

Dr. Alberto Mateo Alonso
ESTUDIOS SOBRE LOS CUADROS
CLINICOS MAS GRAVES DEL
PALUDISMO

EN
46

LD

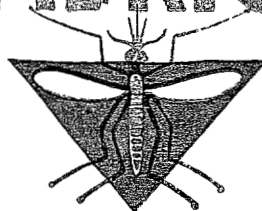


INDEXED

XII

CONFERENCIA SANITARIA

PANAMERICANA



No. 22

XII CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA

CUADERNOS AMARILLOS

PUBLICACIONES DE LA COMISION ORGANIZADORA

Estudios Sobre los Cuadros Clínicos más Graves del Paludismo

POR EL

Dr. A. MATEO ALONSO

Médico de la Dirección de Salubridad Pública



EDITORIAL GRAFOLIT

CARACAS

1946

L I M I N A R

Nos encontramos en una población del llano venezolano, a 102 metros sobre el nivel del mar, a 8° de latitud norte y cuyo término municipal, de 500 m² cuenta unido a la comisaría más cercana, tan sólo separada por la confluencia de los ríos Tinaco y Cojedes, aproximadamente mil habitantes. Pertenece a un distrito de 5.300 km² con una población de 2.700 habitantes.

La mayor parte de los datos nosográficos refiérense al término municipal, ya que la asistencia prestada al Distrito es más bien de inspección sanitaria que médica, advertencia hecha a título ponderativo.

La temperatura media es aproximadamente, de 26° centígrados en la época lluviosa y de 30° en la época seca, a la sombra. Durante tres años de mi residencia aquí, la mínima registrada fué de 16° y la máxima de 40°, excluída la acción directa de los rayos solares.

Se hacían imprescindibles los datos consignados, que han de servir de orientación al lector en el decurso del escrito.

El autor tuvo la oportunidad de prestar asistencia médica durante un intenso brote de malaria acontecido en El Baúl (Estado Cojedes), población cuya posición geográfica se reseña, y se enfrentó con numerosos casos, de cuya gravedad e interés científico podrá juzgar el lector.

I

Patogenia y Tratamiento de las Formas Cerebrales

En todos los brotes epidémicos de paludismo se presentan algunos casos a los cuales se les da el nombre de “accesos perniciosos” a causa de su curso rápido y catastrófico. Salvo en muy contadas ocasiones, que estos casos se deben al déficit irreparable del funcionalismo somático que provoca la caída brusca de la actividad de un órgano vital, ya lesionado con anterioridad; dicho curso clínico es la consecuencia de lesiones centrales del sistema nervioso, las que para conseguir el éxito letal, no precisan **in strictus sensus** más que su presencia exclusiva, al margen del mayor o menor grado de parasitismo hemático y de otros factores de incuestionable valor pronóstico. Esta forma grave, frecuente en los oriundos de zonas templadas que enferman por primera vez en estos climas, también afecta con una predilección ostensible a nuestros niños, y es quizás la responsable de la mayor parte de los óbitos que registramos del primero al quinto año de la vida.

Revisemos el estado actual del problema, que hace largo tiempo ha sido planteado con todas las características peculiares de su gravedad, apoyándonos en la opinión de algunos profesionales autorizados. Joyeux y Sicé en una cuidadosa descripción del acceso pernicioso, citan formas que se acompañan de afasia, hemiplejía, ataques epilépticos y pseudomeningismo con signo de Ker-

nig (?), las cuales son atribuidas a la localización de los hematozoarios en diversas zonas del encéfalo.

Al versar sobre el paludismo infantil mencionan de nuevo los términos meningismo y convulsiones, demasiado amplios en nuestros días. Nocht y Mayer establecen una forma cerebral dentro de las formas perniciosas, que imputan patogénicamente al número considerable de parásitos en el cerebro o a procesos inflamatorios y degenerativos del mismo; haciendo constar que la presencia en sangre periférica de formas maduras, y más propiamente de división, de trópica anuncia a menudo un "ataque cerebral palúdico". Hacen responsable de estos accesos al plasmodium falciparum en la inmensa mayoría de los casos, como lo es de la terciana maligna, fiebre perniciosa, estivo-otoñal, malaria trópica, etc. Describen una forma comatosa, haciendo mención del caso de cuartana de Léger y Ryckewart, terminado por coma mortal, y otras formas encefalíticas epileptiformes, tetánicas, hemipléjicas, apopléticas y paralíticas. Consideran la punción lumbar, y sobre todo, la cisternal como beneficiosas; no sin apuntar su indicación sintomática exclusiva. No obstante mencionan el final mortal de los cuadros clínicos encefalíticos, aun después de remitir la fiebre por la acción terapéutica, con manifestaciones paralíticas centrales, señal evidente de lesiones de la substancia noble cerebral. Esto pone de relieve que es más vital atender en estos casos al cerebro que al "parásito". Sin embargo, no podemos olvidar que algunos accesos perniciosos de toda índole clínica, aparte de los factores mencionados anteriormente, son producidos por una infección general intensa y grave. Los citados autores citan trastornos psíquicos y espasmos tónico-clónicos en los lactantes, e imputan a la forma cerebral el 55 % de todas las defunciones por malaria.

Kitchen enumera una serie de síntomas neurológicos diferenciando una forma de paludismo pernicioso, caracterizada por lesiones principalmente cerebrales, que no difieren de las citadas, llegando hasta incluir las psicosis. Brumpt se expresa en parecidos términos en sus consideraciones clínicas sobre paludismo.

La literatura que hace referencia a la epilepsia relacionada

con el paludismo es poco abundante. Buentello en un trabajo sobre alergia y epilepsias, donde presenta varios casos con investigación de proteosa en la orina, seguidos de intradermorreacciones y desensibilización con resultados muy demostrativos acerca del citado ensayo, al versar sobre epilepsia parasitaria, menciona un mecanismo reflejo o reccional meningo-cortical, y la posibilidad de su naturaleza atópica. Dicho autor cita una referata de Maurice Lille, quien encuentra problemática la afirmación de la respuesta por angioespasmo local de la arteria de la cisura calcarina (jaqueca oftálmica), coronaria (angor pectoris, etc.). No obstante en lo referente a ciertos síndrome sepilépticos de etiología parasitaria admiten una patogenia angioespástica de naturaleza alérgica.

Sotiriadés, de Atenas, y Sarafidi, de Constanza, presentan una publicación sobre epilepsia consecutiva al paludismo y a la amebiasis, con amplia información histórica. Remitimos a ella a todos los profesionales que deseen datos de las manifestaciones neurológicas de etiología palúdica. Destinaremos algunos párrafos al análisis parcial de este trabajo.

En lo que respecta a la amebiasis, los autores citan dos casos bastante concluyentes, precedidos de consideraciones fisiopatológicas; que llegan hasta la patología animal (crisis epilépticas debidas a oxiuros, ácaros, etc.): perros, gatos, chimpancés, etc. Citan los trabajos de Vincent quien aisló una toxina neurótropa del colibacilo productora de fenómenos epileptiformes; invocando para la amebiasis, además de los mecanismos reflejos alérgicos antes citados, la producción de metastasis en el sistema nervioso central. Hacen mención de la opinión de G. Ewald que atribuye a dichos parásitos la formación de abscesos metastásicos en dicho sistema, así como la de Schittenhelm responsabilizando al bacilo de Ruhr de producir toxinas lesionantes del mismo. Personalmente he observado en España varios casos de epilepsia debida, indudablemente, a "oxiuros vermicularis", puesto que desaparecieron los accesos con la eliminación de los parásitos. También aquí he constatado hechos similares en infecciones por "necator americanus", "trichocephalus dispar", y sobre todo, por "áscaris lumbricoides". En estos casos se trata de accesos epilépticos tí-

pícos: ataques tónico-clónicos de gran mal, las menos veces "status de gran mal epiléptico", y en contadas ocasiones, ausencias o equivalentes psicomotores. Hecha exclusión de los barbitúricos, en alguna ocasión, con un centímetro cúbico de adrenalina al 1/1.000 emulsionada en un vehículo aceitoso (como se hace en los accesos de asma atópica) he conseguido suprimir una serie de ataques epilépticos subintrantes, de naturaleza alérgica y de etiología parasitaria. Sobre este particular, recuerdo una referencia del Dr. Pérez Galdós, de Caracas, relativa a un cuadro típico de meningitis serosa que cedió insospechadamente ante la administración de una ampolla de adrenalina, prescrita por indicaciones circulatorias.

En cuanto a los síndromes cerebrales palúdicos rara vez son epilépticos, pese a que constantemente encontremos esta designación en la bibliografía al respecto. La mayor parte de ellos perderían tal denominación después de una exploración neurológica severa, que no siempre puede efectuarse. Esta es mi opinión, fundada en el brote malárico sufrido por esta población el pasado año, que, como puede verse en la gráfica N° 2, arrojó, excluido el mes de mayo anterior al brote, y hasta el mes de enero inclusive, 194 formas cerebrales. La presencia de convulsiones no implica la existencia de epilepsia, por lo menos en el sentido genuino, idiopático, esencial; denominaciones que deben desaparecer, reservando para los síndromes epilépticos de etiología obscura el nombre de "epilepsia criptogenética", liberado de todo prejuicio (*). La mayor parte de los autores emplean en estos cuadros clínicos el nombre de "convulsiones epileptiformes", más correcto, pero demasiado vago; detrás de los síntomas hiperquinéticos hay siempre algo más preciso, más anatomopatológico, que es imprescindible tomar en consideración para la terapéutica.

Volvamos al artículo de Sotiriadés y Sarafidi. Ya desde el siglo XVIII, escriben, hablan los autores de parálisis consecutivas a la fiebre semi-terciana. Citan: un caso de Papastratigakis (1919) considerado como epiléptico, cuyo síndrome meningítico, des-

(*) Véase nuestro trabajo "Los síndromes epilépticos de naturaleza alérgica", si se desean más datos al efecto. (Revista de la Policlínica Caracas, Vol. X, N° 60, 1941.)

pués de minuciosa observación, fué atribuído al paludismo que precedió al mismo; hemiparesias pasajeras de Léri; observaciones de Trousseau, Bouillaud y Pichon, anteriores a Laveran, sobre paraplejías y meningo-mielitis (con lesiones comparables a las de la parálisis infantil); el caso de Pratzicas en que se manifestó por una epilepsia jacksoniana la invasión de la enfermedad, seguida de un síndrome meningítico después de algunos años de apirexia, comprobado por examen sanguíneo; la estadística de 26 casos de Tsiminakís de epilepsia acaecida lejanamente después de fenómenos palúdicos graves; las lesiones centrales nerviosas con síntomas atáxicos (cerebelosos) descritas por Constantinesco y por Triandaphyllides que halló el plasmodio en jóvenes en plena apirexia; un caso de Sotiriadés de epilepsia posterior al paludismo desaparecida por quininización, bastante concluyente; las ideas de Porot, escépticas respecto al poder epileptógeno del paludismo, sólo admisible en casos bien definidos (en crisis agudas y desapareciendo con ellas), principalmente en jóvenes, no admitiendo la epilepsia como secuela sino por debajo de los dos años después de una encefalopatía malárica.

Advierten los citados autores que no se puede concluir sin un control cuidadoso de sangre periférica, e incluso de punciones del bazo; y establecen las siguientes consideraciones: 1º “La existencia del paludismo como enfermedad primaria, y la aparición de la epilepsia después de una malaria debidamente comprobada”; 2º “Si, después de la cura del paludismo, los ataques epilépticos se tornan más raros o si desaparecen; 3º “Cual es, en general, el tenor de los epilépticos entre los palúdicos”.

Entre nosotros Nieto Caicedo publicó, hace un año, un caso de epilepsia sintomática de etiología malárica, que constituye uno de los pocos que pueden considerarse epilépticos *in strictu sensu*. Tres accesos en cuatro horas, el último de ellos mortal. Los accesos, en honor a la descripción, son típicos de gran mal; indudablemente desencadenados por una lesión cortical, que el autor citado supone por la presencia intervalar de contracciones fibrilares de los músculos del miembro superior izquierdo. Cita además otro caso del Dr. Peterson, que dejó como secuela una monoplejía del brazo izquierdo, y evolucionó favorablemente. El primer caso fué

tratado con “atepe” y el segundo con quinina; acerca de este punto Nieto establece ciertas normas de tratamiento, sobre las que versaremos más adelante.

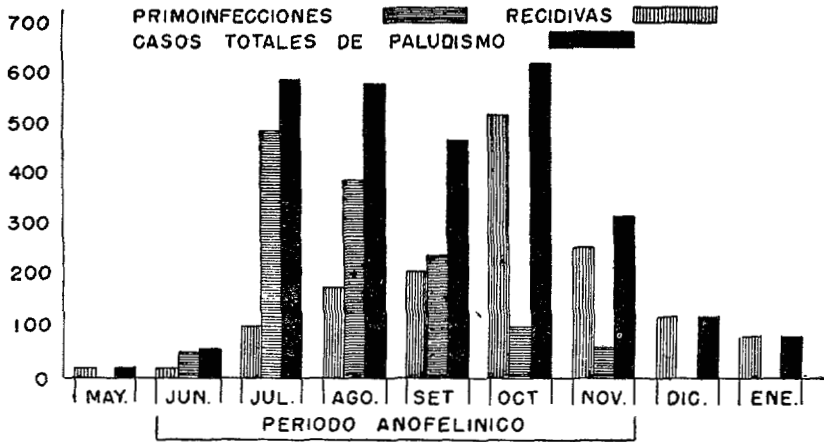
Glosemos, ahora, la gráfica N^o 2, que representa la morbosidad y mortalidad por formas cerebrales, acaecidas durante el brote epidémico de malaria, sufrido el pasado año en esta población.

De las 194 formas presentadas, en los meses de junio a enero inclusive, 152 fueron pristinas, así consideradas, a partir de la aparición de anofelinos (últimos días del mes de mayo); y el resto (42) recidivas, advirtiendo que con esta denominación no se desestima que muchas de ellas fueran reinfecciones, criterio que hacemos extensivo a la gráfica N^o 1. Decimos “pristinas”, y con ello queremos expresar que los sujetos las presentaron por primera vez, y al decir “recidivas” declaramos que los síndromes cerebrales acontecieron por segunda vez en el mismo individuo. En ningún caso el síndrome reapareció más veces. Las pristinas no pueden considerarse como primoinfecciones, puesto que algunos sujetos sufrieron sus formas cerebrales después de múltiples accesos palúdicos asintomáticos neurológicamente. Si hubiéramos empleado el término “primitivas”, utilizado en medicina para otros conceptos, habría perdido propiedad la expresión.

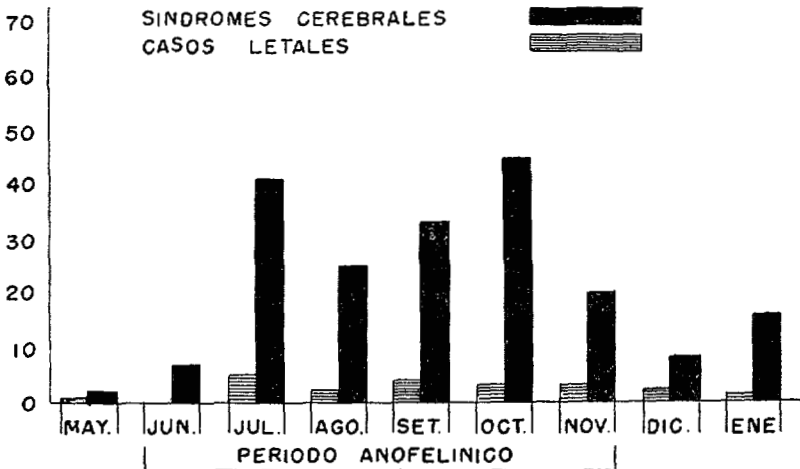
Estos caoss pueden referirse a 1.200 habitantes; no sucede así con las cantidades representadas en la gráfica N^o 1, expresión del brote general de malaria, donde hay que añadir la población transeunte y residente en otros Distritos o Estados, o en comisarías muy apartadas, que aumentan la referencia, aproximadamente, a 1.500 habitantes. Los 200 primeramente incrementados a los 1.000 expresados en la introducción de este trabajo, corresponden al pequeño poblado del Municipio de “Sucre” a las Comisarias de “Las Queseras” y “La Portuguesa”, que fueron especialmente visitados.

De todas las formas cerebrales declaradas, 187 correspondieron a niños de 6 meses a 5 años, inclusive, donde acontecieron las 42 recidivas; las 7 formas restantes se distribuyeron así: tres en niños de 6 años, una en un niño de 7 años, un caso a los 9 años de edad, otro caso en un adolescente de 13, y por último, una mujer de 20 años.

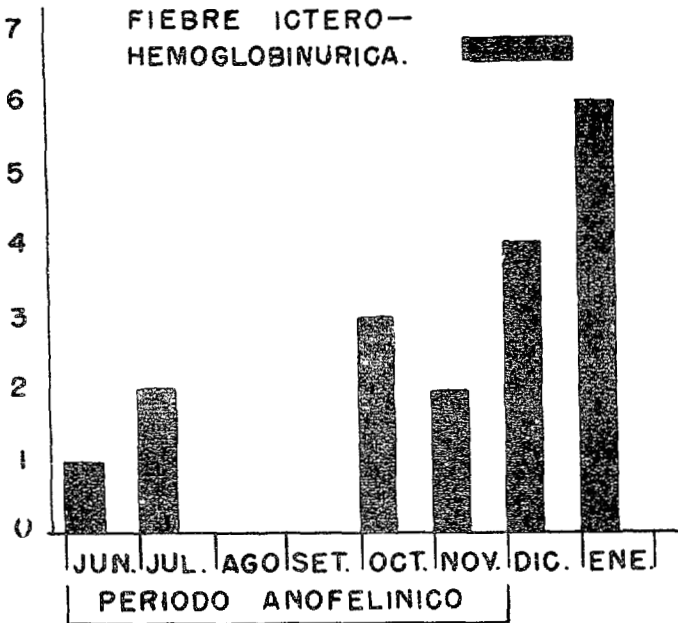
GRAFICA N° 1.



GRAFICA N° 2



GRAFICA N° 3.



Las defunciones, excluido también el mes de mayo, fueron 20 para todas las formas clínicas de malaria; de éstas 18 lo fueron por síndromes cerebrales, 14 en niños de uno a cinco años y 4 en menores de un año. Las otras dos defunciones correspondieron a una forma renal, en un hombre de 50 años; y a una forma cardíaca, en una mujer de 60.

De los 152 sujetos víctimas de procesos cerebrales, 84 fueron varones y 68 hembras. De los 18 óbitos, 11 fueron niños y 7 niñas.

En el mes de mayo se presentaron dos síndromes meningí-
cos, que ocasionaron una defunción, ambos de uno a cinco años,
cuyo tratamiento no disintió en nada del empleado en el resto
de la casuística. No haremos otra referencia a ellos.

Acontecieron otras defunciones debidas indudablemente a la
acción minorizante del brote malárico, pero no imputables direc-
tamente a él.

A los casos más interesantes, por lo acusado de su sintomato-
logía neurológica, les fué practicado examen microscópico de san-
gre periférica; pero el exceso de trabajo y la falta de colaboración
técnica me impidió hacer de esto una práctica sistemática, como
hubiera sido lo correcto. Solamente se practicaron 27 extendidos
con gota gruesa, de los cuales 14 fueron positivos a plasmodium
falciparum. En 3 casos se hicieron extracciones de líquido cefalo-
rraquídeo, dos por punción suboccipital y una por punción lum-
bar; dos de ellas dieron líquidos hemorrágicos. Las condiciones
culturales del medio no me permitieron este método exploratorio
todas las veces que hubiera deseado. En un caso se llevó a cabo
una punción occipital post-mortem, valiéndonos de un subter-
fugio; pero no pude conseguir que me dejaran practicar sección.

Atendiendo a las características de los cuadros clínicos, cuya
exploración neurológica fué practicada con todo detalle, en se-
siones y días sucesivos, clasificaremos los síndromes cerebrales
como se expone a continuación:

Síndromes cerebrales	Nº. de casos	Nº ót.	SANGRE PERIFERICA			
			Recuperados		Fallecidos	
			Posí.	Nega.	Ps.	Neg.
Comas cerebrales endotóxicos.	28	7	1	0	0	4
Procesos meníngeos.	56	1	2	1	0	1
Epilepsias sintomáticas.	16	0	1	2	0	0
Statu. de gm. epiléptico.	43	2	3	1	3	0
Ictu. epileptiformes.	32	5	3	2	2	2
Ictus apopletiformes.	19	3	0	1	1	1
Totales.	194	18	10	7	4	6

Las formas cerebrales recidivantes se dispusieron así:

	Nº. casos	Nº. óbitos	Formas cerebrales pristinas que antecedieron
Comas cerebrales endotóxicos.....	20	5	8 status g. m. epiléptico. a ictus apopletiformes
Procesos meníngeos.....	11	1	3 procesos meníngeos 3 status de g. m. epiléptico. 4 ictus apopletiformes. 1 ictus epileptiforme. 1 procesos meníngeo. 3 epilepsias sintomáticas.
Epilepsias sintomáticas..		0	4 epilepsias sintomáticas
Status de g. m. epiléptico	2	0	3 epilepsia sintomática 1 status g. m. epiléptico
Ictus apopletiformes.....	5	2	3 ictus apopletiforme. 1 ictus epileptiformes 1 proceso meníngeo

Parece obvio advertir que se trata de diagnósticos clínicos, esto es, diagnósticos de aproximación, siendo notorio, además, que se trata de cuadros sindrómicos de primera intención; diagnósticos de "entrada", según el léxico hospitalario, muchas veces superponibles entre sí. Algunos de estos casos, que han dejado secuelas neuropatológicas, y que he podido seguir, tarea no fácil, se fueron perfilando topográficamente, e hicieron posible un diagnóstico de localización cerebral más preciso. A ellos me referiré especialmente en próximos párrafos.

Prescindo en este artículo de versar sobre psicosis y neuritis infecciosas de naturaleza palúdica, que serán tratadas en escritos posteriores.

No comentaré tampoco la producción de síndromes neurológicos a distancia de etiología malárica, que pudieran llamarse post-palúdicos, o mejor, para o meta-palúdicos, ya que la curación de la malaria es muy pocas veces completa. Dichos síndromes han sido descritos por varios autores, ya citados, y especialmente

por Friedman y Moht refiriéndose a la epilepsia. Tampoco se dirá nada de la posible transformación de los síndromes epilépticos sintomáticos (provocados según Jackson por la hiperfunción de las neuronas subyacentes a las paralizadas), en futuras epilepsias "veras" por un descenso del dintel epileptógeno. Tampoco versaré sobre los trastornos deficitarios psiconeurológicos, producidos por acúmulos de pigmento, neoformaciones de la glia (granulomas de Dürck), etc. En relación a estas secuelas lejanas no tengo protocolo.

El análisis del brote malárico de esta población pone de relieve su gran predilección por el sistema nervioso central. Los casos fatales han sido, en general, producidos por síndromes neurológicos; y sus víctimas predilectas, como es frecuente, los niños menores de cinco años. No obstante la cifra de mortalidad ha sido muy baja.

En años anteriores, en que mi actuación terapéutica se reducía a los procedimientos clásicos (quinina parenteral, tratamiento sintomático, adrenalina, cardiotónicos, estimulantes, alguna vez sedantes, etc.); y en que contemplaba, prácticamente inactivo y desorientado, como sucumbían estos niños, la mortalidad fué mayor (superior al 50 % de las incidencias). Los casos eran entonces poco numerosos, pero el pasado año recuerdo días de haber prestado asistencia a cinco nuevas formas cerebrales. En los niños menores de cinco años afectos de fiebres palúdicas, la inmensa mayoría, sufrió algún acceso de esta clase.

Esta vez el número de sujetos afectados ha sido de 152 (prescindimos de las 42 recidivas), en ocho meses; y el número de óbitos 18, en igual período de tiempo; lo que arroja una cifra de mortalidad inferior al 12 % (11'8 % de las incidencias).

Una gigantesca epidemia ocurrida en Rusia el año 1928 dió lugar a diferentes formas neurológicas periféricas y centrales, descritas por Safran (cit. por Sotiriadés y Sarafidi), siendo muchas de ellas leves, y curando merced al tratamiento. La epidemia atacó a cinco millones de individuos.

No vamos a dar noticias epidemiológicas, esa no es nuestra misión; solamente diremos que la División de Malariaología identificó las siguientes especies de adultos, en los ejemplares que le fueron enviados: *anopheles albitarsis*, *id mattogrossensis* e *id. darlingi*.

Posición Neurológica

Bajo este epígrafe vamos a detenernos en el estudio patogénico de algunos casos típicos, de cada uno de los grupos sindrómicos, incluidos en los cuadros sinópticos anteriores:

El primer grupo que comprende los **comas cerebrales endotóxicos**, no requiere especial análisis; es sumamente conocido y su diagnóstico no encierra dificultades para el profesional avezado. La azotemia elevada es por sí capaz de provocar accesos epilépticos y el coma cerebral. Numerosos autores han constatado cifras de úrea en sangre superiores a 4 %. Un caso de Jolly y Danglemont (cit. por Nieto) dió una tasa del 5,25 %. Esta uremia del paludismo pernicioso ha hecho que Bédier y Boulay consideren que la permeabilidad renal desciende en la malaria, y que tal intoxicación es la principal responsable del mismo.

Por otra parte Griessinger, Régis, Pasmanik, Marandon de Montyel, admiten una acción nociva tóxica de los parásitos del paludismo sobre los centros nerviosos, asemejable a la intoxicación alcohólica, y que relacionan con la epilepsia. Sotiriades, al referirse a estas citas, supone con Liveriatis intoxicaciones secundarias a procesos nefríticos de etiología palúdica. Boyd, Mark, Proske en un estudio de las proteínas del plasma sanguíneo durante malarioterapia deducen que la coexistencia de edema, albuminaria y reducción de la proteinemia, indica una nefrosis más bien que una nefritis. Todos nuestros casos con sintomatología de deficiencia renal han sido nefróticos.

Todavía no ha podido evidenciarse la presencia de toxinas palúdicas específicas. Ni las experiencias de Celli, Rosenau y otros, ni por último las de Mannaberg (1905, cit. por Joyeux y Sicé), consistentes en la inoculación de suero sanguíneo de enfer-

mos en pleno acceso a dos sanos, provocando marcadas reacciones térmicas, han acelerado el enigma.

La alcalosis de la sangre también ha sido puesta sobre el tablero como responsable de la "epilepsia palúdica", nosotros no consideramos, ni mucho menos, definitiva esta concepción.

Nuestros cuadros clínicos comatosos, ocurridos en los primeros cinco años de la vida, han acaecido en naturalezas ya debilitadas por numerosos accesos maláricos, u otros procesos agudos (disentéricos, bronconeumónicos, etc.), en mal estado de nutrición (población generalmente mísera), y como puede verse en uno de los cuadros anteriores, la mayor parte de las veces, sobre niños ya afectados anteriormente por otras formas cerebrales. Enfermos particularmente asténicos, anoréxicos, apáticos, nauseosos, se iniciaban con una elevación térmica, frecuentemente sin escalofrío previo, que nunca superaba los 39° g.; pronto se tornaban somnolientos, presentaban vómitos y albúmina en la orina, nunca glucosuria (carezco de material para dosificar úrea en sangre), sus pupilas en miosis dejaban de reaccionar a la luz; algunas veces intranquilidad motora, calambres musculares, sobresaltos tendinosos (en estos estados se les inyectaba luminal, 0,10 a 0,20 gr. ante la posibilidad de la producción de convulsiones eclámpicas—nunca acontecieron—); finalmente estupor y coma, con ritmo respiratorio de Cheine Stockes en la inmensa mayoría de los casos. No se registraba ningún síntoma neurológico decisivo, aparte de los citados. Estas formas acusaron proporcionalmente mayor número de óbitos que todas las restantes. Me es ineludible declarar, que los supervivientes fueren siempre sujetos que no sobrepasaron el estupor o un estupor comatoso, los de temperatura en general elevada y con sólo indicios de albúmina en orina. Los que prematuramente se tornaban apiréticos (con o sin diaforesis previa), entraban en coma profundo y sucumbían todos. (4 lo fueron menores de un año.)

El tratamiento no ha disentido en nada del empleado clásicamente para estos casos; solamente he preferido la administración de barbitúricos a la morfina en los casos de agitación, no ya por tratarse de niños, sino también por razones que se expondrán más

adelante en un apartado dedicado a terapéutica. Nunca he combatido la somnolencia, que no es más que un síntoma endotóxico, y que creo beneficioso. El tratamiento ha perseguido combatir la toxemia, estimular las funciones vitales, y a dosis refracta atacar el plasmodium. Generalmente la respuesta a este tratamiento era favorable. Los citados cuadros clínicos, a los que se puede añadir un pulso débil y frecuente, disociado finalmente con la temperatura, y un aliento amoniacal, son típicos de la intoxicación urémica; y duraban de 12 a 36 horas (6 casos en menores de un año).

El segundo grupo sindrómico corresponde a los **procesos meningéicos**, y es el que ha vertido más casuística, y ha ocasionado menos defunciones, a excepción del que le sigue en los cuadros sinópticos.

Los fenómenos meningíticos han sido descritos por numerosos autores como consecuencia de los accesos maláricos. Se barajan los términos de meningismo, pseudomeningitis, reacciones meningéicas...; creemos aquí admisible la opinión de Kroll, sustentada para otros procesos infecciosos y para la helmintiasis, de considerarlos en rigor como "meningitis serosas".

Algunas veces han sido atribuidos a causas tóxicas, (Mohr (1930, cit. por Sotiriadés) atribuyó el deceso de un palúdico grave a una leptomeningitis por toxinas parasitarias. Puede invocarse una intervención histocitaria, y admitir la posibilidad de procesos alérgicos, como **los que han sido observados para la amibiasis** y otras parasitosis. Porak (cit. por Sarafidi) establece la coincidencia de la asociación de plasmodio y amiba. El mismo habla del paludismo apirético, con parásitos abundantes en sangre periférica; y aún se podía pensar con exámenes de sangre negativos, hecha exclusión de los reservorios orgánicos de parásitos, en un ciclo histocitario, como escriben Africa y Dy recordando lo postulado por Grassi, Golgi y James, y los descubrimientos de Huff y Bloom del ciclo exoeritrocitario del *p. elongatum* del canario. La intervención del sistema retículo endotelial en las respuestas alérgicas podría explicar la producción de síntomas neurológicos atópicos en sujetos apiréticos, originados por alérgenos malári-

cos liberados desde el endotelio. Trataríase de sujetos predispuestos por su "constitución individual mesenquimatosa" (Jiménez Díaz).

Todavía cabe la consideración de una patogenia endotóxica; pero las lesiones anatomopatológicas observadas en las meninges de los fallecidos por formas cerebrales demuestran grados avanzados de congestión, que pueden en alguna ocasión deberse a algo más que a una acción tóxica (evidente ante el color pizarroso que presentan, particularmente la pía y la corteza), y depender de procesos de vecindad (corticales). La encefalitis hemorrágica puntiforme de Dürk, llamada por Nocht y Mayer de "picadas de pulga", que asientan preferentemente en la sustancia blanca, otras veces (menos frecuentes) lo hacen en la sustancia gris del cerebelo; además de que lesiones vasculares (trombosis parasitaria) de la red cortical pueden dar lugar a fenómenos meningíticos por lesiones meningo-serosas, secundarias a la necrosis. Es posible también una meningitis hemorrágica, como se da en otras infecciones, si bien no puede pensarse en paquimeningitis hemorrágica.

Como quiera que sea, el cuadro clínico de meningitis puede ser secundario a un proceso cerebral de lesiones más intensas (trombosis del territorio de la Sylviana u otro tronco vascular), y ser entonces muy difícil el encasillamiento diagnóstico; por tal razón al hablar de "procesos meníngeos" queremos indicar un predominio clínico de los síntomas de meningitis, y a su vez, la ausencia de sintomatología focal y de convulsiones generalizadas.

Nuestros casos acontecieron dos en menores de un año, dos en niños de 6 años y el resto entre el primero y el sexto año de la vida. La defunción tuvo lugar en este último grupo, el paciente entró en coma cerebral al segundo día. Parece ocioso advertir que la terminación comatosa no implica la introducción de éste y otros casos en el grupo sindrómico anterior; para ello es imprescindible que tal estado inicie el acceso. Uno de los casos recuperados de seis años dió un frotis sanguíneo positivo a esquizontes de *p. falciparum*, con motivo de unas fiebres cotidianas presentadas un mes antes de su acceso cerebral, el cual fué observado por el laboratorio de la División de Malariología.

Los enfermos con ligeras variantes presentaron un cuadro similar al siguiente:

Caso N° 1.—J. E. G., de 2 años de edad, natural de El Baúl. Varón, de raza mulata.

Antecedentes familiares.—Padre sano, antecedentes sifilíticos. Madre joven y sana. No abortos. Hermanos mayores dos, padecen fiebres palúdicas sin formas cerebrales.

Antecedentes personales. — Fiebres palúdicas (comprobadas) desde el mes de septiembre de 1942. Purgado con vermífugos sin expulsión de helmintos. Alguna vez, dispepsias fermentativas.

Enfermedad actual.—El día 26-1-43 a las 4 p. m. presenta un escalofrío ligero, llevaba un mes sin accesos febriles, y su temperatura inicia un ascenso uniforme a las 6 p. m., tenía 41° C. Una hora más tarde presenta vómitos “a tiro de fusil”, fáciles, cerebrales; al mismo tiempo se torna hiperestésico, grita cuando le acarician y cuando alborotan en torno suyo. Yo veo al enfermo a las 8 p. m. Acostado sin contracturas, consciente, intranquilidad motora, temperatura 40,8°, pulso 110 por minuto, reflejos tendinosos deprimidos, columna vertebral dolorosa a la presión en región cervical, pupilas en semi-midríasis reaccionando perezosamente a la luz y respiración bucal con una frecuencia de 32 por minuto. Sin otra sintomatología positiva de interés. Bazo 1.

Dos meses antes había presentado esquizontes anulares de p. falciparum en sangre periférica; no obstante, se hizo nueva extracción de sangre que resultó negativa. Una emisión fecal, negativa a helmintos.

Se inyectó en aquel momento una ampolla de luminal de 0,20 gr., sospechando un síndrome meníngeo en sus prodromos, y además 0,25 gr. de formiato de quinina diluidos en una ampolla de suero fisiológico de 125 c. c. El resto de las prescripciones no salen de lo vulgar.

Al siguiente día (8 a. m.) es nuevamente visitado el niño. Había dormido hasta las 5 a. m., “al poco de despertar (me dijo la

madre) se puso mucho peor". Efectivamente lo que el día anterior empezaba, a pesar del barbitúrico, ahora era rigidez de nuca, signo de Kernig positivo, fenómeno de la sínfisis de Brudzinski positivo, piernas y muslos en cañón de fusil, movilidad pasiva contralateral de los mismos, rigidez pupilar, paresia notoria de oculomotores y ligera obnubilación. La temperatura era de 38,9°, el pulso de 98, y las respiraciones de una frecuencia y profundidad similar al día anterior.

Nuevamente se le administró luminal y quinina en idéntica forma.

El enfermo verificaba emisiones urinarias muy espaciadas y muy poco abundantes; una de ellas pudo recogerse en parte, dando al examen cualitativo de albúmina y glucosa resultado negativo.

Cesó la intranquilidad motora, entró de nuevo en sopor, con una frecuencia respiratoria de 29 por minuto, y la pupila pasó de la rigidez midriásica a una rigidez miósica. Sí habla de rigidez a la luz; el reflejo de acomodación no podía explorarse.

Catorce horas más tarde el niño despertó en el mismo estado, que en la mañana. No podía ser alimentado por su intolerancia gástrica, y solamente, toleraba cucharaditas de agua fría azucarada, muy difíciles de administrar por su opistotonos, y un ligero trismus, aunque el reflejo de deglución estaba conservado. Contaba 22 horas sin defecar, y cada vez orinaba menos. La lengua empezaba a dar señales de exicosis ligera, y el grado de obnubilación aumentaba. Presentóse una raya meningílica por fricción roma de la piel, de color blanco-rosado, quizá hipofunción cromafín (Sergent), además de parálisis vasomotora media. La fontanela mayor estaba tensa y ligeramente prominente.

Ante tal sintomatología propuse a la madre una punción suboccipital, que aceptó. Esto no es aquí frecuente. Fué verificada el día 28-1-43, a las 2 a. m. El líquido fluyó a presión elevada (en esta fecha mi manómetro estaba inutilizado), claro como agua de roca, albúmina 0,40 por mil y 8 linfocitos por m. m. No se encontraron

formas parasitarias. Este laboratorio no permitió más investigaciones. Se extrajeron 16 c. c., suficientes para moderar la hipertensión.

Nueva ampolla de suero fisiológico, esta vez de 500 c. c. con 0,25 gr. de formiato de quinina; un c. c. de adrenalina con tres c. c. de aceite alcanforado, y otra inyección de luminal de 0,10 gr. Al cabo de media hora el enfermo se tranquilizó y entró en sopor; su temperatura era de 38°, su pulso de 90 y sus respiraciones a una frecuencia de 26, no habían perdido su buen ritmo. Pese a estos últimos datos abandoné la casa bastante pesimista.

El sueño se prolongó hasta las 10 a. m., despertando el niño de su sopor evidentemente mejorado. Las pupilas, todavía miósicas, reaccionaron ligeramente a la luz; aunque quedaba rigidez de nuca, el opistótonos y el signo de Kernig habían desaparecido, así como el de Brudzinski y los fenómenos contracturales de los miembros. Desaparecida en parte la paresia de oculomotores, la mirada del niño se hizo ligeramente expresiva; y a su vez, la obnubilación se había retirado por completo del cuadro. La madre pudo darle un pocillito de leche, y establecer con él un "rapport" superficial.

Inyectósele nuevamente quinina con suero fisiológico; a las dos horas la temperatura, previa diaforesis ligera, se hizo subnormal (35,9°); nueva administración de adrenalina emulsionada con aceite alcanforado, siguiendo posteriormente un curso progresivamente favorable, continuándose su tratamiento por vía oral.

Los casos de este grupo han diferido de éste en que, excluido el deceso citado, cedieron a la medicación barbitúrica y antimálica.

La obtención de líquido subaracnoideo ha sido ya verificada en procesos de esta naturaleza. Nocht y Mayer hablan de su acción beneficiosa aunque sólo sintomática; sintomática sí, pero vital también. Sotiriadés y Sarafidi citan los trabajos de L. Masselot, discípulo de Durnolard, bajo la dirección del cual halló (1914) el plasmodio en el líquido raquídeo de una meningitis, en esputos de neumónicos, en la punción del esternón y en la del

bazo, durante el paludismo apirético. Citan también diez punciones lumbares verificadas por Trolard y Dumolard que sólo en dos casos acusaron linfocitosis, y el hallazgo inédito del profesor Lupu, de Bucarest, comunicado por el Dr. Alexandre Caratzali, que encontró gametas en el l. c. r. de una enfalopatía palúdica.

Nosotros ni en ésta, ni en las otras investigaciones de líquido hemos encontrado formas del plasmodio. Precisaría que la punción lumbar o cisternal se hicieran con más frecuencia en estos casos para poder sentar conclusiones definitivas. Los otros dos líquidos c. r. obtenidos por mí fueron hemorrágicos, y aún así, no dieron parásitos intraglobulares, hecho que no hubiera sido concluyente, de ser afirmativo, por lo que afecta al paso del plasmodio a través de la barrera hematoencefálica de Lina Stern. El otro líquido hemorrágico no pudo ser examinado. Prescindamos momentáneamente de la interpretación del hallazgo de sangre en el canal raquídeo, deteniéndonos a considerar la importancia de la presencia del plasmodio.

El descubrimiento del "schizotrypanum cruzi" en el l. c. r. de enfermos muertos con síntomas meningoencefálicos, realizado en Venezuela por E. Tejera y F. Pifano, supera otros hallazgos bacteriológicos anteriores, y apunta la posibilidad de que nuevos hechos de esta índole nos señalen caminos insospechados de investigación y tratamiento. Los cuadros clínicos agudos de la "Enfermedad de Chagas" con fenomenología neurológica terminal, descrita por Torrealba, que, al menos conscientemente, creo no haber tenido en mi casuística, ponen de relieve la susceptibilidad lesional del sistema nervioso ante el s. cruzi, y no difieren clínicamente de ciertas encefalopatías palúdicas, comprobadas parasitológicamente. Las lesiones necróticas observadas en los citados casos refiérense a lesiones congestivas de la corteza cerebral y meninges; pero es posible que lleguen a descubrirse procesos leishmaniformes en el tejido nervioso, análogos a los descritos por Vilela (1932) en las células de la microglia de perros infectados experimentalmente (cit. por Joyeux y Sicé), si se tienen en cuenta los síndromes nerviosos descritos por los autores citados y por Brumpt, y el mismo Chagas: afasias, displejías cerebrales de predominio espásmico, parálisis, convulsiones, etc. Las lesiones ana-

tomopatológicas debidas a los parásitos de la malaria, tanto en el tejido nervioso como en otros parénquimas, difieren de las tripanosomiásicas en que, la inmensa mayoría de las veces, tienen una patogenia vascular mecánica; fenómeno subsiguiente a que el "huésped" directo del hematozoario es el hematíe, y que la posibilidad de un ciclo histocitario humano no habría de contradecir esta tesis.

Los enfermos que han sucumbido bajo accesos graves de paludismo, han mostrado, en la sección, sus capilares congestionados a nivel de la médula y el cerebro, y numerosas veces llenos de plasmodios y elementos pigmentados (Sotiriadés, Sarafidi, Papastratigakis, Lemaire). Síndromes epilépticos, terminados por coma cerebral, han hecho patentes hemorragias estriadas de la substancia blanca encefálica, ocasionalmente localizadas, en cápsula interna, puente y cerebelo. El examen microscópico de los cortes focales muestra vasos centrales, rodeados de alteraciones necróticas nobles e infiltraciones globulares blancas y rojas. Estos hematíes perivasculares, contrariamente a los que llenan la luz vascular, no suelen estar parasitados (Papastratigakis). G. Marinisco describe el caso de una mujer de 26 años de edad (1922, cit. por Sotiriadés y Sarafidi) muerta a consecuencia de una forma mioclónica de paludismo, en cuya autopsia hallaron hiperemia del encéfalo, el cuerpo estriado y la médula; encontrándose además un punto hemorrágico en la corteza, y la invasión de hematozoarios en cerebro, bulbo, médula, cerebelo (ligera) y ganglios espinales (mínima). Nocht y Mayer indican como, hasta en fresco, se pueden observar los capilares cortico-cerebrales llenos de parásitos con abundante pigmento (formas de división de malaria trópica), que por su tropismo y viscosidad quedan detenidos en aquéllos hasta trombosarlos, en unión de los eritocitos (fenómeno observado por Thomson en los cultivos; cit. por Nieto). Para los mismos autores en los vasos grandes, que presentan menos hematíes parasitados, las formas de división acumúlanse a menudo en las paredes, mientras los eritrocitos no invadidos y las formas anulares ocupan libres la luz vascular. Las células nerviosas "son el asiento de lesiones mecánicas más bien que tóxicas" (Warasi, 1927, cit. por Joyeux y Sicé). Marcano, en un artículo reciente sobre anatomía patológica de la malaria, cita la opinión

de Darling, que hace responsable de estas lesiones a la mayor adhesión de los hematíes parasitados, y la de Bass, que las atribuye a la pérdida de elasticidad globular; versando acerca de la presencia de la hemozoína de Sambon en el cerebro, previo pase por la barrera endotelial; y analizando el fenómeno de la trombosis parasitaria, y la hemorragia subsiguiente a la dilatación vascular y alteraciones endoteliales (sea por diapédesis o por solución de continuidad), en cuya patogenia intervienen, además de eritrocitos parasitados, pigmentos fagocitados o libres. Al referirse a las hemorragias puntiformes de Dürk, ya citadas, habla (el mismo autor) del escaso desarrollo de la red capilar, de diámetros reducidos (Bignami), en la sustancia blanca; y posteriormente, menciona la demostración de cromatolisis y alteraciones neurofibriliares en las células piramidales grandes y pequeñas.

Ahora bien, ¿cómo podemos interpretar el paso del hematozoario a los espacios subaracnoideos? He aquí, un hecho que debemos admitir, en honor a su declaración por autores reconocidos; y además, porque no se revisa en la literatura una investigación sistematizada que haya consignado su ausencia. La extracción de líquido c. r. en vida es, en estos enfermos, una excentricidad clínica, por más que debiera ser consuetudinaria; y las autopsias realizadas, ignoramos por qué razón, han sido detenidas en la “barrera hematoencefálica”. Hill y Benarroch, v. g., citan una autopsia de un caso de paludismo cerebral (1927) cuyo examen anatómopatológico fué impecable, tomándose frotis de la sangre de los capilares cortico-cerebrales congestionados, que acusaron numeroso p. falciparum; pero no llevando en cerebro las investigaciones hasta los límites que fueron conducidos en otros órganos.

Sabemos que otros gérmenes patógenos han sido, con más frecuencia, puestos en evidencia en el l. c. r. Después del hallazgo de Clapier (1921, cit. por Joyeux y Sicé) en líquido hidrocefálico, son numerosos los profesionales que han obtenido el tripanosoma en el líquido subaracnoideo de enfermos meningo-encefalíticos, afectos de “enfermedad del sueño”; y que puede existir en él sin provocar trastornos nerviosos, habiéndose conseguido experimentalmente en el mono el paso del parásito del líquido a la sangre. Pero en esta afección se registran lesiones nerviosas, no sólo de origen

tóxico o vascular, sino inicialmente parenquimatosas; y hasta se habla de evoluciones clínicas y neuro-inmunidad, dependientes de la presencia del germen en el "licour". También en las neurolúes ectodérmica se ha encontrado el espiroqueto en el l. c. r. de tabéticos, demostrándonos el papel neurótopo del mismo, cuyas lesiones ectodérmicas primarias en la P. G. P. (ganglios, células gliales, fibras, principalmente, supraradiales y tangenciales de las capas corticales superiores), así mismo, lo albergan, según afirma Kroll, que menciona las investigaciones de Lówenberg en el laboratorio de la Clínica Universitaria de Minsk. Sin más comparaciones podemos entrever la distancia que separa estas patologías de la que es atribuída, en general, a las distintas formas de paludismo cerebral.

Las lesiones encefálicas de la malaria, después de los conocimientos anatomopatológicos que hemos citado, hemos de repetir que son, en su mayor parte, la consecuencia de disturbios vasculares, o si se quiere, mesodérmicos. No negamos el posible neurotropismo de las desconocidas toxinas, producto del metabolismo parasitario, o del mismo pigmento malárico, fenómeno que es más ostensible en los síndromes neuríticos craneales y periféricos de indudable etiología palúdica, y que serán objeto de un capítulo posterior. Lo que sí se puede afirmar, es que el propio plasmodium no tiene apetencias nutritivas ectodérmicas; y que la predilección imputada al *p. falciparum*, y en algún caso al *p. malaria*, por el cerebro se debe a peculiaridades morfológico-estructurales de índole reproductiva, que por sí ocasionan síndromes circulatorios locales, muy ajenos a tropismo o tactismo alguno.

El paso del hematozoario a los espacios subaracnoideos hemos de considerarlo como un hecho accidental. Precisamente incluimos estas consideraciones en el apartado de "procesos meníngeos", porque es en ellos donde ha sido consignado el desbordamiento de la barrera hematoencefálica. Con motivo de la malarioterapia de Wagner von Jauregg, se ha atribuído a la infección palúdica la propiedad de hacer ascender la "permeabilidad meníngea". La meningitis en sí es capaz de disminuir el C. P. de Walter (aumento de la permeabilidad), así como la ascariidiasis (aquí endémica) y otras infecciones. La predisposición de los ni-

ños a los fenómenos meningíticos es interpretada por Leonow (cit. por Kroll) como resultado de la mayor permeabilidad en el primer año de la vida (pruebas de la uranina). Hasta se puede pensar en que la punción lumbar, irritante de las meninges facilite la acción de los antipalúdicos por aumentar la permeabilidad, como han opinado Barbat, Hofer, Dercum y Early para el salvarsán (cit. por Kroll). No obstante, el paso de bacterias y parásitos es más complicado que el de fármacos y toxinas. Es además interesante, que su presencia no ha de considerarse siempre patógena. Sobre estos extremos cita Jiménez Díaz experiencias de inoculación bacteriana, subaracnoidea, demostrativas de la desaparición de los gérmenes, rápida y casi exenta de sintomatología cerebral, poniéndose en evidencia una acción bactericida "in situ". El mismo autor admite para el sistema nervioso tres vías de infección: por contacto, linfática y hemática. Y al versar sobre esta última, de momento interesante para nosotros, cita las experiencias de Friedeman y Elkeles, que después de Frenkel y otros, han conseguido las conclusiones más decisivas sobre el tránsito sangre-tejido nervioso y viceversa.

Estas experiencias demuestran el paso de sustancias colorantes al tejido nervioso, que fueron inyectadas en sangre, sin que aparezcan en el l. c. r. Este líquido, además, se muestra pobre en sustancias nutritivas, para que pese sobre él, el recambio metabólico de un tejido que consume tan considerables cantidades de oxígeno en su funcionamiento. No serían ya los plexos coroides y las granulaciones de Paccioni los principalmente responsables de la barrera hematoencefálica. Esta, realmente, desde hace unos años ha sido localizada en las paredes de los vasos cerebrales; Jiménez Díaz alude comparativamente a las "barreras hematoesplénica, hematohepática, etc.". No todas las toxinas desbordan esta barrera, por más que produzcan síntomas neurológicos (t. diftérica); las toxinas utilizarán en estos casos otras vías de introducción. Las que posean una carga positiva al ph. de la sangre pasarán la barrera citada; las que presenten una carga eléctrica negativa (t. diftérica) serán detenidas (Jiménez Díaz). Las bacterias, en general, llegarán al cerebro por vía hemática merced a capilaritis primarias que permitan la diapédesis, o donde la lesión cerebral establezca soluciones de continuidad. La adventicia de

Los vasos cerebrales, en cuya constitución entran la pía y la aracnoides, y una serie de astrocitos vecinos (Jiménez Díaz) constituirán la enigmática línea de defensa hematoencefálica. Los endotelios vasculares (angiotelios) realizan funciones sumamente precisas, recordemos, todavía, los vasos embrionarios (endotelio plasmodial histocitario) y las vellosidades coriales de la placenta. Todo en realidad son líneas de intercambio nutritivo y de defensa. Estos endotelios persisten muy cercanos funcionalmente al s. r. endotelial, aun después de su diferenciación. James y Tate (cit. por Nieto) han comprobado que las formas endoteliales del p. malárico aviario, en el pollo, evolucionan en las células de revestimiento de los capilares cerebrales. El pigmento malárico ha sido encontrado en las células endoteliales y adventiciales de los mismos capilares (Seyfarth, Dugeon, Clarke y Jaffé (cit. por Nieto). Esta predilección no supone neurotropismo, sino que viene a confirmar la agresión directa del plasmidio al s. r. endotelial. Ya hemos mencionado anteriormente la posibilidad de un ciclo histocitario del paludismo en el hombre. Esto podría intervenir patogénicamente en la producción de algunos síndromes cerebrales. Citaremos, por último, la existencia de elementos histocitarios en las meninges y en la micrología de Río-Hortega, que Jiménez de Asúa (cit. por Nieto) considera de filiación retículo-endotelial.

De todas las consideraciones citadas desestimamos, clínicamente, el hallazgo del hematozoario en el l. c. r. Lesiones meningoencefálicas, de la calidad anatomopatológica repetidas veces mencionada, más o menos contiguas a los espacios subaracnoideos, pueden ser el motivo de la entrada de formas del plasmodium en los mismos; y aún, a trueque, de que el mecanismo de introducción fuera más complicado, lo ciertamente probable es que la presencia accidental del hematozoario en pleno parénquima nervioso no complicará el síndrome patológico, ya en curso antes y en el momento de su ubicación ectodérmica; ni el plasmodio tiene apetencias nutritivas hacia el tejido nervioso, ni las toxinas, producto de su recambio metabólico, agravarán más un cuadro morbosos en cuya aparición, generalmente, contribuyeron, pese a que no fuera tan directamente.

Unicamente apartando la existencia de lesiones parenquimatosas puras, podemos concebir que el número considerable de formas palúdicas cerebrales, presentadas en este trabajo, haya ocasionado tan baja mortalidad y tan reducido número de secuelas neurológicas; siendo además notable, que el tratamiento ha sido conducido, en el mayor número de los casos, hacia la sedación y la hipnosis farmacológica. Este proceder no implicó nunca un olvido de la terapéutica antimalárica, ni de otras atenciones sintomáticas, pero el silenciar la sintomatología cerebral ocupó siempre el primer plano de nuestra actuación.

Sigamos, ahora, el cuadro sinóptico para referirnos a las **epilepsias sintomáticas**, cuyo número fué el más restringido por nosotros, ya que fuimos muy exigentes para establecer tal diagnóstico. Siempre vimos estos casos cuando el acceso había pasado o estaba en su defervescencia. Los ataques, para sentar este diagnóstico, deberían ser continuados por un sopor, que interrumpido por nosotros, revelara una actitud consciente y sólo una ligera obnubilación. Entonces procedíamos a la administración parenteral de un barbitúrico y nunca obtuvimos recidivas del ataque en el mismo acceso palúdico. En general acontecían en el acmé de la fiebre, y en 9 casos, de los 16, fueron acompañados de erupciones eritematosas con elementos papulovesiculosos, pruriginosos, aislados y confluentes, que remitían con el acceso febril. La exploración somática postparoxística nunca acusó síntomas focales. Los reflejos cutáneos, tendinosos y pupilares, etc., se comportaban como lo hacen, con ligeras variantes, en la epilepsia "esencial" (cinco casos fueron explorados al final del acceso).

Dos de ellos presentaron (datos de la madre) en el comienzo (aura) desviación conjugada de los ojos y de la boca, hacia arriba y a la izquierda, hacia el lado de la lesión; pero, como he expresado anteriormente, no hubo posibilidad de recoger en la exploración síntomas focales. Tratóse, quizás, de lesiones anatómicas muy leves, que fueron rápidamente neutralizadas por mecanismos de suplencia funcional. Uno de los casos: N. M. S. de 2 años de edad, hembra, sin antecedentes personales ni familiares neuropáticos, sin huevos de helmintos en heces, y con esquizontes anulares de *falciparum* en s. p. durante una fiebre terciana ante-

rior, aparece en la figura 5, fotografiada al día siguiente del ataque, todavía con las lesiones eritematosas de tipo urticario (antes citadas), que la obligan a consolar su prurito considerable. La niña presentaba un bazo p. i. p.

Nuestro interrogatorio en ningún caso obtuvo síntomas jacksonianos. Las lesiones cutáneas, citadas, fueron presentadas generalmente en sujetos que no estaban en tratamiento quinínico.

Hemos de introducir estos casos en el grupo de Alzheimer (cit. por Heilbronner) de las epilepsias sintomáticas, pero nos queda dilucidar su origen tóxico o alérgico, o bien, si tienen una patogenia focal, tan frecuente en niños después de procesos encefalíticos. Corresponderían entonces a las epilepsias directamente encefalógenas de Muskens. La rápida vuelta a la normalidad post-

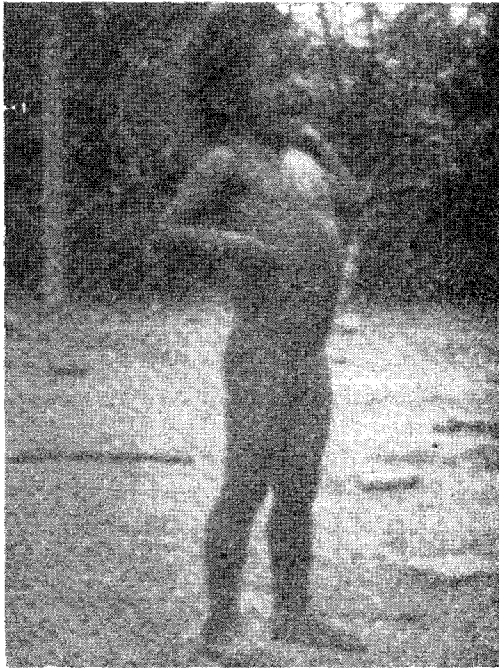


Figura 5

N. M. S. 2 años. Mulata. Natural de El Baúl. Caso de Epilepsia sintomática.

paroxística nos hace pensar en fenómenos angioespásticos (Spielmeier), seguidos de procesos isquémicos (Kussmaul y Tenner), producidos por noxas o alérgenos maláricos; preformadores de un cuadro de tumefacción cerebral (Reichardt) reversible (cits. por Bumke). Abogan en favor de esta opinión las manifestaciones cutáneas, indudablemente atópicas, citadas por varios autores, coincidentes con el síndrome epiléptico (véase nuestro trabajo, ya citado en este escrito anteriormente: "Los síndromes epilépticos de naturaleza alérgica"), y también, con los accesos palúdicos (exantemas de Nocht y Mayer, erupciones polimorfas papulosas de Joyeux y Sicé), y hasta con el paludismo congénito (urticaria palúdica típica de Romero). Dos casos recidivantes presentaron estos síntomas cutáneos por segunda vez. Enfermos que padecieron formas pristinas de epilepsias sintomáticas, padecieron después en algunos casos otras formas cerebrales (véase cuadro sinóptico); pero las epilepsias sintomáticas recidivantes lo fueron siempre sobre el mismo síndrome, lo que denuncia un mecanismo sensibilizante.



Figura 6

M. A. O. 2 años. Mulata. Natural de El Baúl. Caso de Status de G. M. E.

No podemos desestimar que en la producción de estos síndromes entrasen trastornos circulatorios (trombosis parasitaria), ya que la epilepsia puede deberse a causas conjuntas, que afectarán, como expresa Nieto, el territorio de la a. cerebral media, comprometiendo la circunvolución prerrolándica y el núcleo lenticular; y explicando, así, la fase clónica (cortical, piramidal) y la tónica (subcortical, extrapiramidal). Estos hechos no son decididamente seguros; sintomatología focal demostrativa de lesiones en la región de otras arterias cerebrales, ha sido precedida de fenómenos epilépticos, por más que no sean tan frecuentes. Relegamos, mejor, este mecanismo patogénico para los síndromes siguientes (status de g. m. epiléptico), donde los accesos fueron subintrantes o sucesivos, acusando sintomatología focal accesional e intercalar la mayor parte de las veces. Sin embargo, no podemos negar la existencia posible de esta última en la llamada epilepsia "genuína", explicable por las lesiones corticales demostradas por Alzheimer; pero tal hecho pierde valor en sujetos que anteriormente no presentaron síntomas comiciales.

Si bien es admisible que un paroxismo epiléptico referible a la excitación nociceptiva del s. n. por una proliferación gliomatosa, consecuencia de lesiones antiguas, por una espina irritativa, motivada por un trauma pasado, etc., puede (aún produciendo ataques jacksonianos y síntomas focales) conceder lucidez intercalar; hemos de convenir que la trombosis brusca, en pleno acceso palúdico, provoca una sintomatología de "shock" neurológico, que no son suficientes a remitir las descargas corticales canalizadas en respuestas mioclónicas de defensa.

En la producción de fenómenos cerebrales pasajeros hay que invocar, como expusimos al versar sobre procesos meníngeos, la reacción histocitaria de los centros nerviosos y sus tejidos perivasculares, de ascendencia retículo-endotelial (recuérdese la mesoglia de Spatz, cit. por Kroll).

Nuestros casos fueron 14 de uno a cinco años, uno de seis años y otro de 9 años. El caso de seis dió extendido positivo a esquistosomas de *p. falciparum*, que fué examinado por la División de Malariología, a causa de unas fiebres cotidianas padecidas meses

antes. El enfermo de nueve fué el único que presentó frotis positivo, de este grupo, de la sangre extraída en el momento post-paroxístico. Su informe de laboratorio fué el siguiente:

Hemoglobina 70 %.

Anisocitosis, Cuerpos de Jolly, Normoblastos, Esquizontes anulares, con manchas de Maurer, de p. falciparum.

Gametocitos adultos en media luna de p. f. N^o 146.

R. O. Día: 6-7-42.

El enfermo presentaba un bazo-2. Su análisis de orina fué negativo. En heces, huevos de áscaris lumbricoides y necátor americanus.

Todos fueron tratados con atebрина parenteral, a grandes diluciones en suero salino isotónico, cuando se obtenía con el luminal un sueño profundo. Nueve de los casos presentaron mordeduras de lengua.

El mecanismo alérgico ha sido invocado para explicar pequeñas trombosis en el interior del s. n. c., en casos de encefalitis post-infecciosas, llegándose a la reproducción experimental; recomienda Tracy J. Putnam prescindir del empleo de antisépticos y sueros, si no atacan la enfermedad subyacente, e insinúa el tratamiento por anticoagulantes (heparina o cisteína).

El status de gran mal epiléptico es, para Alzheimer, el ejemplo más significativo de destrucción aguda del parénquima cerebral. Los sujetos muertos por parálisis cardíaca, debida a la larga duración, o por procesos bronconeumónicos por aspiración, y otras veces en coma, han registrado previamente temperaturas de 43° C. (Bleuler). Nosotros los hemos visto morir, dos casos, con temperaturas de 39° y 38,6°, al comenzar el período terminal. Las autopsias, según Alzheimer, demostraban en la médula gránulos grasientos procedentes de células neurológicas; algunas de las cuales presentan división nuclear, revelando funciones amiboideas y catabólicas intensas.

Lo mismo en este grupo sindrómico que en el siguiente, establecimos diagnóstico diferencial por la calidad de las hiperquinesias con los síndromes paratiroides. En algunos intervalos aquinéticos o hipoquinéticos pudimos eliminar la espasmofilia y la tetania infantil. Ningún caso presentó Chvostek I, por más que algunos fueran positivos al II y III; el fenómeno de Trousseau fué también negativo; y por otra parte, los que por su estado requirieron inyecciones de adrenalina no mostraron exacerbación en su síndrome (signo de Falta). Los ataques de Friedmann o picnolepsia, pequeños accesos acuminados de los niños, están también muy lejos de estos cuadros clínicos.

Cuatro de los casos (que no recidivaron) presentaron síntomas jacksonianos al comenzar su síndrome (dos en miembros superiores y dos en miembros inferiores), extendiéndose después las convulsiones a los miembros del mismo lado, y generalizándose al fin. Estos casos no exhibieron período tónico típico. Petzetakis (cit. por Sotiriadés y Sarafidi) observó accesos de Bravais-Jackson en palúdicos graves. Tres de ellos mostraron al cesar el "status", monoparesias (dos superiores y una de miembro inferior) que fueron remitiendo, desapareciendo al cabo de 30 ó 40 días.

Otros veintitrés casos presentaron típicos síntomas focales al terminarse las crisis epilépticas. En general monoparesias, preferentemente proximales, de miembros inferiores, más izquierdas que derechas (3-1), pero también de superiores. Para Kroll las monoparesias representan afecciones de la circunvolución central anterior. Dos de estos veintitrés casos pusieron de manifiesto hemitrazornos postaccesionales de la sensibilidad epicrítica (táctil), demostrativos de lesiones de la circunvolución central posterior (arteria parietal anterior-rama de la silviana), también pasajeros. Uno de ellos N. P. de 7 años de edad, dió un frotis de s. p. positivo a esquizontes de p. f., en pleno acceso, que fué examinado por el Laboratorio de la División de Malariología (agosto de 1942). El caso que produjo una secuela neurológica (hemiparesia izquierda) más duradera (dos meses), es la niña C. J. G., de 2 años, representada en la figura 7 (Bazo-1).

En general el "status" no duraba más de dos horas, porque era interrumpido con medicación barbitúrica. Las dos defunciones corresponden a niños de 1 a 5 años, que por razones ajenas a mí, fueron asistidos a las 10 y 16 horas de estar en pleno síndrome, sucumbiendo horas después con respiración bulbar, y uno de ellos con un proceso bronconeumónico aspirativo. Un gran número de casos sufrieron mordeduras de lengua (31).

Exceptuando el caso citado de 7 años, todos estuvieron incluidos de los 18 meses al 6º año de la vida.

El hecho diferencial de este grupo sindrómico y el siguiente (ambos son ictus), es la existencia de intervalos "acinésicos", aunque no lúcidos, en los casos epileptiformes; siendo además notorio que las crisis convulsivas eran comicialmente atípicas en estos últimos.

Pasemos a describir el caso más resistente a los hipnóticos, y cuyo cuadro mostró una especial tenacidad y duración.

Caso N° 2.—M. A. O., de 2 años de edad, natural de El Baúl, hembra de raza mulata. Figura 6.

Antecedentes familiares.—Padre sano. Madre con historia palúdica intensa, dos abortos y una colecistitis crónica. Una hermana padeció el pasado año una forma cerebral y un acceso de f. b. hemoglobinúrica.

Antecedentes personales.—Historia palúdica desde los diez y seis meses. Huevos de *necator americanus* en heces, purgada con vermífugos varias veces, expulsando gran cantidad de parásitos. Un proceso bronconeumónico a los 10 meses. Últimos accesos palúdicos en junio (fiebres tercianas).

Enfermedad actual.—En el mes de julio sufre, el día 19 a las 10 a. m., un escalofrío ligero, acompañado de vómitos, y comienza el ascenso térmico (siete de los casos de este grupo presentaron las crisis cerebrales en apirexia, ascendiendo la temperatura horas después). A la 1 p. m. tiene 40,6° C., 120 pulsaciones al mi-

nuto, 34 respiraciones en igual tiempo, reacción pupilar perezosa a la luz y acomodación, reflejos tendinosos y osteoperiósticos deprimidos, r. de Gordon, Oppenheim y Babinsky negativos. Dato que señalamos para que sirva posteriormente de contraste; pese a que ya no fuera un lactante, y que marchaba en bipedestación, en atención a los reparos hechos al Babinsky en niños hasta los 12 ó 18 meses (seres pálido-talámicos, Foerster, Markow, Kroll).

La niña me dió la impresión de próximos disturbios neurológicos; me disponía a salir de la casa para mandarla inyectar, cuando súbitamente oí un grito típico (constricción laríngea y espiración brusca), aquella vez pude presenciar hasta el aura (la mayor parte de estos enfermos la presentaron, pero suele ser difícil recoger detalles), los párpados desmesuradamente abiertos, dejaban ver los globos oculares "desorbitados", dirigidos hacia la izquierda y arriba, la hendidura bucal corría la misma suerte. Esto fué rápido, no transcurrieron tres segundos sin aparecer el espasmo tónico en extensión, y minutos después había cursado el período clónico, y teníamos otra vez contracciones tónicas. Hubo intensa mordedura de lengua. El período clónico repetía la escena del aura, mostrando convulsiones de los globos oculares y boca. Este tipismo y, en realidad, un franco período tónico desaparecieron a las pocas horas del cuadro (3,30 p. m.). Las convulsiones clónicas duraron hasta las 5 p. m. En este lapso de tiempo se le inyectaron 0,20 y 0,10 gr. de luminal y "Dial", respectivamente. La pupila se comportó, como es habitual casi siempre, miosis inicial y rigidez midriásica posterior. Al cesar el cuadro, rigidez en semimidriasis, en el paroxismo y después reflejos cutáneos patológicos de la serie piramidal positivos (los paroxismos atenúanse momentáneamente en estos casos, y permiten explorar) en el lado derecho. Después del paroxismo el antebrazo derecho en semiflexión sobre el brazo, la rotación pasiva de la cabeza a la derecha disminuía la flexión, y a la izquierda la aumentaba (r. tónico cervical de Magnus y Kleyn), observándose mayor hipertonia en dicho miembro que en los otros. Temperatura 39° C., 118 pulsaciones, 32 respiraciones.

En fin, para no ser tediosos diremos que el "status" se reanudó a las 8,30 p. m., inyectándosele de nuevo 0,10 gr. de "Dial", ce-

sando dos horas después; y a las 10 a. m. del día siguiente, previo ascenso térmico (¿nuevo acceso palúdico?), cesando a las 12,30 p. m., que se le inyectó 1 c. c. de "Somnifene".

Se le administró suero salino dos veces diarias, y en cada inyección la mitad de la dosis diaria de atebrina. Después del barbitúrico de las 12,30 p. m., como los vómitos habían cesado y un ligero trismus, y depresión del reflejo de deglución impedían la alimentación oral, se le introdujo una fina sonda nasal hasta el estómago (utilizóse una sonda uretral blanda) previa inyección de $\frac{1}{4}$ mgr. de atropina. Lo primero que se incorporó fué agua clorformada a saturación y glicerina aa. (5 c. c.), y después, alimentación líquida rica en vitaminas e hidratos de carbono. Así permaneció hasta el día 23 a las 4 a. m., que se le retiró definitivamente la sonda. La miosis pupilar era franca, con reacción perezosa, "acinesia", no Babinsky, a pesar de llevar 14 horas. Después se le administró quinina-bromuro potásico-cloruro cálcico a dosis conveniente según su indicación, en tres tomas diarias, por vía oral. Entró en apirexia el día 24 a las 8 a. m. La secuela monoparésica duró 22 días. El examen microscópico de sangre negativo. Bazo-1.

La administración de hipnótico se regía por el estado de la pupila, que comenzaba a entrar en midriasis al iniciarse de nuevo el "status"; también por la aparición de finas hiperquinesias, y por la calidad de la respiración, que aún conservando el ritmo perdía frecuencia, escuchándose un estridor laríngeo (espasmo de la glotis) precursor siempre de las convulsiones. Algunas veces he visto en estos momentos un Babinsky espontáneo.

La terapéutica en los demás casos fué parecida; pero en general remitían antes y la sonda nasal no era precisa. Otras veces, pese a las precauciones, los vómitos nos hacían retirarla; y debíamos de transigir en la forma de alimentación a enemas tipo Murphy y administración parenteral de sueros (salino y glucosado), como se hace en la "cura de Kläsi (seminarcosis permanente)" en psiquiatría.

Ni los casos citados, ni los que van a continuación, pueden

atribuirse exclusivamente a fenómenos de anemia cerebral aguda (consecuencia de la anemia post-palúdica), siempre pasajeros, exentos de lesiones orgánicas, y que sólo originan accidentes de meiotragia funcional; siendo también improbables los espasmos vasculares (angio-espasmos del sector de Sommer). Admitir las trombosis parasitaria, ya citada, es lo más juicioso. La mayor parte de los enfermos presentaron prodromos de sus síndromes, incluso los que comenzaron en apirexia, pese a las dificultades de una buena anamnesis pre-accesional.

Excusado es decir, respecto a nuestras anteriores y próximas interpretaciones de la sintomatología focal, que acciones de contrapresión a distancia pueden involucrar el hallazgo de la localización lesional.

Lo mismo el grupo sindrómico de los **ictus epileptiformes**, que el siguiente, en el cuadro sinóptico, se caracterizaron por lo dificultoso de su diagnóstico diferencial. La pérdida de la conciencia y el sensorio (estupor), sin intervalos lúcidos, fué la regla. Las orinas nunca presentaron albúmina, ni glucosa, durante los ictus. Los estados terminales eran comatosos, bradicárdicos, subfebri-les, para exhibir finalmente cianosis y respiración de Cheyne-Stokes.

De los 19 casos epileptiformes, 6 comenzaron apiréticos (ascendiendo la temperatura horas después), 12 evidenciaron síntomas focales post-accesionales; estas secuelas fueron semejantes en duración y distribución topográfica a las del grupo sindrómico anterior; sin embargo, aquí predominaron las hemiparesias (en el grupo anterior no acontecieron), 5 casos; demostrando lesiones en la cápsula interna del lado opuesto, irrigada por ramas de la silviana (a. de la cisura de Rolando, etc.); preferentemente de tipo distal. Uno de ellos mostró un síndrome típico de Benedikt (hemiparesia izquierda), lo que supone lesiones de la vida piramidal a nivel del tronco cerebral. En este enfermo la hemiparesia remitió pronto, pero una ptosis parcial y el estrabismo persisten todavía (hace seis meses). Un muchacho de 18 años de esta población afecto de estrabismo divergente, con evidente déficit de m. o. común derecho, me refirió que su padecimiento databa de

los tres años; los padres me informaron que después de unas fiebres (entonces epidémicas) quedó con tal defecto y con una "renquera" izquierda, ahora no perceptible, habiendo sufrido en aquella enfermedad unas "pachangas" muy fuertes. Esto parece indicar que las lesiones de los nervios craneales sean, en cierto modo, definitivas en estos procesos.

Las convulsiones en este grupo no eran continuas, acontecían con intervalos de una a seis horas. En general los reflejos tendinosos estaban exaltados y los cutáneos abolidos, o eran patológicos unilateralmente (lado contrario a la lesión). Las pupilas no diferían del grupo anterior. Nosotros administrábamos barbitúricos hasta obtener un sopor con miosis pupilar y deprimir la sintomatología patológica, y comenzábamos el tratamiento a nuestra llegada (de dos a tres horas de ictus); en general despertaban en semi-lucidez y con manifestaciones deficitarias focales. De las tres defunciones en dos (fueron recidivas), fuimos avisados cuando el proceso llevaba más de 8 horas de desarrollo; una de ellas, sin embargo, aconteció pese a nuestra asistencia desde la primera hora (caso N^o 3).

El cuadro convulsivo siempre era incompleto, unas veces por no ser generalizado, otras por faltar el período tónico, y otras, en fin, por carecer de fase clónica. Estos últimos fueron 4 casos, que representaban la "epilepsia extrapiramidal" (ataques, motores de naturaleza extrapiramidal, ataques de Filimonoff, cit. por Kroll). Otro de ellos presentaba sacudidas mioclónicas en miembros sup., que se extendían a los inferiores y cuello, momentáneamente; quedando en los intervalos un "nistagmo mioclónico" constante, de oscilaciones más amplias a la derecha (observación hecha al día siguiente cuando cesó el paroxismo). Este nistagmo horizontal, más amplio al lado del foco (el aura coincidió con desviación conjugada a la derecha y hacia arriba), parecía cortical; por más que en estos casos de "epilepsia parcial continua de Koshewnikoff" el nistagmo sea mioclónico típico (origen estriado de la epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg, cit. por Kroll). La exploración en este caso acusó signos hipertónicos, lo que impedía su filiación como síndrome estriario. Es el caso: O. M., de 3 años, aparece en la figura 8, bazo-2; con frotis sanguíneo negativo, que

mostraba intensa destrucción globular (hemoglobina 40 %, N° 180, día 6-10-42), en el momento del ictus. Su examen microscópico de heces dió huevos de *n. americanus*, un mes antes, expulsándolos por tratamiento en gran cantidad. El ictus duró desde las 2 p. m. hasta las 11 p. m. A las 2,45 p. m. se le inyectó el primer barbitúrico 0,20 gr. de luminal, a las 9 p. m. se le habían administrado además 0,20 de "Dial" y presentaba respiración de Cheyne-Stokes; en este momento se le inyectó adrenalina y suero isotónico. A las 10,15 p. m. se le inyectó de nuevo (1,50 c. c. de "scmnifene"). Con esta tercera administración de barbitúrico la pupila entró en miosis franca, sobrevino "acinesia", la respiración adquirió un ritmo normal de 28 al minuto (bradipnea). Es de notar que persistió el nistagmus (s. de foco), y desaparecieron la viveza de reflejos tendinosos y la hipertonía piramidal. Estos eran seguros síntomas de diáskisis, lo que todavía nos permite admitir el síndrome estriario, antes rechazado. Al día siguiente persistía el nistagmus menos intenso, y se observaban sacudidas mioclónicas muy espaciadas en miembros superiores y un ligero temblor extrapiramidal (desaparecía con la intención). Se le administró atebriina y suero salino, como a los otros enfermos citados. Nosotros dudamos si el nistagmus serían, en realidad, cerebeloso y no cortical, pues la enferma tuvo algunas días marchando ebria y caída hacia atrás. Tuvo también trastornos respiratorios (r. suspirosa y entrecortada), que hacen pensar en lesiones mesencefálicas. En miembros superiores hubo, durante tres días, asinergia y adiadicocinesia.

Todos estos datos imponen una lesión del cerebelo o del sistema estriado (o de ambos a la vez). Dada la etiología que concedemos a tales síntomas, hemos de catalogar tal síndrome como estriario, consecuencia de trombosis en el territorio irrigado por las ramas profundas de la sylviana (a. lenticuloestriada, lenticulo-óptica, etc.), mejor que atribuirlo a trastornos circulatorios correspondientes a la a. cerebral posterior. A los 20 días la enferma no presentaba secuela alguna. Su síndrome comenzó con 38° C., y cuando mejoró su estado neurológico presentaba 39,8°; al día siguiente apirexia.

La mayor parte de los casos (14) presentaron aura y prodromo

mos (cefalalgia, mareos, náuseas, etc.). Sólo en 6 casos hubo mordeduras de lengua.

La expulsión espontánea de buen número de helmintos (rectal más frecuente que oral), ocurrida en éste y otros grupos sindrómicos, acontece como manifestación terminal, pero no es corriente.

Uno de los casos mortales fué el siguiente:

Caso N° 3.—E. E. M., de 22 meses de edad, natural de El Baúl, hembra de raza blanca.

Antecedentes familiares.—Padres sanos. Hermanos padecieron formas cerebrales y hemoglobinúricas de paludismo. No abortos la madre.

Antecedentes personales.—Paludismo desde los seis meses. No helmintiasis (heces negativas). Varicela a los ocho meses.

Enfermedad actual.—El día 23-10-42, a las 5 a. m., escalofrió intenso, una hora más tarde 39° C. A las 9 a. m. con 40°, 32 respiraciones al minuto, y 120 pulsaciones, se pone súbitamente rígida, torciendo la cabeza a la izquierda, y se presentan rápidas convulsiones generalizadas, que quedan reducidas a un cuadro mioclónico del miembro superior derecho (antebrazo en flexión sobre el brazo). A los 20 minutos cesaron estas contracciones. La niña presentaba obnubilación completa, rigidez pupilar midriásica, hiperreflexia tendinosa y osteoperióstica, clonus rotuliano derecho, abolición de r. cutáneos y r. faríngeo, opistótonos y signo de Kernig. Se le inyectaron 0,10 gr. de luminal, sin mejoría notable, a los 40 minutos se renovó la misma dosis. El cuadro se hizo entonces "más elástico", disminuyendo cuantitativamente la sintomatología patológica. Se le administró atebрина y suero salino, como nos es habitual. A las 2 p. m. nuevo acceso febril (la temperatura había descendido a 37°) con escalofrió previo, agravándose nuevamente el cuadro, y aconteciendo nuevas convulsiones. Se tomó sangre periférica, que mostró intensa destrucción globular y anemia, pero no formas parasitarias.

Desde entonces los hipnóticos llevaban la pupila a la rigidez

miósica, pero no mejoraban el cuadro. Si por indicación circulatoria se administraban adrenalina o estimulantes (cardiazol, "cardiocinol"), las convulsiones del miembro superior reaparecían, así como el estridor respiratorio. El antebrazo derecho llevado pasivamente a la extensión recuperaba su posición lentamente con contracciones clónicas de flexión, palpándose el estado contractual clónico, tetaniforme, del bíceps braquial. Fué alimentada parenteralmente aquel día, y al cesar los vómitos en días sucesivos con sonda nasal; dichos días presentó Babinsky en el lado derecho.

Falleció el día 26-10-42, a las 2 p. m. A los 15 minutos le practiqué "solapadamente" una punción occipital, que no se me concedió en vida; se obtuvieron 20 a 30 gotas de un líquido transparente amarillo-rojizo. Aparte de que los síntomas focales delataran una posible lesión de la circunvolución central anterior, la xantocromía del líquido y la contractura precoz generalizada hacen pensar en una hemorragia ventricular, con acción irritativa sobre los ganglios basales (hormetonia de Dawidenkoff). La hemorragia se produciría comenzando el cuadro.

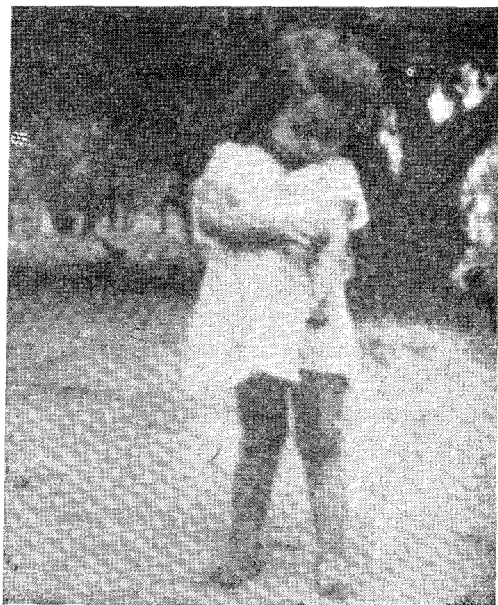


Figura 7

C. J. G. 2 años. Blanca. Natural de El Baúl. Caso de Status de G. M. E.

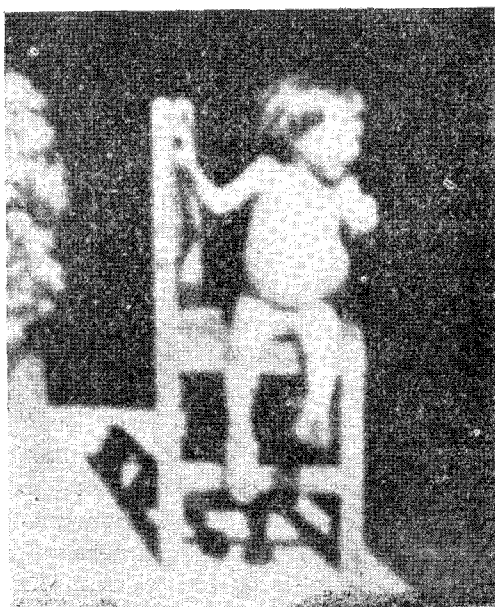


Figura 8

O. M. 3 años. Mestiza. Natural de El Baúl. Caso de Ictus Epileptiforme.

Los demás casos recibieron tratamientos de orientación análoga, pero sólo en dos recuperados hubo necesidad de sonda nasal.

Dos casos recuperados presentaron erupciones cutáneas, urticarianas, fugaces, como las mencionadas anteriormente.

La característica grupal de los **ictus apopleptiformes** fué la ausencia de fenómenos convulsivos. Los cuadros clínicos, en todo lo demás, fueron análogos al grupo sindrómico anterior. Tampoco las orinas eran positivas a glucosa o albúmina. Todos los casos, menos dos, estuvieron comprendidos entre el segundo y el sexto año de la vida. Diez de ellos presentaron un "ictus creciente", el resto lo hicieron de manera súbita. Ocho comenzaron apiréticos, ascendiendo posteriormente la temperatura. Solamente 18 exteriorizaron síntomas focales después del acceso (3 hemiparesias, 2 hemianestias, 1 ataxia frontal, 1 con fenómenos afásicos de 5 años, el carácter sensorial indicaba lesión del l. temporal izquier-

do, 1 con hemitemblor extrapiramidal, 3 monoparesias inferiores y 7 superiores). De ellos 27 exhibieron signos claros de aura, pero sólo 11 registraron prodromos consiguientes.

No repetiremos la sintomatología general de inhibición cerebral y "neuro-lesional", como tampoco al tratamiento empleado, ya expresado; diremos que tres precisaron sonda nasal (dos a cuatro días de ictus) y que a uno, se le practicó una punción lumbar.

El caso de 20 años, incluido en este grupo, presentó su proceso al cabo de 10 días de sufrir fiebres palúdicas (hasta dos accesos diarios (Bazo-1), sometida a un tratamiento oral de atebriña inútil (afecta de una dispepsia fermentativa expulsaba las pastillas íntegras). Se le prescribió tratamiento parenteral de quinina, y aquel mismo día (sólo había recibido 0,50 gr. de formiato) cayó en ictus. La lámina de sangre tomada horas antes dió macrogametocitos semilunares (hemoglobina 45 %, meniscos, anillos de Cabot, A. V., N. 190, día 18-1-43) de *p. falciparum*. Los síntomas apopléticos y de diasquisis cedieron a la primera ampolla de "sominifene" (2 c. c.), presentando a las 48 horas una locomoción atáxica con desviaciones (no caída) hacia la derecha (lesiones al comienzo de la vía fronto-ponto-cerebelosa (?). Momentos antes del ictus se quejó de parestesias en miembros derechos. Estos síntomas focales duraron 7 días. El caso que presentó signos focales más duraderos, en este grupo, fué un niño de 4 años, su monoparesia inferior persistió 50 días. En estos enfermos con monoparesias inferiores, algunas de la porción distal, nunca hemos observado trastornos vesicales, que para Kroll suponen lesiones de la c. paracentral cerca de la cisura interhemisférica.

Describamos un último caso:

Caso Nº 4.—G. S. P., de 13 años de edad, natural de Churugua-ra (Estado Falcón), varón de raza blanca (figura 9).

Antecedentes familiares.—Padres sanos. Madre un aborto. Un hermano mayor sano, uno menor murió de difteria a los tres años (era un hidrocefálico).

Antecedentes personales.—Sarampión, fiebres palúdicas, helmintiasis de niño, y otras afecciones sin interés.

Enfermedad actual.—Desde el pasado año había tenido accesos palúdicos sin síntomas cerebrales, los últimos tuvieron lugar a primeros del mes de enero de este año. El día 23-1-43, refiere la madre, estando sentado recortando papel a las 3 p. m., le oyó exclamar ‘que cosa tan fea’, y al mirarlo observó que torcía los ojos, la boca y ligeramente la cabeza hacia la izquierda y arriba; inmediatamente cayó al suelo, sin dar tiempo a sostenerlo. Yo lo vi media hora después, acostado, hipotónico, con intranquilidad motora, exaltación de r. tendinosos, depresión de r. cutáneos (abdominales abolidos), rigidez pupilar absoluta en midriasis, r. corneal conservado y obnubilación completa. Su temperatura era normal, 20 respiraciones por minuto y 80 pulsaciones. Tensión sanguínea 12/7,5. El interrogatorio pre-accesional negativo. Se le inyectó luminal (0,20 gr.) que no conmovió el cuadro. A la hora, 0,20 gr. de Dial que aliviaron ostensiblemente la sintomatología. A las 9 p. m. la pupila, que había llegado a una rigidez semi-midriásica, se dilató de nuevo, exacerbándose todo el cuadro apoplético; temperatura 37,8, pulso 78 y tensión arterial 13,5/8. Se le inyectaron 2 c. c. de “somniafene”. De nuevo cedió parcialmente el ictus.

Al siguiente día (6 a. m.) se le administró una ampolla de muriato de quinina con 150 c. c. de suero isotónico (salino). Su temperatura era de 39,2. Se practicó un extendido con gota gruesa, en ésta se observaron gametocitos de *p. falciparum* (hemoglobina 60 %, Nº 192, día 24-1-43). Amaneció con vómitos, ligera hipertonia de miembros más intensa en el lado derecho (de tipo cortical) y una insuflación pasiva, respiratoria, de la mejilla izquierda, y ligeramente desviada la comisura bucal del mismo lado (hacia abajo); no había r. cutáneos patológicos, pero la exaltación tendinosa se concretó al lado derecho. Seguía la disociación pulso y temperatura (bradicardia), y la pupila continuaba rígida en semidriásis. Comprendí que el ictus crecía, y que estábamos perdiendo el tiempo.

Como siguiera la misma estampa, y apareciese un ligero opistótonos y trismus a las 3,30 p. m. resolví continuar su alimentación parenteral y rectal (enemas salinos), y llevarlo a la narcosis profunda. La tensión arterial máxima había llegado a 14 cm., el au-

mento de la presión intracraneal era evidente; se le administró suero salino y glucosado hipertónico intravenoso, y media hora después comenzaba la inyección intravenosa de "evipan-sódico". En el primer c. c. se emplearon 30", en el segundo 20 y en el resto 10. Una ampolla de 1 gr. se disolvió en 10 c. c. de agua destilada, como es habitual en la anestesia; inyectándole sólo 2,25 c. c. (su peso —30 kg.— y edad permitían una dosis total de 4,50 c. c.) y obteniéndose rápidamente relajación muscular, y desapareciendo el trismus, que permitió fácilmente la depresión lingual. Por primera vez se obtuvo miosis pupilar franca. A los 20 minutos la pupila volvía a dilatarse ligeramente (todavía micosis), no habiendo desaparecido en ningún momento el r. corneal. Ni la respiración ni el pulso mostraron anomalías durante la narcosis (T. A. 13/8'5). Lentamente reaparecieron los reflejos tendinosos y el tono muscular. A las 9 p. m. el sujeto no presentaba hipertonia muscular ni exaltación de reflejos tendinosos. La respiración (de 18 por minuto) ya no insuflaba la mejilla, el pulso de 76 y la temperatura de 37,6. Existía una reacción perezosa pupilar a la luz. Dos horas antes se le había inyectado una nueva dosis de muriato de quinina de 0,50 gr., como en la mañana. A las 11 p. m. comenzaba la hipertonia muscular y la pupila entraba en semi-midriasis. Se le inyectó una ampolla de "somniafene" (1,50 c. c.) y remitieron de nuevo los síntomas.

Al siguiente día (25-1-43) se continuó su tratamiento antimálico y alimenticio parenteral, pero no obstante una nueva inyección de "somniafene" (2 c. c.) prescrita a las 12 del día, a las 5 p. m. el enfermo empeoró de sus síntomas neurológicos. Empecé a creer que las lesiones cerebrales eran irreductibles, y propuse a la madre una punción lumbar. Después de consultas y dubitaciones sin número, ésta se realizó a las 9 p. m. Pulso, 68 al minuto y respiraciones, 14. Fluyó un líquido hemorrágico, el color era más rojizo que el de la punción del caso N^o 3, pero estaba lejos de la rutilancia del rojo sanguíneo recién extravasado. Se extrajeron 22 c. c., que moderaron la presión alta a que se encontraba. Maniobra de Quekenstedt positiva. El examen del líquido acusó hematíes deformados y decolorados, en fresco. Gotas gruesas teñidas con Giemsa mostraron elementos sanguíneos, principalmente hematíes y linfocitos, pero no formas del plasmodium. No pudimos numerar células porque carecíamos de hematímetro o de célula

de Nageoite; ésta, que había sido solicitada días antes, llegó el día 28-1-43 y pudo servir para el líquido del caso N^o 1, conservado en nevera. Albúmina 0,50 por mil. Después de la punción, suero salino hipertónico y 0,10 gr. de luminal.

Nunca he tenido gran fe en que la punción subaracnoidea descompresora, salve la vida, en casos de hemorragia cerebral, por más que ésta sea utilísima, y el único paliativo en otros casos de hipertensión intracraneal. Algunos autores la marginan; Jiménez Díaz considera que puede perjudicar la hemostasia. Pero lo evidente es que el enfermo mejoró, a partir de las tres horas (12 p. m.), en todo su cuadro neuropatológico. A las 4 a. m. del día 26-1-43 le preguntaron si quería agua, y contestó afirmativamente con la cabeza (primer signo consciente desde que comenzó el ictus). Esta referencia me la hicieron al amanecer; naturalmente, me pareció una ilusión óptica de la madre. A las 9 a. m. le encontré soporoso y con ligerísimos síntomas de foco. Las pupilas en simimidriasis con reacción perezosa a la luz. Contestaba con sonidos inarticulados a las llamadas orales y estímulos, y con gemidos dolorosos a la exploración del fenómeno de Lepinay (negativo-flexión pasiva de la cabeza). La madre me dijo que llevaba con frecuencia la mano izquierda a la nuca (posible cefalalgia, no había rigidez); comunicándome, también, que incorporado pasivamente “había tomado líquidos sin toser”.

Para no ser tan minuciosos, terminaremos la historia clínica diciendo que los síntomas de foco cedieron a los tres días (diáquisis), y que al enfermo se le consideró clínicamente curado a los 10 días.

Advertimos que la primera inyección de quinina produjo una necrosis, a pesar de su dilución en suero, formándose un esfacelo que previa incisión (cara externa del muslo derecho —quizás trastornos vasomotores contralaterales al foco—), se eliminó al cabo de dos meses; lo que nos hace descontar su absorción. Las orinas emitidas por vaciamiento espontáneo, periódico, de la vejiga, fueron negativas a glucosa y albúmina.

Sinceramente he de declarar, que así como en el caso N^o 1

(días después), esperaba beneficios de la punción subaracnoidea, en éste no perseguí fines terapéuticos, la realicé impelido por mis deseos de encontrar el plasmodio en un 1 c. raquídeo no hemorrágico. El hecho de que los eritrocitos obtenidos no estuvieran parasitados, no supone una anomalía, si tenemos en cuenta, además, que la sangre en las hemorragias cerebrales no proviene de los vasos obstruidos, sino de las zonas circundantes de reblandecimiento (unidades apopléticas) (Jiménez Díaz).

Los síntomas de foco fueron inconstantes, demasiado fugaces y poco ostensibles; iniciaron una parálisis alterna, de foco protuberancial, tipo Millard-Gubler, pudiera ser, pero no es seguro. Los ventrículos laterales se llenaron probablemente de sangre, pero no podemos pensar en el síndrome, ya citado, de Dawidenkoff, casi siempre irreductible y mortal; pensamos mejor en hemorragia subaracnoidea por trombosis parasitaria subyacente, semejante a las descritas por Goldflam (atribuidas a trastornos vasomotores —origen venoso—) y otros (cits. Por Kroll), que presentan el cuadro meningítico con un desarrollo fenomenológico apoplejiforme. No se puede pensar en el síndrome de Froin, el líquido era turbio, pero no se coaguló (no pasó fibrinógeno), a pesar de dejar 10 c. c. en un tubo de ensayo durante 12 horas, con una barrita de vidrio dentro (método de Sirotko).

Una lesión del territorio protuberancial paramedio por trastornos circulatorios de los provenientes de las arterias paramedias, ramas de la a. basilar, pudo producir una hemorragia subaracnoidea, y por diásgnosis el resto de la sintomatología (incluso del facial), patogenia corroborada por el conocimiento neurológico, de que los vasos pontinos y estriados, son las víctimas más frecuentes de estos procesos.

Por si algún lector conspicuo ha evocado la sífilis congénita al leer los a. familiares del enfermo, aún puedo añadirle, que el análisis serológico de sangre (Khan) sin reactivación, practicado en la Unidad Sanitaria de San Carlos (Nº 422, día 3-3-43), dió resultado dudoso (+). Pero considerar este ictus apoplejiforme como un "ataque paralítico" (parálisis general juvenil), supone un exceso apreciativo; las secuelas degenerativas y neuropatológicas

permanentes, en estos casos, son la regla, y aun suponiendo que fuera un ataque inicial (leve), el sujeto debería poseer otros signos de sífilis congénita (carece de ellos) y un déficit mental ostensible. Todo lo contrario, es un muchacho de buen rendimiento escolar, que obtuvo el año 1942 puntuaciones superiores (en relación a su grado y edad) en los cuestionarios colectivos de Ballard y Otis, para medida de la inteligencia (71 e Índice de Precisión 0,51, respectivamente). Mi deseo hubiera sido practicar en éste y en los otros 1 c. r. reacciones biológicas y químicas, pero el mal estado de las comunicaciones me impidió enviarlos a otra población con más posibilidades, como hice en abril del año 1941 en tres casos, cuya publicación ya ha sido citada.

De los cinco casos mortales, tres requirieron nuestra asistencia tardíamente, uno lo encontré con respiración diafragmática exclusiva, y dos sucumbieron con ritmo de Biot, ya presente a nuestra llegada; los otros dos entraron en coma después de 17 y 22 horas de ictus, siendo inútil nuestra intervención.

El reflejo pupilar de acomodación, en éste y los otros grupos sindrómicos, presenta inaccesible dificultad para ser explorado en pleno acceso; ahora bien, después de este estado nunca hemos observado el signo de Argyll-Robertson.

El "evipan-sódico" no fué empleado más que en el caso descrito; pues no tuvimos otra oportunidad para utilizarlo, pero creemos encierra indicación beneficiosa, después del décimo año de la vida, para silenciar la sintomatología cerebral patológica en casos extremos (sólo, o asociado con "nembutal").

Algunos casos sin sintomatología focal de este grupo sindrómico y del anterior, han sido filiados en ellos algo arbitrariamente, su diagnóstico diferencial fué muy difícil, pudieron ser meningitis serosas o comas cerebrales endotóxicos.

Para abreviar se ha consignado, bajo el epígrafe "enfermedad actual", la exploración, diagnóstico, curso clínico y tratamiento;

y se han obviado los datos exploratorios normales, que fueron captados.

Las cifras de tamaño del bazo, a la palpación, corresponden al método de Boyd.

Cuando no se hizo mención especial, los inyectables fueron administrados por vía subcutánea o intramuscular.

La acción revulsiva de los pediluvios calientes nos fué muy útil en estos casos. Rechazamos, naturalmente, las compresas frías en la cabeza.



Figura 9

G. S. P. 13 años. Blanco. Natural de Churuguara.

Caso de Ictus Apopletiforme.



Figura 10

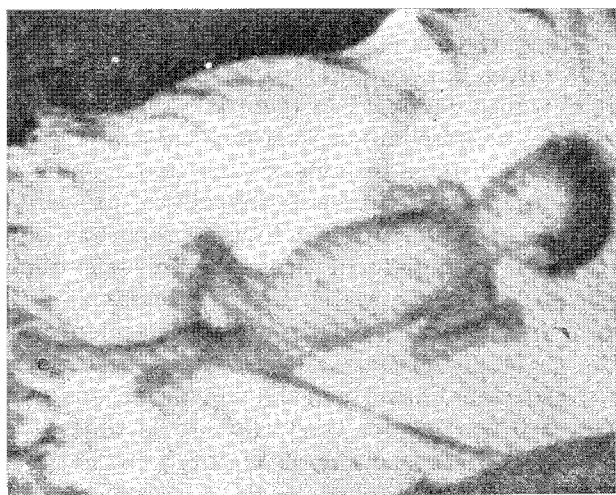


Figura 11

R. Z. G. 6 meses. Blanca. Natural de Santa Rita (Distrito Girardot), Niña hipotrófica, nacida el 7º mes de la vida intrauterina, en pleno proceso meningeo y después de él. Fué recuperada, tolerando 4 inyecciones de 0,10 gr. de luminal con intervalos de ocho horas.

TRATAMIENTO Y CONSIDERACIONES FINALES

Las páginas clínicas de este trabajo hacen superflua nuestra extensión bajo este epígrafe.

Consignaremos, sin embargo, algunos datos bibliográficos, y versaremos sobre los motivos de nuestra actuación, de la que no hemos encontrado precedentes en la literatura médica revisada.

La acridinoterapia, piensa Alburquerque Soares, debe ser abolida en los niños, y por vía intravenosa reservada al paludismo pernicioso.

Al hablar del diagnóstico del paludismo Rodríguez Pérez menciona la punción lumbar. El Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana publica unas notas, tomadas de la Circular N° 56, expedida por la Oficina del Director General del S. M. del Ejército de los EE. UU. En ella se expresa la dificultad de encontrar el p. f. en la sangre, incluso en infecciones con síntomas cerebrales, cuyos únicos prodromos suelen ser la cefalalgia, fiebre y agotamiento, recomendando ante signos de locura el empleo de la morfina. Nosotros la consideramos contraindicada por sus acciones sobre el tronco del encéfalo (centro respiratorio, centro del vómito, etc.). Como terapéutica intramuscular de urgencia en casos comatosos indican la quinina y atebrina, y como administración intravenosa, éstas lentamente inyectadas, asociadas al suero fisiológico y a la epinefrina. Un folleto preparado por la Oficina de la Guerra, de Inglaterra, prescribe en los síntomas cerebrales graves de la terciana maligna en particular, la quinina intramuscular o intravenosa (Paludismo —Tratamiento en Inglaterra—). Martín Mayer preconiza la quinina y atebrina parenterales solas y asociadas, hasta con adición de adrenalina, en los casos comatosos o con graves trastornos de la digestión, advirtiendo la rapidez y preferencia de la vía oral, cuando es factible.

El artículo, ya citado, de Nieto-Caicedo contraindica el empleo de la atebrina en formas perniciosas cerebrales, convulsivas; aludiendo una acción tóxica sobre el sistema nervioso central de ciertos individuos (principalmente niños, Slype, 1936), y pros-

cribiendo su empleo cuando se adviertan sus acciones sobre las áreas motora, sensorial, psíquica, etc., y hasta simplemente, en enfermos con síntomas psicopáticos. Cita las observaciones de Vardy, Field y Niven, de accesos epileptiformes en sujetos inyectados con atebrina, y las de Seegenbek y otros, que comprobaron en dos pacientes convulsiones epilépticas, que llevaron a la muerte después de la inyección, aunque se trataba de enfermos con sintomatología cerebral anterior. Dichos autores también proscriben el empleo de la atebrina, plasmokinoína en estos casos, y recomiendan cautela en el uso de la atebrina.

Nocht y Mayer mencionan las observaciones del Asia Oriental, referentes a una "excitación cerebral pasajera" de la atebrina, citando las comunicaciones sobre trastornos psico-neuropatológicos atribuidos a las acciones secundarias de la atebrina (Kingsbury, Green, Quaipe —Estados Malayos—, Hay Spaar, Ludovici, Udalagama —Ceylán—), y otras opiniones negativas sobre este punto (Barrovan, Simeons). Un caso de Hoops tenía antecedentes psiquiátricos. Opinan los autores, que en determinadas circunstancias y razas, la atebrina por sí, tenga una acción desencadenante, atribuida, primeramente, a la súbita puesta en libertad de toxinas, a una excreción retardada o a una acción directa sobre el sistema nervioso (observaciones farmacológicas de Hecht —excitación del s. n. de animales por dosis mortales de atebrina—), y mencionando, por último, la posibilidad de variaciones raciales de la tolerancia. Para ellos la cifra total de trastornos como los citados, es mínima en relación a los miles de casos tratados (comunicados), y remitieron después de cesar el tratamiento.

Los casos epilépticos seguidos de muerte, citados por Udalagama (cit. por Nieto), eran individuos con antecedentes patológicos cerebrales.

Chopra coincide en admitir que la combinación atebrina-plasmokinoína aumenta la toxicidad de ambas drogas, pero que la acción de la primera es muy semejante a la de los alcaloides de la quina, citando casos de gran depresión, y uno, que acusó trastornos mentales.

C. Reed, en un artículo sobre tratamiento del paludismo, donde hace referencias al método de Ascoli, la neosafenamina, la sulfanilamida, e'c. comenta la poca toxicidad de la atebrina (dosis terapéutica oral muy inferior al límite tóxico), recomendando su administración en casos de coma, hiperemesis, etc., en defecto de la quinina, por vía parenteral, pero la proscrib'e en forma de musonato. En la malaria perniciosa la recomienda proseguida de quinina, prefiriendo para esta última en casos extremos, la vía endovenosa a la intramuscular (adicionando gotas de sol. de epinefrina). Versando, también, sobre el interesante tema de la inmunidad en el paludismo (tratamiento breve. Comisión de la Malaria de la Organización de Higiene de la S. de N.), desestimable en los casos de malaria perniciosa o subterciana, donde el riesgo clínico obliga a la erradicación temprana de los parásitos.

Ultimamente Fitz-Hugh, Papper y Hopkins en un amplio artículo dan cuenta de 140 casos de paludismo cerebral, que constituyen el 2,3 % de un grupo de 6.059 casos generales de malaria, el cual dió lugar a 40 defunciones. De éstas, 34 acontecieron en enfermos infectados con plasmodium falciparum. Describen síndromes corticales y subcorticales (motores y sensitivos), de los pares craneales, de los ganglios basales, del cerebelo, hipófisis, etc. Los cuadros clínicos son comentados certeramente, siendo algunos atribuidos a edema cerebral generalizado; pero, no obstante, las conclusiones terapéuticas, sin dejar de recomendar el drenaje del líquido c. r., preconizan la administración intravenosa de dosis heroicas de quinina.

Indudablemente la quinina es el fármaco ideal en las formas cerebrales. Su acción sobre el sistema nervioso central (efectos deprimentes cerebrales) es menos intensa que la de otras drogas antipiréticas. Chopra, que trata sobre estos puntos, habla de una acción sedativa, que ha motivado su indicación como hipnótica; advirtiendo que sólo dosis altas pueden producir excitación mental (como la manifestada en el cinconismo), efectos medulares y parálisis de todos los centros nerviosos (estupor, coma y muerte), y siendo su acción más intensa y precoz sobre el centro respiratorio. Menciona, sin embargo, que "rara vez se ha observado pérdida del conocimiento, delirio, convulsiones y muerte después de

síntomas de colapso". Trata, también, el autor de la acción de los alcaloides de la quina sobre los parásitos maláricos (hemosporidios), considerando probable que ésta no sea directa, dato de interés que evocaremos de nuevo. Richard (1938, cit. por Nieto), en un trabajo experimental, llega a la conclusión de que carece de acción directa sobre los centros psicomotores, no siendo tóxica para el s. n. c.

Una visión de conjunto del brote palúdico sufrido por esta población, con una incidencia tan elevada de formas cerebrales, ocurridas casi en su totalidad sin la administración previa de fármacos, nos hace pensar, que las infecciones por p. f. no precisan colaboración alguna para producir síndromes neuropatológicos, principalmente en los niños. Declaro que tengo una especial aversión a la administración parenteral de quinina, y hasta la vía endovenosa no tiene, a mi juicio, más indicaciones que los trastornos gastro-intestinales y los estados de obnubilación que imposibiliten la ingestión del fármaco. Martín Mayer ha probado que la aplicación por dicha vía no actúa sobre los parásitos con más rapidez que la oral. Por lo que afecta a las formas cerebrales nunca he tenido premura por inyectar drogas antimaláricas, esto me parece tan desafortunado como iniciarse con una terapéutica específica en un enfermo con hemoptisis, en un descompensado cardíaco, en un ictus cerebral sifilítico, etc., etc. La terapéutica sintomática es algunas veces más vital que la etiológica. Muchos de mis enfermos presentaron una sintomatología gastro-intestinal que me obligó varios días a la administración parenteral; otros inconscientes, o sin reflejo de deglución, hacían muy difícil la vía oral que, no obstante, se intentaba con sonda nasal. Siempre he preferido la atebrina parenteralmente, y si he inyectado quinina, ha sido por carecer de la primera. Nunca he registrado accidentes, si bien es cierto, que primero era silenciada, al menos parcialmente, la sintomatología cerebral patológica; y que ambos medicamentos eran diluidos en gran cantidad de suero fisiológico, y administrados en los comas cerebrales endotóxicos a dosis refractas cada seis horas. El caso de 20 años cayó en ictus horas después de recibir una inyección de medio gramo de quinina, pero me parece irreflexivo atribuirlo a tal hecho, más bien sucedió, porque yo no supe preveer un síndrome cerebral en aquella en-

ferma, y no emplee el tratamiento habitual, en estos casos que, aun no evitando lo inexorable, hubiera disminuído el futuro "shock".

Los síntomas cerebrales, antes citados, atribuídos a la atebрина, pudieron ser fenómenos inevitables (etiología palúdica exclusiva), o quizás, desencadenados por ella (acción irritativa focal); pero me parece, un algo improbable, la acción únicamente tóxica.

La explicación de estos hechos se encuentra dificultada por la imposibilidad de sentar afirmaciones sobre el mecanismo de acción antimalárica de los fármacos antipalúdicos. Findlay escribe, que además de la participación del s. r. e. (cf. Kritschewsky y Demidowa), la acción de los alcaloides de la cinchona sobre el parásito es directa, y que las reducciones en su carácter básico (hecho extensible a otras drogas sintéticas) suponen disminuciones o anulación de la actividad. Estos últimos autores afirman, que tal actividad se reduce cuando el s. r. e. es obstruído con el tripano azul. La acción parasiticida y letal estarían, por otra parte, asociadas con la fluorescencia (Oesterlin, Findlay). Entre otros mecanismos para la curación completa, Chopra establece los efectos de los alcaloides sobre las células del "huésped", que al convertir en dañinos a los hematíes, excitan a los fagocitos a la destrucción de los parásitos; lo que puede, también, acontecer por la formación de anticuerpos. Aguilar Meza, González A. y Medrano, en un estudio comparativo de la acción gametocida de la certuna, plasmocina, atebрина y quinina, establecen un punto de vista sumamente lógico: si la destrucción del parásito en el organismo no es directa (lisis o fagocitosis de los merozoitos libres, ingestión de eritrocitos infectados por el s. r. e.) un exceso de tratamiento puede bloquear el sistema retículo-endotelial, sobrepasando la acción estimulante.

Las investigaciones sobre el metabolismo de los plasmodium(s) comenzadas por Christophers y Fulton, y ampliadas por investigadores norteamericanos, han sido continuadas en un trabajo de Christophers utilizando el P. Knowlesi y otros P. aviarics. Este autor, conocido por sus estudios sobre paludismo en la India, ha medido el consumo de oxígeno de los parásitos o de la sangre

infectada colocándolos en un manómetro diferencial de Barcroft, estableciendo los siguientes puntos:

a) Las suspensiones de parásitos consumen oxígeno a gran velocidad, mucho más rápidamente (p. e. X 300) que la sangre normal.

b) El consumo de oxígeno está en proporción con el número de parásitos que existen y con su fase de desarrollo.

c) El consumo de oxígeno es mucho mayor (X 10) con las formas grandes del parásito que con las pequeñas.

d) El consumo de oxígeno puede quedar inhibido incluso por vestigios minúsculos de determinados medicamentos.

El consumo de oxígeno es de alrededor de 2,17 ml. por 10^{10} parásitos por hora, próximamente $1/8$ del consumo de oxígeno de los tripanosomas. Se utiliza glucosa, que los parásitos emplean en la proporción de 18 mg. por 10^{10} parásitos por hora, usándose una molécula de oxígeno por cada una de glucosa consumida. El plasmodio puede usar también otros azúcares. El cociente respiratorio es de 0,78 a 0,86. El proceso oxidativo puede ser inhibido y es probable la intervención de un sistema enzimático que contenga hidrogenasa y citocromo. De la interferencia con los sistemas enzimáticos dependería la acción de los antipalúdicos. La quinina, atebrina y plasmoquina inhiben el consumo de oxígeno del *P. Knowlesi*. Estas investigaciones pudieran demostrar cuál es el eslabón del mecanismo respiratorio celular que se rompe por la acción inhibitoria de los fármacos. Christophers considera que estos efectos antipalúdicos se hayan ligados indirectamente al carácter básico de estos medicamentos (véase más arriba), más que directamente a la estructura molecular.

Todas estas formas de actuación de los fármacos antipalúdicos en el organismo, pueden explicar, principalmente en las formas cerebrales, fenómenos de irritación focal, que pueden llegar hasta la congestión, inflamación, edema, y aún hemorragia, por la concentración de procesos defensivos en las zonas primitivamente

lesionadas por el plasmodio. Esto implica una agravación de los síntomas cerebrales, mucho más peligrosa que la lesión primitiva y que el estado de parasitemia del individuo. Todavía son más factibles estos hechos admitiendo formas parasitarias excoeritrocíticas, que parecen existir en los tres plasmodios, según recientes observaciones hechas en la sangre y médula ósea en casos de malaria humana, semejantes a las de los parásitos aviarios (Kikuith & Mudrow), teniendo en cuenta además, que se puede verificar una liberación intempestiva de toxinas. Sin que esto suponga que nosotros identifiquemos tal actuación con la acción espiroquetida de los salvarsanes en las neurolúes, y que estemos introduciendo una nueva reacción de Jaris-Herxheimer. No hacemos más que evocarla. Nadie ignora que, hoy en día, no se puede efectuar en el paludismo una "therapia sterilisans magna".

La gravedad de las formas cerebrales de paludismo, en la mayor parte de los casos, es debida a fenómenos de "shock" neurológico e irritación meningo-cortical, y a mecanismos de inhibición a distancia de tipo diasquísico (Diaschisis de von Monakow). Al margen de influencias tóxicas o alérgicas, el mecanismo histocitario o vascular (trombosis capilares) produce lesiones focales poco destructivas, a veces inapreciables clínicamente, con evidente tendencia a la remisión. Los vasos cerebrales se anastomosan intensamente (Pfeiffer), y la autonomía de los territorios arteriales (Cobb), responsable de lesiones focales delimitadas, no reزارá con obstrucciones capilares, que son fácilmente suplidas, sino con trastornos vasculares de más calibre. Siendo posible, además, que las lesiones parenquimatosas producidas (tumefacción perivascular) sean, en algunos casos, tan pequeñas, que puedan ser reemplazadas (mecanismo de asociación nerviosa) en su cometido (suplencia funcional).

Por estas razones hemos utilizado los barbitúricos y bromurados (sedación e hipnosis cortical) en nuestra casuística.

La asociación bromuros-quinina-calcio, como ya se ha expuesto, fué nuestro tratamiento de fondo ideal, cuando la vía oral era practicable. Ahora la prescribimos en niños con accesos palúdicos graves, aunque no exterioricen sintomatología cerebral.

La amplitud de la dosis manejable de los hipnóticos (sobre todo bromuro potásico, más bien sedante) está sobradamente probada en psiquiatría. La posibilidad de mantener la hipnosis y la vida latente, largo tiempo, es un hecho en la biología animal (incluso en los vertebrados). Leemos una comunicación de González Rincónes muy interesante, de hipotermia (21° C.) experimental en un perro, previamente anestesiado con "nembutal-evipan", que soportó una hibernación de ocho horas.

II

INFLUENCIA DE LA LUZ SOLAR EN LA PRODUCCION DE ACCESOS ICTERO-HEMOGLOBINURICOS

Todavía escapa a nuestros medios de investigación el mecanismo patogénico de la fiebre biliosa hemoglobinúrica, cuando menos en sus fases iniciales. Factores citológicos, químicos e infecciosos son continuamente barajados, hasta llegar a la concepción anafiláctica, provocada por la acción conjunta de la malaria y las drogas antimaláricas. Igualmente son evocadas influencias constitucionales y enfermedades crónicas (sífilis, etc.) como substratum predisponente. Ultimamente García de Paredes, en un estudio sobre estos extremos, señala la falta de explicación satisfactoria para algunas fases de este proceso, complicación frecuente de las recidivas y reinfecciones palúdicas continuadas, y siempre de sombrío pronóstico.

No pretendemos eliminar este "crux medicorum", si se puede hacer extensivo este término a la inquietud profesional por disminuir las cifras de mortalidad, ya que los enfermos que padecen accesos hemoglobinúricos para palúdicos no reclaman gran tiempo la asistencia médica, solamente nos permitimos poner sobre el tapete, de tan complicadas polémicas, la acción biológica de la luz.

Sin referirnos a los perjuicios de la exposición prolongada a nuestros rayos solares, que puede llegar hasta las formas fulmi-

nantes sincopales, de otra parte insólitas en esta localidad y que han sido muy bien descritas por A. Aimes, Joyeux y Sicé, y otros autores que han conocido el clima africano; existe una acción constante de las radiaciones químicas del espectro solar, que si bien comienza por acelerar el metabolismo, enriquecer la sangre en hematíes y hemoglobina, labilizar los fosfátidos y con ello activar las oxidaciones celulares, estimulación que recae sobre las lecitinas y la calcemia, etc., llegando hasta excitaciones favorables del sistema nervioso y el psiquismo, termina por producir efectos francamente nocivos, y sólo apreciables a largo plazo, en razón a su instauración lenta e insidiosa.

Prescindo de versar sobre el batallado tema de la tuberculosis incipiente, cuya literatura no terminaría de enumerar; ya el año 1936 presentó Dufourt una comunicación interesante, donde advierte los tuberculosos activos observados después de temporadas de helioterapia (?) en las playas.

Conocida es la acción de la córnea y el cristalino, y aun sobre la retina, en casos de ausencia de aquél.

Recientemente J. Sánchez Covisa y Pablo Guerra, en un informe a la Primera Jornada Venezolana de Venereología y Dermatología, refiriéndose a las discromias, citan la acción defensiva esofiláctica de la piel, más intensa en nuestros climas; resutando importancia a la luz solar, por enérgica que ésta sea, en la producción de dermatosis actínicas, que precisaran para su aparición factores congénitos, y sobre todo la presencia de substancias fotodinámicas (hematoporfirina, etc.).

En estas mismas sesiones dermatológicas presentóse otro trabajo referente a la reacción de Epstein, demostrativa de que la sulfanilamida sensibiliza la piel a los rayos ultravioletas (1939). Señalando el autor, J. Di Prisco, la opinión de Blum rechazando la reacción normal a la sulfanilamida irradiada como respuesta fotodinámica; invocando una posible descomposición del fármaco en dos substancias, análoga a la que acontece por la irradiación "in vitro". El autor hace mención de un caso y presenta otro de respuesta alérgica a esta reacción, ambos afectos de dermatitis sulfa-

nilamídicas, terminando, entre otras conclusiones, proscribiendo la exposición al sol durante los tratamientos sulfanilamídicos.

Ni me concierne, ni me interesa ahora tratar de las antiguas teorías infecciosas de la insolación (Sambon, Cornil, etc.), ni de otras hipótesis endotóxicas o nerviosas.

Sí voy a referirme especialmente a las acciones fotodinámicas o de fotosensibilización, anteriormente mencionadas; muy bien descritas por P. Rondoni, hace algunos años, y las creo se encuentran en relación con la patogenia de la fiebre biliosa hemoglobi-núrica; sin desestimar por ello la participación histocitaria.

Rein Bardt (cit. por Joyeux y Sicé) ya versó en 1923 sobre la influencia de los rayos ultravioletas en las recaídas palúdicas. Alexandrow estos últimos años ha hecho un estudio sobre la influencia del clima montañoso, las radiaciones ultravioletas (lámpara de cuarzo), y la rapidez y altura de los ascensos en la producción de paroxismos palúdicos agudos.

Parece ser que los rayos ultravioletas, lejos de acelerar el metabolismo, favorecerían principalmente la retención del nitrógeno (acción retardatriz) cuando actúan sin la presencia de sensibilizadores (Pincussen y Hansen). Ciertos tejidos orgánicos que no son alterados, pueden serlo por la acción de la luz, si son puestos en presencia de determinadas sustancias (Tappeiner). Ya en 1888 Maracacci había escrito que la quinina ejercía, bajo la acción de la luz, influencia en la germinación y desarrollo de semillas y huevos de anfibios. Los trabajos fueron sucediéndose, llegándose a la conclusión de que las sustancias fotosensibilizadoras modifican hondamente la acción de la luz sobre las células animales. Son fotosensibilizadoras las sales de quinina, la acredina, el azul de metileno y otros productos fluorescentes.

Las radiaciones de estas sustancias no actúan a distancia. Viale ha colocado hematíes en tubos de cristal de urano (muy fluorescente) sin obtener hemolisis irradiando luz. Es preciso que estos cuerpos estén íntimamente unidos con los tejidos para que se produzca la acción fotodinámica. La hemolisis fotodinámica de Sacharoff y Sachs, descrita hace muchos años, es bien significa-

tiva: Una solución fisiológica con concentraciones de eosina o eritrosina, que no hemolizan en la obscuridad, produce la hemolisis de los eritrocitos en ella suspendidos, por exposición a la luz, marginada toda acción térmica.

No precisa ser muy conspicuo, considerando a los derivados de la quinina y de la acridina como fluorescentes, para pensar en la posible intervención funesta de la luz en las crisis hemoglobinúricas.

Sabemos además que la quinina es hemolizante "in vitro" y experimentalmente "in vivo" en presencia de un amboceptor hemolítico, a dosis débiles insuficientes para hemolizar por sí solas (Nocht, Comisión del Paludismo, Sociedad de Naciones, 1926). Parece demostrada una disminución de la resistencia globular en la f. b. hemoglobinúrica (Ebert), que puede ser motivada por la triada alcohol-lecitina-quinina; aunque este hecho no haya sido confirmado siempre en los enfermos.

Las auto-hemolisinas e iso-hemolisinas existentes en el plasma en las hemoglobinurias paroxísticas, en general, motivo fundamental de la "prueba de hemolisinas" (Donat y Landsteiner), son afirmadas por unos autores (Gasparini y Ghiron) y negadas por otros (Nocht, Kikuth), que admiten la posibilidad de que estén fijadas en los órganos internos.

El problema de la patogenia de la f. b. hemoglobinúrica es, como afirma Kitchen, la hemolisis intravascular. Las últimas experiencias de Kikuth no encontraron diferencia en la tasa de hemoglobina de la sangre periférica y la obtenida por punción hepática. Experiencia dificultada quizás por la producción de la pseudo-metahemoglobina de Fairley y Bromfield.

De todas formas, si la hemolisis tuviera lugar en el árbol circulatorio periférico, o simplemente, fuera factible en él la presencia de hemolisinas, puesto que es precisamente la red vascular cutánea (pigmento hemoglobínico) el lugar donde quedan detenidas las radiaciones actínicas, que logran desbordar el pigmento cutáneo (melanina), estaríamos en el camino de expli-

caros la hemoglobinuria por una acción foto-dinámica, o al menos, concederle un papel importante en su producción. Esto iría de la mano con la notoria resistencia a las crisis hemoglobinúricas que presenta la raza negra, más rica en pigmentación.

Fundado en tal hipótesis he suprimido la luz solar en los casos de hemoglobinuria para-palúdica, que he tenido ocasión de observar los dos años p. p., después de un intenso brote de malaria.

Dicho brote representado en las gráficas acusó hasta el mes de enero, inclusive, de 1943, 18 casos de f. b. hemoglobinúrica; 7 de ellos con láminas positivas (2 a p. vivax y 5 a p. falciparum). De ellos: 2 presentaron tres accesos, 5 sufrieron dos y el resto solamente uno. Todos están en la actualidad clínicamente bien. En el transcurso del año 1943 presentáronse 4 casos más. uno de ellos con gametocitos de p. falciparum en sangre periférica. De estos 4 casos, tres tuvieron un solo acceso, siendo fácilmente recuperados; y el otro falleció después de padecer dos accesos en tres días, a los 14 de enfermedad. Este último caso (muchacha de 13 años), de raza blanca, sucumbió cuando ya habían desaparecido los vómitos y la anuria, apirética, víctima de una insuficiencia ventricular izquierda (padeció una endocarditis reumática a los 7 años, y tenía una doble lesión mitral).

El tratamiento empleado, aparte de mantenerlos en una habitación privada lo más posible de luz, no disintió en nada del preconizado actualmente por todos los especialistas (Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, año 20, N^o 12, pág. 1.325; Circular N^o 56 de la Oficina del Director General del Servicio Militar del Ejército de los Estados Unidos, Boletín citado, año 21, N^o 3, pág. 257; etc.). Hemos administrado atebriña a pequeñas dosis una vez alcalinizada la orina, y hemos suprimido todos los fármacos, excepto el bicarbonato sódico, al comenzar el acceso.

Fundados en la posible acción nociva de la lecitina ha sido suprimida la yema del huevo en la dieta; en cambio se han administrado de 100 a 200 gr. de cerebro de res (sesos) según la tolerancia, al desaparecer los vómitos. Dicho alimento era administrado sólo ligeramente tostado. Práctica empleada por carecer de

inyectables de colessterina, que, según Pringsheim, dificulta la fijación de la sensibilizatriz. El tratamiento colessterínico es empleado hace tiempo con variado éxito en las hemoglobinurias paroxísticas (Salamanca).

En uno de los casos se pudo comprobar la crisis hemoglobínica a la media hora de una jornada a caballo (fatiga), y en otro a las 8 horas de una fuerte ingestión de alcohol en un sujeto en plena quinización. Recuérdese la triada de Eberth citada más atrás.

Los dos casos que tuvieron tres accesos, figs. 1 y 2, permanecieron 48 horas a partir del primer acceso sin ser privados de luz, por dificultades de vivienda.

Nada nuevo diría comentando los antecedentes palúdicos de los enfermos, así como su citología hemática.

Racialmente entre los enfermos citados: mulatos 7, mestizos 3, blancos 12. De los 22 enfermos, 7 tenían antecedentes hemoglobinúricos.

Uno de los casos tuvo especial interés por la forma de desencadenarse sus accesos. Este aconteció a la hora y media de ingerir medio gramo de clorhidrato de quinina. Dicho sujeto llevaba 6 días apirético, después de una serie de accesos palúdicos padecidos por un período de seis meses, y no presentaba disforia debiéndose la ingestión de fármaco a motivos profilácticos. El frotis y la gota gruesa tomados a la hora de la emisión de orina patológica no mostraron plasmodiums en sangre. Nos atrevemos a opinar que, al menos en aquel momento, no hubiera acontecido el acceso hemoglobinúrico sin la previa ingestión del medicamento. A los nueve días ocurrió una recidiva. La madre desatendiendo mis prescripciones siguió dándole 25 centigramos del fármaco diarios; pero lo más significativo es que el acceso tuvo lugar el primer día que tomó el medicamento (9 horas a. m.) bajo la acción de la luz solar; aquel día, ya convaleciente, había abandonado la habitación privada de luz. La recuperación fué sumamente rápida. En general cuando el acceso hemoglobinúrico es provo-

cado directamente por fármacos, suele presentar un curso más benigno. Mer, Birnbaum & Kliger se refieren, recientemente, a la lisis de la sangre de pacientes maláricos, por la bilis o las sales biliares, demostrando la mayor sensibilidad para el lacado de los eritrocitos, comparados con los de individuos normales; sensibilidad más notoria aún, en dichos pacientes, si fueron tratados por quinina o quinina-plasmoquina.

Presentóse anuria temporal en 5 enfermos (de 14 a 28 horas), que fué combatida con balneoterapia caliente y hormonas pancreáticas disinsulinizadas. El tratamiento: corteza adrenal-ácido ascórbico-glucosa (Krishnan, citado por Kitchen) no ha podido ser experimentado en esta localidad. El empleo del ácido nicotínico no logró aumentar la diuresis.



Figura 1

R. B. 7 años. Mulata, Natural de El Baúl, Bazo 4. Ascaridiasis. Caso de f. b. hemoglobinúrica.



Figura 2

**A. M. 13 años. Mulata. Natural de El Baúl, Bazo 1. Frotis positivo (p. f.)
Caso de f. b. hemoglobinúrica.**

Para disminuir los vómitos biliosos, verdes, de eliminación, que son la regla al comenzar la anuria (imposibilidad de la eliminación renal de la hemoglobina y derivados), y que se instalan en círculo vicioso con ella al aumentar la deshidratación, empleamos previo lavado gástrico el drenaje duodenal de la vesícula

biliar (sonda de Einhorn —prueba de Meltzer Lyon—), con el que hemos obtenido resultados favorables.

En tres casos, a los que casualmente se les hicieron frotis hemáticos de uno a tres días antes de los accesos, pudimos observar a los siete días de convalecencia aumento considerable de la tasa de hemoglobina, quizá hubo también aumento globular, pero no podemos asegurarlo por carecer, en aquel tiempo, de hematímetro. Esta mejoría, comparada con la situación de los enfermos antes del primer acceso hemoglobinúrico, es referible también a la desaparición de las recidivas febriles, o cuando menos su gran disminución en frecuencia. Cabe la posibilidad de que la gran destrucción globular producida estimule vivamente los órganos hematopoyéticos y el sistema retículo endotelial, principal resorte en la lucha organoléptica contra el hematozoario.

Creemos prudente, y así hemos actuado desde los primeros casos ictero-hemoglobinúricos acaecidos, preconizar la quinina y sucedáneos a dosis refractas, y acompañarlos de la ingestión sucesiva y correctora de soluciones de bicarbonato sódico u otros alcalinizantes de la secreción urinaria, cuando se trate de sujetos demasiado anemizados y castigados por accesos palúdicos.

Una constelación completa de factores desfavorables higiénicamente, debió acontecer el pasado año en esta población, que elevó tan considerablemente el “porcentaje de transmisión” (Hacket). Las lluvias fueron muy intensas, inundándose grandes extensiones de terreno. Una gran producción de anofelinos coincidió con la existencia de gran número de portadores de gametos. Los médicos viajeros de la División de Malariología encontraron en abril del pasado año, un aumento considerable del índice esplénico, en relación con años anteriores. Ni la quinización, ni la parcial destrucción de larvas y criaderos (verdinización y relleno), ni el exterminio de a. adultos infectados (desinsectación domiciliaria), etc., consiguieron vencer el brote.

Un octogenario de esta localidad me refirió, que en 1875 hubo un “invierno” muy fragoso, desencadenándose una gran epidemia de “fiebres con frío”, y muriendo muchos niños con “ataques” y

personas mayores “crinando la sangre”. En 1892 parece ocurrió algo parecido, coincidiendo con un gran aumento del caudal fluvial, pero no tan intenso. De los años 1919, 1933, 1938 y 1939 cuentan brotes epidémicos mucho más leves. En 1940 y 41, que yo he residido en esta población la incidencia palúdica era muy baja, y limitada exclusivamente al corto período de descenso del caudal fluvial. Datos epidemiológicos y geográficos pueden obtenerse en el trabajo de Archila y Nieto, citado en el apartado bibliográfico, al final de este capítulo. La población infantil de esta localidad es numerosa, lo que demuestra unas cifras bajas de mortalidad. En el pasado año el poblado estaba, figuradamente, convertido en un “hospital por pabellones”.

Instituciones con más posibilidades técnicas deberían emprender un estudio sistemático, seguido de sección de los fallecidos, de los síndromes neuropatológicos atribuibles a la malaria.

El lector censurará alguna reiteración en informaciones de detalle, y hasta podrá advertir variaciones interpretativas de unas a otras páginas. El autor ha recibido datos bibliográficos, e incluso clínicos, en el curso de su trabajo, y en honor a la sinceridad científica, no ha querido rectificar lo escrito, ni obviar lo conflictuoso.

Otras veces se habrán exteriorizado dubitaciones, inevitables, y que están en razón directa con la cantidad de información, en casi todos los trabajos de neurología.

BIBLIOGRAFIA

- Africa, C. M. y Dy, F. J.—*Jour. Trop. Med. Hyg.*—Boletín de la O. S. P., vol. 21, Nº 11, pág. 1.131, 1942.
- Aimes, A.—*Le coup de soleil.*—*Montpellier Médical*, julio 1936.
- Aguilar Meza, R., González A., E., y Medrano, A. R.—*Estudio Comparativo de la Certuna, la Plasmoquina, la Atebrina y la Quinina como gametocidas.*—Boletín de la O. S. P., vol. 21, Nº 6, 1942.
- Albuquerque, Soares, Helio de.—*Concepción Moderna del Tratamiento del Paludismo.*—Referata de I. P. G., pág. 278, *Revista de la Policlínica Caracas*, vol. 10, Nº 59. 1941, Caracas.
- Alexandrov, I. M.—*Malaria en las montañas. Tijeretazos sobre Malaria*, pág. 11, vol. 6, Nº 5. 1942, Maracay.
- Archila, R., y Nieto, M.—*Geografía Médico-Sanitaria del Estado Cojedes con especial referencia al Paludismo.*—*Revista de Sanidad y Asistencia Social*, vol. 6, Nº 5. 1941, Caracas.
- Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.—Año 20, Nº 12, p. 1.325.
- Id. id. id. id.—Año 21, Nº 3, p. 243 y 257.
- Id. id. id. id.—Año 21, Nº 11, p. 1.154.
- Brumpt, E.—*Précis de Parasitologie.*—1936, París.
- Buentello V., E.—*Algunos aspectos de las relaciones entre la Alergia y las Epilepsias.* *Medicina*, tomo 22, año 23, Nº 422. 1942, México, D. F.
- Boyd, Mark, F. y Proske.—*Observations on the Blood Protins during Malariae Infections.* *Tijeretazos sobre Malaria*, vol. 5, Nº 3, 1942, Caracas.
- Bumke, O.—*Tratado de las Enfermedades Mentales.*—Segunda edición, Barcelona (España).

- Bleuler, E.—Tratado de Psiquiatría.—1924, Madrid.
- Bulletin U. S. A. Army Medical Department, 83-39, 1944: T. Fitz-Hugh, D. S. Papper y H. U. Hopkins.
- Boletín Médico Británico, vol. 2, pág. 78. El metabolismo celular de los parásitos del paludismo en relación con el modo de acción de los medicamentos antipalúdicos.—S. Richard Christophers. 297, año 1944.
- Chopra, R. N.—Drogas usadas en el tratamiento de la Malaria.—Tijeretazos sobre Malaria, vol. 4, Nº 5, 6, 7, 8, 9 y 11.—1941, Caracas.
- Diagnóstico y Tratamiento de ciertas afecciones de los Trópicos.—Boletín de la O. S. P., vol. 21, Nº 4.4, 1942.
- Dufourt, A.—Société Medical des Hospitaux de Lyon.—17 de Noviembre de 1936.
- Enríquez de Salamanca, F.—Compendio de Hematología.—1931, Madrid.
- Di Prisco, J.—La reacción de Epstein aplicada como test diagnóstico de las dermatosis sulfanilámílicas.—Revista S. A. S., vol. 8, Nº 4, Agosto 1943, Caracas.
- Findlay, G. M.—Quimioterapia de la Malaria. Tijeretazos sobre Malaria, vol. 4, Nº 12. 1941, Caracas.
- García de Paredes, G.—Bol. Asoc. Méd. Nac., 10-12-41 (citado por el Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana).
- Gómez-Marcano, A.—Bosquejo de Anatomía Patológica General de la Malaria.—Tijeretazos sobre la Malaria, vol. 5, Nº 5. 1942, Caracas.
- González Rincones, R.—Hipotermia bajo Nembutal-Evipan. Revista de la Policlínica Caracas, vol. 10, Nº 59. 1941, Caracas.
- Hansen.—Klin. Woch., pág. 1.469. 1922 (citado por Rondoni).
- Hill, R. B., y Benarroch, E. I.—Anquilostomiasis y Paludismo en Venezuela. 1940, Caracas.
- Heilbronner.—Die Epilepsia.—Manual de Medicina Interna, V. 1912. Springer.
- Hackett, L. W.—La Malaria y la Comunidad.—Tijeretazos sobre Malaria, vol. 6, Nº 5. 1942, Maracay.
- Joyeux, Ch., y Sicé, A.—Précis de Médecine Coloniale. 1937, París.
- Jiménez Díaz, C.—Lecciones de Patología Médica, tomos 1, 2 y 3. 1936, Madrid.
- Kitchen, S. F.—The infection in the intermediate host: Symptomatology falciparum Malaria.—Tijeretazos sobre Malaria, vol. 5, Nº 4 y Nº 6. 1942, Caracas.

- Kroll, M.—Los Síndromes neuropatológicos. 1931, Barcelona (España).
- Kikuth, W. & Mudrow, L. Malariaprobleme im Lichte neuer parasitologischer Erkenntnisse. — Tijeretazos sobre Malaria, pág. 71, vol. 6, Nº 3, 1942, Maracay.
- Mer. G. Birnbaum, D. & Kligler, T. J.—Lisis de la Sangre de pacientes maláricos por la bilis o las sales biliares.—Tijeretazos sobre Malaria, pág. 73, vol. 6, Nº 3. 1942, Maracay.
- Monakow. Die Lokalisation in Grosshirn. 1914, Wiesbaden.
- Maurice Lille.—Le Monde Medical, pág. 371, Nº 654. París (citado por Buentello).
- Mayer, Martín.—Algunos puntos de vista para el tratamiento específico del paludismo. Revista de Sanidad y Asistencia Social, vol. 6, Nº 6, 1941, Caracas.
- Nocht, B. y Mayer, M.—El Paludismo.—1938, Buenos Aires.
- Nieto Caicedo, M.—Epilepsia en la Malaria. Relación de un acceso de malárico pernicioso cerebral epileptiforme.—Tijeretazos de Malaria, vol. 5, Nº 1. 1942, Caracas.
- Nieto Caicedo, Noción General del Sistema Retículo-Endotelial.—Tijeretazos de Malaria, vol. 6, Nº 1. 1942, Maracay.
- Paludismo. Tratamiento en Inglaterra.—Carta de Londres: Jour. Am. Med. Assn., 747. Boletín de la O. S. P., vol. 21, Nº 11. 1942.
- Pifano C., F.—La Enfermedad de Chagas en Venezuela.—Boletín de la O. S. P., año 19, Nº 10. 1940.
- Pincussen.—Ergebn d. Physiol.—Año 19, 1921 (citado por Rondoni).
- Rondoni, P.—Compendio de Bioquímica.—1928, Barcelona.
- Romero, A.—Paludismo Congénito.—Boletín de la O. S. P., pág. 1.130, año 21, Nº 11, 1942.
- Rodríguez Pérez, I. F.—Rev. Med. & Cir. Habana, 173, ab. 194.—Boletín de la O. S. P., pág. 171, vol. 20, Nº 2. 1941.
- Reed, Alfred C.—La Farmacopea y el Médico: El tratamiento del paludismo.—Boletín de la O. S. P., col. 20, Nº 11. 1941.
- Sánchez Covisa, J., y Guerra, P.—Peculiaridades dermatosifiliográficas en Venezuela.—Revista de S. A. S., vol. 8, Nº 4, Agosto 1943, Caracas.
- Sotiriadés, D., y Sarafidi, H.—La epilepsia consecutiva al paludismo y a la amebiasis.—Le Monde Médical, Nº 953, año 51. 1941, París.

- Tejera, E.—Tripanosomiasis Americana en Venezuela.—Academia Nacional de Medicina. 1919, Caracas.
- Torrealba, J. F.—Otros pequeños apuntes de la Peste de Chagas en el Distrito Zaraza. 1940, Caracas.
- Tracy, J. Putnam.—Las últimas concepciones sobre encefalitis post-infecciosa. Referata de I. P. G., pág. 212, Revista de la Policlínica, vol. 10, Nº 58. 1941, Caracas.
- Tappeiner.—Ergebn d. Physiol.—Año 8, 1909 (citado por Rondoni).
- Viale.—Archivo di Scienze biol.—1, 1919-1920, Torino.