

Estudio de la Terapéutica y de la Profilaxis del Paludismo por los Medicamentos Sintéticos comparados con la Quinina

CUARTO INFORME GENERAL DE LA COMISION DEL PALUDISMO DE LA ORGANIZACION DE HIGIENE DE LA SOCIEDAD DE LAS NACIONES *

Como se recordará, la Comisión del Paludismo de la Sociedad de las Naciones, publicó, en 1933, su tercer informe general titulado: "La Terapéutica del paludismo". Este informe se fundaba, sobre todo, en los conocimientos adquiridos gracias al estudio del paludismo experimental.

Dos años más tarde, la Comisión efectuaba experiencias de tratamiento y de profilaxis del paludismo, utilizando medicamentos sintéticos y quinina, de modo que fuera posible comparar su eficacia. El programa de estas experiencias había sido cuidadosamente preparado de antemano. Contenía el empleo de los mismos medicamentos, la misma posología y la misma técnica. Esas experiencias se llevaron a cabo sobre 12,288 sujetos; tuvieron lugar en Argelia, en Italia, en los Estados Malayos federados, en Rumanía y en la U. R. S. S. bajo la dirección del Prof. Sergent, del Prof. Bastianelli, del Dr. Neave Kingbury, del Prof. Ciuca y del Prof. Serguieff.

Fundándose sobre los datos de estas experiencias, aunque teniendo también en cuenta todo lo que se ha publicado sobre la cuestión del tratamiento del paludismo, la Comisión acaba de concluir el texto de su cuarto informe general. Es la obra de un Comité de redacción compuesto por el Prof. Sergent, presidente, por el Dr. Balfour, por el Prof. Pittaluga y por el coronel Sinton. Representa la opinión unánime de la Comisión. Se titula: "El tratamiento del paludismo" y aparecerá inmediatamente en el Boletín de la Organización de Higiene.¹ Los apéndices comprenderán: la relación de las experiencias, una crítica bibliográfica y el texto de las observaciones hechas por diversos miembros de la Comisión del Paludismo.

Estamos muy satisfechos de poder reproducir a continuación las conclusiones del informe:

1. ACCION DE LA QUININA Y DE LOS PRODUCTOS SINTETICOS SOBRE LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA INFECCION PALUDICA.

a) Quinina.

1) Acción sobre los trofozoitos en la primo-infección. A veces es suficiente una dosis mínima diaria de 0.50 grs. de elorhidrato de quinina para que desaparezcan temporalmente los trofozoitos de *P. vivax*; pero frecuentemente es necesaria

* Original proporcionado a la Gaceta por la Organización de Higiene de la Sociedad de las Naciones. Por la importancia que tiene para los médicos, se reproduce íntegramente.

Bull. de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, 1937, Vol. VI, No. 6.

una dosis diaria de 1 gr. durante cinco a siete días, para que los trofozoitos desaparezcan al tercer día, como media, y no reaparezcan en la sangre periférica, sino después de un período latente más o menos largo, en el curso de una primera recaída. La cuartana (*P. malariae*) da lugar, generalmente, a las mismas constataciones. Para *P. falciparum*, la dosis media diaria eficaz para obtener resultados análogos, debe fijarse alrededor de 1.30 grs. En algunos países es necesario emplear incluso 2 grs. para ejercer una acción rápida sobre el acceso clínico y sobre los parásitos. Con la dosis corriente de 1 gr. los trofozoitos desaparecen generalmente un día más tarde, como media, que en el caso del *P. vivax*: algunas veces resisten todavía más tiempo.

2) Acción sobre los gametocitos de *P. vivax* y de *P. malariae*. La quinina, en las dosis indicadas, ejerce su acción parasitocida sobre las formas jóvenes de *P. vivax* y de *P. malariae* susceptibles de producir gametocitos, y también sobre los gametocitos completamente desarrollados. Sobre los gametocitos de *P. falciparum* completamente desarrollados, la quinina no ejerce más que una acción muy débil, pero paraliza también la formación de "pregametocitos" de esta especie; desde ese lado se la puede considerar como directamente esquizotocida e indirectamente gametocida para *P. falciparum*.

3) Sobre los síntomas clínicos agudos de la primo-infección, la quinina, en las dosis indicadas, tiene una acción manifiesta a partir del tercer día (segundo acceso de fiebre) en la terciana benigna; tiene una acción menos segura o menos rápida, según las cepas de *P. falciparum*, sobre los accesos de terciana maligna, que resisten frecuentemente hasta la quinta dosis (tercero o cuarto acceso).

4) Sobre la frecuencia de las recaídas en general, la quinina tiene una acción evidente, pero condicionada por los factores individuales y por las cepas de parásitos. Un tratamiento de las primo-infecciones en *P. vivax* y *P. malariae* con las dosis usuales indicadas de quinina (1 gr. al día), da recaídas en una proporción de individuos que puede alcanzar el 50%.

5) La acción de la quinina sobre la esplenomegalia, cuando el tratamiento se aplica convenientemente en cada acceso, tiene verdadera eficacia en medios endémicos, sobre todo en los niños. De todos modos es transitoria, si la colectividad enfocada tiene muchas recaídas, o si está expuesta a reinfecciones frecuentes.

6) El tratamiento por la quinina en las dosis normales indicadas, no tiene ninguna repercusión sobre el estado general del enfermo, ni ejerce, en general, ninguna acción depresiva o tóxica, si se limita su duración a los días necesarios. En esas condiciones, no hay ninguna razón básica para temer que el tratamiento pueda perturbar los procesos de inmunización. Se pueden producir efectos nocivos, en los casos tratados inútilmente durante mucho tiempo.

b) Atebrina.

1) Acción sobre los trofozoitos. La atebrina, en dosis de 0.30 gr. al día (en los adultos) ejerce sobre los trofozoitos de *P. vivax* una acción un poco más rápida que la quinina en la dosis corriente de 1 gr. Los trofozoitos desaparecen, como media, después de la tercera dosis, algunas veces incluso después de la

segunda. Esta acción parasiticida de la atebрина parece prolongarse durante más tiempo, en el sentido de que la fase latente de la enfermedad (ausencia de síntomas clínicos) se obtiene con mayor seguridad y dura un poco más tiempo después del tratamiento con la atebрина que con la quinina. Para los trofozoitos de *P. malariae* se puede afirmar que la acción de la atebрина es del mismo tipo. Sobre los trofozoitos de *P. falciparum* la atebрина supera igualmente a la quinina en algunos casos; pero las diferencias de razas del parásito impiden establecer conclusiones uniformes. Los trofozoitos de *falciparum* desaparecen de la sangre periférica después de la cuarta dosis de atebрина en el 90% de los casos.

2) La acción de la atebрина sobre los gametocitos es del mismo tipo que la de la quinina. No ejerce ninguna acción, desde el punto de vista de la esterilización, sobre los gametocitos de *P. falciparum*; pero la acción sobre la presencia en la sangre de los gametocitos, es quizás más acentuada que la de la quinina, en particular por lo que se refiere a los gametocitos de *P. vivax* y *P. malariae*.

3) La acción sobre los síntomas clínicos del acceso agudo es muy eficaz, lo mismo si se trata de terciana benigna que de terciana maligna. En algunos centros endémicos donde quizás hay cepas particulares de *P. falciparum*, la acción terapéutica de la atebрина sobre la terciana maligna es más enérgica, incluso, que sobre la terciana benigna. En otros casos parece que ocurre lo inverso. Esta es la razón por la cual muchos practicantes y paludólogos de los países tropicales prefieren emplear la quinina en los primeros días del ataque agudo y continuar después el tratamiento con la atebрина. La fiebre baja, en la terciana benigna, lo más frecuentemente, después de las dos primeras dosis terapéuticas de atebрина, es decir, en el segundo acceso, y en la terciana maligna casi siempre al tercer acceso.

4) La acción de la atebрина en las recaídas es un poco más eficaz que la de la quinina, pero sobre todo en lo que se refiere a la terciana benigna y algunas formas de terciana maligna.

5) En las colectividades tratadas con atebрина, el índice esplénico parece que disminuye un poco más despacio que en las colectividades tratadas con quinina, pero la acción del medicamento se nota durante más tiempo en el período de observación que sigue al final del tratamiento; la disminución del porcentaje de grandes bazos persiste durante más tiempo y el restablecimiento del índice esplénico a las cifras elevadas de antes, tarda un poco más.

6) La acción de la atebрина sobre el estado general de los enfermos, parece condicionada a factores que, después del tratamiento con atebрина, todavía no se conocen completamente, es decir, por la acción del medicamento sobre las actividades de defensa orgánica en general y sobre los procesos de inmunización. El tinte amarillo de la piel producido por la atebрина es un inconveniente, sobre todo durante los tratamientos profilácticos prolongados.

c) Plasmoquina.

1) Acción sobre los trofozoitos. La plasmoquina no ejerce más que una acción casi nula sobre los de *P. falciparum*. Tiene una cierta acción sobre los de

vivax y sobre todo en los de **P. malariae**. Con pequeñas dosis no tóxicas de plasmoquina asociadas a las dosis ordinarias de quinina o de atebрина, se obtienen algunas veces sobre los trofozoitos de **P. vivax** e incluso de **P. falciparum**, mejores resultados.

2) La plasmoquina acciona sobre los gametocitos de las tres especies, y en particular sobre los de **P. falciparum**, sobre los cuales no tienen casi ninguna acción ni la quinina ni la atebрина. Con la dosis mínima de 0.02 gr., la plasmoquina esteriliza los gametocitos de **P. falciparum** y al mismo tiempo disminuye el número de ellos.

3) No existe ninguna ventaja empleando la plasmoquina sola para el tratamiento de los síntomas clínicos del acceso agudo en ninguna de las formas de infección palúdica.

4) La plasmoquina tiene una acción segura sobre la frecuencia de las recaídas, sean de terciana benigna o de cuartana. Empleada en asociación con la quinina o la atebрина, o administrada después de estos dos medicamentos, es decir, después de la quinina o la atebрина, ejerce una acción notable sobre la prevención de las recaídas, sean de terciana benigna (salvo quizás para algunas cepas) sean de cuartana, y parece también que disminuye la frecuencia de las recaídas de terciana maligna.

5) No poseemos suficientes datos que permitan establecer cuál es la acción de la plasmoquina empleada sola, ya sea para la terapéutica, ya para la profilaxis, sobre el estado de los bazo en las colectividades palúdicas, porque se administra casi siempre con los otros medicamentos.

6) Las pequeñas dosis de plasmoquina (0.02 gr., por ejemplo) que se emplean actualmente, parece que no ejercen ninguna acción depresiva grave sobre el estado general del enfermo. Hace falta tener en cuenta la posible influencia del uso prolongado de la plasmoquina sobre la neo-formación de la hemoglobina.

d) Asociación quinina-atebrina, quinina-plasmoquina, atebрина-plasmoquina.

1) Las observaciones experimentales que han sido publicadas, hacen creer que no hay ninguna ventaja, desde ningún punto de vista, para emplear al mismo tiempo en el tratamiento la quinina y la atebрина.¹ Cabe precisar, por investigaciones clínicas posteriores, cuáles son los efectos de estos dos medicamentos administrados uno después del otro (en general la quinina antes y luego la atebрина) para el tratamiento del acceso agudo de ciertas infecciones, en particular de **P. falciparum**.

2) La asociación quinina-plasmoquina produce síntomas tóxicos menos frecuentes y menos intensos que la asociación atebрина-plasmoquina. La asociación propiamente dicha (es decir, el empleo simultáneo) de la quinina y de la plasmoquina hasta 0.02 gr. e incluso 0.03 gr. de plasmoquina al día en tratamientos cortos, no tiene ninguna contraindicación particular. Algunos autores aconsejan administrar, por lo menos cuando es posible, los dos medicamentos, uno después del

¹ Rodhain nos ha comunicado observaciones favorables a este empleo.

otro. Para el tratamiento de grupos de adultos vigilados (soldados, obreros) no hay, parece, ningún inconveniente serio en el empleo simultáneo de la quinina y de la plasmuquina, que por otro lado, abrevia la duración del tratamiento.

La asociación quinina-plasmuquina para la terciana benigna y para la cuartana, representa uno de los medios más eficaces de tratamiento del paludismo. El tratamiento por dosis medias (1 gr. a 1.30 gr.) de quinina plasmuquina (incluso solamente 0.02 gr. a 0.03 gr. dos veces por semana) reduce de modo considerable, y quizá más que ningún otro método, el número de las recaídas de la terciana benigna (salvo, como hemos indicado, en ciertas cepas) y también, en algunos casos, de la terciana maligna.

3) La asociación propiamente dicha de atebrina y plasmuquina parece que acentúa la respectiva toxicidad. Por lo tanto, no es aconsejable, aunque haya sido empleada sin inconveniente, según parece, en algunas colectividades de hombres adultos. No debe adoptarse, en ningún caso, sin una vigilancia médica. La administración de la plasmuquina, después de la atebrina en dosis convenientes (0.30 gr. de atebrina al día durante cinco a siete días, seguidos de 0.02 gr. de plasmuquina al día durante cinco días) no ejerce influencia sensible ni sobre la proporción de los trofozoitos en la sangre, ni sobre las manifestaciones clínicas; pero este método, como el tratamiento quinina-plasmuquina, tiene la ventaja de disminuir el número de los gametocitos y de esterilizarlos, en particular de *P. falciparum*. Además, desde el punto de vista clínico, reduce en proporciones apreciables el número de las recaídas, ya sean de terciana maligna, ya sean, sobre todo, de terciana benigna y de cuartana.

2) INDICACIONES PRACTICAS PARA EL TRATAMIENTO Y PARA LA PROFILAXIS.

Si pretender dar reglas rígidas, y respetando, por una parte, la libertad personal del médico que debe conservar la responsabilidad de su intervención terapéutica, y por otra parte, las iniciativas de los paludólogos que deben juzgar sobre el terreno las diferentes circunstancias de la epidemiología local, la Comisión cree conveniente dar algunas indicaciones. En primer lugar, conviene tener en cuenta los siguientes hechos, que han sido objeto de ciertas reservas expuestas en las páginas anteriores, no solamente para el tratamiento individual de los enfermos, sino en general, para la aplicación de todo procedimiento terapéutico:

1) La diversidad de reacciones de las diferentes razas de una misma especie de parásitos y de los enfermos, a los medicamentos;

2) las particulares indicaciones de la vía parenteral para la administración de los medicamentos;

3) los inconvenientes de los productos sintéticos (coloración amarilla de la piel por la atebrina, toxicidad de la plasmuquina).

a) Tratamiento individual de los enfermos.

Es de desear que el médico esté siempre capacitado para establecer el diag-

nóstico del paludismo y la especie del parásito en causa, por el examen microscópico.

En el caso corriente de las infecciones de *P. vivax* el empleo de la quinina o la atebрина para el tratamiento del acceso agudo, es casi indistinto. La plasmoquina, asociada a la quinina o a la atebрина, o empleada después de uno de estos medicamentos, no produce efectos útiles apreciables en los accesos, pero parece que disminuye la frecuencia de las recaídas ulteriores.

Cuando se trata de infecciones de *P. falciparum* es útil asociar la plasmoquina a la quinina, o administrar la plasmoquina después de la atebрина en vista de su acción sobre los gametocitos y sobre las recaídas.

b) Tratamientos colectivos.

La atebрина, empleada en tratamientos colectivos a la dosis de 0.30 gr. al día (para los adultos) durante un período de cinco a siete días, obra como la quinina en dosis que varían de 1. gr. a 1.30 grs. al día durante cinco a siete días o más. No existe ninguna razón, fuera de la cuestión económica, para preferir la quinina a la atebрина o viceversa. La conducta del tratamiento colectivo depende de la intensidad de la epidemia, caracterizada ella misma por un conjunto de factores: frecuencia de las infecciones malignas (*P. falciparum*), virulencia de las cepas, su sensibilidad a los diferentes medicamentos, receptividad de los diversos grupos de población, etc. ...

Es útil que un tratamiento colectivo con quinina o atebрина se acompañe o se siga de un tratamiento con plasmoquina con el fin de disminuir el número de gametocitos y los riesgos de recaídas.

La elección del medicamento básico para un tratamiento colectivo debe dejarse a la decisión de las administraciones públicas o a los centros de malariología que vigilan o dirigen el tratamiento, teniendo en cuenta las consideraciones locales y económicas, así como la preferencia de los médicos y de la población. Conviene recordar, sin embargo, que este medicamento, como sus dosis y su administración terapéutica, deben responder, en el límite de lo posible, al verdadero objeto de un tratamiento colectivo ("mass treatment"). Esta finalidad consiste: 1) en la obtención del mayor número posible de curaciones radicales de casos de paludismo (tratamiento intensivo de los enfermos); 2) en reducir al mínimo las posibilidades de transmisión del virus a los mosquitos, ya sea por la acción directa sobre los gametocitos, ya por la acción indirecta sobre los parásitos en general y de la disminución consecutiva de los portadores de formas sexuadas (tratamiento gametocida). Es conveniente, por lo tanto, no contar solamente con la plasmoquina para este segundo objeto. La elección del medicamento básico, y las formas de su administración a la colectividad en asociación inmediata o antes del empleo de la plasmoquina, obedecen también a estas observaciones.

Sin embargo, hay grandes regiones palúdicas, especialmente en el trópico, donde es imposible aplicar tratamientos colectivos de este género, por diferentes razones, muy frecuentemente de orden económico. En estas condiciones, hay que precaverse y organizar un tratamiento eficaz e inmediato de las manifestaciones

clínicas con el fin de restringir la morbilidad, la mortalidad y la incapacidad física de los individuos atacados. Un tratamiento de este género debe confiarse frecuentemente a gente profana, y una vigilancia médica es muy difícil, casi imposible. En estas circunstancias, los alcaloides de la quina parecen ser los medicamentos indicados.

c) Profilaxis medicamentosa colectiva.

La profilaxis medicamentosa colectiva tiende a dos resultados: 1º) la protección de la población sometida al tratamiento profiláctico contra las manifestaciones clínicas del paludismo endémico, para conservar en la colectividad—incluso en las regiones donde está expuesta a reinfecciones repetidas—su capacidad de trabajo, y un estado relativo de salud, sin dificultar su inmunización previa; 2º) la eventual disminución de las fuentes de infección de los mosquitos de la localidad.

No hay todavía ningún método profiláctico, si no se aplica a colectividades disciplinadas bajo una vigilancia severa, capaz de lograr esas dos finalidades. Conviene insistir muy particularmente sobre la utilidad—y la dificultad al mismo tiempo—de facilitar los procesos de inmunización de la población, que precisamente dependen de un grado de tolerancia con respecto a la infección y a las reinfecciones frecuentes, sin correr los riesgos, sin embargo, que acompañan la presencia y la persistencia de estas infecciones latentes en la colectividad.

La experiencia ha demostrado que se pueden lograr resultados muy satisfactorios con el empleo de dosis diarias de quinina (0.40 gr. durante la duración de todo el período de transmisión del paludismo, e incluso algunas semanas después); también se pueden conseguir con dosis bisemanales de atebrina (de 0.20 gr. a 0.40 gr. por semana) determinadas condiciones. Sobre este último método (atebrina bisemanal) que ha dado resultados satisfactorios, es de desear que se continúen nuevos ensayos. La dosis de 0.05 gr. de atebrina al día, preconizada para la profilaxis, se ha visto que es insuficiente. La inocuidad de la quinina permite su administración por agentes subalternos, sin una vigilancia médica constante. En cambio, esa vigilancia es necesaria para la atebrina.

La plasmokuina no debe distribuirse para tratamientos profilácticos, sin la intervención directa del médico. Su empleo, en profilaxis colectiva, no podría justificarse más que para la protección de una población disciplinada, susceptible de tener una asistencia médica constante, en particular con el fin de disminuir, a largo plazo, el número de los portadores de gametocitos y de paralizar la transmisión de la infección de los anofeles. Es cierto que la plasmokuina es eminentemente gametocida, sobre todo en cuanto a *P. falciparum*. Pero la atebrina y la quinina ejercen igualmente en este caso una acción gametocida, sobre todo indirecta, destruyendo las formas sexuadas en vía de desarrollo.

La eficacia real, sobre el terreno, de tales métodos, depende en gran parte, por otro lado, de un factor epidemiológico extremadamente importante: los niños. La proporción de niños portadores de gametocitos es mucho más alta que la de los adultos en las mismas circunstancias de lugar (pueblo, casa, familia), endemia, y de anophelismo. Por otra parte, los niños son mucho más difíciles de someter a

estos tratamientos regulares, y, por último, como ya lo hemos indicado, las dosis y las formas de administración de la atebrina y de la plasmoquina para los niños, no pueden considerarse todavía como cuestiones absolutamente resueltas.

d) Supresión del paludismo por los tratamientos medicamentosos.

La experiencia ha demostrado, hasta ahora, que la desaparición del paludismo de una localidad por los solos tratamientos curativos y profilácticos, con los medicamentos de que disponemos actualmente, es prácticamente irrealizable. Por una parte, es imposible llegar, en el tiempo deseado, a todos los habitantes de una región o incluso de un pueblo pequeño. Por otra parte, el tratamiento curativo y profiláctico puede disminuir mucho la morbilidad palúdica, pero no llega a suprimir los parásitos de todos los portadores.

La Comisión no enfoca en este informe la cuestión del precio de costo de las campañas de tratamiento y de profilaxis, que dependen del costo de los medicamentos y de los gastos del personal. La Comisión destaca, en todo caso, la gran importancia de este problema—que probablemente será objeto de un estudio detallado próximamente por parte de la Comisión del Paludismo—cuando se trata de escoger los medicamentos para el tratamiento curativo o profiláctico de las colectividades.

Entre estos medicamentos, la quinina ocupa todavía el primer sitio en la práctica corriente, por su eficacia clínica y por su toxicidad casi nula, así como por el conocimiento tan extendido de su empleo y de su posología. En lo que se refiere a los productos sintéticos, cuyo primer empleo terapéutico data tan sólo de diez años, la Comisión espera haber llenado la misión que le ha sido confiada, estableciendo en este cuarto informe el estado actual de nuestros conocimientos sobre las posibilidades de utilización de la atebrina y de la plasmoquina en el tratamiento y la profilaxis del paludismo. En algunas circunstancias, como se ha dicho más arriba, estos medicamentos que representan un importante progreso de la ciencia, tienen un particular valor original.



TESIS DE LA FACULTAD DE MEDICINA RECIBIDAS EN LA BIBLIOTECA DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA *

Legorreta Castañeda, Fermín.—"Contribución a la Estadística de la mancha azul mongólica en México." Noviembre de 1937.

Lechuga, Guillermo.—"La higiene mental en México." 1937.

Mondragón Cirilo.—"Exploración sanitaria del Valle del Mezquital." 1937.

Azcárraga Cadena, Rufino.—"Contribución al estudio sanitario de Tehuantepec, Edo. de Oaxaca." 1937.

* Véanse las páginas 614 y 696 del tomo LXVI de la Gaceta.