

LA NIVAQUINA (SANTOQUINA) EN EL TRATAMIENTO DE LA GIARDIASIS *

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

(con la colaboración del Prof. DIONISIO PELAEZ)

Durante mucho tiempo se discutió acerca del papel patógeno de *Giardia lamblia* y todavía en 1927 los minuciosos estudios estadísticos de Boeck constituyeron el último intento para demostrar que el citado flagelado carece de acción patógena. En la actualidad casi todos los parasitólogos se han puesto de acuerdo y afirman, prácticamente sin excepción, que existen fenómenos clínicos bien definidos cuyo origen no puede menos que atribuirse a la presencia de estos protozoos en el organismo humano. Muchos han sido los autores que publicaron sus observaciones sobre la acción patógena de *Giardia lamblia* en el hombre y, de ellos, en México la señalan Arroyo (1925), Andrews (1930), Quiñones (1938 *a* y *b*) y Bernal; correspondiendo un buen número de comunicaciones dentro de la extensa bibliografía que se ha acumulado sobre este tema a Cress (1920), Deschiens (1921), (1923), Knighton (1924), Noughi (1929), Mandoul (1930), Tsuchiya y Andrews (1930), Desgeorges (1933), Muro (1935), Calder y Rigdon (1935), Chaubriat (1935), Simici, Popescu y Covaceanu (1935), González (1935), Nunau (1936), Levi, Ménétrier y Bonnet (1936), Morenas (1936, 1937, 1939), Enault (1937), Teitge (1937), Cade y Milhaud (1938), Fournier (1938), Friedrich (1938 *a* y *b*), Garin (1938), Lampé (1938), Porges (1938), Romano, Rey y Muller (1938), Tecon (1938), Vegdelyi (1938), Senevet (1941), Welch (1944), Craig y Faust (1945), etc.

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 30 de junio de 1948.

En la República Mexicana los estudios relativos a la incidencia de protozoos intestinales en el hombre son sumamente escasos y apenas si contamos con algunos datos sobre encuestas efectuadas en este sentido en unas cuantas localidades, de diversa importancia y condiciones sanitarias muy diferentes, que puedan servirnos de orientación para averiguar la incidencia de *Giardia lamblia* en el país. En el cuadro adjunto resumimos los hallazgos de Andrews (1934), Ramírez Ulloa (1937), Bustos (1938), Santos Zetina (1940), Hegner, Beltrán y Hewitt (1940), Beltrán y Larenas (1941), Blanco (1941), Beltrán (1942, 1947, 1948), Ruiz Sánchez (1943), y Lavadores Villanueva (1947), que son los únicos de que disponemos y que, pese a que no son comparables por estar basados en investigaciones sobre sujetos muy distintos (niños de las escuelas unas veces y enfermos de clínicas u hospitales otras), muestran en conjunto cifras interesantes de consignar en relación con las infecciones por *Giardia*, que concuerdan bastante bien con la situación que los médicos observan en su clientela y dan una idea de la importancia de la parasitosis en nuestro medio.

Autores	Fecha	Localidad	Núm. de exámenes	% positivos
Andrews.....	1934	Fresnillo, Zac.....	2,302	5,0
Ramírez Ulloa.....	1937	México, D. F.....	100	6,0
Bustos.....	1938	Distrito Federal...	1,000	1,9
Santos Zetina.....	1940	Mérida, Yuc.....	271	24,0
Hegner, Beltrán y Hewitt..	1940	Distrito Federal...	105	16,0
id.	1940	Distrito Federal...	109	18,0
id.	1940	Cuautla, Mor.....	101	13,0
id.	1940	Teteleingo, Mor....	105	12,0
id.	1940	Chamilpa, Mor.....	127	13,0
id.	1940	Tepoztlán, Mor....	110	11,0
id.	1940	Tehuantepec, Oax..	85	10,0
id.	1940	Huixtla, Chis.....	124	18,0
Beltrán y Larenas.....	1941	Distrito Federal...	410	20,0
Blanco.....	1941	Veracruz, Ver.....	200	33,0
Ruiz Sánchez.....	1943	Guadalajara, Jal...	380	16,0
Lavadores Villanueva.....	1947	Mérida, Yuc.....	700	8,5

Durante mucho tiempo el tratamiento de las giardiasis no tuvo ninguna especificidad y la terapéutica se confundía con la empleada en otros

padecimientos debidos a flagelados intestinales. Así fué como Escomel recomendaba la esencia de trementina y el yodo; Goiffon, el salicilato de bismuto; Deschiens (1923), el carbonato de bismuto; Cade y Milhaud (1938), el ácido clorhídrico; otros autores, los calomelanos, los arsenicales orgánicos pentavalentes y, en general, muchos productos que pronto se comprobó carecían de acción medicamentosa definida. Quizás debido a ésto es por lo que tales parasitosis, y muy especialmente las giardiasis, fueron consideradas por los clínicos de antaño como padecimientos rebeldes y de terapéutica difícil.

En 1937, el parasitólogo suizo Galli Valerio encontró que la quinacrina (atebrina) era un medicamento específico en las parasitosis originadas por *Giardia lamblia* y, en el mismo año, Tanguy, Martin, Pagniez y Brumpt comprobaron la efectividad de este producto, obteniendo el último de los citados investigadores un 80% de éxitos al usar la quinacrina en solución al 1% en ratones parasitados por *Giardia*.

Las experiencias continuaron en Europa y en América, contando en la actualidad la bibliografía existente a este respecto con un valioso acervo de comunicaciones debidas, entre otros, a Bacigalupo (1937, 1938), Tecon (1938), Cain y colaboradores (1938), Garin y Bernay (1938), Heilmann (1938), Kourí, Basnuevo y Sotolongo (1938-1948), Alvarez (1939), Muro (1939), Love y Taylor (1940), Nutter, Rodaniche y Palmer (1941), Hartmann y Kyser (1941), Welch (1944), etc.

El uso de la atebrina se generalizó y fué empleada durante varios años como el único tratamiento efectivo para las giardiasis, aun cuando se había venido observando que no se obtenían con ella resultados definitivos en muchos de los casos tratados, ya que algunos se mostraban resistentes y en otros se presentaban frecuentes recidivas.

Kourí, Basnuevo y colaboradores (1938), Muro (1939), Grott (1939), Culberston (1941) y Basnuevo y Sotolongo (1948) administraron asimismo con resultados aceptables las sales de acridina, la acriflavina y el acranil, dando lugar el buen éxito obtenido con la atebrina a que se pensara que otros medicamentos sintéticos antipalúdicos de los que iban surgiendo en los últimos años quizás tuvieran también aplicación como anti-giardiasis. Fué así como Basnuevo y Sotolongo iniciaron desde 1946 una serie de estudios para dilucidar el valor terapéutico del aralén (cloroquina), la paludrina y la pentaquina en las giardiasis. Sobre el primero de estos productos ya han publicado varios resultados (1946 *a* y *b*, 1947, 1948) de los que se desprende que las curaciones logradas ascienden con él a un

82,86% de los casos tratados; pero no se muestran muy entusiasmados con la pentaquina y de la paludrina no han escrito nada.

Alentados con los éxitos obtenidos con los derivados de la acridina y, más tarde, con los de la cloroquina o aralén señalados por Basnuevo y Sotolongo, resolvimos aprovechar un producto que se nos había comunicado para experimentar su acción antipalúdica y así es como hemos ensayado contra *Giardia lamblia* la nivaquina (sontoquina) que, como el aralén, es también una 4-amino-quinolina, con los resultados que más adelante señalamos.

Cabe aquí hacer una breve reseña acerca del origen de los medicamentos antipalúdicos en los que se ha comprobado un decidido poder anti-giardiasico.

Después de la síntesis de la plasinoquina, lograda por Schulemann, Mietzsch y Schönhöfer en Alemania el año de 1925, se iniciaron numerosos estudios tendientes a la obtención de nuevos medicamentos sintéticos antipalúdicos y en 1930, Mietzsch y Mauss obtuvieron la atebрина, derivado de la acridina y con marcado poder esquizonticida.

Los investigadores alemanes continuaron sus trabajos alrededor de las 8-amino-quinolinas, para pasar hacia el año de 1938 a las 4-amino-quinolinas que resultaron fecundas en descubrimientos, pues Andersag y sus colaboradores sintetizaron a partir de ellas la resoquina (cuyo equivalente es el producto americano conocido como aralén o cloroquina), la sontoquina (de fórmula idéntica a la del medicamento francés nivaquine) y el braquisán, que es de lamentar el que no haya sido industrializado.

De los primeros, el aralén había sido considerado tóxico por los alemanes, aun cuando más tarde los investigadores americanos han demostrado que se puede usar sin peligro cuando se maneja con las precauciones y en las dosis debidas.

Por lo que hace a la nivaquina (sontoquina), Kikuth demostró que resulta mucho menos tóxica, según se desprende de sus experimentos. Este autor valora la toxicidad y la actividad terapéutica de los medicamentos de acuerdo con las diluciones a que obran, aplicando 1cm^3 de soluciones de los productos a diferentes concentraciones por cada 20 g de peso del animal en que se ensayan, y así es como llegó a la conclusión de que el aralén es tóxico en concentraciones de 1×200 y su actividad terapéutica tiene por límite el 1×600 , mientras que el índice quimioterapéutico de la nivaquina es mucho más amplio, puesto que tan solo es tóxica en concentraciones del 1×50 y sigue siendo activa hasta el $1 \times 1,500$. Si a

esto se añade que la droga es perfectamente tolerada en todas las edades y no tiñe de amarillo la piel, lo cual es un serio inconveniente muchas veces en el caso de la atebrina, se comprenderá por qué nos decidimos a experimentarla en las giardiasis con la esperanza de encontrar en ella un buen producto específico, ya que habiendo sido estudiada por Durand, Decourt y Schneider (1944, 1946) como antipalúdico, Schneider y Uzan han publicado más recientemente (1947) los resultados de un breve ensayo del efecto que tiene en las infecciones por *Giardia lamblia*.

La composición química de la nivaquina es: 3-metil-4. dietil-amino-isopentil-amino-7-cloroquinoleína.

Se combina con varios ácidos formando, con el clorhídrico, la nivaquina C; con el metilen-bioxinaftólico, la nivaquina M; y con el ácido resorcin carbónico, la nivaquina R. De todas ellas, la más empleada por su fácil absorción, eliminación y solubilidad es la primera.

Es un poderoso antipalúdico, y las experiencias que uno de nosotros ha consignado anteriormente (Soberón y Ortiz, 1947) nos hacen pensar que figura entre los productos de más porvenir en la terapéutica del paludismo.

MATERIAL Y METODOS

El producto nos fué gentilmente proporcionado en pastillas de 0, 10 g por los Laboratorios Collière de México, D. F., a quienes agradecemos su deferencia.

Hemos tenido oportunidad de observar los efectos de la Nivaquina en 64 enfermos parasitados por *Giardia lamblia*.

Antes de administrar la primera dosis y, después, durante los cinco días de tratamiento, se hicieron exámenes parasitológicos de las materias fecales de muchos de los enfermos, espaciándolos más una vez concluida la medicación, pero continuándolos, siempre que fué posible, durante dos o tres meses, para observar si recaían los pacientes.

Las dosis de medicamento empleadas, siempre por vía oral, fueron iguales a las que se usan en los tratamientos antipalúdicos, esto es, a los adultos se les administraron tres pastillas (0,30 g) repartidas en el día durante cinco días consecutivos. En los niños dosificamos el producto, durante el mismo lapso, en cantidades proporcionadas a su edad y peso.

EXPERIMENTACION

En casi todos los enfermos, los exámenes parasitológicos realizados después de cinco días de tratamiento revelaron la desaparición de los quis-

tes del flagelado, excepto en una niña de 4 años que se mostró resistente aun cuando se le administró una dosis alta (2 tabletas diarias durante cinco días).

A 22 enfermos los hemos podido seguir observando durante varios meses (algunos más de un año) y de ellos tan sólo 5 presentaron recaídas con intervalos variables, las cuales cedieron siempre con la administración de un nuevo tratamiento.

Se nos presentó un caso curioso en una niña de 6 años a la que se le administró una pastilla de 0,10 g diariamente del 25 al 29 de agosto de 1947, habiendo permanecido negativos los exámenes parasitológicos posteriores hasta el 17 de noviembre del mismo año, en cuya fecha reaparecieron los quistes de *Giardia*. Aunque se le administraron tres tratamientos más, la terapéutica resultó ineficaz, ya que los parásitos persistieron, pero la nivaquina fué perfectamente tolerada. Al darle después atebрина, los exámenes parasitológicos volvieron a hacerse negativos por un corto tiempo, reapareciendo los quistes posteriormente.

Otro caso de interés corresponde a una niña de 18 meses de edad cuyas materias fecales eran francamente diarreicas, líquidas y mucosas. De la intensidad de la parasitación por *Giardia* dará idea el hecho de que, al hacer un examen parasitológico directo al microscopio, se pudieron contar más de 70 trofozoítos por campo empleando el objetivo 45 X. A esta niña se le dió un comprimido de 0,10 g diario durante cinco días, y esta dosis, aparentemente fuerte para su edad, fué perfectamente tolerada. Cada día hicimos exámenes de sus heces y al tercero nos fué imposible encontrar parásitos, pese a que repetimos varias veces la investigación. La consistencia de las materias fecales se normalizó 7 días después de haberse iniciado el tratamiento y todos los exámenes parasitológicos posteriores que hemos efectuado durante tres meses con intervalos de 15 días han resultado negativos.

Tres niños de una misma familia que tomaron pequeñas dosis de 0,10 g cada día, mostraron en sus exámenes respectivos que a las 24 horas comienzan a disminuir de modo patente los quistes de *Giardia* y a las 48 horas habían desaparecido por completo. En otros 19 casos, la investigación parasitológica diaria dió idénticos resultados.

Por regla general, los fenómenos clínicos de la giardiasis ceden rápidamente con el tratamiento, y a esto atribuimos que muchos de nuestros enfermos no hayan regresado a la consulta después de terminar el primer tratamiento, aun cuando siempre pudimos hacer en ellos el correspondiente

examen parasitoscópico de control. Sin embargo, aunque puede suponerse que haya continuado la mejoría en ellos, no sabemos si pudieran haberse presentado recaídas poco molestas o que pasaron inadvertidas.

Por lo que respecta a las recaídas observadas, creemos que resultará de interés el investigar su origen, ya que pudieran ser debidas a dosis insuficientes, a persistencia de los parásitos en las vías biliares o a reinfecciones familiares, puesto que frecuentemente se observa esta infección en varios miembros de una misma familia. Debemos advertir que no hemos realizado en nuestros enfermos entubaciones duodenales y que por ello no sabemos el estado de parasitación de sus vías biliares.

Por último, diremos que en todos los enfermos tratados se notó una rápida mejoría de los fenómenos clínicos y perfecta tolerancia al medicamento, el cual fué empleado en algunos casos en que se había intentado la administración de la atebrina sin ser tolerada.

DISCUSION

El resultado del tratamiento de la giardiasis por medio de la nivaquina (sontoquina) que presentamos en esta nota preliminar nos hace pensar, no obstante el corto número de casos, que nos encontramos frente a un medicamento anti-giardiasico de categoría por lo menos igual a la de los derivados de la acridina y al aralén.

El producto tiene la ventaja de ser muy poco tóxico, se tolera perfectamente y obra con gran rapidez en la eliminación de *Giardia lamblia*.

De 64 casos tratados, 5 regresaron con recaídas (7,81%), las cuales fueron descubiertas entre aquellos 37 que pudimos seguir a través de varios meses con repetidos exámenes coprológicos, de modo que su efectividad puede calcularse como real en un 86,49% por lo menos.

Las recaídas pudieron ser debidas, como antes indicamos, a una resistencia de *Giardia lamblia* al medicamento, a dosis insuficientes de nivaquina, a reinfecciones familiares o a la persistencia de los parásitos en las vías biliares.

Las experiencias que se realicen en lo sucesivo vendrán a fijar las dosis útiles y a poner en su punto el verdadero valor de este medicamento y creemos que merece la pena el seguir los estudios relacionados con la nivaquina, pues, de confirmarse sobre bases más amplias su poder giardiasida, será quizás el medicamento de elección por su poca toxicidad y lo fácil de su manejo.

BIBLIOGRAFIA

- Andrews, J. M., Amer J. Hyg., XIX: 713-733, 1934.
- Arroyo, J., Gac. méd. de Méx., LVI: 416-427, 1925.
- Bacigalupo, J., Semana Méd., XLIV: 1379-1381, 1937.
- Bacigalupo, J., A. M. P. A., VII Congr., Secc. Parasit. Habana, 1938.
- Basnuevo, J. G. y F. Sotolongo. Kuba, II: 187-188, 1946.
- Basnuevo, J. G. y F. Sotolongo, Kuba, II: 229-232, 1946
- Basnuevo, J. G. y F. Sotolongo, Kuba, III: 245-248, 1947.
- Basnuevo, J. G. y F. Sotolongo, Kuba, IV: 27-37, 1948.
- Beltrán, E., Rev. Inst. Salubr. y Enf. Trop., III: 161-167, 1942.
- Beltrán, E., Mem. 1er Congr. Nac. de Salubr. y Asist., II: 413-417, 1947.
- Beltrán, E., Los protozoarios parásitos del hombre. E. C. L. A. L. México, D. F., 1948.
- Beltrán, E. y R. Larenas, Rev. Inst. Salubr. y Enf. Trop., II: 193-212, 1941.
- Beltrán, E. y R. Larenas, Rev. Inst. Salubr. y Enf. Trop., IV: 323-326, 1943.
- Bernal, F., Rev. méd. Veraer., XIX: 2951-2956, 1939.
- Blanco, C. M., Rev. méd. Veraer., XXI: 3539-3544, 1941.
- Brumpt, E., Compt. rend. Soc. Biol., CXXIV: 1040-1042, 1937.
- Bustos, A., Rev. Mex. Gastroenter., III: 75-94. 1938.
- Cade, A. y H. Milhaud, J. med. Lyon, XIX: 485-493, 1938.
- Cain, A., E. Cattán y H. Sikorav, Arch. Mal. App. Dig., XXVIII: 383-388, 1938.
- Calder, R. y R. Rigdon, Amer. J. Med. Sc., Nº 190, 82, 1935.
- Craig, C. F. y E. C. Faust, Clinical Parasitology. 4a ed. Lea & Febiger Filadelfia, 1945.
- Cress, W., Med. Rec., XCVIII: 143, 1920.
- Culberston, J. T., J. Lab. and Clin. Med., XXVI: 1465-1470, 1941.
- Chaubriat, Arch. Mal. App. Dig., XXV: 986, 1935.
- Deschiens, R., Les entérites à Giardia (Lambliá). Tesis Medicina. París, 1921.

- Deschiens, R., Bull. Soc. Path. Exot., XVI: 737, 1923.
- Deschiens, R., Arch. Mal. App. Dig. Nutr., XIII: 136, 1923.
- Desgeorges, H., Contribution à l'étude de la lambliaose des voies biliaires. Tesis Medicina. Lyon, 1933.
- Durand, P., P. Decourt y J. Schneider, Congr. Méd. interall. d'Alger. (Sobretiro).
- Durand, P., P. Decourt y J. Schneider, J. Med. Tunis, 1946. (Sobretiro).
- Enault, M., Bull. Soc. Path. Exot., XXX: 379-382, 1937.
- Fournier, J., Bull. Soc. Path. Exot., XXXI: 716-722, 1938.
- Friedrich, L., Klin. Woch., XVII: 605-608, 1938.
- Friedrich, L., Arch. Mal. App. Dig., XXVIII: 693-721, 1938.
- Galli Valerio, B., Schweiz Med. Woch., LXVIII: 1181-1182, 1937.
- Garin, Ch., Presse Méd., LXXXII: 1505-1506, 1938.
- Garin, Ch. y P. Bernay, Lyon. Méd., CLIX, 192-195, 1938.
- González, G., Rev. Med. Cir. Brasil, XLIII: 693, 1935.
- Grott, J. W., Münch. Med. Woch., LXXXVI: 373-374, 1939.
- Grünels, P., Wien. Klin. Woch., LI: 605-606, 1938.
- Hegner, R., E. Beltrán y R. Hewitt, Rev. Inst. Salubr. y Enf. Trop., I: 151-171, 1940.
- Heilmann, K., Münch. Med. Woch., LXXXV, 1626-1628, 1938.
- Irazabal, L., Ann. Parasit., XV: 29-46, 1937.
- Knighton, J., South. Med. J., XVIII: 309, 1924.
- Kouri, P., J. G. Basnuevo et al., Rev. Med. Trop. y Parasit., IV: 279-285, 1938.
- Lampé, H., Ther. d. Geg., LXXIX, 25-28, 1938.
- Lavadores, G., Kuba, III: 124-127, 1947.
- Levy, P., J. Menetrier y J. Bonnet, Bull. Soc. Péd. Paris, XXXIV: 787-792, 1936.
- Mandoul, R., J. Méd., CXVI: 52-63, 1930.
- Manson-Bahr, P., Dysenterie disorders, 500, 1945 (Citado por Senevet, 1941).
- Martin, P., Marseille-Med., (10): 392-394, 1937.

- Morenas, L., Rev. Parasit. Clin. y Lab., Cuba, II: 445, 1936.
- Morenas, L., Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, LIII: 231, 1937.
- Morenas, L., Entérites et colites parasitaires. Masson ed. Paris. 1939.
- Muro, P., Policlinico, XLII: 1-20, 1935.
- Muro, P., Deutsch. Med. Woch., LXV: 262-263, 1939.
- Nino, F. L., Sem. Méd., XLVI: 622-626, 1939.
- Noughi, A., La giardiose vésiculaire. Tesis Medicina. Argel, 1929.
- Nunau, B., Brasil Méd., Nº 50: 377, 1936.
- Pagniez, P., Presse Méd., XLV: 1765, 1937. (Citado por Senevet, 1941).
- Porges, O., Med. Klin., XXXIV: 580-582, 1938.
- Quifiones, M., Rev. Gastroent. México, III: 263-282, 1938.
- Quifiones, M., Gac. méd. de México, LXVIII: 410-426, 1938.
- Ramírez Ulloa, Rev. Gastroent. México, III: 111-117, 1937.
- Romano, N., S. Rey y E. Muller, Prensa méd. Argent., XXV: 1725-1730, 1938.
- Ruiz Sánchez, F., Medicina, Rev. mex., XXIII: 312, 1943.
- Santos Zetina, F., Rev. Med. Yuc., XX: 271-277, 1940.
- Schneider, J. y M. Uzan, Bull. Soc. Path. exot., IV: 155-156, 1947.
- Senevet, G., Encycl. Méd. chirurg., Malad. infect. et paras. Paris, 8084 C: 1-8, 1941.
- Simici, D., M. Popescu y C. Covaceanu, Bull. et Mém. Hôp. Bucarest, XVII: 154, 1935.
- Soberon, G. y M. C. Ortiz, Medicina, Rev. mex., XXVII, 457-568, 1947.
- Strong, R. P., Stitt's diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases. (6ª edic.), I: 471-473. The Blackiston Co. Filadelfia, 1943.
- Tanguy, J., Bull. Soc. Path. exot., XXX: 693-694, 1937.
- Tecon, E. M., Schweiz. Med. Wochr., LXVIII: 247-249, 1938.
- Teitge, B., Thér. Gegenw., LXXVIII, 390-394, 1937.
- Tsuchiya, H. y J. Andrews, Am. J. Hyg., XII: 297-298, 1930.
- Vegdelyi, P., Amer. J. Dis. Childr., LVI: 1231-1241, 1938.
- Welch, P. B., Gastroent., III: 98-102, 1944.