

Estudio del paludismo desde el punto de vista terapéutico,

por el doctor R. A. GUTMANN. Traducción del doctor CARLOS AGUIRRE PLATA, para la *Revista Médica de Bogotá*.

El paludismo está al orden del día. El movimiento continuo de tropas entre las ciudades, las colonias y el Oriente y el relajamiento de las medidas profilácticas, favorece la aparición de casos de paludismo, y de esta manera también el estudio de la enfermedad.

Hay una observación innegable: cuando todo el mundo proclama la excelencia del remedio específico, también se observan recaídas y la aparición de accidentes graves de origen palúdico.

Muchas observaciones se han publicado, en las cuales se ve que la quinina obra contra el paludismo de una manera lenta y como incierta. De esto se deduce, o que la quinina no es el específico de la infección malárica, o que el tratamiento no ha sido bien conducido para obtener el mayor efecto del medicamento.

Habiéndonos presentado ocasión de atender o ver enfermos palúdicos en el Africa del Norte, queremos presentar algunas observaciones sobre la posología de la quinina, su modo de introducción y sobre las causas del fracaso en los tratamientos. Este tratamiento ofrece para estudiar algunos puntos, de los cuales son primordiales: *la cantidad de quinina y la duración de su*

administración. El modo de introducción nos parece secundario y depende de las circunstancias. En cuanto a la hora de tomar la quinina con relación al acceso, *no tiene ninguna importancia.*

1. *Posología de la quinina.*—Hay casos de paludismo benignos por su forma o por la constitución individual, que curan espontáneamente y pueden dar sucesos terapéuticos fáciles pero dañosos, porque impiden apreciar los hechos de una manera más general y exacta. De modo que antes de considerar el paludismo en su tratamiento por largo tiempo, conviene resolver esta primera cuestión:

¿Cuál es la dosis de quinina con que, en tanto que dura su absorción, los accesos se suprimen inmediatamente y con toda seguridad?

Lo menos que se le puede exigir a un tratamiento es la supresión de los accesos, y sería ilusorio esperar un resultado prolongado con dosis cuya presencia transitoria en la sangre no impida el ciclo evolutivo posterior del hematozoario.

¿Se detienen los accesos palúdicos con dosis de quinina de 0.25 a 1 gramo? Se puede responder inmediatamente que nó. Veamos una observación, entre muchas, de un enfermo que recibió, en dos meses, treinta inyecciones de quinina de 15, 30, 60, 90: un tratamiento semejante no modifica, en nada, la enfermedad. Los accesos vuelven o aparecen sin tener en cuenta la administración de la quinina. Otros métodos consistentes en inyectar diariamente 1 gramo de quinina durante siete días, hacen cesar ordina-

riamente, aunque no siempre, los accesos; pero una recaída, casi cierta, amenaza a los pacientes, y poco tiempo después nuevos accesos hacen necesaria la hospitalización de los enfermos. Hemos visto este tratamiento ilusorio aplicado a tercianas malignas con existencia de medias lunas en la sangre, es decir, a la forma más tenaz del paludismo.

Con 1 gramo de quinina por día no se detienen por largo tiempo los accesos, cualesquiera que sean las vías de su administración, y tenemos la observación de un individuo que recayó después de haber recibido cada dos días 1 gramo de quinina en las venas, durante un mes. Probaremos más adelante que dosis muy poco superiores a 1 gramo, no son insuficientes; nada justifica, por tanto, a pesar de su boga inveterada, el quimérico método de las «pequeñas dosis» (1).

¿Se detienen los accesos con dosis comprendidas entre 1 y 2 gramos? Numerosos casos observados permiten responder que nó. Es evidente que se observan casos en los cuales dosis de 1 gramo 50 centigramos impiden momentáneamente la aparición de accesos, pero son

(1) Recuerdo que en el año de 1904 atendía en Ambalema a la señora Micaela de Rico para una fiebre palúdica, la cual no cedía a la administración de un gramo de quinina diario, por varios días seguidos. La familia ya había perdido la confianza en la medicación, y me propuso cambiarla. Aumenté la dosis de quinina progresivamente hasta tres gramos diarios, y la fiebre desapareció. Se suspendió la medicina, y reapareció el acceso, lo cual me obligó a sostener esa dosis algunos días más, con un éxito sorprendente; relataba ese caso al ilustre sabio doctor Juan E. Manrique, a quien con sobrada razón le pareció una audacia de mi parte la administración de esa dosis de quinina.

He administrado dos dosis de 40 centigramos de quinina, en inyección hipodérmica, a niños de dos años, sin ningún inconveniente y obtenido un éxito completo, a tiempo que los autores de terapéutica que consulté indicaban una dosis de 0,10 por año de edad.

cantidades inframínimas, con las cuales no se puede contar de manera segura. Los señores Marcel Labbe & Gendron han podido, en la sífilis, hacer desaparecer accidentes con dosis cotidianas muy reducidas de sales arsenicales, pero dicen que la reacción de Bordet Wassermann no se modifica, y este tratamiento es un método excepcional y puramente paliativo; lo mismo sucede en el paludismo: 150 centigramos parecen buena dosis para dener el acceso, lo cual no impide las recaídas.

Vemos un enfermo que llega con el diagnóstico de paludismo inveterado con frecuentes recaídas y sin mejorías: 40 gramos de quinina en los músculos en inyecciones, variando de 50 centigramos a 1 gramo 50 centigramos, no habían podido detener sus accesos. Vemos otro enfermo, a quien después de treinta inyecciones, variando de 60 centigramos a 1 gramo 50 centigramos, fue enviado al hospital con accesos palúdicos y con plasmodias en la sangre. El estudio de las curvas de observación enseña que la quinina tiene poca acción en la aparición de los accesos, es decir, en los brotes parasitarios de inyecciones repetidas de dosis intensivas: se trataba allí de casos resistentes cuidados en lugares muy diferentes, tratados con dosis de quinina consideradas como las más fuertes utilizables. Estas dosis son insuficientes. Conocemos un enfermo que tuvo un acceso después de ocho inyecciones intravenosas de 1 gramo 50 centigramos de quinina tres veces por semana; otro, después de once inyecciones por la misma vía y a las mismas dosis.

Estos son, se dirá, casos típicos de paludismo «quinorresistentes.» No hay nada de esto; se ven ceder casos de paludismo rebeldes desde que se administra una dosis de quinina de 2 gramos diarios y que se sostiene esa medicación. Se puede poner como axioma lo siguiente :

«Toda fiebre palúdica desaparece con la administración de 2 gramos de quinina por día, en dos tomas de 1 gramo a mañana y tarde, tres días consecutivos por semana; la fiebre no reaparece durante el tratamiento.»

El empleo de estas dosis no acostumbradas nos fue enseñado por el Profesor Soulié, y nos hemos convencido cada día más de que su empleo es suficiente y necesario. Desde que el diagnóstico microscópico se ha hecho, pero nunca antes de esto, salvo urgencia, nuestros enfermos reciben 2 gramos de quinina, 1 gramo por la mañana y otro por la tarde, durante tres días consecutivos; ya se trate de inyecciones intramusculares, intravenosas o por ingestión, el tratamiento es el mismo. La observación que obtenemos y que nunca falla es la de que la fiebre desaparece y no vuelve durante el tratamiento. El acceso del día siguiente algunas veces se presenta, el siguiente es raro, y después de tres días de administración jamás hemos visto un acceso. Reuniendo las observaciones del Profesor Soulié y las mías propias, obtenemos un total de 600 observaciones; en ellas se encuentran palúdicos africanos de primera invasión o antiguos palúdicos, pacientes palúdicos del frente oriental, los cuales no hemos observado sino en sus recaídas.

El método es de una precisión tal que sirve

de diagnóstico: así como un reumático que no mejora con fuertes dosis de salicilato de soda, no es un reumático agudo articular, de igual manera no se trata de paludismo únicamente en un individuo cuya fiebre no le desaparece después de la administración de 6 gramos de quinina en dosis de 1 gramo a mañana y tarde, diariamente. Repetimos: esta es una regla inalterable, y cuando se observa la persistencia de la fiebre, ésta tiene su causa siempre en otra afección distinta del paludismo (angina, bronquitis, etc).

Merece hacerse una comparación entre este método y el antiguo sistema, aun en los casos más favorables de éxito:

« Bajo la influencia del tratamiento—dicen Arnoz y Mongour (hablando del sistema antiguo)—los accesos se vuelven más tardíos, menos violentos y más cortos; el escalofrío es menos intenso.... Muy pronto el acceso desaparece completamente o no manifiesta tendencia a aparecer sino por un malestar vago y pasajero. Desgraciadamente algunos casos son rebeldes: a pesar del aumento de las dosis de quinina, los accesos vuelven, sea con regularidad, ya sea sin periodicidad bien marcada; poco a poco los pacientes presentan los caracteres de la caquexia palúdica. Llega el momento de suspender un remedio que ya no tiene acción para pasar a otra medicación, tal como el arsénico y la quinina.... »

Nada de esto sucede con enfermos a quienes se les administran 2 gramos de quinina diariamente, como dosis mínima.

No se comprende cómo se ha persistido en dar dosis tan pequeñas de quinina, cuando se ve la ineficacia y la manera tan sorprendente de la curación con las dosis dichas e inofensivas.

Hay paludismos que curan espontáneamente con un poco de quinina. Por otra parte, hay que decir que muchos diagnósticos no son comprobados por el microscopio: en una región palúdica casi siempre se cree palúdico un acceso de fiebre; ahora bien: una ascensión térmica brusca y transitoria se puede presentar en muchas afecciones, verbigracia, una gripa, una hepatalgia, etc., en las cuales ninguna discusión es posible, y afecciones que no se han comprobado por el microscopio; en una región palúdica, una fiebre quiere decir, en lo general, una manifestación palúdica.

Trousseau cuenta en alguna parte que Chomel quiso ensayar la hoja de col como antitérmico y ensayó en veintidós enfermos atacados de fiebre intermitente. Los sometió a una observación previa, durante la cual diez y nueve de ellos curaron espontáneamente; los tres restantes eran palúdicos y no curaron con la medicación ensayada. En el laboratorio central de un hospital del Africa del Norte, entre 1,595 láminas de sangre enviadas para su análisis en cierto espacio de tiempo, 691 láminas presentaron hematozooarios; en los enfermos restantes, 904, reputados como maláricos, sin serlo, la quinina habría podido curarlos *a pequeñas dosis*, a la manera del ensayo de Chomel con la hoja de col.

II. *Duración del tratamiento*—Se puede asegurar que con una dosis de 2 gramos de qui-

nina tres veces por semana, se puede curar el paludismo.

¿Cuánto tiempo hay que continuar este tratamiento especial? No hay para el paludismo el control humoral, como lo hay para la sífilis con la reacción de Bordet-Wassermann. El examen microscópico de la sangre, tan indispensable en los períodos activos de la enfermedad, es a menudo incapaz en los períodos clínicos latentes de dar indicaciones terapéuticas, salvo para las tercianas malignas con formas de resistencias de medias lunas, que algún tiempo persisten (una décima parte próximamente del número total de palúdicos observados).

El método de los frotis gruesos de Ronald Ross puede dar, según Mr. Job y Hirtzman, resultados al momento de las recaídas febriles en enfermos insuficientemente tratados, pero no puede servir de guía segura: se sabe con qué facilidad desaparecen transitoriamente, bajo el influjo de la quinina, los hematozoarios de la sangre circulante, pero no es suficiente esto para poder concluir que no hay paludismo en caso de obtener un resultado negativo.

Puede ser que fuera útil proseguir, a falta de serorreacción, el estudio de la melanemia, buscar histológicamente una melanuria que podría indicar la persistencia de hematozoarios en los órganos profundos, o también utilizar para el diagnóstico, como hemos ensayado hacerlo, una docena de centímetros cúbicos de sangre, hacerla incoagulable, basándose en el hecho observado por Sereni, de Roma, de la desigual repartición después de la centrifugación de

glóbulos parasitados o nó. Sea lo que se quiera, no existe actualmente criterio de laboratorio para afirmar el paludismo cuando el hematozoario no se encuentra en la sangre por los métodos conocidos.

Como la sífilis, el paludismo es una infección parasitaria de manifestaciones no continuas y con períodos de latencia algunas veces muy largos. La una y el otro producen lesiones viscerales muy graves y profundas: nefritis, cirrosis del hígado, esclerosis del bazo, aortitis: la una y el otro afectan el sistema nervioso. Laveran ya había descrito reacciones de las meníngeas y meningitis en el acceso agudo, y después varios autores, Soulié Porot y recientemente Monier-Vinard, Paiseau y Lemaire han observado que el acceso palúdico puede provocar en la piamadre una reacción, ya discreta, ya violenta, cuyas consecuencias tardías pueden no ser despreciables. Vemos el paludismo constantemente como factor de afecciones nerviosas, reacciones meníngeas, polineuritis, psicosis agudas o durables. Como la sífilis, el paludismo puede interrumpir o abreviar la preñez y tener influencia en el niño, de una manera hereditaria o congénita (2).

Ciertamente que en lesiones que se atribu-

(2) Hace algún tiempo publiqué unas observaciones en la *Revista Médica*, de convulsiones epileptiformes en el paludismo, obtenidas especialmente en los niños. El 22 de junio último se me llamaba a atender al niño Roberto Celis, de seis meses de edad, atacado de fiebre y convulsiones epileptiformes; sintomatología que desapareció con la administración de la quinina asociada a una poción bromurada.

El día 13 del presente atendí a la niña Carmen Elena Martínez, de cuatro años de edad, a quien encontré en un estado comatoso, pupilas dilatadas, trismus, etc. Bazo hipertrofiado. Temperatura, 39° Hicé el diagnóstico de un paludismo de forma cerebral; el tratamiento con quinina confirmó el diagnóstico, y la niña está alentada.

(C. A. P.)

yen sólo al paludismo hay lesiones también atribuibles al alcoholismo, a la sífilis y a otras infecciones crónicas. En los niños cuyos antecedentes patológicos son más fáciles, la literatura médica nos muestra unas treinta observaciones de cirrosis palúdicas del hígado, atróficas o hipertróficas: la hipertrofia esplénica palúdica es muy frecuente en los niños palúdicos. De Brun atribuye al hematozoario las esclerosis tiroideas de las regiones palúdicas, como factor de primer orden en el infantilismo de esas regiones, y nuestro amigo el doctor Porot nos ha comunicado haber observado varios casos de detención en el desarrollo intelectual en niños palúdicos. No hay pues ninguna razón para negar en el adulto el papel bien marcado en el niño de la influencia que tiene el paludismo en el desarrollo de lesiones definitivas y graves, como las que puede producir la sífilis.

Ahora bien: tanto en la sífilis como en el paludismo, las manifestaciones clínicamente más aparentes (accesos febriles, accidentes cutáneos en la sífilis), aparecen como fenómenos fugaces, muy sensibles a la medicación específica, dotados de una gran significación para el diagnóstico, pero no como fenómenos esenciales importantes cuya aparición o desaparición hayan de regular la marcha que se deba seguir en el tratamiento. Sólo prueban estos síntomas que la infección no se ha extinguido, pero nunca prueban que la enfermedad haya desaparecido porque estos síntomas ya no existan. Un sifilítico con accidentes cutáneos que hayan desaparecido muy pronto, puede llegar a la tabes o a tener una aortitis,

a pesar de un tratamiento pequeño de mercurio; lo mismo que con un tratamiento insuficiente de quinina se puede dejar evolucionar sin fiebre un palúdico que puede sufrir accidentes o lesiones palúdicas muy graves.

Teniendo en cuenta estas ideas, se puede decir que se debe tratar un palúdico con el mismo solícito cuidado con que se trata a un sifilítico, y no como se haría con una serie de accesos de gripa, y que desde el momento en que se haya llegado a la certidumbre del diagnóstico del paludismo, cuyas consecuencias son tan múltiples y graves, el tratamiento debe ser sistemático y prolongado, haya o nó manifestaciones febriles. La quinina debe suprimir los accesos; pero aguardar el acceso febril para dar quinina, es tratar deficientemente al individuo, porque tarde o temprano volverán estos accesos.

Contentarse con tratar un palúdico en vista de la violencia más o menos grande de un acceso febril para establecer un tratamiento más o menos enérgico, es un método que a todas luces conduce a desastres. Un enfermo que de tiempo en tiempo tiene fiebre, que tiene un escalofrío, está tan amenazado de sufrir un acceso pernicioso como aquel cuyo acceso febril hace temblar el lecho durante el escalofrío. No hay sino leer las interesantes observaciones de Mr. Paisseau y Lemaire para ver qué consecuencias pueden tener «*ligeros brotes febriles que no necesitan hospitalización*» o «*cefaleas con ligeras sensaciones de calor.*» Mr. Armand Delille ha observado casos de *addisonismo* larvado, que no eran

otra cosa que casos de paludismo desconocido (1).

Nos parece que las formas larvadas del paludismo son de un pronóstico más grave y se podría decir, imitando la frase de Mr. Lancereau sobre el alcoholismo, que no hay peor palúdico que aquel que se intoxica con pequeñas dosis diarias.

Los maláricos que hemos cuidado y que muestran hematozoarios después de uno o varios frotis, han sido sometidos a un primer tratamiento durante seis semanas. Cuando los enfermos se van, hemos acostumbrado darles un tratamiento para un mes, y les hemos indicado las mismas dosis que las que se les administran en el hospital; toman, por tanto, durante seis semanas 2 gramos de quinina por día, tres veces por semana. Hemos visto un gran número de nuestros palúdicos graves que han seguido nuestro tratamiento sin volver a presentar accesos. No pretendemos tampoco asegurar que los centenares de palúdicos hayan sido curados definitivamente de su paludismo. No los hemos podido seguir a todos: algunos han abandonado el Africa, otros, sin duda, han descuidado su tratamiento. Pero en fin, muchos afectados de bronquitis, de ente-

(1) En los varios años de ejercer la profesión en esta región, he tenido la oportunidad de tratar algunas metrorragias apiríticas las cuales no habían cedido a ninguna medicación, desaparecer con la administración de la quinina.

En alguna ocasión trataba a una niña cuya sintomatología hacía pensar en un ataque de apendicitis, después de tratarla como tal y de no obtener ningún buen resultado, se resolvió darle quinina y la supuesta apendicitis desapareció como por encanto con esa medicación, pero a la niña continuaron dándole fiebres intermitentes que más tarde desaparecieron con la quinina.

Pseudopleuresías, hemorragias gengivales epistaxis, etc., etc., han desaparecido pocas horas con la administración de la quinina, cuyas observaciones conservo.

ritis de enfermedades nerviosas precedentemente cuidados para esas afecciones, han vuelto, mientras que los palúdicos tratados como se ha dicho no han vuelto a ser tratados por paludismo, y el hecho llama la atención si se tiene en cuenta que los enfermos enviados al hospital por otra causa o enfermedad estaban bajo nuestra inspección.

La repetición de la dosis de 2 gramos de quinina nos parece importante. Hemos visto a un palúdico que ha contraído su paludismo en Oriente: recibió seis días seguidos 2 gramos de quinina por día, en comprimidos; la fiebre desapareció naturalmente; después apareció algún tiempo más tarde; recibió entonces durante quince días 1 gramo en comprimidos, después ocho inyecciones de 1 gramo, y la fiebre persistió. Se le dio entonces 1 gramo por día cada dos días, y siempre aparecía la fiebre. Fue a Francia, a una ciudad del Mediodía, adonde se le dieron 50 centigramos los días que tenía fiebre y 25 centigramos cuando no tenía. Este paciente entró luego al hospital caquetizado, y a pesar del tratamiento suficiente del principio, en pleno acceso, debido esto a la disminución de las dosis de quinina.

Nos parece que en vista del largo período que permanece latente el paludismo hay interés en el curso de los años siguientes en hacer un tratamiento químico intermitente, a la dosis de 2 gramos por día, en dos óbleas, dos días consecutivos por semana, y esto durante los meses en los cuales se observa que las recaídas palúdicas son más frecuentes. (En Africa del Norte, por ejemplo, la curva de infecciones palúdicas o de las recaídas primero muy baja, cesa bruscamen-

te en agosto y septiembre, alcanza su *máximum* en octubre y noviembre y cae bruscamente al finalizar diciembre).

Este método tendría la ventaja de oponerse a las reinfecciones; sería curativo y preventivo. Sin tratar aquí la cuestión profilaxis, es permitido preguntar si las dosis que no son curativas podrían ser preventivas, ya que el mecanismo puede ser análogo en uno y otro caso. En todo caso Mr. Job y Hirtzman, que tratan el paludismo en Maroc con dosis de 1 gramo, proponen también esa dosis como preventivo, en vista de la inconstancia de los resultados obtenidos con dosis de 50 centigramos de quinina.

III. *¿Cuál modo de introducir la quinina debe adoptarse?*—Introducida por la boca, por los músculos o por las venas, la quinina obra desde el punto de vista clínico con la misma eficacia; sólo varía la rapidez de la primera acción y de la tolerancia del paciente.

Cuando se comienza a dar quinina en obleas, el acceso del día siguiente o del tercer día puede aparecer, lo que generalmente no sucede con las inyecciones intramusculares. Poco importa, por otra parte, que se escoja una u otra vía, ya que la quinina trae la cesación del acceso, que es el objeto que interesa. La quinina nos parece que no fatiga el estómago tanto como se ha dicho, sobre todo si en los enfermos apépticos se hacen ingerir las obleas con una solución ácida; se podrá escoger cualquiera de las vías, o combinarlas, según las circunstancias, siempre que la dosis de 2 gramos por día, en dos dosis, sea repetida tres días seguidos y continuada como se ha dicho.

Esta manera de dar la quinina a mañana y tarde durante tres días y mantener el enfermo constantemente bajo la influencia del remedio durante cinco días próximamente—en los días que no toma quinina los gérmenes nuevos del paludismo pueden desarrollarse, los cuales son destruidos por la quinina,—es una especie de *tindalización* del organismo.

La vía intravenosa, fácil e inofensiva, puede ser empleada, ya sea alternada, ya sea exclusivamente al principio, en los palúdicos graves o bien a los individuos a quienes se les quiere dejar descansar de los otros métodos. Es el tratamiento heroico de los accesos perniciosos: diversos trabajos recientes de M. Carnot, especialmente, y de Riche (hijo) han hecho resaltar el método de Bacelli. Pero a nuestro modo de pensar es importante notar que si su acción es más rápida, no por eso es más eficaz, es decir, que aun por vía intravenosa hay que aplicar 2 gramos por día en dos inyecciones, ya sea aplicado en soluciones preparadas antes, ya sea como para el 914, que se rompan una o dos ampolletas de quininauretana en veinte de suero o de agua destilada.

Para aplicación de las dosis es igual cualquiera de las vías adoptada.

La vía intravenosa no se destina sino para los accidentes perniciosos. En neuropsiquiatria tiene un lugar importante. Fuera de las neuralgias polineuritis hemos observado varios individuos que han presentado accesos maníacos de origen palúdico, fugas delirantes oníricas, confusión y obnubilación mental. El paludismo

es en las personas predispuestas el factor activo de las afecciones hereditarias.

En una región palúdica, en todos los enfermos atacados de manifestaciones mentales es necesario establecer un diagnóstico hematológico y establecer desde el principio, si hay lugar, el método más rápido, la vía intravenosa, por que estas psicosis, si la infección causal no se trata convenientemente, pasan a ser crónicas.

¿El tratamiento por dosis masivas y prolongadas, tiene inconveniente? Jamás hemos observado ninguno. La ingestión de obleas ha sido bien tolerada por la mayor parte de los enfermos. Mr. Job y Hirtzman se sirven de la vía bucal exclusivamente; la inyección muscular correctamente hecha no ofrece inconvenientes: los abscesos quínicos son raros y el dolor casi nulo. La inyección intravenosa hecha lentamente es tan sencilla como una de cianuro de mercurio, y sus accidentes se limitan a un zumbido de oídos y a sensación de vértigo.

Se ha pretendido que la quinina ejercía una acción hemolizante. Hemos buscado la resistencia globular de varios maláricos anemizados antes y después de la quinización. Cualquiera que fuese el grado de la anemia, no hemos observado jamás que haya habido disminución en ese grado de resistencia.

La inyección intravenosa de quinina no produce ninguna hematuria, aun químicamente comprobable por el método de Weber. El bazo disminuye, la anemia se mejora, el apetito vuelve.

No hay por tanto ninguna contraindicación

a la administración de la quinina a fuertes dosis. No impide tampoco las medicaciones asociadas, y según los casos se le hará preceder de un purgante y se podrán dar cacodilatos, estricnina, y en las formas graves suero y adrenalina.

Conclusiones—1ª No hay hematozoarios quinorresistentes.

2ª Es inútil, y en general nocivo, cuidar palúdicos administrándoles pequeñas dosis de quinina.

3ª Dos gramos de quinina por día, en dos dosis, tres días consecutivos por semana, constituyen la dosis mínima a la cual toda manifestación de paludismo puro cede inmediatamente; con dosis menores puede haber fracasos, cualquiera que sea el modo de administración.

4ª Aun después de que la quinina ha suprimido los accesos, la duración del tratamiento debe sostenerse por semanas, y no por días, para llegar a destruir las generaciones sucesivas de parásitos.

5ª Como se hace con los sifilíticos, aun sin que se presenten accidentes, los palúdicos clínicamente curados deberán ser prevenidos de que tienen que volver a tomar quinina en el curso de los años que siguen a su infección.