

## Ensayo preliminar con Atebrina en el tratamiento de la malaria ("")

De muy antiguo hasta el presente los alcaloides del árbol Cinchona constituyen el principal recurso de la profesión médica en el tratamiento de la Malaria. Pero a pesar de su gran relativa eficacia, no llenan totalmente, como es de desear, la necesidad de un anti-palúdico radical. De aquí que se haya continuado en incesante y persistente búsqueda de un sustituto que lo supere ventajosamente.

La enfermedad que nos ocupa debe ser considerada bajo dos aspectos esenciales. Uno en lo que concierne al sujeto y otro en lo que atañe a la comunidad. Y estas dos faces, digámoslo así, merecen atención diferente en cuanto a los síntomas patológicos y en cuanto a los requerimientos de la terapéutica.

La experiencia nos ha hecho observar en el sujeto atacado del mal que, con tratamiento asiduo, alrededor de 4 o 5 días, con la quinina, alcaloide comúnmente aplicado con este propósito, se alivian rápidamente las manifestaciones activas de la enfermedad, permitiéndole presentarse como aparentemente bueno y, con

voluntaria disposición para seguir su faena diurna, con lo cual él se muestra satisfecho.

Esa reacción consoladora para el paciente que desconoce el proceso de la enfermedad, es el bondadoso y avanzado efecto del quinino en cuyos resultados ningún otro medicamento le aventaja hasta ahora.

En cambio, diversidad de casos de Paludismo demuestran claramente, que la quinina no destruye todos los parásitos, haciéndose sentir esta diferencia del medicamento, muy especialmente, en las formas sexuadas que es justamente lo que concierne a la comunidad en general en virtud de que estas formas son las que proporcionan campo a la labor infecciosa del *mosquito anopheles*.

Por esta razón tenemos que convenir en que es juicioso persistir con ahinco en la búsqueda de un medicamento más radical que la quinina para combatir la Malaria.

Por el año 1929 la casa (Win-

(\*) Leído en la Asamblea del Distrito de Ponce, celebrada el día 5 de junio de 1932.

throp Chemical Co. Inc., de Nueva York, representada ahora en esta isla por la firma Proprietary Agencies Inc. de San Juan), lanzó al mercado la **Plasmoquina**, proclamándola como anti-palúdico de provechosos resultados. Este agente sintético medicinal de manufactura alemana ha sido objeto de numerosos ensayos clínicos en diferentes zonas palúdicas del mundo sin responder a las necesidades anheladas en relación con el tratamiento de la Malaria.

Hase demostrado que la Plasmoquina no es superior y **ni** siquiera puede parangonearse con la quinina en el tratamiento clínico de la Malaria. La importancia de ella descansa, casi exclusivamente, en sus efectos sobre las formas sexuadas de los parásitos, de suerte que, si se emplea rutinariamente, será, para sólo obtener resultados profilácticos y no curativos.

En relación con lo que llevamos dicho, hará cosa de 2 meses a esta parte, la firma **Winthrop** Chemical Co. tuvo la cortesía, a través de sus representantes en esta plaza, de enviarme una pequeña cantidad de Tabletillas de Atebrina, nuevo anti-palúdico, para fines de investigaciones clínicas.

Este agente atebrínico, al igual que la Plasmoquina, producto sintético elaborado en laboratorios alemanes, aún no ha

sido puesto en nuestro mercado.

Inmediatamente que llegó a mi poder la Atebrina inicié esfuerzos de investigación e impulsé ensayos convenientes en San Germán, Aguada, Playa de Humaca o y Loíza Aldea.

El objeto de la investigación con Atebrina tuvo por base averiguar los siguientes extremos:

(1)—Qué efecto produce sobre la fiebre palúdica.

(2)—Cuál es el contenido parasitario que revela el análisis hematológico de la circulación periférica después de su aplicación.

(3)—Si su administración determina síntomas tóxicos.

(4)—Investigar el efecto de la asociación de la atebrina con plasmoquina tanto en los parásitos como en los enfermos.

La labor se ha llevado a cabo a base de campaña, esto es, localizando enfermos y administrándoles el medicamento personalmente en su domicilio en la forma requerida.

Han intervenido en la investigación, inspectores de experiencia y el Entomólogo del Negociado de Malaria, bajo mi dirección técnica.

La droga se ha usado de acuerdo con la dosis y método recomendado por los investigadores alemanes. En la fiebre pernicioso indican ellos la necesidad de asociarla a la Plasmoquina, toda vez que carece de acción so-

bre los **gametocitos**. Según informes, la Atebrina sola extingue los esquizontes y gametocitos de la fiebre terciaria pero algunos experimentadores advierten que la combinación Atebrina-Plasmoquina en este tipo de fiebre acelera la curación clínica y parasitológica.

Por las **indicaciones expuestas** y por la inclinación a investigar también las dosis **más** convenientes para adquirir los resultados apetecidos, sin menoscabo dañoso para el enfermo, hube de decidirme a variar en cada serie de casos la cantidad de plasmoquina según se explica más **adelante**.

#### DOSIS RECOMENDADAS

Edad Años	Diariamente durante 5 días consecutivos	
	Atebrina	Plamoquina
0—5	0.1 gm,	0.01 centigramo
6—10	0.2 gm,	0.02 centigramo
11 y más	0.3 gm.	0.02 centigramo

En las series Nos. 1 y 2, a todo enfermo franco o sospechoso de malaria se le extrajo sangre para análisis en nuestro laboratorio. En seguida se empezó a aplicarle el medicamento mientras se conocía el resultado de dicho análisis, lo que se hizo para evitar que el enfermo, durante el tiempo invertido en el análisis, no careciera de atención. Tan pronto se conocía el resultado

del examen de la sangre se excluían de esta investigación aquellos que daban resultado negativo y se continuaba tratando a lía demás, por el tiempo necesario. En la tercera serie los exámenes de sangre fueron verificados por el Entomólogo del Negocio do, persona de gran experiencia en este ramo, quien los hacía cu el acto de localizar el paciente y enseguida comenzábase a tratar a los que daban resultado positivo.

Las muestras, en todas las series, se tiñeron por el método Giensa y el examen en los Grupos 2 y 3 se efectuó en la gota espesa por competentes técnicas.

En la segunda y tercera series la búsqueda de parásitos se extendió durante 5 minutos y en la primera serie durante 10 minutos antes de declarar la muestra negativa.

#### PRIMERA SERIE

En esta serie de 28 caso.-, se aplicó Atebrina a los adultos (j 1 años en adelante) en dosis de 10 centigramos 3 veces al día. En niños de 6 a 10 años, 2 3 tableta (6-1/3 ctgs.) 3 veces al día y en niños menores de 6 años, 1/3 tableta, (3-1/3 ctgs.) 3 veces al día.

En todos los casos la Atebrina se combinó con plasmoquina en las cantidades siguientes.

3 centigramos diarios en adul.

tos (11 años en adelante) ; 2 centigramos en niños de 6 a 10 años, y 1 centigramo en menores de 6 años.

De estos enfermos 14 eran hembras y 14 varones; 21 adultos y 7 niños. De estos últimos. 2 pertenecían al grupo de 6 a 10 años y 5 al grupo de 0 a 5 años.

La infección, palúdica correspondió en 19 casos al *P. vivax* y ni 9 al *P. falciparum*.

A estos enfermos se les tomó una muestra de sangre al empezar el tratamiento y otra al día siguiente de haberlo terminado. Del número total de enfermos, 12 demostraron tener gametocitos, correspondiendo 7 al *P. vivax* y o al *P. falciparum*.

El promedio de número de dosis de atebрина dadas antes de la caída final de la temperatura en todos los casos fue de 3.6 dosis.

En los casos de *vivax* fue de 2.8 dosis.

En los casos de *falciparum* fue de 5.1 dosis.

El promedio de duración de la fiebre en todos los casos fue de 1.6 días.

en <i>vivax</i> .....	1.4 días
en <i>falciparum</i> ...	2 días

#### COMENTARIOS

Tres casos de este grupo abandonaron el tratamiento por cambio de residencia.

Una paciente joven de 16 años que se encontraba atacada del

parásito *falciparum* con gametocitos dio resultado positivo después del tratamiento. Solo se advirtió un parásito en la muestra final el que demostró estar afectado por la medicina. La fiebre cedió totalmente después de la segunda dosis del medicamento.

Un paciente de 45 años atacado del mismo parásito que el caso anterior falleció a consecuencia de malaria perniciosa, según certificación médica, al día siguiente de haber terminado su tratamiento completo con Atebrina y Plasmoquina.

La fiebre en este caso cedió después de la sexta dosis del medicamento, sin embargo, la segunda muestra dio resultado positivo al igual que la primera antes de empezar el tratamiento.

Este enfermo presentaba como síntoma prominente, a su ingreso en el hospital, diarreas profusas, las cuales continuaron hasta su muerte. También se informó a cerca de este paciente, que sufrió una caída de la cabalgadura que montaba cuando se dirigía al hospital y se quejaba de agudos dolores en diferentes partes del cuerpo y, además, tuvo hematemesis durante el día que falleció.

Atendiendo pues, a estas circunstancias que no tenemos noticias de haber sido exploradas para determinar el alcance patológico de las mismas, tenemos delante serios motivos de confu-

sión que aconsejan eliminar como materia de, estudio la consideración de este caso.

La segunda muestra de los 23 casos restantes, tomada al día siguiente de haber terminado el tratamiento dio resultado negativo.

#### SEGUNDA SERIE

En este grupo de 23 enfermos todos adultos (once años en adelante) se aplicó ATEBRINA en dosis de diez centigramo» tres veces al día. A la ATEBRINA se asoció la PLASMOQUINA en dosis de dos centigramos diarios.

De estos enfermos 18 eran hembras y 5 varones.

La infección palúdica correspondió en doce casos al P. FALCIPARUM y en once al P. VIVAX.

Del número total de enfermos, siete demostraron tener gametocitos, correspondiendo cuatro de estos casos al P. Vivax y tres al P; Falciparum.

El promedio de número de dosis de ATEBRINA dadas antes de la caída final de la temperatura en todos los casos fue 2.6 dosis,

En los casos de VIVAX fue 2.3 - dosis.

En los casos de FALCIPARUM 2.9 dosis.

El promedio de duración de la fiebre en todos los caso.<sup>1</sup>; fue 1.3 días. - En VIVAX 1.3 días.

En FALCIPARUM 1.4 días.

A estos enfermos se les tomó y examinó una muestra de sangre al empezar el tratamiento y otra al día siguiente de haberlo terminado.

#### COMENTARIOS

Dos casos de este grupo abandonaron el tratamiento por haberse ausentado de la población.

Las segundas muestras de los 21 casos restantes, tomadas al día siguiente de haber terminado el tratamiento, dieron resultado negativo.

Por lo demás, esta serie no ofrece nada de interés.

#### TERCERA SERIE

En esta serie de 18 casos se administró ATEBRINA a los adultos (once años en adelante) en dosis de diez centigramos tres veces al día. En niños de seis a diez años dos tercios de tableta (seis y un tercio centigramos tres veces al día), y en niños menores de seis años un tercio de tableta tres y un tercio centigramo tres veces al día). En las infecciones con los parásitos VIVAX y QUARTAN se administró ATEBRINA únicamente, pero en las de FALCÍPARUM se combinó con PLASMOQUINA en la cantidad siguiente: un centigramo diario a adultos {11 años en adelante), dos tercios centigramo a niños de seis a diez años

y un tercio centigramo a menores de seis años.

De estos enfermos 11 eran hembras y 7 varones. Once adultos y siete niños. De estos últimos seis pertenecían al grupo de seis a diez años y uno solamente 11 grupo de cero a cinco años.

La infección palúdica correspondió, en 16 casos al P. FALCIPARUM, una al VIVAX, y una al QUARTAN.

A todos estos enfermos se les tomó y examinó una muestra de sangre diariamente durante el tratamiento y un día después del mismo, con los resultados siguientes: en catorce casos se necesitó un promedio de 4.1 días para encontrar la muestra negativa. En los cuatro restantes, todos de FALCÍPARUM, la muestra persistió positiva durante el curso del tratamiento. En tres de estos la muestra dio resultado positivo al sexto día, pero negativa al séptimo, quedando solamente un caso en el cual los GAMETOCITOS persistieron en número abundante después del séptimo día.

Del número total de enfermos cinco demostraron tener GAMETOCITOS; tres en la muestra inicial de sangre y dos que surgieron durante el tratamiento. Dos de estos cinco casos correspondieron, uno al P. VIVAX y otro al P. QUARTAN. y el resto al P. FALCIPARUM. En los casos de VIVAX y QUARTAN se

administró ATEBRÍNA únicamente, resultando ambos negativos durante el tratamiento.

El promedio de número de dosis de ATEBRÍNA dadas antes de la caída final de la temperatura en todos los casos fue 3.5 dosis.

En casos de VIVAX (sólo hubo un caso) 2 dosis»

En casos de FALCIPARUM 3.6 dosis.

El promedio de duración de la fiebre en todos los casos fue de 1.6 días.

El promedio de VIVAX (un caso) fue 1 día.

El promedio de FALCIPARUM fue 1.7 días.

#### COMENTARIOS

El caso de QUARTAN fue el de una señora de 32 años en quien la fiebre persistió durante y después del tratamiento. Esta aparente diferencia del medicamento se debió, a mi juicio, a una tonsilitis que se desarrolló en la paciente durante el curso de la infección palúdica, ya que durante los días quinto, sexto y séptimo, las muestras de sangre dieron resultado negativo.

En una paciente joven, de 15 años, atacada de parásito FALCIPARUM la fiebre persistió hasta el sexto día debido probablemente a un absceso dentario que padecía la enferma toda vez que las muestras de sangre de los

días sexto y séptimo dieron rebultado negativo.

Otro caso de infección con el parásito EALCIPARUM en una joven de 16 años, la fiebre persistió después del tratamiento debido, sin duda, a haberse complicado con sarampión, ya que el análisis de sangre dio resultado negativo del sexto día en adelante.

#### CONCLUSIONES

Estos experimentos preliminares que hemos llevado a cabo son alentadores, aunque sólo se han hecho en un corto número de pacientes que no es lo bastante para llegar a conclusiones definitivas que deben basarse en un número mayor de casos tratados.

Nuestras observaciones nos ofrecen el buen augurio de creer que la Atebrina en combinación con la Plasmovina puede resultar un medio de curación en la Malaria de más radicales efectos favorables que la quinina, basando este juicio en los siguientes resultados ya expuestos.

(a) Porque domina la fiebre.

(b) Porque efectúa la desaparición de todos los parásitos en la sangre periférica.

(c) Porque aparenta no ser tóxica.

En algunos casos se observó en la piel una coloración amarillenta de mayor o menor intensidad que tardó en desaparecer en el caso más intenso, como dos se-

manas, y cuyas causas originarias debemos indagar para conocer sus efectos»

Empero, nos queda por averiguar, para un mejor convencimiento, los efectos que pueda ofrecernos la ATEBRINA aplicada sin ningún otro agente para asegurar la realidad acerca de su condición tóxica, la que importa mucho dejar resuelta.

Sin embargo, la ATEBRINA se usó sola en dos de los casos de la serie número tres, y, únicamente acompañada con la PLASMOQUIJYA, en dosis de un centigramo, para adultos, en los restantes catorce casos de dicha serie, sin que surgieran trastornos que pudieran atribuírseles a esta droga. Y, en relación con la serie número dos, sólo se quejó alguno que otro paciente de ligeros dolores abdominales imputables a la PLASMOQUINA, los cuales sabemos ella suele producir con frecuencia. Y como gran número de pacientes de la serie No. 1 exteriorizaron haber sentido bastante acentuado ese mismo síntoma, atribuible también a la PLASMOQUINA, todo nos inclina a presumir que la ATEBRINA no es tóxica.

En cuanto a la selección más recomendable, de las tres formas de dosificación de las cuales hemos tratado, podemos adelantar las siguientes manifestaciones.

La serie número tres nos revela que el examen de sangre de cuatro de los pacientes demostró

persistencia de parásitos en la circulación periférica después del tratamiento, debido, a mi juicio, a la insuficiencia de la dosis de PLASMOQUINA.

La serie número uno nos indica que en un solo caso se advirtió, en el segundo análisis de la sangre, la existencia de un parásito, el cual apareció afectado por la medicina. La mayoría de los pacientes se quejaron de fuertes dolores abdominales atribuibles, según mi criterio, a que la dosis de PLASMOQUINA fue excesiva. La serie número dos nos dio un

resultado negativo al examen después del tratamiento. Y con alguna que otra excepción de pacientes anémicos que se quejaron de ligeros dolores abdominales, no presentaron trastorno de ninguna clase.

Estas observaciones respecto a la asociación de la ATEBRÍNA con la PLASMOQUINA nos lleva a formar el juicio que la dosis recomendable a administrar hasta ahora, de la PLASMOQUINA en unión de la ATEBRÍNA, es de dos centigramos al día en casos de adultos y proporcionalmente a la edad, en casos de niños.

---

*Medicina práctica:*

## Sobre interrupción terapéutica del embarazo

El Dr. Gandolfo Herrera explica con entusiasmo el nuevo procedimiento denominado de interrupción terapéutica del embarazo, "de gran eficacia y absoluta inocuidad", con el que ha visto resultados muy satisfactorios en la Clínica de Mujeres del Prof. Doderlein en Munich y nos refiere haberlo puesto en práctica personalmente en cinco casos, con iguales resultados.

Las ventajas que el procedimiento ofrece sobre los que conocemos hasta ahora, así como el hecho de que personajes de la talla de Doderlein, Sellheim y otros

se hayan interesado por el mismo, llama naturalmente la atención. Debo confesar que a raíz de las primeras publicaciones, en su mayoría muy favorables, tentado estuve de ponerlo en práctica en la primera oportunidad. Pero entre tanto, he tenido ocasión de conocer los resultados que se consignan más adelante, y como se comprende mis entusiasmos han sufrido una transformación total y creo que por ahora, y hasta tanto no tengamos a mano datos más concluyentes sobre la bondad del método, sería prudente abstenerse de llevarlo a la

práctica, teniendo en cuenta los serios peligros que encierra.

En efecto, Otto, en una larga exposición que hiciera en la Sociedad Médica de Hamburgo, dijo que en 24 casos de aborto terapéutico practicados con el "Interruption", en 23 se consiguió la expulsión del huevo, pero únicamente en 4, ella fue completa. En 2 casos se produjeron hemorragias de consideración, 700 a 890 gramos, y en otros 3 casos sobrevino atonía uterina. Después de al gimnas consideraciones sobre el uso del nuevo preparado, por cierto no muy favorables, terminó diciendo: "*Considerando los resultados obtenidos por nosotros con el uso del "Interruption" y reconociendo que los peligros que ofrece no se hallan compensados por las ventajas que este método presenta frente a los otros, hemos resuelto excluir el uso del "Interruption" de nuestra Clínica, así como de los preparados análogos "Provocol" y "Antigravid"*".

Sachs (citado por Gandolfo) dice que antes que se tenga mayor experiencia con el uso del **Interruption**, éste no debe ser empleado sino en las clínicas, pues en el curso del aborto pueden producirse hemorragias que exijan la inmediata intervención del médico. Así mismo refiere (en la Sociedad Alemana de Ginecología) que en la mitad de los casos practicados por él, ha habido necesidad de proceder a una explo-

ración intrauterina o a un curetaje.

Kleeman comunica haber empleado 8 veces el procedimiento (Sociedad Ginecológica de Breslau). Suma a los mismos un caso practicado por un colega. De los 9 casos, 6 evolucionaron sin complicaciones, si bien en 3 de los mismos hubo necesidad de practicar un curetaje. Como una gran desventaja del método señala que en todos los casos se presentaron dolores muy fuertes. El 7º caso hizo fiebre y absceso del Douglas que tuvo que ser intervenido quirúrgicamente. El 8º fue aun más desagradable; elevada temperatura y después de 14 días un cuadro de infarto pulmonar, que la retuvo 6 semanas en el Servicio, Pero el 9º fue desastroso; 20 minutos después de la inyección y todavía en la sala de operaciones, la paciente expiró con un cuadro de embolia. Reiprich recuerda 5 casos practicados en la Clínica Ginecológica de Breslau. Solamente después de la administración de quinina y timofisina se logró la expulsión del huevo. En 2 casos se hizo necesario un curetaje posterior.

Schiller informa sobre un caso de embolia fulminante consecutiva al uso del "Interruption".

Fels comenta estudios experimentales practicados por él en conejos, a los que inyecta "Provocol" y termina diciendo que mientras no se tenga la certeza de que la introducción de substan-

cias grasas en la cavidad uterina nunca pueda producir una **embolia** grasosa, no se está autorizado a seguir usando el procedimiento. Se refiere a los sucedáneos del "Interruptin", pues éste no contiene grasa.

H. Baumm refiere un caso de muerte consecutiva al uso del **Interruptin**". Dice que el procedimiento es peligroso.

**F. Engelman** (en la sesión de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Bajo Rin y Westfalia, Dusseldorf, octubre 30-31), refiriéndose a un caso mortal a raíz del uso del "Interruptin", recordaba otros producidos en Hamburgo, Halle y Marburgo, éste último a consecuencia de embolia gaseosa, y el caso de Fraenkel (Berlín) debida a la misma causa. Von Manteufel, cit, por Engelman, refiere dos casos observados por él. En el primero se había usado el Provo-col" (recomendado por Leunbach). Poco después de la inyección se presentaron síntomas de embolia gaseosa y 3 horas después la paciente falleció. El segundo caso se refiere a una mujer hallada muerta. La autopsia demostró que la causa de la muerte había sido una embolia gaseosa. Se constató un embarazo de 2 meses y en la cavidad uterina se halló el huevo intacto, placenta desprendida, coágulos de sangre y un líquido que olía a yodo y alcohol. Engelman continúa di-

ciendo que se conocen no menos de 20 casos de muerte, *"los que deben bastar para que los Profesores se decidan a prevenir sobre el uso de los procedimientos denominados de interrupción terapéutica del embarazo"*. Y termina recordando que el procedimiento, si bien en forma elemental, había sido ya empleado en 1900 por Dehlschlager.

Finalmente Brack pudo constatar embolia de "Interruptin" en los pulmones, en dos mujeres muertas después de abortos practicados con dicho producto.

No hay que olvidar que la mayoría de los casos referidos más arriba fueron practicados en medios hospitalarios y por personal de capacidad indiscutible, vale decir, en inmejorables condiciones. Si a pesar de ello se ha llegado a tan malos resultados, ¿cómo sería si el método se generalizara y lo practicaran médicos no especializados, parteras y aun profanos, para quienes la sencillez del procedimiento constituiría, sin duda, un poderoso atractivo?

Un procedimiento terapéutico es bueno cuando sus resultados son constantemente buenos en manos de los que se hallan autorizados a emplearlo, lo que, como queda demostrado, no ocurre, boy y por boy, con el denominado "interrupción terapéutica del embarazo".

Asunción, 23 de abril de 1932