

NUEVAS EXPERIENCIAS EN EL TRATAMIENTO Y LA PROFILAXIS DEL PALUDISMO

Por el Prof. Dr. P. Mühlens,

Médico Director del Hospital del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo.
Profesor extraordinario del Instituto de Biología de la
Universidad Nacional de México.

Hasta hace 8 años era considerada la quinina como el mejor anti-palúdico. Sin embargo, tenía varios inconvenientes: además de sus conocidos efectos concomitantes, en ciertos casos muy perjudiciales, como la idiosincrasia y la hemoglobinuria, se debe citar en primer término la inseguridad y poca duración del efecto en numerosos casos de paludismo, a pesar de toda intensidad del tratamiento. Estos casos eran calificados de "paludismo recidivante crónico".

Durante la Gran Guerra, pero también mucho antes de ella, fueron muy numerosos los fracasos de la quinioterapia en diversas regiones cálidas, lo que condujo a la hipótesis de "razas de parásitos palúdicos resistentes a la quinina" y de "hábito a la quinina por los parásitos palúdicos". Por mi parte, he mantenido siempre la opinión de que la aparente "resistencia al medicamento" es menos una cualidad del parásito mismo o de ciertas razas de parásitos, que una propiedad de la persona (del individuo) atacada por la infección, precisamente en el sentido de la debilitación de la reacción defensiva del organismo enfermo. En estos casos, la reacción de defensa no puede ser activada tampoco en alto grado por los medicamentos. Estos estados de insuficiencia defensiva no son nada raros, como todos sabemos, en los individuos muy debilitados por el paludismo u otras enfermedades o por el hambre y las penalidades.

Por mi parte, sigo manteniendo la opinión de que la acción del medicamento sobre el parásito palúdico establecido en el cuerpo humano no consiste en un efecto parasiticida directo, sino en cierto indirecto impulso activador o reforzador de las defensas del organismo.

Las citadas desventajas de la quinioterapia, así como su absoluta inactividad sobre los gametos de la fiebre perniciosa, motivaron desde

hace ya muchos años la busca de nuevos medicamentos de acción más segura, enérgica y duradera.

De los preparados recomendados antes para la sustitución y complemento de la quinina, sólo dieron algún resultado principalmente el azul de metileno, sobre todo en la fiebre cuartana (*Pl. malarie*), y el Neosalvarsán en la terciana rebelde (*Pl. vivax*), pero en combinación con la quinina. En la fiebre perniciosa (*Pl. falciparum*) las inyecciones de Neosalvarsán provocaban con frecuencia la aparición de los esquistozantos y no tenían actividad sobre los gametos, las llamadas formas semilunares; lo mismo hay que decir del preparado francés Quinioestovarsol, combinación de quinina y estovarsol, preparado este último que equivale al alemán Paroxil (*Spirocid*). En el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo hemos registrado recidivas asimismo en la fiebre terciana después del tratamiento por el Quinioestovarsol.

El tanto por ciento de recaídas que se registra de ordinario en los casos de paludismo tratados con quinina, es señalado por los diferentes autores con un término medio de 25 a 60% y más, según la clase de paludismo, forma de tratamiento, estado general de la población infectada, etc. Las recidivas más frecuentes son las de terciana y cuartana; las menos frecuentes, las de perniciosa. Pero en la fiebre perniciosa es en la que más tiempo persisten los gametos (formas semilunares—los crescents de los franceses) comprobándose a menudo su presencia en la sangre periférica todavía al cabo de uno o dos meses, sin pérdida de su infecciosidad para los anofeles, a pesar del tratamiento por la quinina. También los individuos sometidos a la profilaxia quinina pueden acusar gametos en la sangre, sin haber estado nunca enfermos con los típicos síntomas clínicos del paludismo.

La profilaxis medicamentosa no impide la infección por el parásito palúdico. Los parásitos que llegan al organismo durante el tratamiento profiláctico, son tenidos a raya por éste evitando que se vuelvan demasiado numerosos para poder provocar ataques. Muchas veces no es evitada así la formación de gametos de la perniciosa.

Por todas estas razones, numerosos médicos y químicos venían buscando ya desde hace muchos años antipalúdicos de mejor acción, muy especialmente un medicamento capaz de actuar con seguridad sobre los gametos de la perniciosa. Varios preparados recomendados como tales, cuya enumeración no es aquí necesaria, no pasaron las críticas pruebas a que fueron sometidos por nosotros y por otros investigadores, hasta que en el año 1925 fue obtenida por vía sintética la PLASMOQUINA, por

Los químicos SCHULEMANN, SCHÖNHOFER y WINGLER, en los Laboratorios de Investigación de Elberfeld, dirigidos por HOERLEIN.

ROEHL, el prestigioso investigador de la quimioterapia, identificó la Plasmoquina como antipalúdico de gran actividad, en la infección proteosómica de las aves y en algunas infecciones naturales del hombre; asimismo resultó muy eficaz sobre los gametos de la perniciosa. SIOLI demostró la eficacia y buena tolerancia de la Plasmoquina en dosis de 3.5×0.02 g., en los paralíticos infectados con fines terapéuticos con el *Pl. vivax*.

Desde el año 1925, mis colaboradores y yo empleamos la Plasmoquina en grandes series de ensayos, en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, en los Balcanes y más adelante en América Central y del Sur, en muchísimos centenares de palúdicos. Hoy son reconocidas las sobresalientes propiedades de la Plasmoquina—además de su obtención por síntesis artificial—en toda la literatura universal: 1) su acción sobre los gametos (formas en media luna) de la fiebre perniciosa (*Pl. falciparum*) como primer gametocida conocido; 2) su acción segura en la fiebre cuartana (*Pl. malarie*)—con casi 100% de curaciones libres de recidivas—; 3) su buena acción en todas las formas del parásito de la terciana (*Pl. vivax*)—las recidivas son aquí algo más frecuentes que en la cuartana—; 4) su buena tolerancia y acción en las embarazadas, así como en los casos de idiosincrasia a la quinina y de fiebre hemoglobinúrica (Blackwater-Fever).

Como desventajas, que más bien se podrían llamar "pequeños defectos de belleza" de la Plasmoquina, son de citar: 1) la posible aparición de cianosis (formación de metahemoglobina) o de dolores de estómago al tomar grandes dosis; 2) la débil y poco duradera acción sobre los esquizontos (formas anulares o anillos) del *Pl. falciparum*, lo que origina un 50 a 70% de recidivas en la fiebre perniciosa. Por esta última razón, el tratamiento de la fiebre perniciosa exigió la asociación de la Plasmoquina a la quinina que actúa relativamente bien sobre los esquizontos de la perniciosa, naciendo así los preparados "Plasmoquina compuesta" y "Quinoplasmina". Cada tableta de Plasmoquina compuesta contiene 0,125 g. de sulfato de quinina + 0,01 g. de Plasmoquina. Dosis diaria para adultos: Después de cada una de las 3 comidas principales 2 tabletas durante 7 días seguidos. Este tratamiento se repite 4 a 5 veces, pero sólo 3 días seguidos, a intervalos de 4 días.

Cada tableta de Quinoplasmina contiene 0,3 g. de sulfato de quinina + 0,01 g. de Quinoplasmina. Dosis diaria para adultos: 1 tableta después de cada una de las tres comidas principales, durante 21 días

seguidos, sin intervalo. De esta manera no es necesario un post-tratamiento.

Este último tratamiento de 21 días seguidos, con la Quinoplasmina, fue practicado por nosotros con los mejores resultados en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, durante los años 1928 a 1930, en las tres clases de paludismo. De esta manera no sólo resultó acortada a la mitad la duración del tratamiento, sino también la frecuencia de las recidivas fue muy inferior a la registrada con la quinioterapia—en ningún caso importó más de 10%.

Con esta terapéutica nos habíamos acercado bastante, por lo tanto, al ideal de Pablo EHRlich, a la "Therapia sterilisans magna".

Pero en el año 1930, los químicos y quimioterapeutas de los Laboratorios de Elberfeld volvieron a sorprendernos con un nuevo preparado sintético, la ATEBRINA, obtenido por los dos químicos MIETZSCH y MAUSS; este preparado fue sometido primero a las pruebas en animales infectados con el *Haemoproteus orizivora* por W. KIKUTH, discípulo de nuestro Instituto de Hamburgo. El paludismo humano fue tratado por primera vez con la Atebrina por SIOLI y PETER, así como también—por primera vez en gran número de pacientes—por MUHLENS y sus colaboradores en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo (MUHLENS y FISCHER), así como en América del Sur y Central (MUHLENS, BENNARROCH y P. BOOS), por el doctor CUENCA en Venezuela y por C. HOFFMANN en México.

Los resultados obtenidos por nosotros hasta marzo de 1932 fueron publicados en abril de 1932, p. ej. también en la Revista Médica Germano-Ibero-Americana. No necesito entrar aquí en detalles sobre los resultados de nuestras observaciones en más de 200 casos tratados por nosotros en Hamburgo. Hasta ahora han aparecido más de 50 trabajos en confirmación de nuestros resultados, trabajos de la pluma de autores de todo el mundo.

La Atebrina es, como sustancia química, el dihidrocloruro de un derivado del bialquilaminoacridinio, polvo amarillo que se suministra en tabletas de 0,01 g. para adultos.

De conformidad con SIOLI y PETER, recomendé para el tratamiento 3 veces al día 1 tableta de 0,01 g. después de cada una de las tres comidas principales. De acuerdo con nuestras experiencias en el Instituto de Hamburgo, según las cuales los gametos se comprobaban todavía al quinto a séptimo día en la sangre periférica, incluso en la terciana y cuartana, recomendamos la administración de estas dosis dia-

rias durante 5 a 7 días seguidos. Así no nos pareció necesario un ulterior post-tratamiento.

Como lo había sospechado ya KIKUTH por los resultados de sus experimentos en aves, la Atebrina nos resultó en el hombre en primer término un esquizonticida muy poderoso, especialmente también sobre los esquizontos de la fiebre perniciosa. Esta acción electiva era particularmente interesante frente a la acción principalmente "gametocida" que desenvuelve la Plasmoquina en la fiebre perniciosa. La Atebrina parecía influir poco o nada sobre los gametos de la perniciosa, evitando a lo sumo la formación de los gametos administrando la Atebrina inmediatamente al principio de una nueva enfermedad o de una recaída. Sacamos la impresión de que la Atebrina—al contrario de la Plasmoquina—no tenía acción manifiesta sobre los gametos (formas de media luna) tal vez ya en formación en la sangre. Por el contrario, la Plasmoquina hace desaparecer los gametos en 3 a 7 días y evita su formación cuando no se comprueban los mismos en la sangre.

En contra de lo que se observa en la fiebre perniciosa (*Pl. falciparum*), los gametos de la terciana (*Pl. vivax*) y quartana (*Pl. malariae*) desaparecen bajo el tratamiento por la Atebrina, pero con más lentitud que bajo la plasmoquinoterapia por lo general sólo a los 5 a 7 días. Por esta razón decidimos proseguir el tratamiento por la Atebrina durante 7 días seguidos, aunque en muchos casos habría sido suficiente un tratamiento de 3 a 5 días para conseguir la curación libre de recidivas de la fiebre terciana—según se describe también en la literatura—. Por eso recomiendan algunos autores un tratamiento de sólo 4 a 6 días.

Para conseguir la desaparición o aniquilación de los gametos en la fiebre perniciosa, al mismo tiempo que los esquizontos de este plasmodio, recomendamos la combinación de la Atebrina con la Plasmoquina. En efecto, desde el primero a segundo día del uso de la Plasmoquina no se desarrollaban ya los gametos de la perniciosa en el anofeles. Esto ha sido demostrado por pruebas experimentales de rigurosa exactitud. Según nuestras experiencias, es siempre suficiente el administrar 7 días seguidos Atebrina y 3 días seguidos 3 x 0,01 a 0,02 g. de Plasmoquina pura; la Plasmoquina se puede tomar los primeros 3 días **junto** con la Atebrina, o los 3 últimos días, o sea el quinto, sexto y séptimo días de tratamiento o bien después de los 7 días de tratamiento atebrínico, es decir, el octavo, noveno y décimo días de tratamiento. Los dos primeros métodos son los de resultado más rápido. Además acortan en 3 días la duración del tratamiento. La duración total del tratamiento por

la Atebrina + Plasmuquina, importa así sólo una semana, frente a 21 días que exigía el tratamiento por la Quinoplasmina.

En las fiebres terciana y cuartana, basta casi siempre un tratamiento de 5 días con la Atebrina sola.

No necesito recalcar lo que esto significa desde el punto de vista económico. A esto se añade la mayor seguridad de curación de este nuevo tratamiento por la Atebrina sola o combinada con Plasmuquina y la interrupción del ciclo de desarrollo sexual, por el exterminio de los gametos: el transmisor anofeles queda privado de la posibilidad de infección en el así tratado.

Ante todo esto, se podría creer alcanzado el ideal perseguido por la lucha medicamentosa contra el paludismo, porque de conseguirse librar de sus parásitos (también de los gametos) a toda la población de los distritos palúdicos con un tratamiento de 7 días teóricamente se habría privado a los anofeles de toda posibilidad de infección. Mas por desgracia, los anofeles infectados conservan mucho tiempo su infecciosidad. Además, los palúdicos curados pueden resultar reinfectados, ya que no existe una inmunidad absoluta contra la enfermedad después de pasado el paludismo, como lo demuestra un caso registrado por nosotros relativo a un paralítico que pudo ser reinfectado con la misma raza de terciana a las 8 semanas de la curación de la terciana que le había sido provocada primero contra su parálisis, después que esta raza de parásitos de terciana había pasado ya entre tanto por otras personas.

Por consiguiente, para lograr un éxito **duradero** no basta tratar una sola vez un distrito palúdico. Para llegar a este fin hay que repetir varias veces el tratamiento general de la población a intervalos regulares o poner en práctica al mismo tiempo grandes medidas de lucha y protección contra el anofeles.

La cuestión del tiempo que la Atebrina permanece con **actividad** profiláctica en el cuerpo humano, está todavía por aclarar. En nuestro Instituto de Hamburgo hemos podido comprobar que la Atebrina se elimina por la orina todavía a las 3 a 4 semanas de la última dosis. En esto creímos poder apoyar la esperanza en una acción profiláctica prolongada.

Una acción profiláctica de esta naturaleza, sólo la conocemos hasta ahora en un medicamento, en el preparado "Bayer 205", la llamada "Germanina", en el tratamiento de la enfermedad del sueño del Africa (Sleeping Sickness), y en su equivalente "Naganol" para el tratamiento de las tripanosomiasis de los caballos y bovinos, p. ej. la nagana del

Africa y la surra de la India. Una sola inyección del preparado proporciona una profilaxis real y efectiva, de varias semanas (hasta 4 a 6) contra las infecciones por tripanosomas.

Tal vez no se tarde mucho en encontrar algún antipalúdico profiláctico de esta clase, cosa que, desde luego, nos quitaría mucho trabajo—dejándonos menos del que ya tenemos—a los médicos de los países cálidos y enfermedades tropicales.

Después de estas explicaciones teóricas expuestas a modo de introducción, me permito presentar un breve resumen de mi propia experiencia de 30 años respecto a los mejores métodos de tratamiento y profilaxis del paludismo, tal como lo he hecho hace poco en mi calidad de miembro de la Comisión del Paludismo de la Sociedad de Naciones.

I.—Tratamiento del Paludismo

El mejor esquizonticida es la Atebrina; luego siguen la hidroquinina y las sales corrientes de la quinina, así como la Plasmoquina.

El gameticida más seguro, muy en particular también sobre los gamentos de la fiebre pernicioso, es la Plasmoquina.

Los métodos de tratamiento más rápidos y seguros para los adultos, son:

- 1) en la fiebre terciana (*Pl. vivax*) y fiebre cuartana (*Pl. Malariae*):
 - a) durante 5 a 7 días seguidos 3 veces al día 0.1 g de Atebrina.
No es necesario posttratamiento alguno. 0:
 - b) durante 21 días seguidos (sin interrupción) 3 veces al día 1 tableta de Quiniplasmina. No se necesita posttratamiento.
- 2) en la fiebre pernicioso (*Pl. falciparum s. immaculatum*):
 - a) durante 7 días seguidos, 3 veces al día 0.1 g de Atebrina.—Además, al primero, segundo y tercer día, o el quinto, sexto y séptimo día, 3 veces al día 0,01 a 0,02 g de Plasmoquina (para el exterminio de los gamentos). 0:
 - b) durante 21 días seguidos (sin intervalos) 3 veces al día 1 tableta de Quinoplasmina.

Advertencia: En los casos comatosos del paludismo y en los que acusan muchos parásitos, se recomienda aplicar la Quinoplasmina o la quinina por vía intramuscular, los dos primeros días del tratamiento (0.5 a 1,0 g de quinina por día.

- 3) en la fiebre hemoglobinúrica y la idiosincrasia a la quinina (hemorragias, etc.):
 - a) para el exterminio de los esquizontos: 5 a 7 días seguidos 3 veces al día 0,1 g de Atebrina;

- b) para el exterminio de los gametos de la perniciosa: durante 3 días, además 3 veces al día 0,01 a 0,02 g de Plasmoquina (como bajo 2, a).

II.—Profiliaxis Medicamentosa del Paludismo

- 1) Todos los días, por la tarde, 1 tableta de Quinoplasmina o 2 tabletas de Plasmoquina compuesta, antes de la entrada en una zona palúdica hasta 4 semanas después de la salida de la misma.

Caso de declararse, no obstante, paludismo, 5 días seguidos de tratamiento con 3 x 0,1 de Atebrina y continuación con profilaxis por la Quinoplasmina o Plasmoquina compuesta.

- 2) Profilaxis alterna, un día sí y otro no, con 0,2 y 0,4 g de clorhidrato de quinina, antes de irse a acostar, desde la entrada en una zona palúdica hasta 4 semanas después de la salida de la misma.

De manifestarse, sin embargo, ataques de paludismo, tratamiento de 5 días seguidos con 3 x 0,1 g de Atebrina, continuando después la profilaxis por la quinina.

Como ya hemos dicho, esta profilaxis por la quinina no evita con seguridad absoluta la aparición de gametos de la perniciosa.

Todavía no disponemos de resultados rigurosamente exactos respecto a la profilaxis por la Atebrina. Para este fin entraría en consideración una dosis diaria de 0,1 g de Atebrina, antes de costarse.

En los últimos años recomiendo a mis pacientes la realización de un tratamiento antipalúdico, como final de la profilaxis, después de la salida de la región palúdica: 5 días seguidos Atebrina así como 3 días seguidos 3 veces 0,01 a 0,02 g de Plasmoquina (como bajo 1, 2, a) o 14 días seguidos Quinoplasmina en dosis de 3 veces al día 1 tableta.

De esta manera muchos jóvenes alemanes se mantuvieron en los últimos años absolutamente libres de paludismo en regiones del Africa Occidental conocidas como fuertemente infectadas de paludismo.

Numerosos ejemplos me demostraron también que en ciertas regiones, p. ej. en el Camerón, tenían que haber ocurrido infecciones palúdicas, a pesar de la profilaxis. En efecto, comprobé en Hamburgo repetidos casos de paludismo en personas que no habían practicado lo suficiente o con regularidad la profilaxis o no habían seguido el tratamiento profiláctico a su salida de la región palúdica. Al pasar al clima fresco se presentaron de repente los ataques de paludismo, es decir: la infección latente y subyugada por la profilaxis, se manifestó de repente bajo influencias de clima y otros factores. Como es sabido, todas las influencias de acción repentina sobre la circulación, en particular el calor y el

frío, pueden determinar el paso a la sangre periférica de los órganos internos. Desde hace 30 años tratamos en Hamburgo los casos sospechosos de paludismo en general solamente cuando acusan parásitos en la circulación periférica. Si no encontramos estos parásitos, pero sospechamos una infección crónica—p.ej. por esplenomegalia—ensayamos la provocación de los parásitos y de los ataques de fiebre mediante duchas de agua fría en la región del bazo, baños calientes, irradiaciones ultravioleta, inyecciones de adrenalina, etc.

Con mucha frecuencia no tardan en aparecer los parásitos y en presentarse también los ataques de fiebre: sólo entonces emprendemos un tratamiento enérgico. Según mis experiencias son entonces los resultados del tratamiento mucho más seguros y duraderos que ensayando influir por vía medicamentosa sobre los parásitos existentes en estado latente en los órganos internos.

He sacado la impresión de que entre las recaídas permanecen los parásitos palúdicos en primer término en los órganos que sirven de "depósitos de sangre" (sobre todo en el bazo y el hígado, tal vez también en los músculos y médula ósea). Como es sabido, investigaciones exactas han demostrado en los últimos años, que en los llamados "depósitos de sangre" puede ser retenida cierta cantidad de sangre, la que entonces queda detenida o circula con extremada lentitud (REIN, EPPINGER, etc.). Sospecho que en estos sitios precisamente se encuentran los parásitos palúdicos entre las recidas. Desde aquí pueden volver a la circulación general bajo la influencia de las diversas condiciones modificadoras de la circulación o por la contracción de los órganos, p.ej. después de la inyección de adrenalina.

El éxito de todo tratamiento depende además de muchos otros factores, en los cuales no puedo detenerme hoy, pero sobre todo de que los medicamentos sean tomados de verdad y con regularidad y entren normalmente en resorción en el organismo, lo que no suele suceder p.ej. en algunos casos de enfermedades gastrointestinales.

Al terminar debo citar todavía algunos extractos de los 50 trabajos que se han publicado acerca de la **Atebrina** en las más diversas partes del mundo.

Algunos autores han informado no haber registrado recidiva ninguna, como GREEN en Malay-Stakes, ORENSTEIN en Africa del Sur, THONNARD-NEUMANN en Colombia, BRUCE, PHELPS y JANTZEN en Honduras, BENNARROCH y BOOS en Venezuela. El número de las recidas registradas por nosotros en Hamburgo después de un tratamiento de 3 a 7 días por la Atebrina o la Atebrina Plasmuquina, fue, de

menos de 5%. Otros informadores comprobaron asimismo algunas recidivas, muchas de las cuales debieron de ser seguramente reinfecciones.—Muchos autores recalcan además el reducido número de recidivas en comparación con el tratamiento exclusivo por la quinina; en este sentido resulta muy instructivo un ensayo hecho por GREEN. Al comparar un tratamiento de 7 días con la quinina (2 g diarios) con otro tratamiento de la misma duración por la Atebrina (0,2 a 0,4 g diarios) resultaron las siguientes cifras de recidivas: a) con el tratamiento por la quinina: 55 por ciento de terciana, 33 por ciento de cuartana y 29 por ciento de perniciosa; b) con el tratamiento por la Atebrina: ni una sola recaída.

ORENTEIN (Africa del Sur), JAMES (Londres) y FILARDI (Italia), recalcan que en los casos muy graves, especialmente en los llamados "quininarresistentes", no fracasó tampoco por la Atebrina sola o con Plasmoquina.

Desde nuestros primeros ensayos comprobamos en Hamburgo, que la Atebrina era bien tolerada en los casos de idiosincrasia a la quinina y disposición a la fiebre hemoglobinúrica.

BRUCE, PHELPS y JANTZEN comunicaron que de 10 casos de paludismo complicado con glomerulonefritis, pudieron ser curados 5. También fue bueno el resultado en 5 casos de fiebre hemoglobinúrica (Black water Fever).—ORENTEIN registró asimismo buenos resultados en el "estado prehemoglobinúrico", das GUPTA (India) curó con la Atebrina una recidiva de fiebre hemoglobinúrica. CORDES y de la TORRE (Cuba) curaron con la Atebrina 9 casos de fiebre hemoglobinúrica. Estos autores manifiestan que la Atebrina "fulfills all fundamental requirements of an antimalarial remedy".

Además de las citadas ventajas, casi todos los autores recalcan, junto a la buena acción sobre los parásitos, la fiebre, la esplenomegalia y la anemia, la buena tolerancia de la Atebrina, sin efectos secundarios de ninguna clase, incluso en las grávidas. Hasta dosis muy elevadas (1, 2 g. al día) fueron toleradas perfectamente y sin daño alguno. Las mayores dosis totales fueron administradas por MUHLENS y FISCHER: hasta 4,8 g. en 28 días, al mismo tiempo con 0,38 g. de Plasmoquina, en un paciente de 60 kilos de peso; BRUCE, PHELPS y JANTZEN administraron en un caso 4 g. en 7 días; HOFFMAN y VARGAS (México), 8,3 g. en 33 días seguidos.

Sólo administrando al mismo tiempo dosis altas de Plasmoquina (más de 0,06 g. al día) se produjeron a veces dolores de vientre y síntomas de cianosis, seguramente debidos a la Plasmoquina, pues la Ate-

brina sola no provoca nunca dolores de vientre, ni cianosis. Lo que ocasiona la Atebrina cuando se toma largo tiempo, es cierta coloración amarillenta de la piel, pero no basada en ictericia o lesión hepática, según pudimos comprobar con toda certeza, sino en retención del colorante acridínico en que se basa el preparado, debajo de la piel; esta coloración amarillenta desaparece por lo general a las 2 a 3 semanas de terminado el tratamiento. Jamás se registró fotosensibilidad, como la determinada por el tratamiento tripaflavínico de otras enfermedades; tampoco fue posible comprobar lesiones orgánicas de ninguna clase.

Junto a la buena tolerancia, se recalca repetidas veces en la literatura la actitud de los pacientes ante la Atebrina: también ellos prefieren el tratamiento por la Atebrina a todos los demás métodos (MULHENS, THONNARD-NEUMANN, etc.). JARVIS (India) dice: "We are informed that the patients, discussing the treatment amongst themselves, are satisfied that Atebrin is the best form of antimalaria treatment they have so far experienced".

CORDES y DE LA TORRE (así como muchos otros) dicen: "The above described trials prove that Atebrin has a decidedly curative influence on all of the clinical manifestations of estivo autumnal and tertian malaria. We have not seen on failure in 121 cases. The curative effect is established on the third or fourth day in acute febrile cases; and earlier in many of the milder cases. Within the same period, except in a few instances, all parasites disappear from the peripheral blood. Only the gametes of Plasmodium falciparum do not seem to be affective".

Hace pocos días llegó a mi poder una carta particular de un colega de Africa Oriental, en la que me decía: "El tratamiento por la Atebrina + Plascoquina es muy superior a todos los demás".

Al decir que además de la United Fruit Company emplean ahora la atebrioterapia el Ejército y la Marina de Alemania en los países palúdicos, no necesito añadir más aclaraciones a todos estos hechos.

Para terminar, diré sólo algunas palabras más. No hace aún 10 años, un conocido malariólogo italiano decía: "La lucha contra el paludismo es un prisma de mil facetas". Con estas palabras señalaba el sabio italiano, con razón, las muchas dificultades y cuestiones sin aclarar que encerraba el problema de la lucha contra el paludismo. Estos problemas no se pueden esquematizar. Las medidas elegidas para combatir y prevenir el paludismo, se han de atener en primer término a las **condiciones individuales y epidemiológicas locales**. Por los informes de la literatura sabemos que a veces es fácil alcanzar éxitos sólo o casi exclu-

sivamente con las medidas de lucha contra el mosquito; pero en otros casos se imponen las medidas antiparasitarias, o sea el tratamiento y la profilaxis con medicamentos.

Mis manifestaciones de hoy persiguen el señalar los progresos realizados en el último camino, tan sembrado de espinas.

Ojalá resulten provechosos estos progresos para todas las regiones palúdicas de la República de México. Mis distinguidos colegas: por mi parte, deseo a la patria de ustedes salud, paz, éxito y progreso en todos los dominios.
