

QUININA Y TOTAQUINA *

Por el Dr. GALO SOBERON Y PARRA,
académico de número

No pretendemos repetir, en estas cortas líneas, lo que se ha dicho ya acerca del inestimable valor que estos medicamentos tienen en la terapéutica del paludismo, sino precisar algunos conceptos sobre los cuales se ha notado cierta desorientación en los últimos tiempos, en que con motivo de la pasada guerra, se ha extendido el campo de experimentación hacia regiones que difieren grandemente de aquellas en que los malariólogos estaban acostumbrados a operar.

Desde el descubrimiento de la quinina hasta nuestros días se ha sucedido una enorme serie de métodos para administrar el medicamento y casi puede decirse que cada autor tiene el suyo propio. Sin embargo, en un loable esfuerzo para aconsejar lo más racional, la Comisión para el Paludismo del Comité de Higiene de la extinta Sociedad de las Naciones, realizó cuidadosos estudios llevados a cabo por los investigadores más notables que tenía en su seno y, con ello llegó a precisar en su 3ª *Comunicación* los métodos que se juzgaron más adecuados, los cuales fueron últimamente modificados por los procedimientos que utilizó el ejército americano que operaba en el Lejano Oriente.

Vamos a exponer nuestra manera de pensar acerca de puntos tan interesantes, basados en la experiencia que nuestro medio nos ha dado, así como en el conocimiento que se tiene actualmente acerca de la acción de los diferentes medicamentos antipalúdicos.

Para no hacer muy largo este trabajo, señalaremos solamente los tópicos de mayor interés referentes a la quinina y a la totaquina.

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 16 de julio de 1947.

QUININA

Hasta muchos de nuestros médicos han llegado los sistemas exóticos en que se emplean las altas dosis de este medicamento, los cuales quizás estén indicados en los lugares para los que fueron ideados, pero en nuestro medio resultan perfectamente absurdos.

Justamente con lo relativo a estas dosis nos proponemos tocar algunos puntos que creemos de interés el precisar.

Durante la pasada guerra, y dado que las principales fuentes de producción de la quinina fueron ocupadas por las fuerzas japonesas, sufrimos una escasez de este medicamento (de la cual no salimos aún) que impuso la necesidad de sustituirlo por los medicamentos sintéticos, a los que se han venido atribuyendo propiedades tales, que no nos extrañó oír de labios de distinguidos malariólogos norteamericanos la opinión de que en el futuro sustituirían definitivamente a la quinina.

Claro está que, dicho esto en plan de propaganda, con el deseo de infundir confianza y alejar temores en el público respecto a su uso, está muy bien; pero, con un criterio rigurosamente científico, no puede ser sostenido lo mismo, ya que cada uno de los diferentes tipos de medicamentos tiene sus indicaciones definidas.

Dicho lo anterior, vamos a concretarnos a los siguientes puntos:

- I. Elección de las sales de quinina.
- II. Vías de administración.
- III. Momento oportuno para la administración.
- IV. Dosis aconsejables.

I. *Elección de las sales de quinina.*—Frecuentemente se nos habla de la cantidad de quinina que contiene cada una de las sales, aconsejando la administración de las ricas en alcaloide. Sin embargo, nada se nos dice respecto a la importancia que tiene su solubilidad.

Ya Marchoux había hecho notar que tienen mayor actividad terapéutica las sales poco solubles que las muy solubles, hecho que fué confirmado por los trabajos de Giemsa y Schuman y los de Mariani, que nos muestran cómo se obtiene una eliminación mayor de quinina con las sales poco solubles. Los primeros autores obtuvieron una eliminación de 23.80% con una sal muy soluble y de 38.93% con hidrato de quinina que es muy soluble.

Mariani, por su parte, obtiene 39.93% en el primer caso y 58.84% con el hidrato de quinina. Se piensa ahora que tiene más importancia en la efectividad de las sales de quinina su solubilidad que el porcentaje de alcaloide con que cuentan.

Es por ello por lo que se ha preferido el empleo del sulfato cuando su administración se hace por vía oral.

II. *Vías de administración.*—Sabemos que la quinina se absorbe rápidamente por el estómago e intestino delgado, siendo eliminada después de algún tiempo sólo en parte (32.5 a 45%, según diferentes autores y con diversas sales). Gran cantidad de ella se destruye por los procesos metabólicos del organismo.

Se podría pensar que administrada por la vía parenteral, y sustraída por lo tanto de las barreras intestinal y hepática, se obtendría una mayor absorción de la misma. Sin embargo, los trabajos de Mariani nos demuestran que la eliminación, cuando se emplea la vía intramuscular, asciende a 35.43%, en tanto que por la vía gástrica se obtiene un 45.63%.

Giemsá y Schuman obtienen 17.5% por la vía intramuscular, 27.94% por la vía endovenosa y 38.5% por la vía gástrica.

Estos hechos son dignos de señalarse, pues muchos médicos creen imponer tratamientos más activos empleando la vía parenteral.

Más importancia tiene aún el señalarles los grandes peligros a que exponen al enfermo al aplicar la quinina por vía endovenosa, pues, aun cuando se tengan todas las precauciones aconsejadas, se producen fenómenos de hipotensión que los llevan a estados lipotímicos y a veces sincopales. Podríamos citar algunos casos de médicos que han tenido que abandonar precipitadamente lugares en que se habían hecho de una situación bonancible, por el hecho de haber causado la muerte, por una inyección endovenosa, a enfermos que habían llegado por su propio pie al consultorio.

No siendo más efectiva la vía parenteral, debe de ser empleada solamente en los casos de suma urgencia, o bien cuando haya imposibilidad de administrar el medicamento por vía gástrica (vómitos, diarreas, estados comatosos, etc.). La vía endovenosa no tiene sino una indicación: los casos de fiebres perniciosas muy graves, en que la vida del enfermo depende de unos cuantos minutos que se ganen en tiempo.

III. *Momento oportuno para la administración.*—Antiguamente, cuando se pensaba que la quinina obraba principalmente sobre los merozoitos en el momento de ser liberados, se buscaba el lograr en la sangre una alta

concentración del medicamento al final del ciclo esquizogónico, para lo cual se administraba en una sola dosis seis horas antes de la iniciación del acceso.

En la actualidad, en que este concepto ha variado, como veremos después, se aconseja administrar la quinina en cualquier momento, siempre que se conserve un ritmo en su administración que permita mantener en la sangre concentraciones apropiadas.

Se sabe, por los trabajos de Giemsa y Schuman, que un gramo de quinina, administrado en una sola vez, produce en tres días una eliminación de 23.8%, en tanto que si se fracciona en cinco dosis, la eliminación sube a 27.6%. Es pues conveniente seguir este último procedimiento, que tiene además la ventaja de causar menos molestias a los enfermos.

Otro de los puntos de discusión ha sido el momento preciso de la administración con relación a la toma de los alimentos. En general, se admite, después de los estudios de Mariani, que la absorción es más lenta cuando el estómago está en estado de repleción (9.95% contra 15.30% cuando está vacío). Sería pues ésta una razón para darla antes de las comidas, tanto más cuanto que, como opinan algunos autores, la quinina es un veneno celular y disminuiría la actividad de los jugos digestivos. Todas estas ventajas e inconvenientes son puramente teóricos, y lo mejor es administrarla después de las comidas, con lo cual se evitan los fenómenos de irritación tan frecuentes cuando se administra con el estómago vacío.

Surge aún otro problema de interés si tomamos en consideración el modo de pensar de diversos autores, quienes, fundándose en la necesidad de no interrumpir con los tratamientos administrados precozmente, la formación de defensas orgánicas que posteriormente harán al individuo resistente para contraer nuevas infecciones, opinan que los medicamentos antipalúdicos deben ser administrados después de que se hayan presentado varios accesos y, por lo tanto, las defensas estén organizadas o en vías de organización.

Esto en teoría es muy aceptable, pero en la práctica, el médico se ve obligado casi siempre a intervenir de inmediato, dado que los enfermos desean, como es natural, librarse lo más pronto posible de los accesos que tanto los molestan y debilitan.

IV. *Dosis aconsejables.*—Es precisamente con relación a las dosis en lo que se ha observado una mayor desorientación en los últimos tiempos, pues ha habido casos como el de la circular N^o 153 del Cirujano General

del Ejército de los Estados Unidos de América (1940), en que se observa una tendencia a volver a las altas dosis, que habían sido desechadas después de largos estudios que culminaron con los muy documentados que se consignaron en la 3ª Comunicación de la citada Comisión para el Paludismo de la Sociedad de las Naciones.

En esta circular se recomienda, en términos generales, administrar por vía oral un gramo de sulfato de quinina tres veces por día durante los dos primeros días, y a continuación 0.60 gramos también tres veces al día durante cinco días más. Así es que en total se administran 15 gramos de la sal en una semana.

Sin discutir si puede o no ser razonable el empleo de este método en las condiciones para las cuales fué creado, debemos confesar que en nuestro medio no es aplicable.

La experiencia nos ha enseñado que entre nosotros no es indispensable llegar a dosis exageradamente altas como las que señalamos, y que lo que no se consiga con 1 gramo ó 1.50 gramos de quinina administrados durante cinco a siete días, no se obtiene con dosis mayores. Vamos a pasar revista a algunos hechos que hablan en contra de las dosis altas.

Los estudios de Quevene y Briquet nos indican que no son las altas dosis las que producen las mayores eliminaciones de quinina y nos muestran los siguientes datos: con 0.20 gramos se elimina el 20%; con 1 gramo, 43%, y con 2 gramos, 32.4%. Se ve con ello que las eliminaciones van en crecimiento hasta llegar a 1 gramo, y que descienden notablemente con 2 gramos.

Ahora bien, las dosis del medicamento de que nos venimos ocupando deben de estar regidas por el concepto que tenemos acerca de su acción antiplasmodial.

Como no se conoce con precisión el mecanismo de esta acción, vamos a exponer rápidamente las principales hipótesis que se han formulado:

1ª La quinina obra directamente sobre los parásitos (Giemsa).

2ª La quinina se fija sobre los glóbulos rojos, creando un medio inapropiado para la vida de los plasmodios. (Teoría de Morgenroth, llamado de "repulsión", batida en brecha por los estudios de Nocht.)

3ª Algunos autores han pensado que pudiera formarse en el organismo humano un compuesto tóxico con la quinina, la "quitenina", de acción antiplasmodial.

4ª La quinina actúa indirectamente estimulando las defensas orgánicas.

5ª La quinina obra por sus propiedades fluorescentes, doctrina que ha sido combatida basándose en experimentos muy demostrativos.

6ª Yorke y Macfie piensan en un mecanismo mixto y complejo. Para ellos la quinina destruye, por su acción directa, una pequeña parte de parásitos, y esta destrucción libera un antígeno que provoca la formación de anticuerpos.

7ª La ingeniosa hipótesis de Christophers, enunciada en 1943, después de los estudios acerca de los cambios respiratorios de los plasmidios observados en *P. Knowlesi* de los monos. Los parásitos, dice, mueren por asfixia celular, debido a que la quinina, como los otros medicamentos antipalúdicos, producen una inhibición de los cambios respiratorios.

De estas hipótesis, las que más arraigo han tenido son la primera, que habla de una acción directa, y la cuarta, que se pronuncia por un estímulo de las defensas orgánicas.

Es indudable que, como creyó Giemsa, la quinina tiene una acción directa sobre los plasmidios, cosa que se ha comprobado por estudios hechos "in vitro". Sin embargo, esta acción, como lo demostró Nocht, es muy limitada, pues poniendo en contacto durante varias horas glóbulos rojos parasitados con soluciones del alcaloide al $1 \times 5,000$, se obtienen parasitosis posteriores si se inyecta a un individuo sano, lo cual demuestra que los parásitos se conservan vivos y con actividad reproductora. En cambio, en la sangre son destruidos en diluciones que sólo llegan al $1 \times 200,000$. Esto nos demuestra que existen en el organismo algunos factores que hacen más activa la acción del medicamento. Estos factores, como piensa el mismo Nocht basándose en una serie lógica de deducciones, no pueden ser sino las defensas orgánicas estimuladas.

Ahora bien, ¿dónde radican las defensas orgánicas en el paludismo? Los trabajos de Farriafarro y Mulligan nos indican que en su mayor parte son de tipo fagocitario y están encomendadas principalmente a los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea, a grado tal que estos autores piensan que la inmunidad adquirida es un fenómeno local, radicado con especialidad en el bazo, e irradiado después a todo el organismo. Las defensas humorales son seguramente de menor importancia, pero no despreciables.

Kritschewsky, por sus estudios realizados en 1934, aboga en favor de la doctrina de la acción indirecta de la quinina que, a su juicio, aumen-

ta la inmunidad celular u orgánica, pues observó que el bloqueo del S. R. E. disminuye la actividad terapéutica del medicamento en las infecciones experimentales.

La quinina obra probablemente como un estimulante de los macrófagos, y si tenemos en cuenta que es un veneno protoplásmico que sólo estimula a bajas concentraciones o inhibe en las altas, llegamos a la conclusión de que las grandes dosis no sólo son inútiles sino perjudiciales, y nos exponen a producir los fenómenos de quiniorresistencia "por embotamiento", de que nos hablan diferentes autores, y aun la "fiebre paratójica" observada por Nocht.

Las altas dosis, además de los inconvenientes que les venimos señalando y de las molestias que originan en los enfermos, tienen la desventaja de que impiden el desarrollo de las defensas orgánicas y los estados de premunición, tan necesarios en los individuos que están obligados a permanecer en lugares palúdicos y expuestos por lo tanto a contraer nuevas infecciones, como lo han demostrado los estudios de Komp y Clark.

Nada justifica pues el empleo de las altas dosis. Por lo menos en nuestro medio, y por la amplia zona de experimentación que tuvo la Comisión para el Paludismo de la Sociedad de las Naciones, sabemos que con dosis de 1 a 1.20 gramos, aumentadas a 1.50 y excepcionalmente a 1.80 gramos en los casos graves, se obtienen los máximos resultados que pueden pedirse a este medicamento.

Es más, no debe empeñarse el médico en obtener con un solo tratamiento, por intenso y prolongado que sea, la eliminación de las recidivas, pues esto se consigue sólo eventualmente, lo mismo con los métodos cortos que con los largos.

Ahora que conocemos el papel que puede jugar el retículo endotelio en la génesis de estas recidivas, consideramos del todo inútil la administración de los medicamentos antipalúdicos en aquellos momentos en que los parásitos están ocultos en las células de dicho sistema, porque desgraciadamente no contamos con medios terapéuticos que sean capaces de penetrar a ellas sin destruirlas. De ahí la inutilidad de los tratamientos prolongados y continuos cuando no existen parásitos circulantes.

Con respecto a las recidivas, se pueden seguir dos caminos:

- 1º Esperar a que se presenten, para tratarlas como casos primitivos.
- 2º Imponer tratamientos moderados, periódicamente, cada diez o quince días, para evitar que aparezcan hasta que haya pasado un tiempo razo-

nable, que, por lo demás, es muy variable, ya que pueden presentarse a largo plazo.

TOTAQUINA

Vamos a consagrar unas cuantas líneas más a este medicamento, pues consideramos importante fijar algunos puntos en los que hemos notado cierta desorientación.

Sabido es ya que, para terminar con la anarquía que existía en las fórmulas de las diferentes mezclas de los alcaloides de la quinina que se empleaban en el tratamiento del paludismo (quinetum, cinchona febrífuga, quinoidina, etc.), y para ayudar también a la insuficiente producción de quinina que siempre ha existido en el mundo, el Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones, por conducto de la Comisión para el Paludismo, se avocó el estudio relativo a la estandarización de las mezclas resultantes de la extracción total de los alcaloides de la quina, buscando que tuvieran proporciones más o menos definidas. Así fué como se fijó la fórmula de la totaquina: 70% de alcaloides cristalizables y por lo menos un 18% de quinina. Los alcaloides amorfos no deberán pasar del 20%, sustancias minerales 5% y agua 5%.

Como se ve, no se trata de proporciones perfectamente definidas. La misma casa Borroughs Welcome, de Londres, que fué la encargada de estudiarla en cuanto a su arreglo, obtuvo dos tipos, el I y II, que diferían en el porcentaje de quinina, cinchonina y cinchonidina, y por la existencia de quinidina en el II.

Todavía del tipo I se obtuvieron tres variedades: A, B y C, según que la obtención se hiciera de *C. suscirrubra* o *C. robusta*, observándose en ellas algunas diferencias en sus proporciones.

Posteriormente se nos habla en algunos libros de un 15% de quinina como mínimo (y aún menos); y en general se nota que la fórmula primitiva, ya de por sí variable, tiende a ser modificada frecuentemente. De esto depende naturalmente que el producto no siempre tenga una misma actividad terapéutica.

Nosotros hemos empleado las totaquinas distribuídas por la casa Malhinkrodt, Merk, y algunas importadas de países sudamericanos (Perú, Ecuador, Bolivia), así como la producida por la S. S. A. en el Estado de Chiapas. En todas ellas hemos encontrado una actividad más o menos

igual. Sin embargo, hemos podido notar que esta actividad no es igual a la de la quinina, como nos dice la S. D. N. Por estudios hechos con *P. gallinaceum* y empleando como base de comparación la quinina de Java, encontramos que, para obtener resultados terapéuticos semejantes, ha sido necesario aumentar las dosis de totaquina de un 25 a un 40% con relación a la quinina.

Hay que hacer notar que la toxicidad de la totaquina es más alta que la de la quinina, según se desprende de los estudios de Giemsa, que llegó a la conclusión de que su coeficiente terapéutico es de 1, en tanto que el de la última es de 4. Asociándola al citrato de cafeína hemos podido eliminar algunos de los fenómenos molestos que se observan en los casos en que es necesario emplear dosis un poco altas.

La totaquina nos parece, por lo demás, un medicamento de gran valor en los tiempos actuales. Es lamentable que no haya infundido en la mayoría de nuestros médicos la confianza necesaria para emplearla con toda amplitud, ahora que la falta de quinina ha hecho que este medicamento llegue a alcanzar precios fabulosos.