien porque su enfermedad no llegó a curar del todo, quedó en estado latente y cuando las circunstancias lo permiten, vuelve a hacer explosión. El efecto parasiticida, completo, que buscamos al emplear los antipalúdicos en estos casos, no se ha podido conseguir.

La reinfección sólo podemos demostrarla cuando se trate de una especie parasitaria distinta a la que produjo el primer acceso. Esto, sólo nos lo podrá demostrar el laboratorio y por lo tanto, en estos casos, es imprescindible acudir a él. Cuando así sea, el problema se reduce a tratar una primoinfección de la manera antes indicada.

Claro es que puede haber una reinfección por el mismo parásito que produjo la primoinfección. Pero como esto es indemostrable, hay que pensar que nos hallamos ante un caso de recaída o de recidiva, más aún, teniendo en cuenta lo dicho al hablar de la inmunidad en el capítulo de profilaxis. Así, pues, consideraremos que, en todo individuo, que teniendo por segunda o posterior vez un ataque palúdico, el análisis nos demuestra que el parásito es de la misma especie que el primero, se trata de una recaída o de una recidiva.

La distinción entre recaída y recidiva es muy sutil y su principal carácter diferencial estriba en el tiempo que tarda en hacer su aparición el nuevo acceso febril. En la recaída, media poco tiempo entre ella y el ataque primario y parece como si, ante un tratamiento insuficiente, no se hubieran aniquilado todos los parásitos hemáticos, sino sólo en cantidad suficiente para paralizar los accesos febriles. Como el parásito sigue reproduciéndose, en cuanto el organismo eliminó el antipalúdico y el número de parásitos es el indispensable, vuelve a presentarse el ataque. Esto es lo que nosotros consideramos como recaída. El tratamiento será igual que el de una primoinfección, pero mucho más enérgico, aumentando, en lo posible, la cantidad diaria y total del medicamento, prolongando el número de días de curación. Bueno será, en todo caso, echar mano de la efedrina, para conseguir que aparezcan en la sangre el mayor número de parásitos posible, que se hubieran acantonado en el bazo y otros órganos influenciados por aquélla.

También y suponiendo una resistencia del parásito frente al medicamento empleado, es recomendable, en estos casos, el seguir un tratamiento como acabamos de indicar, cambiando el esquizonticida empleado. Es decir, administrando atebriina si antes se usó quinina y viceversa.

Distinto, fundamentalmente, es el problema que nos presentan las recidivas.

Realmente, para poder explicarnos por qué el paludismo, posteriormente a un tratamiento queda en estado latente, sin dar síntomas clínicos ni microscópicos y al cabo de un tiempo más o menos largo,

pero nunca corto, vuelve a hacer explosión, tenemos que considerar, que el parásito, ante el antipalúdico empleado contra él, adquiere formas de resistencia, extrahemáticas, que cuando las circunstancias han variado, vuelven a desarrollarse, retornando a la sangre y dando lugar a la recidiva, igual clínicamente, al ataque agudo primario.

Esta fase de latencia, podemos parangonarla con la fase negativa, estadio E, fase tisular, del primer período consecutivo a la inoculación del esporozoito. Es decir, que en este caso, se trata de una autoinoculación que el sujeto enfermo se hace a sí mismo. Por lo tanto y por lo que al ataque por recidiva se refiere, el tratamiento no variará en sus líneas generales, del que hayamos podido seguir ante el ataque agudo primario. Pero, partiendo de esta concepción patogénica, como la experiencia nos ha demostrado que el parásito adquiere formas de resistencia, volviendo a la fase apigmentada, esporozoítica, ante el antipalúdico que se empleó es aconsejable, lo mismo que en la recaída, emplear un cuerpo que no se haya usado antes y ante el cual el parásito pueda sucumbir. Es decir, que el tratamiento será como el indicado para las recaídas.

Otros casos que se nos pueden presentar y se nos presentan, en la práctica, con cierta frecuencia, son los llamados de incubación retardada, que se producen cuando la infección se hizo en los últimos días de la estación palúdica y al variar las circunstancias climatológicas queda latente y hace explosión posteriormente. Prácticamente es un ataque primario el que tenemos que tratar y el tratamiento se ajustará al de este ataque. Pero también puede ocurrir que al poco tiempo de la inoculación — y esto es relativamente frecuente por lo que a la terciana se refiere — se presenten síntomas clínicos tan ligeros que ni el propio enfermo los valore y pasan desapercibidos. Ha sido un ataque agudo muy leve, casi abortado, pero no por eso el paludismo curó, sino que al cabo del tiempo se presenta la recidiva, que es la tomada, erróneamente, por ataque primario.

Por lo que se refiere al tratamiento, en estos casos, naturalmente que se hará enérgico y empleando el antipalúdico indicado, pues aunque de una recidiva se trate, como no tenemos antecedente de ante cuál medicamento habría podido el parásito tomar forma de resistencia, tenemos que actuar según la lógica que se desprende de los conocimientos generales adquiridos. Siempre será conveniente, en todos estos casos últimamente considerados, emplear, conjuntamente a los parasiticidas, la efedrina que obligue a salir a la circulación la mayor cantidad posible de parásitos que así serán más vulnerables a la acción de los anteriores.

D) MALARIA CRÓNICA

En el paludismo crónico, como en cualquier forma de esta enfermedad el tratamiento será consecuencia de la concepción patogénica que tengamos formada.

El paludismo es una infección general que se localiza. Tiene su forma especial de contagio, el mosquito; su puerta de entrada, la piel; su período de

incubación durante el cual el agente patógeno experimenta cambios que le hacen apto para invadir posteriormente la sangre. Estas transformaciones las lleva a cabo en el S. R. E. Invade la sangre — fase septicémica, — y después, se localiza en diferentes sectores de la economía. Corrientemente, lo que vemos en la práctica es el acceso palúdico correspondiente a la fase septicémica y contra éste actuamos, con éxito la mayoría de las veces, pues no permitimos que llegue a la última fase, ya que, aunque se produzcan recidivas, es como un retorno a una fase anterior.

Pero, en algunos casos, la infección sigue su marcha. De la sangre, grupos de parásitos se albergan en diferentes órganos, principalmente y al principio, bazo, médula ósea y posteriormente, a más de los indicados, puede invadir los demás órganos. Desde éstos, de cuando en cuando, salen los parásitos a reinvadir la sangre. Hemos de considerar que las formas sanguíneas no son iguales a las extrahemáticas y que éstas se albergan en las partes de los diferentes órganos correspondientes a las células del S. R. E. Es posible que en estos casos, los gametos se conjuguen sin necesidad de pasar por el mosquito y que esta fecundación se lleve a efecto en el sistema celular del R. E.

Partiendo de esta base y considerando que la acción de los antipalúdicos directamente parasiticidas se desarrolla en la sangre, habrá primero que conseguir la esterilización de ésta, lo que conseguiremos con la quinina o la atebriña, según los casos, para los esquizontes y con la plasmuquina para los gametos. Pero, para atacar al parásito en el S. R. E. emplearemos cuerpos que vayan directamente al mismo a movilizar sus defensas y actuar así, indirectamente, contra los parásitos y también tendremos a expulsarlos de dicho sistema para hacerlos más asequibles a la acción de la atebriña, quinina y plasmuquina. Y después de que hayamos conseguido esto, volveremos a actuar con los parasiticidas.

Así, pues, el tratamiento de un paludismo crónico, consistirá, en líneas generales, en lo siguiente:

Quinina o atebriña, según las pautas indicadas más arriba. Para la quinina convendrá emplear un procedimiento de ataque, dando durante tres a cuatro días 1,50 gramos al día continuando con dosis de un gramo diario durante quince días. Para la atebriña, el número de días de tratamiento será, asimismo, de quince días. Desde el décimo día de tratamiento convendrá administrar la plasmuquina hasta el día décimoquinto, a la dosis, si es bien tolerada, de 0,03 gramos al día. Después, arsénico, Neosalvarsán o licor de Fowler. Convendrá seguir la cura de Neosalvarsán llegando hasta la dosis de 0,60 gramos en inyecciones repetidas dos veces por semana y con un total de gramos correspondiente al 10 por 100 del peso del cuerpo. Si se usa el licor de Fowler, se dará durante 15 a 20 días, siguiendo el método indicado al hablar de este medicamento en la primera parte de este trabajo. Un par de días antes de terminar con el empleo del arsénico, ya convendrá el empleo de la adrenalina o de la efedrina que lo continuaremos hasta llegar al fin del tratamiento que en esta última parte consistirá en

el empleo durante seis a ocho días de quinoplasmina o atepé.

No hay que olvidar que en estos casos las manifestaciones secundarias de la enfermedad se presentan sistemáticamente. Tendremos presente, pues, la anemia, la avitaminosis, la astenia, para atacarla con arreglo a las normas indicadas anteriormente.

E) CASOS ESPECIALES

Lo que antecede son procedimientos generales que, realmente, son aplicables en la mayoría de los casos. Pero, hay veces que por varias causas, no se podrá seguir el tratamiento esquemático que convenga y entonces hará falta introducir modificaciones para adaptarnos al caso especial que tengamos entre manos.

Estas causas podemos agruparlas para su estudio en varias clases: las que proceden de la edad, las del sexo, idiosincrasia a los medicamentos, distintos momentos y condiciones especiales del enfermo, localizaciones, infecciones mixtas.

a) *Edad.* — No tiene más limitaciones que la que corresponde a la dosis. De esto ya hemos hablado. En los niños, una modificación consiste en el empleo de la Euquinina o de la Aristuquina en vez de la quinina (Véase la primera parte: Quinina.)

b) *Sexo.* — El sexo, en sí, no influye para nada en el tratamiento del paludismo. Pero hay una circunstancia dependiente del mismo que sí obligará a modificarlo. Es el embarazo. Este problema, al que temen muchos médicos, es relativamente fácil de resolver. Realmente y en contra de opiniones muy autorizadas, nosotros no damos quinina en ellas por considerar que puede ser causa de aborto o parto prematuro. Hay quien cree que no es la quinina, sino el paludismo en sí, quien es el culpable de la interrupción prematura del embarazo. Pero nosotros nos atenemos a nuestra experiencia de no haber observado ni un solo caso de aborto con tratamientos no quinínicos y sí, cuando fracasó en lo dicho, hemos empleado la quinina.

Así, pues, ante una embarazada, aconsejamos seguir el método general, pero huyendo de la quinina, la que será substituída por la atebriña.

c) *Idiosincrasia a los medicamentos.* — Generalmente todos los antipalúdicos, a las dosis comúnmente empleadas, son bien tolerados por los distintos individuos. Pero hay casos en que no se toleran tan bien y entonces será necesaria su substitución por otros. La quinina a dosis corrientes produce en algunos enfermos, molestias tan grandes, que considerándolas como premonitorias de una intoxicación, nos obligarán a cambiarlas por la atebriña que es muy bien tolerada en la mayoría de los casos. Claro que ante el zumbido de oídos, sordera, ruidos en la cabeza, no se debe de suprimir, pues generalmente se presentan al tercero o cuarto día de tratamiento y, habiendo de durar, por lo general, seis días éste, hay que seguir hasta la terminación del mismo. Pero si los síntomas son muy penosos, o se instauran desde un principio, como si bajamos la dosis, no hacemos nada contra el parásito, no quedará otra solución que cambiarla.

La atebriina, produce el color amarillo de los tejidos. Esto ya hemos dicho que no tiene importancia. Pero cuando la coloración se produce muy precozmente, DOMÍNGUEZ GALÁN aconseja retrasar la administración de la plasmoguina, dejando tanto más tiempo de intervalo, cuanto más precoz sea la coloración, prescindiendo de la intensidad.

La plasmoguina produce, a veces, fuertes dolores gástricos. Para evitarlos o disminuirlos, conviene administrar la dosis total diaria en muchas veces, siempre después de las comidas y con ingestión profusa de líquido después.

La adrenalina y la efedrina no las podremos usar en arteriosclerosos e hipertensos.

El Neo, hay veces que no se tolera bien. Nosotros hemos visto en más de un caso aparecer fiebre después de la inyección, fiebre achacable al medicamento, pues análisis de sangre entonces han resultado negativos por lo que al hematozoario se refiere. Lo hemos substituído por otro arsenical, licor de Fowler o tiarsina, con lo que las cosas han vuelto a la normalidad. Este efecto es ampliable, según PITTALUGA, a todos los antipalúdicos.

La quinina es capaz, en algún caso, de producir hemoglobinuria. KARIADI, NOCHT y MAYER, etc., MATILLA, FÁBREGA y VICH, indican que la atebriina se puede administrar, sin peligro, en los enfermos afectos de hemoglobinuria o predispuestos a ella. La atebriina, no sólo evita la aparición de esta complicación, sino que en muchos casos la cura, hasta el extremo de que asociada, la atebriina, a preparados de hígado, parece ser el mejor tratamiento que hay hoy contra la fiebre hemoglobinúrica.

d) *Momentos especiales del enfermo.* — Siempre es preferible, por varias razones, principalmente la comodidad, administrar los antipalúdicos por vía bucal. Pero, alguna vez, nos encontramos ante enfermos que se encuentran en un estado tal, que prácticamente, es imposible que ingieran los medicamentos. Estos estados se refieren a coma, sopor, etcétera. Entonces recurriremos a las demás vías, rectal o inyectable. Otras veces será la gravedad de la infección la que nos obligue a emplear estas vías, ya que así actuaremos con más rapidez y más energicamente. Será preferida, siempre que sea posible, la endovenosa.

Condiciones especiales del enfermo son las diferentes localizaciones que el paludismo puede tener. En algún caso y cuando el estómago, con sus vómitos, impida la ingestión, tendremos que recurrir a otra vía, pero no variaremos, fundamentalmente, el tratamiento a seguir.

Cuando la localización resida en otros órganos, y lo mismo en el estómago, podemos y debemos hacer un tratamiento sintomático, que nunca está contraindicado, pero siempre, como fondo, se hará el antipalúdico. Así veremos que en la inmensa mayoría de los casos, los síntomas locales desaparecen con el tratamiento antipalúdico, aunque le ayudemos con otro local y sintomático.

En estas circunstancias es recomendable asociar al tratamiento el método de ASCOLI o bien emplear la efedrina. CERVIÁ emplea este método con resultados excelentes en las localizaciones pulmonares de la malaria.

Últimamente se ha empleado, con efectos parecidos al de ASCOLI, otro método, consistente en la inyección intravenosa de tártaro emético.

Y por último, consideraremos las infecciones mixtas, ante las cuales hemos de actuar con doble tratamiento. Tal vez en muchas de éstas den los mejores resultados las sulfamidas, solas o asociadas a la quinina.

No es posible en un trabajo de esta naturaleza, captar, para exponerlas, todas las formas especiales en que se puede encontrar un enfermo en determinados momentos. Nosotros hemos procurado esquematizar todo lo posible y exponer de la manera más clara y concisa, todo lo que el médico práctico, que ejerce en zona palúdica, debe saber. Luego, este médico, con criterio mesurado, si conoce bien los antipalúdicos y sus relaciones con la malaria y si, en los casos dudosos, investiga sangre, podrá actuar científicamente y obtendrá los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- ACTUALIDAD DE LA QUININA. — Editorial de Rev. Clín. Esp., 6, 4, 1942.
 ALSINA BOFILL, J. — Terapéutica de bolsillo, 1941. Capítulo "Paludismo".
 AYALA, F., y BRAVO, G. — Rev. Clín. Esp., 7, 1, 1942.
 BACH, F. W., y ZSCHUCKE, J. — Diagnóstico microscópico de las enfermedades de los países tropicales, 1934.
 BARDOSA, A. — Tratamiento del paludismo con atepé, 1941.
 BRANDES y LEBOR. — Citados por VELÁZQUEZ.
 CERVIÁ, T. — Rev. Clín. Esp., 6, 2, 1942.
 COGGESHOLL, MAYER y BEST. — Citados por Rev. Clín. Esp., 6, 4, 1942. Editorial.
 COZZOLINO. — Formulario de clínica pediátrica.
 DESTOUCHES. — La quinina en terapéutica, 1929.
 DÍAZ MORA. — Rev. Clín. Esp., 4, 6, 1942.
 DIEPGEN, P. — Historia de la Medicina, 1932.
 DOMÍNGUEZ GALÁN. — Riv. de Malariología, 7, 1938.
 EDITORIAL British Med. J., 31-1-1942. (Cit. por Rev. Clín. Esp.).
 FARRERAS VALENTÍ, F. — Rev. Clín. Esp., 7, 1, 1942.
 FORMULARIO DE LA QUININA. — Publicación del Cinchona Institut. Amsterdam-W., 1940.
 GIL CASARES. — Análisis químico, 1934.
 HERZEN, V. — Formulario de Terapéutica.
 JIMÉNEZ GÓMEZ. — La profilaxis antipalúdica a través de la literatura científica mundial e impresiones generales sobre las investigaciones practicadas en los diferentes sectores del frente de Córdoba, 1937.
 KARRER. — Tratado de química orgánica, 1941.
 KIKUTH, W., y MUDROW, L. — Comuni. Méd. Tera., 1941.
 MARTÍNEZ SÁNCHEZ, T. — Rev. Clín. Esp., 10, 1, 1943.
 MATILLA, VICH y DÍAZ RIESTRA. — Actualidad Méd., agosto, 1939. MEDICAMENTA, 1931.
 MORÁN, V. — Rev. Clín. Esp., 6, 2, 1942.
 MORALES. — Cit. por DÍAZ MORA, loc. cit.
 PETER. — Die Ergebnisse der Hygiene, und experimentellen Therapie, 19, 88, 1937.
 PITTALUGA, G. — El tratamiento del paludismo, 1934.
 REV. — Ensayo de tratamiento curativo del paludismo con atebriina compuesta (Atepé), 1938.
 REY VILA. — Rev. Clín. Esp., 10, 2, 1943.
 ROGERS, L. — The Practitioner, 146, 6, 1941. Ref. en R. C. E. 4, 5, 1942.
 SERRANO, L.; HERMOSO y VELA GUGLIERI. — Materia farmacéutica vegetal, 1935.
 SCHUFFNER. — Clínica del paludismo. Deut. Med. Wschr., 67, 46, 14, 9, 1941. Ref. en R. C. E., 5, 5, 1942.
 SORIANO. — Síntesis médica mundial 1940, 1942.
 SULFAMIDOTERAPIA. — Ediciones de la S. G. F., 1941.
 TERAPÉUTICA DE BOLSILLO. — 1941. Capítulo "Medicamentos".
 VELÁZQUEZ, L. — Terapéutica y farmacología experimental.

Nota. — Todos los demás autores citados en el texto y no en este índice bibliográfico, lo son, a su vez, por los autores que aquí se indican en los trabajos citados.