

## TERAPEUTICA DEL PALUDISMO

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

Desde los tiempos del Corregidor de Loja (1631) en que se descubrieron las propiedades curativas de la corteza de la quina, se instituyeron los primeros tratamientos efectivos contra el paludismo, aunque todavía llenos de empirismo. No fué sino hasta 1820 cuando los trabajos de Pelletier y Caventou permitieron aislar la quinina, poniendo a la terapéutica en un camino más firme y científico. Dicho alcaloide se constituyó durante largo tiempo en el único medicamento realmente efectivo para curar este padecimiento, no obstante la lucha de los investigadores por encontrar nuevos productos que tuvieran actividad contra los parásitos de la malaria.

En 1942, Schulemann, Nietzsche y Schoenhoefer abren nuevos horizontes al descubrir el primer medicamento sintético, la plasmoguina, con lo cual se inicia una serie de estudios que han dado lugar a la adquisición de numerosos productos, entre los que hay algunos que son verdaderamente estimables y a los cuales nos referimos después en esta breve nota.

Antes de pasar revista a los diferentes medicamentos que se vienen empleando en la terapéutica antipalúdica, es necesario decir unas palabras acerca de los distintos factores que hacen que esta terapéutica no pueda ser manejada siguiendo rígidos cartabones, sino con variantes condicionadas a dichos factores.

Entre ellos seleccionamos sólo a los más importantes, con el deseo de hacer patente la necesidad que existe de estudiar cuidadosamente cada caso antes de imponer algún procedimiento curativo.

1º Es importante tomar en consideración las especies de *Plasmodium* que causan el padecimiento, pues como veremos después cada una de ellas tiene ciertas modalidades de tratamiento.

2º Si interesante es conocer las especies, lo es más el estudio de las cepas, pues se ha venido al conocimiento de que la acción de los diferentes medicamentos es variable en cada una de ellas. Las cepas de *P. falciparum* de la Campiña Romana necesitan ocho veces más quinina para ser dominadas que las de la India, y en nuestro país no vamos a tratar en igual forma las infecciones de *P. vivax* de la Mesa Central que las de la zona Neo-Tropical.

Lo relativo a las cepas es un asunto de tal importancia, que por sí solo explica las simpatías que tienen los médicos que ejercen en regiones diferentes, para tal o cual medicamento, sobre todo tratándose de los sintéticos.

3º La cantidad de infección es otro factor importante, entendiéndose como tal el número de esporozoitos que recibe un individuo en el momento de adquirir el padecimiento. Pudo haber sido picado por un solo mosquito infectado, o por muchos de ellos como pasa en las regiones hiperendémicas.

4º Existen también factores de orden individual que son muy dignos de tomarse en cuenta al imponer un tratamiento, el cual tendrá que variar si se trata de una primoinfección o de una recaída, si existen resistencias orgánicas de tipo inmunitario o estados de premunición que es necesario respetar, etc.

5º En la actualidad, en que se ha demostrado la existencia de formas exoeritrocíticas con largas permanencias en células diferentes de los hematies, sobre todo tratándose de infecciones por *Plasmodium vivax*, la terapéutica debe orientarse especialmente hacia estas formas, que son más difíciles de destruir que las hemáticas, dado que las células en que se albergan son mucho menos penetrables a los medicamentos con que ahora contamos. Si a esto añadimos que las formas E. E. pueden ser primarias (ya demostradas en el hombre) procedentes de los esporozoitos inoculados por los anofeles infectados o bien secundarias (demostradas en los animales) y procedentes de las formas eritrocíticas, que se refugian en otros tejidos al encontrar condiciones difíciles de vida en el medio hemático, veremos claramente que el problema del tratamiento del paludismo es, contra lo que se cree vulgarmente, difícil de resolver en corto tiempo y en forma siempre satisfactoria.

No vamos a referirnos en esta breve reseña sino a aquellos medicamentos que tienen un valor real en la terapéutica antipalúdica, y dividiremos la exposición en dos capítulos que marcan dos épocas definidas de la misma:

1º La quinina y sus sales y

2º Los medicamentos sintéticos.

Haremos también algunas consideraciones acerca de sus asociaciones, diciendo unas cuantas palabras en relación a otros medicamentos que tienen un valor relativo y procuraremos asimismo hacer un balance que marque el estado actual de la terapéutica.

Al hablar de cada uno de los medicamentos no indicaremos sino sus caracteres más salientes, expresando lo que la experiencia nos ha mostrado a través del tiempo en que han venido siendo usados y, sobre todo, haciendo referencia a lo observado en nuestro medio.

#### LA QUININA Y SUS SALES

Hace más de 100 años que este medicamento ha venido siendo empleado y quizás no haya otro en toda la terapéutica sobre el cual se tenga mayor experiencia.

No vamos por lo tanto a ocuparnos en repetir lo que se ha dicho acerca de él, sino más bien a precisar algunos conceptos sobre los cuales ha habido cierta desorientación en los últimos tiempos, especialmente después de la última guerra, en que se intentó modificar algunos métodos de su administración.

La quinina es un medicamento de acción esquizonticida que tiene también poder destructor sobre los gametocitos de *Plasmodium vivax* y *P. malariae*, siendo casi inefectiva contra los de *P. falciparum*.

Para no entrar en detalles que estarían fuera del espíritu de esta nota y como lo hemos hecho en trabajos ya publicados, vamos a limitarnos a los siguientes puntos que pueden ser interesantes:

I. Elección de las sales de quinina.

II. Vías de administración.

III. Momento oportuno de la administración.

IV. Dosis adecuadas.

V. Tiempo que debe durar el tratamiento.

### *I. Elección de sales de quinina*

Se venía tomando para ella como base la riqueza en quinina de las sales. Sin embargo, después de los trabajos de Marchoux, se vino al conocimiento de que las menos solubles son las más activas cuando se administran por la vía gástrica y estos hechos fueron confirmados por Giemsa y Schumann, al obtener una eliminación de 23.80% con una sal muy soluble y de 38.93% con hidrato de quinina que es poco soluble y por Mariani, que logra 93.93% en el primer caso y 58.84% en el segundo. Por ello se prefiere en la actualidad el sulfato que es poco soluble.

### *II. Vías de administración*

La quinina se absorbe con rapidez por el estómago e intestino delgado, y se elimina después de algún tiempo solo en un 32 a un 45%, según diferentes autores y con diversas sales. Gran parte de ella se destruye por procesos metabólicos.

Podría pues pensarse que sustrayéndola de las barreras intestinal y hepática al administrarla por vía parenteral, se obtendría una mayor efectividad; sin embargo, el mismo Mariani nos demuestra que al usar la vía intramuscular se obtiene una eliminación de 35.43%, en tanto que por la vía gástrica esta eliminación asciende a 45.6%; y Siemsa y Schuman obtienen un 17.5% por la vía intramuscular, 27.94% por la vía venosa y 38.5% por la vía gástrica, demostrando esto que esta vía es la de elección, y resulta erróneo creer en la mayor efectividad de la vía parenteral.

La vía intramuscular debe emplearse solamente en los casos en que se necesite actuar rápidamente o cuando existe intolerancia gástrica.

La inyección por vía venosa siempre tiene peligro porque trae consigo un abatimiento rápido de la tensión arterial que origina procesos lipotímicos o síncope a veces mortales. Debe pues emplearse exclusivamente en los casos de infecciones muy graves o en las fiebres perniciosas, en que es necesario obrar con suma rapidez buscando la acción directa del medicamento.

### *III. Momento oportuno de la administración*

Mucho se ha discutido, teniendo en cuenta las ideas predominantes sobre el modo de acción de la quinina, acerca de si debe administrarse antes, durante, o después de la liberación de los merozoitos en la sangre. En la actualidad se estima que cualquier momento es oportuno siempre que la administración se haga con un ritmo que conserve en la sangre concentraciones apropiadas.

Giemsa y Schumann estiman que 1 gm. de quinina administrado en una sola vez produce en tres días una eliminación de 23.8%, en tanto que si se fracciona en 5 dosis, la eliminación asciende a 27.6%.

Los estudios de Mariani demuestran que la absorción es más rápida cuando el estómago se encuentra vacío; pero la ventaja que se tendría en administrarla en ese momento se contrarresta con el inconveniente de que disminuye entonces la actividad de los jugos digestivos. Lo mejor y para hacer práctico su manejo es darla fraccionada en tres dosis y de preferencia después de cada alimento, que es como mejor se tolera.

### *IV. Dosis adecuada*

Después de la guerra pasada hubo alguna desorientación en lo referente a las dosis de quinina que deben administrarse, pues la Circular número 153 del Cirujano General del Ejército de los E. U. en 1940, recomendaba en términos generales administrar un gramo de sulfato de quinina tres veces al día por vía oral, durante los dos primeros días y, a continuación, 0.60 gr. también tres veces al día 5 días más, haciendo un total de 15 gramos en una semana.

En alguna ocasión hemos hecho ya la crítica de este procedimiento, inadaptable a nuestro medio, pues la experiencia nos ha demostrado que entre nosotros no es necesario sobrepasar las dosis de 1.20 gr. en el día, llegando en los casos graves a 1.50 gr. o aún a 2 gr. y prolongando los tratamientos por 5 a 7 días.

Las dosis altas lejos de ser benéficas pueden ser perjudiciales. Quevene y Broque nos demuestran que al administrar 0.20 gr. de quinina se elimina el 20% de la misma. Con 1 gr. la eliminación sube a 43% y con 2 gr. desciende a 32.4%.

Las dosis altas tuvieron su auge cuando se creía que el medicamento obraba con un poder destructor directo sobre los parásitos. Ahora sabemos que este poder es limitado y que es mucho más activo el indirecto, radicado en una probable estimulación de las defensas orgánicas. Soluciones de quinina al  $1 \times 5,000$  no matan los *Plasmodium* in vitro y, sin embargo, en el organismo los destruyen en diluciones que llegan al  $1 \times 200,000$ , lo cual habla pues en favor de la acción indirecta como más efectiva.

Si partimos de la base de que esta acción sea debida, como antes se dice, a la estimulación de las defensas, y aceptando con Taliaferro y Mulligan que estas defensas (aparte de las humorales que no son propiamente despreciables), están encomendadas a los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea, debemos convenir en que la quinina a pequeñas dosis es un estimulante de la actividad de tales células, en tanto que en grandes concentraciones se convierte en un veneno protoplásmico inhibidor de dicha actividad.

Las grandes dosis habían sido ya proscritas desde la 3ª comunicación del Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones, que en su Boletín Trimestral Vol. II Extracto No. 5 dice: "Se considera como cierto que, en todo momento, para hacer dar a los medicamentos antipalúdicos su efecto máximo, es preciso poner en tensión las fuerzas de defensa del organismo contra el parásito, ya que esta reacción orgánica puede ser considerablemente impedida, si no suprimida, cuando se administran los medicamentos específicos a dosis muy elevadas, o durante un período muy prolongado. En lo que concierne a la quinina está demostrado que las dosis elevadas no son más eficaces que las dosis moderadas".

Se ve pues que las dosis altas, lejos de ser útiles, son más bien perjudiciales. En muchas ocasiones producen la llamada "quinino-resistencia por embotamiento" y aún los fenómenos curiosos descritos por Nocht con el nombre de "fiebre paradójica".

Un inconveniente más se señala a estas dosis: impiden el desarrollo de estados de premunición que son tan necesarios en los lugares endémicos para la defensa orgánica de sus habitantes.

#### V. Tiempo que debe durar el tratamiento

Antiguamente se consideraba que los tratamientos debían prolongarse por largo tiempo. Fue así como surgieron métodos como el de Laveran,

el de Nocht, el de la Oficina Sanitaria Panamericana y otros muchos, que alargaban la administración del medicamento por un tiempo a veces mayor de un mes, con miras a bajar el porciento de recaídas.

En la actualidad y dado el conocimiento que se tiene respecto a las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium*, no se considera necesario prolongar los tratamientos más de 5 a 7 días, de acuerdo con la rapidez con que se dominan los fenómenos clínicos y la parasitemia, pues sería inútil seguir administrando el medicamento cuando los gérmenes están refugiados en células donde no pueden ser alcanzados. En estos casos es preferible esperar la aparición de las recaídas para tratarlas nuevamente o administrar periódicamente el medicamento para evitarlas.

Las recaídas no descienden a menos de un 35 a 40% que es lo más que se puede obtener con este medicamento cuando se emplea solo, aun cuando se prolongue el tratamiento.

#### *Datos complementarios*

La quinina se absorbe con rapidez y su eliminación es también rápida. El hígado la fija momentáneamente y la hace sufrir algunas modificaciones que no son del todo conocidas.

En dosis terapéuticas es bien tolerada, produciendo en algunas personas susceptibles molestias consistentes en zumbidos de oídos, sordera, trastornos oculares, etc., que pasan pronto debido a su rápida eliminación; pero existen individuos con gran sensibilidad al medicamento en los cuales es preferible no emplearle.

No tiene acción profiláctica causal. La quinina es más bien supresiva y con miras profilácticas es necesario administrarla en dosis no menores de 0.40 gr. al día.

#### TOTAQUINA

No vamos a hacer sino una breve referencia a este medicamento, considerado más bien como de emergencia cuando ha escaseado la quinina.

Es un extracto total de los alcaloides de la quina, con una fórmula variable que ha sido fijada así en términos generales: 70% de alcaloides con un 18% de quinina. Los alcaloides amorfos no deberán pasar de 20%, las sustancias minerales de 5% y agua 5%.

Tiene las mismas propiedades de la quinina; pero en las experiencias hechas por nosotros encontramos que es necesario aumentar sus dosis de un 25 a un 40% más que las de esta.

#### MEDICAMENTOS SINTETICOS

Desde hace muchos años constituyó una preocupación de varios investigadores el llegar a los medicamentos antipalúdicos sintéticos.

W. H. Perkin en el siglo pasado intentó la síntesis de la quinina. Erlich a principios del actual se sintió entusiasmado con su preparado 1046, que no es sino el azul de metileno.

En 1924 se da el primer paso en firme en relación con la síntesis de los antipalúdicos al lograrse la plasmocina por Mietzsch y Schoenhoefer y después, en el año de 1929, Mietzsch y Mauss obtienen la atebрина, con lo que ya se contó con un esquizonticida poderoso.

El entusiasmo por investigaciones de este tipo se generalizó a muchos países y en Francia y Rusia llegaron al plasmocid.

En Estados Unidos existían antes de la guerra casas productoras que condensaban las cadenas laterales de plasmocina y atebрина recibidas de Alemania para lanzarlas al mercado con diferentes nombres comerciales. En esa época, hacia los años de 1936 y 1937, también en Alemania, Andersag, Breitner y Furg sintetizaron a la resoquina (cloroquina o aralén) y la sontoquina (nivaquina), además del braquisán, productos todos resultantes de la derivación que hicieron estos investigadores de las 8 aminoquinolinas hacia las 4 aminoquinolinas.

En 1938 se sintetizó también la certuna (opocrina o cilional), de la cual Kikuth esperaba grandes resultados como gameticida por ser más activa y menos tóxica que la plasmocina.

En Inglaterra, Curd Davey y Rose en 1942 abrieron un nuevo camino en el estudio de los sintéticos al llegar a la paludrina, con fórmula totalmente diferente de las quinoleínas y acridinas que habían sido estudiadas anteriormente.

Todavía en el año de 1945 Drake llegó a un nuevo medicamento derivado de las 8 aminoquinoleínas, la pentaquina, a la cual siguió la isopentaquina, constituyendo ambos un avance más en la línea de los gameticidas.

Vamos a ocuparnos solamente de los caracteres más salientes de los principales antipalúdicos sintéticos, dividiéndolos en cuatro grupos de

acuerdo con sus caracteres químicos, aunque alteremos el orden cronológico en que han aparecido.

- I. Derivados de las 8 aminoquinolinas.
- II. Derivados de la acridina.
- III. Derivados de las 4 aminoquinolinas.
- IV. Derivados de la cloroguanida.

#### I. DERIVADOS DE LAS 8 AMINOQUINOLINAS

Parten todos de la base 6 metoxi-8-aminoquinolina, que es la sustancia que se hace reaccionar directamente con las distintas cadenas laterales.

##### *Plasmoquina (Pamaquina)*

Es el 8-(4-dietilamino-1-metil-butilamino) 6-metoxi-quinolina. Sintetizada por Schuleman, Schoenhoefer y Wingle en 1924. Fué el primer medicamento sintético de valor práctico.

Tiene cierta acción sobre las formas asexuadas; pero es esencialmente gameticida, sobre todo frente a *Plasmodium falciparum*.

Como no se conocen con precisión su mecanismo de acción ni sus cambios metabólicos, se empleó en un principio en dosis altas; pero en la actualidad se aconseja dar solamente 0.01 gr. tres veces al día, para evitar su acción tóxica que se manifiesta por la formación de metahemoglobina.

Su mejor efecto se ha encontrado cuando se asocia a la quinina, con lo cual se consigue bajar el porcentaje de recaídas. Al asociarla con los medicamentos sintéticos, se aumenta la toxicidad y sólo se ha conseguido algún resultado aceptable al unirla con la atebina, a condición de disminuir la dosis a 15 miligramos al día.

Aun cuando se le señala acción profiláctica causal, su uso no ha caído en el dominio de la práctica por ser necesario llegar a dosis tóxicas para obtener los resultados deseados.

##### *Plasmocid*

Su fórmula condensada es: 8-( $\gamma$ -dietilamino-propil)-amino-6-metoxiquinolina. Tiene una cadena lateral más simple que la plasmoquina, y

sus propiedades son equivalentes a la misma. Sintetizado por los franceses (rhodoquina) y después por los rusos, fué obtenido también en nuestro país por el Dr. Francisco Giral de los Laboratorios de la Campaña contra el Paludismo (1944).

Hemos tenido la oportunidad de experimentarlo ampliamente, encontrando que es un producto de un valor terapéutico muy estimable, como se indica en nuestro trabajo publicado en la Revista "Ciencias".

Experimentamos varias sales, estovarsolato, clorhidrato y metilendisalicilato, siendo esta última la que nos dió resultados más satisfactorios.

### *Pentaquina*

8-(5-isopropilamino-amilamino) 6-metoxiquinolina. Sintetizada en 1945 por el Dr. N. Drake del Departamento de Química de la Universidad de Martland (E. U. A.)

Se usa el monofosfato que tiene 75% de base. Se observará por su fórmula que es un producto muy cercano a la plasmocina, ya que sus cadenas laterales han sido modificadas sólo cuantitativamente.

La absorción y eliminación son parecidas a las de la plasmocina, alcanzando los niveles sanguíneos más altos a la 1½ o 2 horas.

En los animales se muestra menos tóxica que ésta y se ha calculado que en el hombre su toxicidad es sólo del 50 al 75% con relación a ella.

Los fenómenos de intolerancia son semejantes a los de la plasmocina y consisten en la formación de metahemoglobina, con cianosis, dolores abdominales, etc. Produce raras veces anemia hemolítica.

Como todas las 8-aminoquinolinas parece ser menos tolerada por la raza negra y los orientales, aunque esto no está plenamente demostrado.

En altas dosis puede tener acción esquizotóxica; pero es esencialmente gametocida, sobre todo tratándose de *P. falciparum*.

Su indicación principal está en la asociación con la quinina, con lo cual se obtiene un notable descenso en el porcentaje de las recidivas, pues estudios recientes han venido a demostrar que estas se abaten a 16% o menos, en las infecciones por *P. vivax*, que son los más recidivantes.

Esta asociación, a juzgar por los trabajos recientemente publicados, es muy prometedora, puesto que, a diferencia de lo que pasa con los medicamentos sintéticos, no se aumenta la toxicidad de los productos y aun se afirma que existe cierta sinergia que los hace más tolerables.

Las dosis generalmente aconsejadas son de 2 gr. de quinina y 60 milg. de pentaquina, al día, prolongando el tratamiento por 14 días. Algunos autores tienden a disminuir el número de días a 10, otros hacen descender a 30 milgs. la dosis diaria de pentaquina.

Nos proponemos hacer más accesibles a nuestro medio estos métodos, pues las altas dosis y el largo tiempo que en ellas se recomiendan los hacen poco prácticos, sobre todo en el campo. Tenemos la idea de que quizás se logren resultados estimables con la administración por cinco días del 1.20 gr. de quinina y 30 milg. de pentaquina. Ya se hizo el primer intento experimental y tan luego como se tenga una experiencia mayor se comunicarán los resultados.

### *Isopentaquina*

8-(4-isopropilamino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinolina.

Se emplea el monooxalato que tiene de 74 a 79% de base.

Las dosis y propiedades son las mismas que la de la pentaquina y de la escasa literatura que tenemos a la mano se desprende que es menos tóxica que ella.

## II. LOS DERIVADOS DE LA ACRIDINA

Los investigadores alemanes, al dedicar sus actividades al estudio de las acridinas, llegaron a la síntesis de un solo medicamento eminentemente práctico: la atebrina.

### *Atebrina (mepacrina, quinacrina, metoquina)*

6. cloro-2-metoxi-9-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) acridina.

Se emplea el biclorhidrato que tiene 79% de base.

Sintetizado por Mietzsch y Mauss en 1929, fué el primer medicamento sintético con poder esquizonticida.

Se absorbe en el estómago e intestino y se elimina con gran lentitud (50% por semana), pudiendo durar esta eliminación 26 días o más. No tiene acción sobre la musculatura uterina ni produce meta-hemoglobina; pero se fija en la piel dándole un tinte amarillento, sobre todo en las personas anemiadas.

Tiene una acción preferentemente esquizontocida semejante a la de la quinina. Obra también sobre los gametocitos de *P. vivax* y *P. malariae*. No tiene acción sobre los de *P. falciparum*.

Su poder antirrecidivante es semejante al de la quinina, aunque las recaídas se presentan más tardíamente.

Se ha asociado a la plasmokuina (Atepe), pero solamente en dosis pequeñísimas de ésta (0.10 gr. de atebriina por 0.005 de plasmokuina), pues en otra forma se aumenta mucho su toxicidad.

Teniendo en cuenta que se fija rápidamente en los tejidos y para conservar niveles sanguíneos útiles, los autores norteamericanos aconsejan dar el primer día 5 dosis de 0.20 gr., continuando después durante 4 a 6 días con 3 dosis de 0.10 gr.

Nuestra experiencia nos muestra que en el país, basta con seguir las normas de administración fijadas por el Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones después de estudios cuidadosos realizados en todo el mundo. Aconseja dicho Comité administrar tres dosis de 0.10 diariamente durante 5 a 7 días, según se obtenga o no una rápida desaparición de los fenómenos clínicos y la parasitemia, obteniendo en esta forma los mismos resultados y con tolerancia mayor.

Se le señala gran valor como profiláctico supresivo en dosis diarias de 0.10 gr. ó 0.20 gr. dos días de la semana; pero tiene el inconveniente de teñir la piel aun en estas pequeñas dosis.

Produce algunas veces fenómenos tóxicos, consistentes en dolores epigástricos, vómitos, diarrea, etc., y sobre todo trastornos nerviosos como inquietud, insomnio, agitación y verdadera psicosis como hemos visto últimamente con relativa frecuencia.

### III. LAS 4-AMINOQUINOLINAS

Después del descubrimiento de la plasmokuina y la atebriina los investigadores alemanes de la Casa Bayer se dividieron en dos grupos: uno formado por Schoenhoefer, Andersay, Jung, Breiner, Fimler y Salzer que continuó con el estudio de las quinoleinas y otro formado por Mietzsch, Mauss y Klarer que siguieron estudiando las acridinas. Así fué como después de estudiar más de 20,000 productos, el primer grupo logró, entre otros, los derivados de las 4-aminoquinolinas, denominados resoquina, son-toquina (que nos llegan ahora con los nombres de aralén y nivaquina

respectivamente) y el braquisán. Vamos a referirnos a los dos primeros tan sólo, pues el último no ha sido industrializado no obstante la simpatía que hacia él tenían Andersag y sus colaboradores.

### *Aralen o Cloroquina (Resoquina)*

#### 7. Cloro 4-(4 dietilamino-1 metilbutilamino)-quinolina.

Se emplea el difosfato que tiene un 62% de base.

Sus descubridores conocieron su acción antipalúdica y aun tuvieron esperanzas de que fuera útil en la profilaxis. Sin embargo, le abandonaron al no encontrar los resultados deseados al aplicarle a la clínica. En realidad fué poco estudiado debido a que, con la pérdida del Norte de Africa durante la última guerra, carecieron de un campo de experimentación apropiado y de un aliciente que los impulsara a continuar sus trabajos. Los investigadores americanos le dieron después su verdadero valor.

Se absorbe por el estómago e intestino con más rapidez que la atebрина, produciendo en la sangre concentraciones elevadas, y se elimina con cierta lentitud aun cuando más rápidamente que aquella. El total de la eliminación es de un 10 a 20% de la cantidad administrada. Se fija en las células hepáticas, del bazo, riñón y pulmón, así como en los leucocitos, pero no tiñe de amarillo la piel como la atebрина.

Su toxicidad es semejante a la de ésta. En el canario es tóxico al  $1 \times 200$  según la valorización de Kikuth y produce una cura temporal al  $1 \times 600$ . En dosis terapéuticas se tolera bien, aun cuando suele originar vértigos, cefaleas, nauseas, mareos, trastornos oculares, eritemas y urticaria.

Es un esquizonticida del tipo de la atebрина que tiene la particularidad de obrar con gran rapidez, pues generalmente en 48 horas desaparecen los fenómenos clínicos y poco después la parasitemia.

No tiene acción sobre los gametocitos de *P. falciparum* ni sobre las formas pre-eritrocíticas. Evita las recidivas en una proporción semejante a la atebрина, aun cuando éstas se retrasan un poco más en su aparición.

Las dosis que aconseja la casa productora son las siguientes: primera de 1 gr (4 pastillas) y seis horas después 0.50 grs. Los dos días siguientes por la mañana 0.50 gr. en cada uno de ellos. En nuestro medio hemos modificado en parte la forma de administración, pues notamos que no se tolera bien la cantidad de 1.50 gr. el primer día. Creemos mejor dar como

inicial del tratamiento una dosis 0.50 gr., seguida de otra igual a las 6 horas, y después cada día, durante tres, 0.50 por la mañana.

No tiene acción profiláctica causal, pero es supresivo en dosis de 0.50 gr. semanales. Se le ha usado con buenos resultados en la protección de las masas campesinas.

### *Nivaquina (sontoquina)*

3 metil-a-(dietilaminossopentil) amino-7-cloroquinolina.

Sintetizada por Andersag y sus colaboradores en 1936, no fué conocida sino después de la última guerra.

Como se ve por su fórmula tiene una constitución química muy semejante a la del aralén. Se combina con el ácido clorhídrico para formar la nivaquina C. Con el ácido metilenoisoxinaftómico forma la nivaquina M y con el ácido resorsincarbónico forma la nivaquina R.

En esta nota seguiremos llamando nivaquina al sulfato, que es el producto comercial.

Es soluble, de fácil absorción y eliminación para el organismo. Tiene una toxicidad menor que la atebriana y el aralén y su actividad es mucho mayor. Kikuth la encuentra tóxica para el canario al  $1 \times 50$  y su actividad se extiende hasta el  $1 \times 1,500$ .

Su acción es esquizonticida y la apirexia y desaparición de la parasitemia son tan rápidos como cuando se emplea el aralén. Su acción antirecidivante es semejante a la de este producto. Carece de poder destructor para los gametocitos de *P. falciparum* y no pinta de amarillo la piel.

Las dosis que se aconsejan son de 0.10 gr. (que tiene de base cada comprimido), tres veces al día, durante 5 días. Schneider y Mechale prefieren dar el 1er. día 0.60 gr., el 2º día 0.50 y los tres siguientes 0.30 gr. Es conveniente dar un tratamiento de sostén de 3 comprimidos una vez a la semana durante 2 o 3 meses.

No tiene acción profiláctica causal. Es supresivo en dosis de 0.30 gr. una vez por semana. Los resultados son aún mejores con 0.10 gr. diarios.

Hemos venido estudiando desde hace más de dos años (151) la nivaquina y nos ha parecido que es un medicamento muy estimable.

#### IV. DERIVADOS DE LA CLOROGUANIDINA

Un solo medicamento de este tipo, la paludrina, ha sido útil en el tratamiento del paludismo, pero no es difícil que al abrirse con él nuevos

caminos a la investigación, por ser de fórmula totalmente diferente a los conocidos hasta ahora, surjan pronto otros productos de constitución química parecida.

### *Paludrina*

N1-(p-clorofenil) N<sub>5</sub>-isopropil biguanidina.

Se emplea el clorhidrato que tiene 87% de base.

Fué sintetizada en Inglaterra por Curd, Davey y Rose en 1945.

Se absorbe rápidamente por el tubo digestivo, llegando pronto a los niveles sanguíneos altos, pero se elimina en un corto tiempo.

Fué estudiada cuidadosamente desde el punto de vista clínico por Fairley, Adams, MacGraith y muchos otros investigadores, viendo que su toxicidad es baja. Sin embargo, produce algunas veces cefalalgias, diarreas, albuminuria, hematuria y disminución de los jugos digestivos.

Tiene actividad frente a los plasmodios humanos, muy especialmente *P. falciparum*, en cuyas infecciones se dice puede evitar las recaídas en un 99% de los casos, aunque estas cifras tienden a rectificarse por estudios recientes.

Es esquizonticida. Los trabajos de Makenas y Ercole indican que los gametocitos de *P. vivax* permanecen inalterables morfológicamente hasta 5 días después de instituido el tratamiento. Con dosis de 0.20 gr. del producto, no se impide la exflagelación de los microgametocitos ni su evolución en el estómago del mosquito hasta la formación de ooquinetos, pero generalmente no se forman los esporozoítos.

Con *P. falciparum* se hicieron experiencias consistentes en administrar 0.10 a 0.20 gr. de paludrina, sin que se presentaran cambios morfológicos en los gametocitos. Sin embargo, se obtiene su aniquilamiento biológico, pues no evolucionan en los mosquitos hasta la formación de esporozoítos. Recobran su vitalidad hasta 12 días después de la última toma. La administración continuada destruye a la larga los gametocitos por una acción indirecta.

Obra con más lentitud que los otros esquizonticidas, y la desaparición de los fenómenos clínicos se retrasa algunas veces tres días o más. La parasitemia persiste algunas veces después de 4 a 5 días.

Es el único medicamento al cual se le señala acción, en dosis no tóxicas, sobre las formas pre-eritrocíticas. Las cuidadosas experiencias hechas por Hamilton Fairley así parecen demostrarlo, sobre todo tratándose

de *P. falciparum*. En las otras especies plasmodiales tiene una acción supresiva en dosis de 0.30 gr. una vez a la semana.

Ha habido cierta anarquía en lo que se refiere a las dosis curativas. Sin embargo, se acepta que son necesarios 0.10 gr. tres veces al día durante 10 días, administrándose después dosis de sostén de 0.30 gr. por semana.

No evita las recidivas en proporciones mayores que los otros sintéticos en tratándose de infecciones por *P. vivax*.

La paludrina ha sido últimamente uno de los medicamentos más discutidos, pues el factor cepa influye grandemente en su efectividad. Se ha señalado la existencia en el Africa Occidental, Cerdeña, Turquía, Rumanía, Panamá y otros países, de cepas de *P. falciparum* insensibles a ella. En el nuestro es seguro que deben de existir cepas de esta naturaleza, aun cuando no están estudiadas, pues hay regiones en que los médicos se muestran partidarios del medicamento en tanto que en otros no simpatizan con él.

Uno de los problemas más interesantes que se han planteado es el que se refiere a la posibilidad de que los parásitos puedan adquirir resistencia al medicamento, como han observado algunos autores con *P. gallinaceum* *P. cynomolgi*, los cuales se han hecho experimentalmente insensibles al producto, aun cuando se pasen a través de los vectores por varias generaciones.

Si se tiene en cuenta la gran semejanza que existe entre *P. cynomolgi* y *P. vivax*, se verá que el peligro de adaptación existe por lo menos para esta especie humana. D. R. Seaton y E. M. Lourie (Lancet 1949) nos dicen haber provocado esta resistencia, la cual no se modifica por el paso a través de anofeles. (135)

#### Otros medicamentos

Se haría interminable esta nota si pretendiéramos hablar de todos los medicamentos que se han recomendado para el tratamiento del paludismo.

Sólo vamos a enumerar a aquellos que pudieran tener algún valor.

El azul de metileno ha caído en desuso. Los arsenicales orgánicos son adyuvantes o en los casos crónicos, así como el iodo-bismutado de manganeso.

Las sulfonamidas no han tenido el valor que se les señaló en un principio y nos llegan últimamente datos sobre estudios hechos sin grandes resultados con la metacloridina y la sulfamerazina.

Queremos hacer especial mención a la adrenalina empleada por el procedimiento de Mauricio Ascoli, el cual hemos experimentado ampliamente.

Este autor recomienda inyectarla por vía endovenosa en dosis crecientes, principiando por un centésimo de miligramo y subiendo diariamente de centésimo en centésimo, de acuerdo con la tolerancia del enfermo, hasta llegar a un décimo de miligramo, dosis que se mantiene durante unos 10 días más.

La adrenalina por sí sola no nos dió los resultados que el autor señala, pero asociada a pequeñas dosis de otros antipalúdicos se mostró como un buen estimulante general en los casos crónicos y con gran efectividad para reducir las esplenomegalias cuando no son de tipo escleroso.

#### COMENTARIOS

La terapéutica antipalúdica se ha enriquecido durante los últimos años con varios medicamentos sintéticos de indiscutible valor. Sin embargo, es muy poco el tiempo que llevan de estar en uso para darles el que verdaderamente merecen. Serán necesarios muchos años de observación constante y amplia para saber los secretos que encierran y las sorpresas que nos deparan.

El tratamiento del paludismo tiene dos aspectos claramente definidos: 1º El que se efectúa en las masas que pueblan las zonas endémicas y 2º Aquel que se realiza en individuos que han salido de estas zonas y que no están expuestos a reinfecciones.

En el primer caso, habrá que conservar los estados de premunición, entendiéndose como tal la resistencia a contraer nuevas parasitosis que se observa en los individuos parasitados ya, pero sin ninguna manifestación clínica. Habría pues que imponer los tratamientos, sin la mira de "limpiar" de parásitos a los enfermos, para no exponerlos a contraer nuevas infecciones que a veces pueden ser graves. Se tendrá cuidado asimismo de que en el tratamiento de campo on se empleen productos que exijan el ser administrados bajo vigilancia médica.

En el segundo caso, sí deben imponerse tratamientos completos tendientes a evitar las recaídas, escogiendo aquellos que las abaten al máximo.

Ante el conjunto de los productos descritos, cabe preguntar cuál es el de elección. En realidad, todos tienen sus indicaciones y no se excluyen unos a los otros. De ahí la necesidad de estudiar cuidadosamente los factores que influyen en el tratamiento, de los cuales nos ocupamos al principio, e imponer así el método más adecuado.

Para elegir un medicamento es necesario conocer su acción sobre la especie de *Plasmodium* que parasita al enfermo, su rapidez para obrar sobre los parásitos, su acción antirrecidivante, su tolerancia y en muchos casos hasta su costo.

Con el advenimiento de los nuevos sintéticos, se pensó, con cierta ligereza, que la quinina sería desplazada de la terapéutica antipalúdica. Un análisis concienzudo respecto de su valor actual hace ver que este concepto es erróneo. El Comité de Expertos del Paludismo de la Organización Mundial de la Salud (crónica de su sesión del 15-23 de mayo de 1948) en el capítulo titulado "El paludismo: su tratamiento y profilaxia" inicia la parte relativa a elección de drogas con el siguiente párrafo "La quinina conserva su valor, sobre todo con motivo del tratamiento de infecciones graves de carácter maligno".

La quinina es todavía un medicamento que sigue siendo de primer orden en el tratamiento de campo, por su facilidad de manejo, su bajo costo y sobre todo porque no destruye los estados de premunición; y ahora que su asociación con la pentaquina ha hecho que las recaídas se reduzcan a proporciones antes no alcanzadas, vuelve a ocupar un lugar preferente en la terapéutica individual.

Si hacemos un balance de los adelantos obtenidos con los nuevos medicamentos antipalúdicos, vemos que se ha avanzado bastante, sobre todo en lo que se refiere a la quimoprofilaxis, la cual se ha hecho más tolerable y efectiva. Pero debemos confesar que, contra lo que se piensa en general, la terapéutica tiene aún muchas imperfecciones y que, si hemos dado un paso hacia adelante, no ha sido el definitivo que hace tiempo esperamos.

---

El trabajo original tiene una bibliografía muy copiosa, que no se reproduce aquí por falta de espacio. Quienes deseen consultarla pueden solicitarla en la Secretaría de la Academia.