

LA LUCHA ANTIPALÚDICA EN ESPAÑA

Discurso leído por el
EXCMO. DR. D. GERARDO CLAVERO DEL CAMPO
en la solemne sesión celebrada
el día 9 de marzo de 1950,
para tomar posesión de una plaza
de Académico de Número

Excelentísimo señor:

Señores Académicos:

Señoras y Señores:

Después de expresar nuestro agradecimiento a los preclaros Académicos de Farmacia que nos eligieron como compañero suyo, nos vemos obligados a señalar una bien ostensible discrepancia entre nuestro estilo demasiado tosco y desnudo y el brillante y pulcro lenguaje, vanagloria de estas Instituciones Académicas. Este contraste aparece reforzado por la elección de un tema que bien ostensiblemente carece de una dimensión y, en su consecuencia, no tiene altura ni profundidad.

Os ruego aceptéis las excusas, aunque ellas no sean suficientes. Somos por vocación sanitarios, y la Sanidad, definida en esencia, no es otra cosa que una organización distributiva de servicios gubernativos orientados a la protección de la salud de la comunidad. Todo ello requiere un léxico convincente y vulgarizador fácil de ser comprendido por todos y muy especialmente por los humildes, los más necesitados de la tutela de la medicina preventiva. La Sanidad ha de ser una obra cooperativa de carácter colectivo en su más amplio sentido. Otra vez hemos dicho que, sin una colaboración popular consciente y activa, está comprometido el éxito del programa sanitario vigente y será ilusorio proyectar nuevos planes para el futuro.

Todos los sanitarios conocemos la urgente necesidad de que el público profano, como sujeto de la prevención, colabore en su propio beneficio. Hace tiempo que se viene clamando por la

enseñanza universal de la higiene no sólo en las Universidades, sino en las escuelas, en los cuarteles, en las asociaciones recreativas, etc. ; pero no se trata exclusivamente de una higiene individual en su sentido clásico, sino de una higiene con ribetes médicos y sociológicos. BERNAYS, en una conferencia de educación sanitaria celebrada en Nueva York en 1942, declaró como una responsabilidad de los médicos haber perdido hasta ahora la oportunidad de la educación sanitaria popular simplemente por seguir a los que piensan que la Medicina no debe desprenderse totalmente de cierto carácter exotérico y misterioso. A pesar de que los médicos de relieve censuren la vulgarización de la Medicina, estimamos que las verdades sanitarias, aun entendidas parcialmente, son menos perniciosas que la ignorancia total. Ahí tenemos el ejemplo de la puericultura: ¡ qué poco conocen las madres de este aspecto de la Medicina y, sin embargo, cuántas vidas se han salvado con unos pocos conocimientos rudimentarios!

Nuevamente os pedimos perdón por un tan pobre discurso de recipiendario. Hubiéramos deseado, fue nuestro propósito inicial, el habernos presentado aquí, entre vosotros, con una disertación plenamente académica, en la que se comentaran aspectos generales de nuestra organización sanitaria; sin embargo, el proyecto fue pronto abandonado al comprender que para comentar o señalar orientaciones de esta gran empresa gubernativa nos faltaba una posición desde la cual se percibieran, con suficiente alcance y perspectiva, los panoramas sociales y políticos de nuestro país.

Deseo hacer constar, como eximente de una penuria de méritos farmacéuticos, que en nuestra conducta personal y nuestras publicaciones ha quedado bien patente un criterio: el de que la Sanidad constituye una obra de colaboración de numerosas profesiones cuyos cometidos. más destacados son propios de los que ejercen la Medicina, la Farmacia y la Veterinaria. En lo sanitario estas profesiones tienen numerosos campos comunes, cuyo deslinde y atribuciones específicas serían arbitrarios. Además, comprometerían el libre juego de la formación científica personal, que, a menudo, en los mejor dotados no se encuadra en los límites de un plan de estudios universitarios.

La Sanidad es una ciencia de aplicación que precisa, para su más amplio desarrollo, de cuantos se encuentran en posesión de técnicas necesarias o útiles en la prevención. La Medicina preventiva no tiene otros límites que los marcados por su adjetivación.

En la Lucha Antipalúdica española, de cuyos aspectos prácticos me propongo hablaros en este acto, han colaborado no sólo las clases sanitarias, sino otros técnicos. como entomólogos, ingenieros, etc. Por depender de la Escuela Nacional de Sanidad ha recibido las inspiraciones del Alto Patronato de la misma, en el cual figuran los Excmos. Sres. Ministros de Gobernación y de Educación Nacional.

Permitidme que aquí haga un elogio del interés personalísimo que ha mostrado en la Lucha actual titular del Departamento ministerial de la Gobernación, Excmo. Sr. D. Blas Pérez González.

LA LUCHA ANTIPALÚDICA EN ESPAÑA

Aunque reducido en estos últimos años, el problema del paludismo en España constituye una de las principales preocupaciones de la Dirección General de Sanidad. Sería totalmente inútil, por demasiado repetido y conocido, decir una vez más que para los españoles tiene este asunto una importancia fundamental en atención a lo difundido que se encuentra en el ámbito nacional, a su intensidad y, sobre todo a constituir esta dolencia una enfermedad con su máxima morbilidad en los períodos en el que el valor de la actividad campesina es máspreciado. Es totalmente

exacto que la lucha antipalúdica, entre nosotros, ha tenido hasta estos últimos tres años una peculiaridad que nadie ha ocultado. Se ha dirigido casi exclusivamente al tratamiento de los enfermos palúdicos. Lo reconoció el propio DE BUEN, lo comentó HACKETT, en su libro *Malaria en Europa*, y se ha hecho público por cuantos posteriormente hemos trabajado en la lucha antipalúdica.

Sin embargo, desde que Lozano Morales, en 1945, señaló la eficacia del hexaclorociclohexano en la lucha contra los vectores, la labor de campo se ha extendido considerablemente y los insecticidas clorados-sintéticos han venido a neutralizar en buena parte el carácter unilateral de la lucha en nuestro país.

Todo ello ha exigido una revisión de nuestras ideas acerca de los vectores palúdicos, de la organización de su ataque, de los métodos complementarios y también de las pautas clásicas sobre tratamiento y esterilización parasitaria de los enfermos.

ANOFELISMO EN ESPAÑA

Se ha dicho, en 1943, que el conocimiento de las especies anofelinas españolas era deficiente. En realidad, todo el personal antipalúdico del que se han nutrido ampliamente los cuadros de nuestra Sanidad nacional y lo fundamental de nuestro acervo, había sido conseguido gracias a él, y al doctor GIL COLLADO, entomólogo de la Lucha Antipalúdica. Sin embargo, hay que reconocer que se había concedido escasa importancia al trabajo de los entomólogos sanitarios. Había parecido demasiado fútil, por no decir demasiado inútil, esta labor detallista y ese culto a una taxonomía y nomenclatura a las que los médicos estábamos poco acostumbrados. Se olvidaba que, bajo pequeñas diferencias morfológicas, había variados o incluso dispares modos de vida, sin reconocer que el estudio de la morfología es una condición indispensable para el conocimiento de la biología específica de los vectores, y que ésta es, precisamente, la que condiciona nuestros medios de lucha antimosquito.

Investigando el apasionante problema de las causas del anofelismo sin malaria, los paludólogos se decidieron a estudiar la morfología y biología del anofeles entonces aparentemente mejor conocido, el *A. maculipennis*. En 1934, a FALLERONI, un italiano, Inspector de Sanidad jubilado, se le ocurrió observar lo que había sido despreciado por los entomólogos: los huevos de este anofeles. Seguramente -como dice HACKETT- porque no pueden conservarse clavados con una minucia. Así, examinando las puestas del *A. maculipennis*, pudo aquel autor observar diferencias de coloración que otros relacionaron, muy felizmente, con el paludismo y su transmisión. FALLERONI realizó, con un estudio al parecer intrascendente, uno de los descubrimientos más interesantes de la epidemiología de la malaria: las variedades y biotipos del *A. maculipennis*.

En 1937, GIL COLLADO, siguiendo las orientaciones de HACKETT y MISSIROLI, estudió los biotipos de esta especie de España, descubriendo, en Valencia, la variedad *Melanoon* -que posteriormente fue calificada como *Subalpinus* por HACKETT-, la cual ofrece la particularidad de una marcada zoofilia, además de un corto periodo de actividad. Estos hechos explicaron la reducida morbilidad y brevedad del paludismo en los arrozales valencianos.

También el mismo autor descubrió la presencia en la huerta de Murcia y cuenca baja del Segura de la variedad *Labranchiae*, que, en contraste con la anterior, posee una acentuada apetencia antropófila y un largo período de actividad, explicándose así la intensidad de la endemia en aquella zona, a pesar del reducido grado de anofelismo.

Durante los años 1943-1949, los trabajos orientados hacia el estudio de nuestro anofelismo han continuado, siendo realizados por TORRES CAÑAMARES y por nuestra Escuela.

En los Servicios de la lucha antipalúdica, con los doctores OLAVARRÍA, ROMEO, BERMÚDEZ, MARÍN BUENO y nosotros hemos completado el estudio de los biotipos del *A. maculipennis*, determinando las áreas de extensión de la variedad *Subalpinus* en Tarragona, Castellón y Valencia, y los límites precisos del biotipo *Labranchiae* en Murcia y Alicante. Ha sido estudiado también el anofelismo en provincias en donde el paludismo tiene reducida intensidad o se encuentra ausente, hallando, como suponíamos, el biotipo *Maculipennis* en Lugo, Orense, León, Oviedo, Santander, Palencia, Guadalajara, Lérida y otras.

Además del *A. maculipennis*, se había reconocido como vector de cierta importancia al *A. (M.) hispaniola*. En estos últimos años se ha podido observar la gran extensión de esta especie en las zonas montañosas de las provincias de Murcia, Granada, Córdoba y Sevilla. ROMEO ha señalado una extensa mancha de *Myzomya hispaniola* en plena huerta de Murcia. Aparte de los hallazgos de CONTRERAS POZAS en Guadarrama y de TORRES CAÑAMARES en la serranía de Cuenca, en las propias estaciones de captura de Naval Moral de la Mata se recogen anualmente, en los meses de otoño, numerosos ejemplares de esta especie, hecho que venía constituyendo una rareza. No podemos deducir si se trata de una mayor extensión y difusión de este mosquito o si, por el contrario, los hallazgos constituyen la expresión de una mayor intensidad e interés en la búsqueda.

Una excepción constituía la presencia del *A. algeriensis* en Padul (Granada) señalada por GIL COLLADO. En 1944 pudimos capturar otros ejemplares en Escombreras (Murcia). Después de esta fecha ha sido comprobada una extensión de esta especie, comprendiendo las zonas costeras de Alicante, Murcia y Almería.

Las citas sobre la existencia en España del *A. plumbeus* no tenían verdadera consistencia. En realidad, esta especie, por su rareza, tiene poca importancia en la transmisión del paludismo. TORRES CAÑAMARES en Cuenca y nosotros en Valencia, lo hemos podido recoger en buen número. Estas son, sin duda, las primeras citas españolas auténticamente probatorias sobre esta especie anofelina.

Una nueva especie, el *A. marteri*, ha sido encontrada en España por TORRES CAÑAMARES, y posteriormente, por ROMEO y nosotros en Cuenca y Murcia. Tampoco es muy abundante, y por su *habitat*, arroyos de montaña, parece tener escasa significación en la transmisión del paludismo.

Uno de los trabajos de mayor interés de estos últimos años ha sido la captura, en Marruecos español y Murcia, de la *A. (M.) multicolor*, hecha por ROMEO y nosotros. En 1945 nos propusimos llevar a cabo un avance de estudio en la zona del Protectorado. En aquel año, ROMEO encontró en las regiones occidentales la variedad *Labranchiae*, tipo *Sicaulti*, y en Larache, el *A. elutus*. En 1946, ROMEO halló en la zona española de Marruecos el *A. (M.) multicolor*.

En aquel mismo año, dicho autor y nosotros, estudiando el anofelismo en la provincia de Murcia, hallamos por primera vez en España el *A. (M.) multicolor*. Nuestro hallazgo tiene el interés de ser la primera cita que de esta especie se hace en el suelo europeo. Posteriormente, DOMÍNGUEZ ha encontrado otros *habitats* de esta especie en la misma provincia de Murcia.

Los estudios sobre anofelismo que se encuentran en curso en la provincia de Murcia ofrecen particularidades muy notables en oposición con algunas concepciones científicas emitidas. Existe allí una amplia zona de coexistencia de ambas variedades, *A. troparvus* y *Labbranchiae*. Precisamente después de estos últimos tres años, en los cuales el paludismo en la huerta de Murcia se ha reducido en límites insospechados, la variedad *Atroparvus* tiende a sustituir al *A. Labbranchiae* en plena huerta, señalándose la existencia de aquél, que parece viene a sustituir a éste, lo que no corresponde a la idea de que el *A. labbranchiae* sea una forma de resistencia ante condiciones climáticas desfavorables. Por otra parte, este hecho explica, en cierto modo, algunas de las causas de la desaparición del paludismo en aquella zona.

Canarias ha sido objeto también de nuestra atención durante estos últimos años. Como consecuencia de los trabajos de ROMEO y nuestros, se han precisado las características diferenciales de biología de las *Myzomyas hispaniola* y *Sergenti*.

Al mismo tiempo que se realizaba este estudio sobre anofelinos, se investigaron las áreas de dispersión de la especie de *Aedinos*, teniendo en cuenta su posible importancia en la epidemiología -de la fiebre amarilla, así como su papel vector en las encefalitis virales. Durante estos tres últimos años, la labor realizada por TORRES CAÑAMARES y por nosotros ha sido pródiga en hallazgos. En 1943 se conocían en España diez especies de aedinos: *Aë. (S.) aegypti*, *Aë. vittatus*, *Aë. vexans*, *Aë. echinus*, *Aë. geniculatus*, *Aë. pulchritarsis*, *Aë. caspius*, *Aë. Rusticus*, *Aë. detritus* y *Aë. marie*. En 1948 han sido hallados por nosotros y clasificados en territorio español, otras seis nuevas especies: *Aë. cinereus*, *Aë. punctor*, *Aë. maculatus*, *Aë. longitubus*, *Aë. subdiversus* y *Aë. eatoni*. TORRES CAÑAMARES, por otra parte, ha descrito como nuevas especies para España los *Aë. excrucians*, *Aë. flavescens*, *Aë. catafila*, *Aë. leucomelas* y *Aë. refiki*. Todavía pueden unirse a esta serie de hallazgos los de otras especies de culícidos nuevas en España: el de la *Theobaldia litorea*, hecho por TORRES CAÑAMARES, y el de la *Th. morsitans*, hecho por LOZANO MORALES y por nosotros.

LUCHA CONTRA LOS ANOFELES TRANSMISORES

Durante mucho tiempo, la lucha contra los anofeles transmisores ha sido preferentemente antilarvaria, puesto que estos dípteros tienen un obligado ciclo acuático; casi todos los esfuerzos se habían dirigido a la supresión de las colecciones líquidas portadoras de larvas, a asegurar una movilidad del líquido, incompatible con la vida en este estado larvario; al cultivo en las charcas de animales o plantas enemigas del anofeles, e incluso, en algunos casos, al desagüe del terreno. La expresión óptima de estas obras está constituida por el llamado saneamiento integral, gracias al cual han podido ponerse en explotación, sobre todo agrícola, grandes extensiones de terreno.

¿Se han hecho en España obras de esta característica integral? La supresión de los almarjales de Cartagena, la de ciertas marismas en Torreblanca, algunas obras parciales en el valle del Padul (Granada), etcétera, permiten contestar afirmativamente. Sin embargo, la limitación de lo ejecutado, sólo una pequeñísima parte de cuanto se necesita, obliga a considerarlo casi carente de significación, si pensamos en las necesidades nacionales. Por otra parte, este tipo de obras no se realiza nunca con una preocupación sanitaria, como tampoco se ha sentido ninguna, al ejecutar numerosas obras públicas, carreteras, ferrocarriles, etc., con las cuales se han creado muy frecuentemente zonas encharcadas y problemas de paludismo.

Durante mucho tiempo habremos de prescindir, en la lucha antipalúdica, de la cooperación de la ingeniería. Existen, sin embargo, pequeñas obras de saneamiento con utilización de recursos

locales, que han sido calificadas como métodos simili naturales y que pueden ser realizadas por sanitarios con conocimientos sólidos de paludología, pero sin una oficial titulación ingenieril. Estos procedimientos de distinta naturaleza, que exigen solamente materiales disponibles *in situ*, como sifones intermitentes y otros, pueden prestar bastante utilidad y son de fácil ejecución.

Sanear, por otra parte, no es, en modo alguno, terminar con todas las colecciones de líquido; algunas, muchas más de las que se piensa, son en el aspecto palúdico completamente inofensivas. Si los médicos que ejercen función sanitaria conociesen bien los anofeles y su *habitat* en estado larvario, se evitarían esa pasión hidrófoba que les lleva a desear la desecación de todas las charcas rurales. Hay que saber que, en general, los anofeles no hacen su puesta en aguas sucias con mezcla de materias fecales ni purín, ni tampoco en aquellas que carecen de vegetación. Muy habitualmente, en nuestros trabajos de campo, somos desorientados por los sanitarios locales, que una tras otra nos enseñan todas las charcas malolientes y sin anofelismo, y no nos muestran, por el contrario, otras de aguas limpias y con vegetación vertical, que son las verdaderamente peligrosas.

Entre los métodos de lucha biológica contra los mosquitos en estado larvario, ha venido ocupando un lugar destacado el empleo de peces larvífagos, de los cuales la *Gambusia holbrookii*, cuya fecundidad es extraordinaria, ha sido sembrada profusamente por toda España, desde el estanque de la Fuente del Roble, en Talayuela (Cáceres), cuna de todas las gambusias europeas. Los servicios de paludismo vienen realizando una extensa campaña de difusión de este pez, ya que resiste ciertos grados de corriente sin dejarse arrastrar por ella, y aun, en cierto modo, remonta el curso de los ríos.

Se ha dicho humorísticamente, con un criterio de despreocupación, que las gambusias son funcionarios de la lucha antipalúdica, *meritorios*, ya que no cobran haberes. Esto es totalmente inexacto. El saneamiento antipalúdico con gambusias requiere un conocimiento del carácter permanente o no de las colecciones líquidas; precisa saber cuándo hay posibilidad o peligro de que éstas se sequen para entonces utilizar dispositivos que eviten la muerte de estos ciprinodóntidos por desecación. En una palabra: requiere gastos y cuidados. Afortunadamente, estos peces resisten largo tiempo en el cieno, y para mantenerlos vivos cuando la charca que los contiene está en trance de secarse, pueden utilizarse sencillos dispositivos compatibles con la escasez del medio rural. Indudablemente, si no se han de realizar otros tratamientos en las charcas, la siembra de gambusias presta por sí sola resultados dignos de tenerse en cuenta.

Los métodos de petrolización, verificación (empleo del verde París), habían sido, más que empleados, ensayados en la lucha antipalúdica. Requieren una actuación con medios económicamente ricos. Son caros no solamente por el producto empleado, sino por los gastos de desplazamiento y jornales del personal. Las zonas donde los encharcamientos están profusamente esparcidos requieren una labor costosísima. En donde los focos larvarios se deben a irregularidades del curso de quebradas o torrenteras, el método es irrealizable. Tampoco debe olvidarse que nuestros anofeles, biotipos *atroparvus* y *labranchiae del maculipennis*, resisten muy intensamente el curso de las corrientes fluviales, fijándose en la orilla, incluso a alguna distancia del borde del cauce ayudado por la vegetación vertical de potamogonon, spirogiras, etcétera. Recordemos como han reconocido, los malariólogos americanos que algunos fracasos de la lucha antipalúdica en Italia se deben a aquella cualidad biológica del *maculipennis*.

Pero a partir de 1945 se inician en España los trabajos con los insecticidas clorados sintéticos, y nuestro primer cometido, se dirigió hacia la lucha antilarvaria, en la cual obtuvimos brillantes

resultados. Sin embargo pronto nos dimos cuenta de las dificultades que esta lucha entraña y de las ventajas de una acción contra el mosquito adulto. En la actualidad, sin abandonar la lucha antilarvaria en ciertas zonas en que las colecciones líquidas son de número limitado, y además, fácilmente accesibles, nos hemos decidido preferentemente a realizar una activa actuación contra el mosquito, adulto. Este criterio, ha obedecido fundamentalmente a las siguientes razones: a), la lucha antilarvaria supone una considerable dispersión del trabajo, con dificultades para su fiscalización; b), requiere una periodicidad quincenal de operaciones; c), la impregnación domiciliaria no exige un periódico estudio geográfico de la región para conocer la situación de las colecciones líquidas y su permanencia; las casas se sabe siempre dónde están y son fácilmente accesibles, y d), al mismo tiempo, que se realiza en las edificaciones una lucha contra los anofeles se actúa contra otros artrópodos transmisores: moscas, pulgas, garrapatas, chinchorros, etc.

No creo que sea éste el momento, de señalar las enormes ventajas del D D T y del hexaclorociclohexano, ó 666. En realidad, cuando todo el mundo, cree que se trata de una panacea contra los insectos, es más necesario, señalar las dificultades de su empleo, que hacer un canto, exagerado de sus ventajas.

Evidentemente, una impregnación domiciliaria por insecticidas clorados sintéticos, realizada con un criterio epidemiológico, general, ha de hacerse con directrices muy distintas de las de una exclusiva lucha antipalúdica. Entre otras cuestiones, ha de tenerse en cuenta la extensión de la impregnación, el insecticida elegido, la dosificación, la técnica de aplicación, la periodicidad de las operaciones, la oportunidad de las mismas, etc., etc.

Como los productos insecticidas son todavía entre nosotros de coste muy elevado, es natural que hayamos tratado de reducir todo lo posible la superficie a impregnar. En una experiencia realizada en Talayuela sólo venimos haciendo, la impregnación de cuadras. Los resultados son excelentes, tanto, para mosquitos como, para moscas y pulgas. Allí se trata de una localidad en la que cada casa tiene una cuadra, y la mayor parte de los artrópodos domésticos anidan o viven aquella. Otra experiencia análoga, realizada en cierta zona de la provincia de Jaén fue seguida de un fracaso antipalúdico, sencillamente porque allí el número de cuadras es mucho menor que el de casas y éstas tienen una mayor extensión y capacidad que en Talayuela.

Por esta razón, en general, hemos decidido hacer tratamientos globales de casas y cuadras, aunque por ahorro de insecticida en ciertas operaciones se prescinde de la impregnación dentro de las casas de aquellas habitaciones muy ventiladas que no sean dormitorios, cocinas, etcétera, y en las cuales no se encuentra el grado de humedad y falta de ventilación que los anofeles requieren.

Entre nosotros no cabe elección de insecticida: D D T o gammaexano; hay que utilizar ambos, ya que la producción de uno solo de ellos es manifiestamente insuficiente para cubrir las necesidades nacionales. Cuando se utiliza el hexaclorociclohexano, ciertos usuarios se quejan del olor de este producto; pero, en general, en el medio rural no existen tales inconvenientes. En las cuadras y establos es un olor más que se añade a los ya existentes. La persistencia de acción insecticida utilizando dosis de medio gramo por metro cuadrado no se prolonga más de dos meses o dos meses y medio en la estación de verano. El D D T, utilizado en dosis de un gramo por metro cuadrado, parece tener una mayor persistencia y es bien tolerado. Creemos que un producto que reúne positivas ventajas es el constituido por una mezcla de ambos insecticidas uniéndose la rápida e intensa acción del gammaexano con el mayor poder del D. D. T. Esto se

justifica igualmente por el hecho de que las moscas no adquieren resistencia al gammaexano, con lo que su destrucción es siempre segura, y, además, por una acción más intensa del hexaclorocicloexano sobre garrapatas y chinchorros, tan corrientes en el medio epidemiológico rural.

La mayor comodidad en la aplicación de los insecticidas se obtiene utilizando emulsiones acuosas. También ofrece ciertas ventajas el D. D. T. en polvo, mezclado con una sustancia inerte y un mojante, producto que se utiliza como suspensión de relativa estabilidad en el agua. Cualquier fórmula, para ser práctica, necesita baratura, y esto es una cuestión difícil de alcanzar. Cuando entre nosotros el coste del producto activo es del orden de 60 a 82 pesetas el kilogramo, ponerlo en la pared cuesta de 120 a 200 pesetas. Todo ello sin contar los gastos de personal y manipulación. Las casas productoras no se han dado aún cuenta de la importancia que para la lucha en toda la extensión nacional, y para sus propios intereses, tendría el abaratamiento de los insecticidas.

Nos hemos pasado grandes períodos de tiempo pensando en obtener un pulverizador adecuado que funcione con la presión suficiente y que distribuya bien las gotas sobre la pared; que moje éstas lo menos posible y que produzca la menor cantidad de pérdidas de líquido por caída al suelo. Después de numerosas experiencias, fallidas, nos hemos decidido por el primer pulverizador que veníamos usando, el de mochila, con boquilla fina, con émbolo de cuero y con gomas resistentes al benzol. Este aparato que, desde luego, no es ideal, ni siquiera excelente (los paludólogos mundiales estiman que la solución de este asunto es fundamental), es, sin embargo, el más práctico hoy por hoy. Se califica su funcionamiento de extraordinariamente lento. Sin embargo, la lentitud o rapidez de una impregnación depende exclusivamente de que ésta se pretenda hacer bien o no. Si deseamos una distribución lo más regular posible del insecticida sobre las paredes, no hay más que echar tiempo en la operación. Tipos análogos de pulverizadores son casi exclusivamente los que se utilizan en América y Europa. Los americanos, en un reciente informe sobre dedetización en Estados Unidos, han llegado a manifestar con satisfacción, que con sus aparatos un hombre tarda en impregnar una casa de tamaño reducido, como son las de campo, cinco cuartos de hora. Esta cifra es muy análoga a la del rendimiento de nuestros aparatos y desinsectadores, que en una jornada de trabajo de ocho horas desinsectan, aproximadamente, seis a siete casas.

La periodicidad de las operaciones es también un problema en el que entran en juego diversos factores. Uno de ellos, la dosificación del producto; otro, la época del año en que han de realizarse; otro, las vías de comunicación de la zona a tratar, y, en fin, un buen número de ellos que en gracia a la brevedad omitimos. En países donde el D D T es barato se ha utilizado larga mano, empleando dosis de dos gramos por metro cuadrado. La duración insecticida de la superficie así tratada se puede extender hasta un año; pero este cálculo resulta exagerado, y por ello lo normal es que se hagan dos impregnaciones anuales. Con las dosis que nosotros utilizamos corrientemente (0,5 gramos de hexaclorocicloexano ó 1 gramo de D D T), no debe esperarse una aceptable eficacia más allá de los dos meses y medio para el primero y de tres o cuatro para el segundo.

La época más favorable para hacer las impregnaciones de gammaexano es el mes de marzo para la primera; el de junio para la segunda, y si se quiere completar con una actuación sobre hembras invernantes una tercera desinsectación en octubre. Cuando se utilizan dosis de dos gramos de D D T se hace una única impregnación anual a finales del mes de marzo. Con dosis de un gramo, una primera impregnación en marzo y otra a fines de junio.

Muchos han pensado que la eficacia de estos insecticidas es tan grande que su aplicación no necesita grandes cuidados. De esta falsa idea son responsables, sobre todo, los fabricantes de productos domésticos, que en muchos casos expenden a precios abusivos productos con un mínimo contenido del insecticida, y a los cuales les interesa hacer creer al público que con pequeñas cantidades pueden obtenerse grandes efectos. La propaganda del D D T ha causado muchos fracasos. El tiempo se encargará de decir si la impregnación domiciliaria con D D T es el medio más eficaz de lucha. El asunto no es tan sencillo como parece. El ideal en los resultados se obtiene en las zonas en donde las casas y las cuadras son el imprescindible refugio nocturno y diurno de los anofeles. Tales condiciones se dan ordinariamente en las zonas áridas de nuestra península, donde los biotipos del *A. maculipennis* tienen una preferencia de *habitat* estabulario y doméstico. Sin embargo, hay otras en donde puede demostrarse una mayor permanencia diurna de los anofeles en los lugares sombríos con vegetación, cuevas, etcétera. Además, durante el verano, gran parte de nuestra población campesina vive y duerme al aire libre en la época de la recolección, y los anofeles buscan su refugio diurno encuadras o cabañas improvisadas, en las cuales sus amplias aberturas al aire y al viento reducen considerablemente la persistencia del insecticida.

Por otra parte, hay especies anofelinas con escasa tendencia a penetrar en los habitados, como son el *A. hispaniola*, el *A. algeriensis* y el *A. multicolor*. Estas dos últimas especies pican preferentemente al aire libre.

La población campesina se suele quejar, cuando hacemos una segunda impregnación, diciendo que ésta parece tener menos efecto que la primera. Hasta la fecha, prescindiendo de irregularidades en el contenido de producto base, venimos achacando esta suposición a una habituación personal al olor del producto empleado. Sin embargo, se habla en otros lugares de una resistencia al D D T que adquiere la mosca doméstica y ciertos tipos de culex. Pero es curioso que esta misma queja del público la veamos referida en los informes de la sanidad americana, y que allí la expliquen como un efecto de la tendencia a reducir las pulverizaciones en el interior de los domicilios. Por otra parte, del mismo modo que la población se ha venido acostumbrando a las incomodidades de moscas y mosquitos, se habitúa también a la reducción de su número y da poca importancia a los resultados obtenidos.

En resumen, nuestra ya dilatada práctica en estos asuntos nos ha enseñado que, para no fracasar en la lucha contra las anofeles adultos, ha de hacerse una impregnación domiciliaria lo más total posible dentro de las limitaciones económicas; actuar cuidadosamente en las operaciones, y, sobre todo, y esto lo estimamos de interés, no emplear dosis de insecticida inferiores a las señaladas, pues hacerlo equivale a reducir la eficacia de la práctica en un momento en que lo que interesa es su divulgación. Por otra parte, con dosis reducidas se hace posible el desarrollo de estirpes de insectos resistentes a estos productos.

PROFILAXIS QUÍMICA

Unas breves palabras sobre este asunto. Desde el año 1944 hemos añadido una nueva actividad a la lucha antipalúdica. El tratamiento vigilado durante los meses de marzo y abril de los enfermos palúdicos del año anterior, a los que calificamos como presuntos portadores de gametos. De esta forma tratamos de entrar en el nuevo año palúdico con un número más reducido de reservorios de infectación. El ideal hubiera sido una investigación hemática previa

con a sin movilización de los parásitos, según la técnica de ASCOLI u otras. Sin embargo, la experiencia nos ha demostrado las dificultades de este procedimiento ideal al tratar de aplicarle en masa con un sentido sanitario. En general, el tratamiento de los portadores de gametos viene haciéndose, en estos últimos años, sobre un 40 ó un 50 por 100 de los enfermos palúdicos del año anterior, habiéndose señalado en algunas, publicaciones un resultado favorable.

Fuera de esta medida de carácter general, ejecutada en la actualidad con tres días de tratamiento de plasmuquina, es muy poco la que en España se realiza en materia de profilaxis química.

Ciertas empresas de obras públicas vienen empleando pautas continuas de quinización profiláctica; para faltos de un control riguroso de administración, los resultados obtenidos no son muy alentadores. Por otra parte, la quinina no es un seguro medicamento profiláctico. Aunque se diga lo contrario, la atebriina y el atepé no son cómodos medicamentos para uso continuo en pautas de profilaxis. La pigmentación de la piel no agrada ni da buen aspecto a los que la emplean. Más manejable en este sentido son la paludrina y, sobre todo, la cloroquina. Sobre este asunto nuestra experiencia, aunque buena, es demasiado limitada para obtener conclusiones aprovechables. Creemos, sin embargo, que con la doroquina pueden obtenerse, en pautas discontinuas, las más cómodas y controlables, los mejores resultados.

TRATAMIENTO

Todavía persiste en la mente de algunos compañeros, naturalmente los que no ejercen en comarcas palúdicas, la idea de que, con la administración de quinina, el llamado medicamento específico del paludismo, se curan todos los casos de esta enfermedad, a condición de una buena calidad del medicamento y de una acertada y, sobre todo, suficiente pauta de tratamiento. Cuando, después de terminada nuestra prescripción, el enfermo, como sucede en la mayor parte de los casos, sufre una recaída o una recidiva, se achacan a una insuficiencia en la calidad o en la cantidad de la quinina empleada; a una falta de cooperación del enfermo que presumimos no ha tomado la medicación como se le había prescrito, o bien se supone que el paciente ha llegado tarde a nosotros, según es frecuente decir, cuando la infección palúdica tendía a la cronicidad.

Analicemos estos presuntos motivos de fracaso, comenzando por el referente a la calidad del medicamento. Por razones que no precisan una justificación, ha sido abandonado el uso de la corteza de la quina. Cuando PELLETIER y CAVENTOU, en 1820, lograron la extracción de la quinina cristalizada, obtuvieron también otro alcaloide: la cinconina. Posteriormente fueron aislados otros, como la quinidina y la cinconidina, y después otros muchos más, hasta un número de 20. ¿Por qué de estos alcaloides se eligió la quinina como legítimo sucesor o heredero de la virtud antipalúdica de la quina? En primer lugar, porque en las primeras observaciones pareció ser este alcaloide el más activo. En segundo lugar, porque la quinina se encontraba más abundantemente en la quina. Y en tercer lugar, y esto a nuestro juicio fue lo más decisivo, porque en tanto que la quinina fue fácilmente aislable, no lo era tanto la individualización de los demás alcaloides.

Unos años antes de la segunda guerra mundial, varios malariólogos, con SINTON a la cabeza, demostraron que los alcaloides que acompañan a la quinina en la corteza de quina tenían una acción antipalúdica muy semejante a la quinina. Se inició entonces una campaña sobre la conveniencia de utilizar la totalidad de los alcaloides de la quina, logrando con ello un abaratamiento de la quinina y un aumento de producción que permitiese tratar a una proporción

mayor de esos 300 millones de palúdicos que, según cálculos optimistas, padecen anualmente esta enfermedad, y para la mayoría de los cuales no se disponía, ni se dispone, de medicación. Con esta finalidad se introdujeron en el mercado el *quinetum* y la *totaquina*; el primero contenía, en la parte cristalizable, el 33 por 100 de quinina, y el segundo, primero un 15 por 100 y después sólo el 7 por 100. Los ensayos comenzaron en cierta escala, y en 1936 PAMPANA fue encargado de recoger y ordenar los de distintas procedencias. En España, DE BUEN y MALDONADO trabajaron en este asunto y señalaron que el nuevo medicamento, es decir, la *totaquina*, era muy inferior a la quinina. Sin embargo, las pautas que para estos estudios señaló la Sociedad de Naciones eran tan insuficientes que, lógicamente, habían de obtenerse con ellas malos resultados. Pautas de 60 centigramos durante cinco días no podían dar otra cosa que fracasos. Por el contrario, en manos de JAMES, que utilizó dosis diarias de 1,20 gramos, y también de FIELD, en Malaca con dosis altas, los resultados obtenidos fueron más favorables.

En los primeros años de la segunda guerra mundial, las dificultades españolas para el abastecimiento de quinina fueron cada vez mayores. En la búsqueda de quinina, que los médicos, ni el público encontraban entonces reemplazable por los sintéticos, se nos ofreció un medicamento, registrado con el nombre de *proquinina*, compuesto por cinconina y cinconidina. Es decir, una *totaquina*, no ya con el 15 ni con el 7 por 100 de quinina, sino totalmente desprovista de quinina. El ofrecimiento, por informe nuestro, fue aceptado por la Dirección General de Sanidad. En 1943, LUENGO, LOZANO MORALES y nosotros hicimos los correspondientes ensayos con resultados francamente favorables. Tanto, que sorprendieron a los propios vendedores suizos, empeñados entonces en tratar de aumentar la actividad de la droga con ciertas sulfamidas que, por el contrario, le hacían intolerable. Pues bien: esta *proquinina* costaba 500 pesetas el kilogramo, en un momento en que la quinina alcanzaba una cotización del orden de 3.000 pesetas. No creemos pecar de maliciosos al suponer que una gran parte de la quinina que se encontró entonces en el mercado, se hallara profusamente mezclada o sustituida por *proquinina*. Afortunadamente, el sustitutivo es casi tan activo como el original. Incluso en una de las más recientes paludologías americanas, la de RUSELL, se dice que la cinconina tiene una acción antipalúdica superior a la de la quinina. Debemos consolarnos con ello.

Otro presunto origen de los fracasos de la quinina es una mala dosificación o una mala pauta de tratamiento.

Analicemos, también, este aspecto del problema. El paludismo español está integrado por un 92 a un 95 por 100 de infecciones tercianas benignas, es decir, de infestaciones por *Plasmodium vivax*, y solamente un 8 por 100 a un 5 por 100 de infestaciones por *Plasmodium falciparum*. El ataque palúdico, solución seriada de accesos, cuando está producido por el *Plasmodium vivax*, es decir, cuando corresponde a un proceso terciano, es fácilmente influenciado por la quinina. Pero, en cambio, la esterilización del proceso es extraordinariamente difícil, tanto que puede calificarse en algunos casos esta infestación como paludismo recurrencial. Con una pauta de quinización no logramos nunca un porcentaje de recidivas inferior al 60 por 100. He aquí la razón por la cual se han ensayado tantas modificaciones y pautas, que no ya su análisis, sino su sola enumeración, sería tan inútil como interminable. Los tratamientos cortos o poco intensos propuestos por el Comité de Higiene de la extinguida Sociedad de las Naciones -60 centigramos de sulfato de quinina durante cinco días- son escandalosamente insuficientes. Las pautas largas, en las que se utilizaba dosis de 1 gramo en período de cuarenta días, con intervalos de descanso, son un vano empeño de esterilizar una

infección que, hoy por hoy, no tiene un tratamiento radical. Con estas últimas no se consigue otra cosa que aumentar la intolerancia y la toxicidad de la medicación comprometiendo los procesos de inmunidad que se fraguan espontáneamente con gran beneficio del organismo del palúdico.

¿Cuál es la dosis y pauta que aconsejamos? Si no se dispone de un antipalúdico sintético, puede hacerse el tratamiento quínico suministrando el primer día 2,5 gramos en dosis muy fraccionadas (esto es fundamental tratándose de un medicamento que se absorbe y se elimina muy fácilmente), y durante siete días más dosis de 1,20 gramos. En las infecciones por *Plasmodium falciparum*, únicamente se hará tratamiento con quinina cuando no se disponga de sintéticos, y habrá de prolongarse, por lo menos, tres días más.

¿Recidivan los casos de paludismo más frecuentemente por no haberse acometido un tratamiento precoz? La contestación es, en cierto modo, paradójica. Un ataque palúdico en general recidiva más frecuentemente cuanto más precozmente ha sido tratado. Ciertos autores han aconsejado, en accesos palúdicos de escasa intensidad, dejar al enfermo que los padezca algún día más. La inmunidad, dicen, se establece más rápidamente en ausencia de medicación. Sin embargo, esta actitud médica es casi siempre reprobable, ya que con ella son notorios los prejuicios que al estado general del enfermo pueden causarse. Todo cuanto hemos dicho para la quinina es aplicable a la totaquina y a la proquinina.

En resumen, la quinina no es hoy el medicamento de elección en el tratamiento del paludismo. Así ha sido reconocido en el reciente IV Congreso de Medicina Tropical y Paludismo de Washington.

Según un reciente editorial del *Journal of Tropical Medicine*, «los alemanes, después de perder la primera guerra europea, decidieron preparar la segunda, y a este fin, convencidos de que sin medicación antipalúdica no se puede ir muy lejos, se lanzaron a la busca de un antipalúdico sintético que sustituyera a la quinina». La verdad es que muy pronto lo consiguieron. En 1926 tenían en su mano la plasmocina. En 1931, la atebrina, y en 1937, la sontoquina, producto este último origen de la mejor adquisición antipalúdica americana, la cloroquina.

Los primeros ensayos sobre plasmocina en el paludismo humano se hicieron en España, en Talavera de la Reina, por ROEHL. Se trataba de un medicamento que pretendía sustituir a la quinina y resultó ser su mejor complemento.

La plasmocina no podía sustituir a la quinina, porque no actúa sobre las formas asexuadas del parásito más que muy débilmente y en dosis tóxicas. En cambio, tiene una gran actividad, de la que carece la quinina, sobre las formas sexuadas, los gametos y, muy particularmente, sobre las resistentes semilunas del *Plasmodium falciparum*.

La plasmocina es, por lo tanto, un medicamento gameticida complementario del fármaco esquizotónico. Tiene el inconveniente de poseer una zona terapéutica de aplicación poco extensa, ya que produce cianosis y metahemoglobinemia. No debe usarse a dosis diarias superiores a 3 centigramos ni prolongarse su administración más de cinco días.

La introducción y estudio de la atebrina, un producto de la serie acridínica, provocó una verdadera revolución en los medios antipalúdicos. MÜHLENS, en 1929, marchó a Méjico y Venezuela para realizar ensayos en el hombre. El éxito más rotundo coronó sus experiencias. Para MÜHLENS, la atebrina podía sustituir a la quinina con muy positivas ventajas al mostrar una

actividad esquizotónica más intensa que aquélla, y una débil, pero cierta acción gametocida, de la cual la quinina carecía casi totalmente. El trabajo de MÜHLENS y su pauta de dosificación: siete días de tratamiento a razón de 30 centigramos diarios, se hizo clásico.

Al conocer estos estudios, toda la plana mayor de la paludología fue movilizada. Desde 1930 a 1937 el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones redactó, a la vista de la experiencia de ponentes de distintos países, cuatro informes; el último de los cuales estaba destinado a su discusión en el Congreso Internacional de Paludismo que había de celebrarse en Madrid, en el otoño de 1936.

Sería inadecuado analizar aquí las conclusiones obtenidas, muchas de ellas distintas y discordantes. En el fondo se trataba de discutir si la quinina podía ser sustituida con ventaja por los antipalúdicos sintéticos, especialmente por atebriina. La acción tóxica de esta sustancia que exageradamente calificada, apoyándose, sobre todo, en los datos de una epidemia acaecida en Ceylán en 1935, en la cual la población, además de sufrir el paludismo, estaba manifiestamente decaída. En las conclusiones se interfirieron los tradicionales nacionalismos.

El valor terapéutico de un medicamento antipalúdico es función, entre otros, de los siguientes factores: a), de su eficacia en la supresión, lo más rápidamente posible, del acceso palúdico; b), de la rapidez de desaparición de las formas asexuadas en la circulación periférica; c), de la desaparición de los gametos; d), del porcentaje de recidivas. Todavía podía añadirse un quinto factor: la reducción de las esplenomegalias o del índice esplénico.

Con la pauta de MÜHLENS, el ataque palúdico no se yugula más rápidamente con la atebriina que con una dosis alta de quinina. En este aspecto, la terapéutica química bien adecuada obra con más facilidad. Sin embargo, la diferencia es cuestión de unas pocas horas. En cambio, las formas asexuadas desaparecen más rápidamente con la atebriina y también el número de gametos se reduce, y aún se anula de modo más eficaz y veloz, ya que el medicamento tiene sobre ellos una acción evidente. La reducción de la esplenomegalia es también más rápida. Por último, el número de recidivas es menor con la cura atebriínica.

Las ventajas de la atebriina habían quedado reconocidas antes de la segunda guerra mundial. Sin embargo, existía cierto recelo en la innovación terapéutica por la insinuación y exageración de los peligros de toxicidad de este medicamento (trastornos digestivos, psicosis, etcétera); pero cuando después de Pearl Harbour se perdieron para los aliados las ricas plantaciones de quina de Malaca e Indonesia, la industria americana se vio forzada a la producción de antipalúdicos sintéticos. Un buen día fuimos sorprendidos al ver que procedían de América los más cálidos elogios sobre la atebriina.

Los americanos no sólo fabricaron rápidamente la atebriina, sino que estudiaron concienzudamente su absorción, distribución y eliminación en el organismo. Los trabajos más importantes fueron realizados por un Comité de investigadores presidido por SHANNON. Con la experiencia anterior y la de este investigador, quedaron demostrados, entre otros, los siguientes hechos: La atebriina se absorbe rápidamente en el intestino. Tiende a acumularse preferentemente en los músculos, el pulmón, bazo e hígado, órganos que actúan como una esponja o tampón, al mismo tiempo absorbente y liberador de este producto en el plasma sanguíneo. En la sangre no son los hematíes los elementos celulares preferentemente fijadores de la atebriina, sino los, leucocitos, lo cuales retienen 200 veces más cantidad de esta sustancia

que aquéllos. El bazo y el hígado fijan diez a veinte mil veces más cantidad de esta sustancia que la contenida en el plasma.

El estudio de las variaciones del nivel de concentración de la atebrina en la sangre es relativamente fácil, gracias a la fluorescencia con la luz ultravioleta. Es hoy posible medir concentraciones de pocos microgramos por litro. Por todo ello es fácil conocer la relación entre la concentración de la droga y la actividad antipalúdica, y aun del tiempo en que aquélla debe mantenerse para lograr un efecto curativo.

La primera consecuencia de estos estudios fue la comprobación de modo objetivo, de que las primeras dosis de atebrina suministradas son rápidamente sustraídas de la circulación sanguínea fijándose en los órganos indicados; por lo tanto, éstas son inoperantes sobre los parásitos hemáticos. Solamente después de dosis repetidas, es decir, después de un par de días si se sigue la pauta clásica, se obtiene la elevación del nivel de concentración en sangre. Por lo tanto, todo indica que había que abandonar la pauta de MÜHLENS y sustituida por una dosis inicial de ataque en forma análoga a la que venía recomendándose en el tratamiento por sulfamidas. SHANNON propuso, y así ha sido aceptado y consagrado, el suministrar el primer día de tratamiento no 30 centigramos, sino 80 centigramos o 1 gramo de atebrina, para elevar rápidamente el nivel hemático de la droga, manteniendo después, en los seis días siguientes, las dosis clásicas de 30 centigramos. Incluso el gramo diario inicial se soporta perfectamente fraccionándolo en tres o cuatro tomas.

Nosotros hemos usado con cierta amplitud esta pauta de tratamiento. Los resultados obtenidos han sido mejores que los alcanzados con la pauta clásica. En la lucha antipalúdica se han empleado, en estos últimos años, solamente las dosis iniciales de 70 centigramos. Nuestras experiencias y las de LOZANO MORALES, en Navalmoral de la Mata, desvanecen los temores de acciones tóxicas anormales. Se obtiene, en cambio, una más rápida desaparición de los accesos febriles, como así mismo de las formas asexuadas y aun de los gametos de *Plasmodium vivax*. El número de recidivas es también manifiestamente inferior. En la infección por *Plasmodium falciparum* se requiere siempre el complemento terapéutico de la plasmuquina.

Si la atebrina es un magnífico esquizonticida, pero de limitada eficacia contra los gametos, sería mejor suministrarla asociada a la plasmuquina. El proceder más rigurosamente científico consiste en actuar primero con atebrina sobre las formas asexuadas, y después sobre los gametos con la plasmuquina. Siete días de atebrina y tres de plasmuquina constituyen la pauta de elección. También es una excelente medicación la cura de quinina plasmuquina en administración sucesiva.

A pesar de estas consideraciones teóricas, durante estos últimos años hemos venido usando, en la lucha antipalúdica, una pauta simultánea de atebrina-plasmuquina al emplear el medicamento conocido con el nombre de atepé, que contiene, por tableta, 10 centigramos de atebrina y medio centigramo de plasmuquina. Le hemos utilizado simplemente, porque era el único medicamento sintético a nuestro alcance. Sin embargo, no nos pesa el haberlo empleado, ya que a pesar de cuanto se venía diciendo sobre su toxicidad, una experiencia de más de un millón de casos tratados nos demuestra que ésta no es mayor que la de sus componentes por separado, ofreciendo la gran ventaja de permitir tratamientos cortos y sencillos, de tan favorable utilidad en la lucha antipalúdica. El único inconveniente de esta asociación consiste en que la toxicidad de la plasmuquina no permite tratamientos con curas de ataque. Estamos convencidos de que este medicamento ha prestado a la Sanidad española un servicio inestimable.

La segunda guerra mundial nos ha procurado nuevos progresos en la terapéutica antipalúdica.

A pesar de las excelencias de la atebrina y del atepé, tenemos que reconocer que su uso no resulta muy agradable para los pacientes, incluso para ese sufrido gran público que constituye la clientela de nuestros dispensarios antipalúdicos. El mayor defecto de la atebrina, aun con ser el de menor significación patológica, consiste en producir una pigmentación amarilla de la piel, en buen número de sujetos intensa y persistente. Es frecuente que se nos ruegue en los dispensarios el tratamiento con *quinina blanca* y no con *quinina amarilla*, como califican a la atebrina. Los propios alemanes se dieron cuenta de este defecto inherente al grupo acridínico a que pertenece el medicamento, y por este motivo, entre otros, intentaron la fabricación de un producto con las propiedades terapéuticas de la atebrina, pero sin el inconveniente de la pigmentación. La búsqueda de esta atebrina blanca fue pronto fructífera. En 1937, abandonando el grupo acridínico y trabajando con compuestos quinoléicos, sintetizaron un medicamento cuya composición química no se dio a conocer y que recibió el nombre provisional de sontoquina. Según manifestó KIKUTH, pasó a la experimentación humana en manos de MÜHLENS, en 1939, y durante la guerra estuvo sometida al más riguroso secreto. Cuando las fuerzas aliadas ocuparon Túnez, cayó en su poder una cierta cantidad de este medicamento, cuya composición fue descubierta en Inglaterra y Norteamérica. Non debieron de ser poco halagüeñas las noticias sobre su actividad antipalúdica, cuando las fábricas americanas se lanzaron rápidamente a su síntesis. Pronto en Norteamérica se obtuvo un producto menos tóxico y más activo que el original alemán, la cloroquina o alaren. Este medicamento ofrece las mismas características de absorción, distribución y eliminación en el organismo que la atebrina, y tiene la ventaja sobre ella de carecer de color y no pigmentar y, sobre todo, de mostrar una rápida actividad sobre la fiebre. y 108 parásitos, lo que permite realizar tratamientos antipalúdicos de tres días de duración, suministrando durante el primero 1,50 gramos y 0,50 los dos días siguientes. El porcentaje de recidivas no es superior al 25 por 100.

Los ingleses han logrado también obtener un antipalúdico sintético incoloro, la paludrina. Ofrece la novedad de que, para su síntesis, se ha abandonado el trillado camino de los núcleos acridínicos y quinoleicos, y en el simple núcleo fenólico, unido a la guanidina, se ha obtenido una actividad quimioterápica antipalúdica. Su síntesis es tan fácil que permite la venta a un precio varias veces menor que los restantes antipalúdicos sintéticos. La paludrina hace desaparecer la fiebre con relativa rapidez, pero los parásitos persisten, según nuestras experiencias, hasta ocho o diez días de medicación. El porcentaje de recidivas, cualquiera que sean las dosis empleadas, es muy cercano al 100 por 100. Tan grande, que se recomienda después de una cura de 30 a 50 centigramos durante diez o doce días seguir suministrando el medicamento un día a la semana durante cuatro o cinco meses, sin que a pesar de ello, el resultado sea el apetecido. En fin, parece un medicamento de cierto porvenir, por su novedad química, pero hoy por hoy, tiene una actividad muy reducida. Como medicación preventiva puede tener una mayor aplicación.

Como vemos, no obstante los notorios avances conseguidos en el tratamiento curativo del paludismo, no se ha llegado a obtener ni un solo medicamento esterilizante de la infección, sobre todo de la tercianaria, que es la que a nosotros, los españoles, más nos interesa. Está demostrado que el paludismo humano, lo mismo que el de las aves y mamíferos, consiste esencialmente en una infestación del sistema retículo-endotelial a la vez inicial y persistente, y la cual constituye la causa de la resistencia del paludismo a todas las medicaciones hasta ahora conocidas. Los esfuerzos que se realizan en el mundo, y particularmente en Norteamérica, para la búsqueda de medicamentos esterilizantes, que eviten las enojosas recidivas, son

extraordinarios. En 1946 fueron descubiertos dos productos de actividad gameticida superiores a la plasmocina: la pentaquina y la isopentaquina; ambos, de menor toxicidad que aquélla, se califican de casi esterilizantes. De todos modos, constituye una tarea de los modernos farmacólogos y farmacéuticos el alcanzar ese compuesto tan deseado. En la actualidad, el camino se encuentra más accesible, gracias a haber sido ya descubierta por SHORT y colaboradores la fase exo-eritrocítica del paludismo humano. Sin embargo, los más sesudos paludólogos están hoy convencidos de que en quimioterapia antipalúdica no se avanza más porque, dadas las dificultades de cultivo y trabajo *in vitro* con los plasmodios, no se conoce bien su bioquímica ni cuáles son sus metabolitos esenciales, condición indispensable para buscar esas llaves falsas que constituyen el secreto de una acción antiparasitaria.