

. ABCHIB PUIE SCHIFFS. — UND TKOPKNHYJIENE 1937, VOL.
41 PAG. 710.

(*Del Instituto de Enfermedades Tropicales, Sección
Clínica, Hamburgo*).

ACCIÓN SECUNDARIA DE LA QUININA

Por el Prof. Dr. med. P. Mühlens, Hamburgo.

Mucho se ha referido ya sobre los fenómenos nocivos producidos por la administración de quinina y que, en ciertos casos, aun puede poner en peligro la vida del enfermo. Hago sólo mención de las publicaciones de **Hahuer**, de Budelmann y Krauel y de aquellas de Hahuer, Ziemann y Fiseher en que dan a conocer estos últimos autores, sucitados por nuestra disertación sobre Malaria de Guerra dictada en la 10a. reunión de la Sociedad Alemana de Medicina Tropical, algunas observaciones acerca de la aparición de accesos febriles de tipo palúdico a continuación de un tratamiento quinínico. Con anterioridad ya habíamos señalado esta posibilidad nosotros mismos fundándonos en observaciones propias recopiladas en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo. En repetidas ocasiones y en ausencia de plasmodium en la sangre hemos comprobado con dosis pequeñas de quinina (0,10 — 0,20 gr.) alzas de temperatura hasta 39 — 40,9, a veces precedidas de escalofrío. Uno de estos casos ha sido comentado en la disertación mencionada más arriba. Es sabido que se preconizan estas dosis pequeñas de quinina para reactivar una malaria latente.

En la 10a. reunión de la Soc. Al. do Med. Trop. la discusión sobre la Malaria de Guerra y sus * consecuencias condujo a la convicción unánime de que la quinina en dosis pequeñas es capaz de producir accesos febriles malariformes y que es indispensable tomar en cuenta estos hechos en la apreciación de las crisis de paludismo que se pretende sean aún daños causados por el servicio de guerra.

Budelmann y Krauel establecen en la revista literaria contenida en el capítulo de introducción de su trabajo que la administración de quinina no sólo produce alzas de temperatura en animal, sino también a veces en el hombre. Así encontró F. y. Müller tal acción paradójica de la quinina en dos casos de enfermedad de Basedow. También se cita el caso observado por **Nattali**, quien vio aparecer escalofrío y temperatura con la dosis de 0,6 gr. de quinina. (Consúltese la literatura en el trabajo de Budelmann y Krauel).

En el caso descrito por Budelmann y Krauel se producía un ascenso de la temperatura después de cada dosis de 0,1 gr. de quinina, a veces acompañado de escalofrío. Aquí se trata como en el de F. v. Müller de una ti-

reotoxicosis con perturbación de la regulación térmica (?).

Hay personas que poseen una hipersensibilidad innata, posiblemente congénita por la quinina; hay otras que adquieren tal hipersensibilidad tanto frente a dosis altas (gramos) como frente a dosis pequeñas en la mayoría de los casos después del uso prolongado de la quinina. Al practicar las investigaciones sobre la utilidad individual para el servicio de los trópicos tropezamos frecuentemente con tal idiosincrasia innata que se manifiesta con la administración de 0,50 a 1,0 gr. de clorhidrato de quinina. En algunos casos se revela por síntomas nerviosos generales, como p. ejm. palpitaciones (a veces palpitaciones galopantes), zumbido de oídos intenso, estados vertiginosos, temblor; en otros, en cambio, por un exantema del tipo de la urticaria, edemas de la piel y de las mucosas de la cara. A juzgar por nuestras observaciones se presenta el síntoma de la hemorragia, aun la de las mucosas de los órganos profundos, con mayor frecuencia en el cuadro de la hipersensibilidad adquirida. Nosotros mismos hemos visto en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo varios casos de hemorragias cutáneas y de las mucosas; uno de ellos fue producido por la dosis de 0,10 gr. de quinina. Jamás olvidaremos un caso grave de hemorragia nasal e intestinal: un enfermo de parálisis general en el que se había practicado la inoculación terapéutica de la malaria trópica. Recién iniciado el tratamiento químico, estalló el cuadro de hipersensibilidad

que condujo a la muerte del paciente. Difícil es establecer el papel que pudo haber tenido en este estado hemorrágico la infección por la malaria trópica y el mal estado general del enfermo. Posteriormente hemos sabido de parte de los deudos que ya durante la permanencia en los trópicos y a consecuencia de la administración de quinina el paciente había sufrido hemorragias.

En la literatura se citan numerosos casos de malaria complicados de hemorragias y púrpura. A nuestro parecer todas estas observaciones han de someterse a una crítica severa con el objeto de establecer -si estos trastornos fueron causados por el paludismo, por la quinoterapia o por ambos factores a la vez. Para aclarar este punto basta darle al paciente pequeñas dosis de quinina una vez que haya curado el acceso palúdico.

A las observaciones sobre idiosincrasia por la quinina publicadas tiempo atrás por nuestros colaboradores y por nosotros mismos queremos agregar ahora algunos casos más.

Tenemos en primer lugar el caso de una hipersensibilidad grave con diátesis hemorrágica: se trata de un marino que padecía de terciana y en el que la dosis de 0,25 de **uretano-quinina** desencadenó hemorragias de la piel, de las mucosas y un ataque de fiebre hemoglobinúrica. Fue el primer caso de esta naturaleza que logramos curar con la Plasmoquina. Sanó de su terciana y desde la iniciación de esta medicación no tuvo más hemorragias. Hemos visto en el Instituto varios casos similares

en que, pese a la tendencia a la hemoglobiuria, la Plasmoquina y la Atebrina fueron bien toleradas. Otro caso de hemoglobiuria con gran idiosincrasia quinínica ha sido publicado por Mühlens y Knabe.

De especial interés estimamos la observación siguiente:

Un marinero habla tomado profilácticamente quinina en un viaje de ida al África Occidental. Presentó en esta ocasión por primera vez hemorragias cutáneas y de las mucosas. Enfermó de paludismo y al recibir nuevamente quinina en el viaje de regreso reaparecieron las hemorragias. La tuvo así mismo a su ingreso a un hospital de Kiel. La hemoglobina había descendido al 35 %. El tratamiento a base exclusiva de Plasmoquina no condujo a una curación radical de la malaria tropics. Por este motivo el enfermo fue trasladado a nuestro **Instituía** de Hamburgo en donde llegó en estado de suma debilidad. Bazo muy aumentado de volumen, encías edematosas e **irritadas**. Las hemorragias de la mucosa bucal y de las encías habían producido un aflojamiento de los dientes. En la sangre **encontrarnos** numerosas formas anulares de pl. falciparum. Tiempo de **sangría** y de coagulación normales, resistencia globular **ligeramente** reducida. El paciente sanó en breve pía so con **Atebrina**. La Atebrina fue bien tolerada. Transcurrido un año, el paciente fue sometido a una observación corta que arrojó el siguiente resultado: no había vuelto a sufrir ningún acceso típico de malaria, era portador de una trombopenia esencial. Se

optó por no hacer el tratamiento de prueba a base de quinina.

En el caso que referimos a continuación la hipersensibilidad quinínica presentó aspecto distinto. El paciente que regresaba de un viaje al África Occidental nos fue enviado por el médico del barco con el siguiente informe:

"El paciente comenzó por presentar una ligera alza térmica y conjuntamente con ello una induración de la piel de la cara, zona infiltrada que, partiendo del dorso de la nariz, se extendía en forma de mariposa hasta ambas orejas, más acentuada a derecha que a izquierda. Entre el dorso de la nariz y los pómulos era de consistencia leñosa. Ambos párpados muy edematosos. Ojcs, boca y garganta normales. En el pecho pequeñas vesículas y huellas de rascar. En las manos desde la muñeca hasta los dedos una hinchazón dura y de color café. Inicié el tratamiento con Aspirina y aplicaciones húmedas a la cara; en la tarde autohemoterapia de 10 cc. En la mañana siguiente constaté taquicardia y nuevo aumento de la temperatura. Síntomas locales sin variación. Pensé en una urticaria y en el edema de Quincke. Como no se produjera mejoría alguna, no confirmándose por de pronto mi diagnóstico, he decidido hacer trasladar el enfermo con el próximo barco a Hamburgo."

En Hamburgo la anamnesia del paciente arroja el resultado siguiente: En un viaje a México tomó profilácticamente una tableta de Quinoplasmina (contenido en quinina 0,30 gr.). A las 3 horas sobrevinieron edemas de

la cara, de los párpados y de ambas manos. El gran prurito le indujo a rasgarse las partes afectadas. Este estado duró **6 días**. Acto seguido se produjo una furunculosis y **una** adenitis inguinal supurada.

Pensamos en **seguida** en una hipersensibilidad a la quinina e indicamos el tratamiento de prueba con 0,20 gr. de clorhidrato de quinina por vía **bucal**. Al cabo de **pocas** horas apareció una urticaria de tocio el cuerpo acompañada de edema en la cara, de lagrimeo y de una infiltración de las manos con sensación tñe tirantez. Era, según referencia del propio **enfermo**, un estado poco menos insoportable, especialmente por la comezón y la tirantez. En el pecho y en la espalda se formaron máculas rojas y numerosas pústulas acneiformes. La piel se presentaba en toda la extensión edematosa e infiltrada. Una segunda prueba con 0,2 gr. de quinina tuvo el mismo efecto. Se trataba, por lo visto, de un caso **de** gran hipersensibilidad quinínica que revistió los caracteres clínicos de un exantema exsudativo polimorfo o de un exantema de Salvarsán grave. Los trastornos cedieron rápidamente a la administración de Kationormo y Calcibronato.

El caso siguiente de idiosincrasia quinínica se refiere a un ex combatiente de la guerra mundial:

Dice el paciente haber estado recluido en el año 1917 durante 13 semanas en un lazareto de Macedonia a consecuencia de una malaria trópica. Recibió durante 3 días **1,75** grs. de quinina diariamente; a continua-

ción 1 gr. por semana a manera de profilaxia.

En Agosto de 1918: Diarreas con sangre y mucosidades por lo que *se* pensó en una disenteria instituyéndose el tratamiento del caso. Sostiene haber estado con fiebre de 400 durante 3 semanas en 1924. Comenzó este último período de la enfermedad con escalofrío, luego el enfermo tuvo que abandonar el servicio.

1934: De nuevo aparecen bruscamente temperaturas altas. Al comienzo epistaxis. Hemorragias gingivales. Vesículas hemáticas en la piel de la cabeza primero, luego en la de los brazos. Además, hemorragias puntiformes en las piernas. Esta vez había sido tratado por una neumonía (¿con quinina?). Examen pulmonar ulterior negativo.

31 de Enero de 1935: Nuevamente fiebre y vesículas hemáticas en la cabeza y en el pecho. 4 días de duración. A partir de esta fecha no pudo seguir en su ocupación de maquinista de locomotora.

El paciente ingresa en Abril de 1935 a nuestro Instituto de Hamburgo bajo la sospecha de una malaria de guerra o de **un** estado postpalúdico. Como presenta el cuadro de idiosincrasia quinínica le dimos 0,2 gr. A las 3 horas escalofrío y fiebre hasta 39,3?. No se encontraron plasmodios en la sangre no obstante numerosos exámenes, provocación por la adrenalina, duchas en la región esplénica y baños de luz ultravioleta. Cuadro sanguíneo normal. Sólo a partir del tercer día comprobamos la quinina en la orina.

He aquí un caso típico de estados patológicos causados por

la **idiosincrasia** quinínica. Estamos convencidos de que con dosis más altas de quinina podríamos haber provocado fenómenos mucho más intensos. De indagaciones posteriores resultó que el paciente había recibido una inyección intramuscular de quinina 3 días antes de estallar el último período febril, las hemorragias, etc.

En los últimos tiempos pudimos observar en la clientela particular 4 casos de hipersensibilidad por la quinina.

Dos pacientes de los que acostumbraban tomar quinina de tarde en tarde para la profilaxia notaban después de cada dosis algo elevada la aparición de deposiciones sanguinolentas, aparentemente debidas a hemorragias intestinales. Toleraban las dosis pequeñas sin molestias. Estos casos y otros similares indican claramente que es erróneo interpretar las hemorragias de la mucosa del tracto gastrointestinal como "disentería palúdica."

En otro **paciente** la profilaxia quinínica (de 0,2 gr. 5 veces al día, 2 veces por semana) producía "purpura." Con la administración de 0,30 o 0,40 gr. de quinina en las 24 horas durante 7 días logramos hacer reaparecer estas **hemorragias** cutáneas.

El cuarto paciente dice haber tenido en repetidas ocasiones a consecuencia de la administración profiláctica de quinina (0,4 gr.) accesos febriles con exantema generalizado, edema, prurito (urticaria) y exfoliación consecutiva de la piel. Como el paciente tomó un día equivocadamente un preparado a base de quinina pudimos observar en él

un exantema de la cara, del pecho y del vientre que revestía los caracteres de una escarlatina (Menk). Incluso se produjo al último el desprendimiento de la epidermis de los dedos. Tiene gran semejanza este caso con el referido antes.

Para terminar, un caso de la clientela particular que dice haber presentado en Africa a raíz de la administración de quinina junto con una crisis fuerte de paludismo una hemorragia ocular que lo "cegó casi completamente." Según cuenta, sufría de alzas térmicas a cada cura con quinina. El tratamiento a base de Atebrina instituido por nosotros no provocó estos trastornos y subjetivamente fue bien tolerada.

En la literatura han aparecido —sobre todo algunos años atrás— referencias numerosas sobre hemorragias de la retina en el paludismo. También hay observaciones al respecto hechas en el Instituto de Enfermedades Tropicales (Werner). No necesitamos entrar a discutir los trastornos de la visión, que podían llegar hasta la amaurosis, producidos por el uso de la Optoquina. Son hechos por demás conocidos; por otra parte sabemos que este preparado ha caído en desuso en el tratamiento moderno de la malaria.

Nosotros mismos hemos tenido ocasión de observar algunas de estas hemorragias de la retina en el Instituto. Desde la introducción del tratamiento **anti-malárico** a base de Atebrina-Musonat, Atebrina y Plasmokino no se ha vuelto a ver esta clase de complicaciones. Este echo nos induce a pensar que

estas extravasaciones puedan relacionarse con la quinioterapia de antes. De todas maneras, es prudente tener presente esta posibilidad frente a fenómenos hemorrágicos que se observen en el curso o a continuación de una cura anti-palúdica. No negamos con ello el hecho de que anemias o intoxicaciones palúdicas graves puedan, aun sin la intervención de la quinina, producir o favorecer la aparición de hemorragias.

Personas que han regresado de los trópicos y que tomaban profilácticamente dosis hasta 1 gr. sufren frecuentemente de trastornos graves de la audición, a veces hasta de sordera completa. Hace pocos días fuimos consultados por un paciente de esta naturaleza. Conocidos son, por otra parte, los casos de ex combatientes que reclaman una indemnización por daños contraídos en el servicio de guerra, daños consistentes en trastornos de la audición que ellos relacionan con la administración de quinina. El margen estrecho de este trabajo no nos permite detallar mayormente estos problemas, ni tampoco las relaciones que existen entre ciertos trastornos cardíacos y la quinioterapia. Entre las personas que inculpan a la quinina de su afección cardíaca figuran también ex combatientes.

La hipersensibilidad quinínica no es rara entre las personas que se someten a la profilaxia anti-palúdica. (Consúltese nuestro trabajo en la publicación en homenaje al Prof. Nocht.) La mayoría de estas personas ha abandonado la quinina para seguir con Atebrina o Quinoplas-

mina. Casi todas nos han declarado que toleran mejor la Quinoplasmina que la quinina, a pesar de que la última es parte integral de la primera.

Esta breve exposición sobre la acción nociva de la quinina, basada en las experiencias hechas en **Hamburgo**, ha tenido como **móvil** la intención de refutar una serie de trabajos que abogan por el uso de la quinina y que hablan sólo de daños producidos por la Atebrina y Plasmoquina. Estimamos que en estas publicaciones se han omitido las desventajas de la quinina o que, por lo menos, no se las ha aquilatado debidamente frente a los perjuicios insignificantes y mucho menos graves que se observan con el uso de la Atebrina y Plasmoquina.

Literatura

- Hahuer. **Fortschr.** Ther. 1935/
Heft. 10. Budelmann und
Krauel, Kliny
Wschr. 1936, Nr. 7. Hauer,
Arch. Schiffs— u. Tro-
penhyg. 1937, S. 127. Ziemann,
Arch. Schiffs— u. Tro-
penhyg. 1937. S. 129. Fischer,
Arch. Schiffs— U. Tro-
penhyg. 1937, S. 109. Mühlens,
Arch. Schiffs— U. Tro-
penhag. 1937, S. 99. Mühlens u.
Kirschbaum, Z. Hyg.
1321, Bd. 94, Nr. 1. Mühiens u.
Fischer, Arch. Schiffs— u.
Tropenhag. 1927, S.
32ff. Mühiens u. Knabe, Arch.
Schiffs— u. Tropenhag. 1931, S.
73ff. Mühiens, Münch. med.
Wschr.-[^]
1932, Nr. 14,— Ruge, Mühiens,
zur Verth, 1931, S. 106, Nocht-