

## HECHOS SOBRESALIENTES EN LA CLINICA Y EN EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

DR. GALO SOBERÓN Y PARRA

---

**E**L PALUDISMO tan variado en sus manifestaciones clínicas, se puede confundir con todos los padecimientos febriles y con otros muchos que evolucionan en forma apirética.

Sería imposible en una nota tan corta como ésta, hablar en conjunto de sus manifestaciones sintomáticas. Incurríamos al intentarlo, en inútiles repeticiones pues se encuentran descritas a la perfección en numerosos trabajos especializados.

Es por eso que hemos seleccionado algunos temas de especial interés, que puedan ser desarrollados aún cuando sea en términos muy generales en el breve tiempo que se nos concede para su exposición, con la esperanza de que puedan ser ampliados en los cambios de impresiones de mesa redonda. Sin desconocer que las fases, agudas del padecimiento, que se manifiestan por fiebres intermitentes, remitentes o perniciosas, tienen un gran interés para el médico general, van a ser pasadas por alto en esta vez para consagrar nuestra atención a otros problemas de especial importancia en la clínica, el diagnóstico y la terapéutica del mismo.

Nos referimos a las recaídas y con ellas no hablaremos de los llamados por Sergent "estados de premunición".

Las recaídas en el paludismo constituyen uno de los problemas más

---

\* La Gaceta publica el trabajo póstumo del Maestro Galo Soberón, como un homenaje a su memoria.

interesantes para el médico. El concepto relativo a su mecanismo ha experimentado últimamente avances extraordinarios de acuerdo con los conocimientos que se tienen ahora en relación con los ciclos extracitocíticos de los plasmodios.

Padecimiento esencialmente recidivante, ha sido la preocupación de los clínicos desde tiempos remotos, especialmente por el deseo, no satisfecho totalmente en nuestros días, de llegar a imponer a corto plazo tratamientos de curas radicales.

Hay que hacer notar que para que exista una recaída es necesario que el padecimiento primitivo no haya sido curado sino desde el punto de vista puramente clínico y no así del parasitológico, por lo cual las mismas generaciones de plasmodios que originaron el primer ataque, son las que, en ciertas condiciones van a producir los ataques posteriores.

No deben pues confundirse con las reinfecciones en las cuales existe una nueva reinoculación de esporozoitos a través de los anofeles vectores.

Está fuera de nuestro propósito ocuparnos de las clasificaciones que se han hecho de las recaídas, las recidivas, recrudescencias y recurrencias, pues han sido objeto de discusiones que en nada han hecho avanzar su concepto, ya que todas estas denominaciones, un tanto arbitrarias, no indican sino diferentes períodos de tiempo en su aparición. De todas sus maneras queremos advertir que nos simpatiza por su simplicidad la antigua clasificación de Marchiafava que considera como recaídas a aquellas manifestaciones febriles que reaparecen dos o tres días después de la curación clínica de la infección primitiva y como recidivas las que se presentan tardíamente.

Conviene señalar que a través de los conocimientos de otros tiempos el concepto de las recaídas ha venido sufriendo grandes modificaciones.

Golgi<sup>18</sup> a fines del siglo pasado pensó que los plasmodios pudieran tener elementos quísticos de resistencia, que en condiciones especiales serían susceptibles de reactivarse.

Otros investigadores creyeron en infecciones residuales de esquizontes, que quedan refugiados en los órganos internos después de los tratamientos antipalúdicos insuficientes o de las curaciones espontáneas.

Nocht,<sup>19</sup> piensa en reacciones de tipo inmunitario que dificultan el proceso esquizogónico de los parásitos en la sangre obligándolos a vivir en el bazo y la médula ósea.

Numerosos trabajos de investigación realizados cuidadosamente llegaron a demostrar que aún desapareciendo totalmente las formas asexuadas de la sangre, las recaídas pueden presentarse (James, Ziemann).<sup>20</sup>

Se pensó entonces en las formas sexuadas como responsables de las

mismas, y fué así como surgió la doctrina partenogénica de Schaudinn<sup>37</sup> en la cual se afirmaba la posibilidad de que los macrogametocitos, formas sexuadas, entraran en esquizogonia regresiva, para dar a la postre merozoitos que son formas asexuadas capaces de iniciar el ciclo eritrocítico, con la consiguiente aparición de los fenómenos clínicos.

Durante muchos años esta doctrina se aceptó como cierta y destacados investigadores llegaron hasta describir con precisión los fenómenos partenogénicos. El proceso sin embargo, no parecía bastante claro.

El escepticismo se inicia con los trabajos de Nocht, Winthmore, Marchoux<sup>30</sup> y otros investigadores y al cabo de los años se piensa en que los supuestos procesos de esquizogonia regresiva no son sino parasitosis dobles de los eritrocitos que albergan simultáneamente un macrogametocito y un esquizonte. (Wenyon, Thompson, Brumpt).<sup>57</sup>

Fué así como hubo necesidad de volver atrás la vista para recordar que Grassi desde fines del siglo pasado había sospechado la existencia de un ciclo pre-eritrocítico que se realizaría según él, en células diferentes de los hemáticos.

En 1932, James al observar los períodos de incubación hasta de 18 meses que se presentan en el paludismo inducido, revive el concepto del ilustre investigador italiano y afirma la existencia de dicho ciclo en las células retículo-endoteliales.

Las observaciones de Raffaele,<sup>32,33,34</sup> Kikut y Mudrow,<sup>21,22</sup> James y Tate,<sup>19</sup> Short y Garnham<sup>41,43</sup> y otros investigadores, demuestran en las parasitosis por plasmodios de las aves y otros vertebrados, la presencia de formas apigmentadas y con ello la existencia del ciclo retículo endotelial.

Los esfuerzos para poner en claro la presencia de estas formas en las parasitosis humanas, se suceden a través de los trabajos de Raffaele,<sup>35</sup> Kikut y Modrow,<sup>21,22</sup> Cassini,<sup>3</sup> Brug,<sup>2</sup> Davey,<sup>5</sup> Lebon<sup>24</sup> y culminaron con los estudios experimentales de Short y Garnham<sup>42</sup> dados a conocer en 1948.

Se sabe ahora que las formas exocitrocíticas, llamadas también "tisulares" pueden tener su origen ya sea en una parasitación del retículo endotelio, debida a la inoculación inicial de esporozoitos, con lo cual se forman los criptozoitos y nectocriptozoitos (llamados con más comodidad formas primarias) o bien por que esta parasitación se realice por los merozoitos circulantes que en un momento dado, por razones inmunitarias o de orden terapéutico, abandonaron los eritrocitos para alojarse en las células extrahemáticas y constituyen los fanerozoitos (formas secundarias).

En ambos casos se mantienen ahí por algún tiempo sustraídos a la

acción de los medicamentos o de las defensas orgánicas. Desarrollan entonces los ciclos esquizogónicos, que les permiten pasar por descargas periódicas a los eritrocitos cuando las condiciones les son favorables para producir los procesos febriles que constituyen las recaídas.

Explicando así en forma simple el concepto actual que tenemos acerca del mecanismo de las mismas, cabe decir que en muchas ocasiones, en los organismos parasitados, se establece un perfecto equilibrio entre los parásitos mismos y las defensas orgánicas, en forma tal que éstas no son lo suficientemente activas para hacerlos desaparecer pero sí para impedir que se desarrollen en cantidades suficientes para originar los fenómenos clínicos. Se constituyen entonces los "estados de premunición", durante los cuales el continuado poder antigénico de los parásitos hace que los organismos adquieran cierto grado de resistencia para contraer nuevas infecciones, sobre todo tratándose de las mismas especies y cepas plasmodiales que originaron estos estados.

Los procesos de este tipo han sido muy discutidos con relación a su mecanismo, pero no en lo que se refiere a su existencia.

No hay que confundirlos con el llamado paludismo crónico, porque en realidad en ellos no existen manifestaciones clínicas.

Son estados lábiles que se pueden romper en favor del organismo por medio de una terapéutica adecuada o bien por las defensas orgánicas para llegar a una destrucción completa de los parásitos. En otras ocasiones, la ruptura de la premunición se hace en favor de los plasmodios, debido a los cambios bruscos de temperatura, a enfermedades intercurrentes, a intervenciones quirúrgicas y a otras muchas causas que hacen que las defensas orgánicas se abatan dejándolos en posibilidad de reproducirse con relativa facilidad hasta hacerlos traspasar el dintel febril con la consiguiente aparición de los accesos.

Estos fenómenos explican el hecho de que muchos habitantes de las zonas donde el paludismo es endémico, al trasladarse a lugares de clima frío les aparecen accesos palúdicos sin haberlos padecido antes en su lugar de origen. En este sentido nuestros cirujanos han adquirido una valiosa experiencia. Ya no es en ellos motivo de alarma que se presenten en el post-operatorio manifestaciones de un paludismo insospechado y que antes los desorientaba al pensar en infecciones de otra naturaleza.

No pretendemos, en un trabajo tan breve como éste, insistir demasiado en procesos de tanto interés como son las recaídas y los estados de premunición. Los hemos señalado aún cuando sea someramente por la importancia que tienen para el médico por sus relaciones con el diagnóstico, la

epidemiología y con especialidad con la terapéutica del paludismo que, como veremos después está íntimamente ligada a estos procesos.

Debemos convenir que el tratamiento de la malaria es más complejo de lo que ordinariamente se cree.

Hacer desaparecer los accesos es relativamente fácil y contamos para esto con muchos medicamentos que pueden lograrlo, pero con ello no se puede decir que se haya curado un proceso que siempre tiene un alto margen de recaídas, si no se imponen normas adecuadas.

Los fenómenos febriles resultantes del ciclo hemático de los plasmodios desaparecen con cierta rapidez con los medicamentos de tipo supresivo, pero es necesario en muchas ocasiones intentar las llamadas curas radicales que tienen como finalidad el evitar las recaídas.

Otras veces por el contrario debe pensarse en tratamientos que conserven los estados de resistencia creados por el organismo.

No somos partidarios de señalar cartabones rígidos para la terapéutica del paludismo, cada enfermo constituye un problema especial para el médico.

Así es que al hablar de los puntos más salientes de esta terapéutica, vamos a esbozar sólo normas generales que puedan adaptarse a los diferentes casos que se presenten.

En la actualidad se cuenta con un nutrido grupo de medicamentos con un valor perfectamente definido. Su número es ya bastante grande y por ello se ha creado cierta desorientación acerca de cuál o cuáles de ellos deben de ser empleados en un momento dado.

Consideramos necesario hacer una breve reseña para fijar en términos generales sus principales características.

Nos ocuparemos especialmente de aquellos considerados como modernos, aún cuando algunos de ellos no lo son tanto. Con miras a una mejor comprensión se impone hacer primero un breve resumen histórico.

Desde hace varios siglos en que se conoció el poder curativo de la corteza de la quina y muy especialmente desde 1820 en que fué aislada de ella la quinina por Pelletier y Caventou, la terapéutica del paludismo estuvo subordinada a su empleo.

Ello no obstante desde hace más de 100 años, se han venido haciendo repetidos esfuerzos para encontrar productos sintéticos que la substituyan con ventaja.

Así fué como Perkins<sup>31</sup> obtuvo a mediados del siglo pasado, un derivado de la anilina, la Mauveina que no significó un gran adelanto en este sentido. Ehrlich cimenta las bases de la quimioterapia al encontrar en

los colorantes, muy especialmente en el azul de metileno, propiedades curativas para la malaria.

Hacia el año de 1925 Schulemann, Mietzch y Schoenhoefer,<sup>39</sup> dan en Alemania el primer paso en firme en favor de los medicamentos sintéticos con el descubrimiento de la Plasmoquina, de acción gameticida. El interés por los productos de este tipo se extiende a otros países y cinco años después en ese mismo país Mietzch y Mauss<sup>25</sup> sintetizan la acridina, esquizonticida que marca una nueva ruta en la investigación.

Los deseos de mejorar la actividad de los sintéticos hizo que los autores alemanes se dividieran en dos grupos para estudiar el 1º las acridinas y el 2º las 8-aminoquinolinas cuyo primer representante es la Plasmoquina.

Los del 2º grupo, en el que figuraron Schoenhoefer, Andersag, Fung, Breiner, Fimler y Salzer,<sup>38</sup> hicieron una serie de descubrimientos para llegar a la Certuna, la Endocrina y la Dimeplastina, productos todos ellos de escaso valor terapéutico. No fué sino hasta 1934 cuando Andersag sintetiza una serie de productos que tienen la misma cadena lateral de las quinolinas pero en posición 4 en vez de la 8 como la tiene la antigua Plasmoquina.

Se crea así el grupo tan importante de las 4-aminoquinolinas, entre las cuales estaba la Resoquina, la Santoquina y el Braquisan, siendo las dos primeras las que nos llegaron posteriormente con los nombres respectivos de Cloroquina y Nivaquina.

Los estudios relacionados con las 8-aminoquinolinas continuaron durante la última guerra y después de ella para llegar a productos más activos y menos tóxicos como son la Pentaquina, la Isopentaquina y la Primaquina.

En 1928 se constituyó en Inglaterra el Comité de Antipalúdicos bajo los auspicios de la Imperial Chemical Industries y en 1942 en colaboración con la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool inicia una serie de trabajos que culminaron en 1944 con los estudios de Curd, Davey y Rose<sup>4</sup> para llegar a la Paludrina que es una clorofenil-isopropil-bigvanidina.

Recientemente Hitchings<sup>12,13,14</sup> y sus colaboradores emprendieron estudios sobre los antagonistas del ácido nucleico llegando a una 2-4-aminopirimidina que dió origen a la droga que se conoce con el nombre de Daraprim.

Después de este breve recorrido histórico vamos a hacer una síntesis del estado actual de la terapéutica antipalúdica refiriéndonos en especial a sus últimas adquisiciones.

Los medicamentos se dividen ahora en dos grupos:

1º Los supresivos que equivalen a los llamados anteriormente esquizonticidas, y

2º Los de acción causal o cura radical que antes se llamaban gametocidas.

### 1º Medicamentos supresivos

Tenemos en este grupo a la quinina que continua siendo un medicamento de un gran valor, la atebrina aún empleada, las 4-aminoquinolinas, la cloroguanida y la pirimetamina.

Los dos primeros son tan conocidos y se ha dicho tanto en relación con su poder terapéutico, su tolerancia, su facilidad de manejo y en términos generales, sus ventajas e inconvenientes, que creemos inútil repetir lo escrito en numerosos trabajos. Sin embargo, volveremos a ocuparnos de ellos cuando hablemos de los sistemas de terapéutica en especial.

Queremos detenernos un poco en los medicamentos relativamente nuevos para fijar ciertos puntos en los que se nota desorientación y dar algunas normas derivadas de su aplicación en nuestro medio.

#### 4-aminoquinolinas

En este grupo es donde las adquisiciones han sido más numerosas e importantes. A los descubrimientos de Andersag (Resoquina y Sontoquina) antes de la guerra se vino a añadir la Amodiaquina, sintetizada en Estados Unidos y conocida también con el nombre de Camoquina.

Todos estos medicamentos, considerados como supresivos tienen actividad no sólo sobre las formas asexuadas de los distintos plasmodios humanos sino también sobre los gametocitos de *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* siendo resistentes los de *P. falciparum*.

Son todos de acción rápida y se toleran bastante bien.

Se absorben rápidamente y se aconsejan administrarlos en dosis inicialmente altas para elevar los niveles sanguíneos en pocas horas.

No tienen acción sobre las formas exo-eritrocíticas y por lo tanto no evitan las recaídas sino en un 60 o 70% de los casos, especialmente en las infecciones por *P. vivax* que son las más recidivantes.

No se ha comprobado hasta ahora la existencia de cepas resistentes a ellos ni existe el peligro de que adquieran este carácter con su empleo.

La antigua Resoquina se encuentra en el mercado con el nombre de Cloroquina (Araln o Avloclor). En algunas ocasiones origina fenómenos de intolerancia consistentes en vómitos, dolores epigástricos, somnolencia, cefalalgia, diarreas, trastornos oculares, etc.

Es por ello por lo que hemos aconsejado variar un poco entre nosotros

el método de administración.<sup>52</sup> Las casas productoras aconsejan dar una dosis inicial de 600 mg. (4 tabletas) para administrar 6 horas después de la primera, 300 mg. (2 tabletas) y continuar en los dos días siguientes con 300 mg. (2 tabletas) diarias.

Nuestra experiencia nos indica que es preferible dar 300 mg. como dosis inicial, 300 mg. a las 6 horas y 300 mg. diarios por tres días más.

Respecto a los fenómenos de intolerancia originados por la Cloroquina, debemos señalar un hecho que vale la pena de investigar. Estos fenómenos se observan con relativa frecuencia en los enfermos de paludismo y sin embargo, cuando el medicamento se emplea en la terapéutica de las amibiasis hepáticas, se tolera relativamente bien en las dosis tan altas y prolongadas que se aconsejan con tal objeto. Parece que el paludismo en sí intervenga en los fenómenos de intolerancia al medicamento.

La Sontoquina de Andersag, considerada como el producto más activo y menos tóxico, fué industrializada en Francia con el nombre de Nivaquina. Sin embargo, por dificultades de síntesis se cambió la fórmula de este producto, para adoptarse la de la Resoquina. Así es que a este último producto lo tenemos actualmente en el mercado con los nombres de Cloroquina, Aralen, Nivaquina y Avloclor.

La Carnoquina (Amiodiaquina) es otro de los derivados de las 4-aminoquinolinas que tienen una gran actividad, y se ha recomendado en dosis única de tres tabletas de 0.20 gr. No obstante que es muy efectiva, no somos partidarios de su empleo en esta forma, sino en casos determinados, pues las recidivas se presentan con frecuencia. Por eso preferimos administrarla durante dos o tres días.

Como la última adquisición en el grupo de las 4-aminoquinolinas podemos citar a la Hidroxicloroquina (Plaquinol o Win 1258). Existe luego un avance en relación con el Difosfato de Cloroquina (Aralen, Nivaquina, Avloclor), en vista de que posee la misma actividad frente a *P. lophurac* de los patos, con una toxicidad en ratones de un 50% por lo menos de la que se manifiesta con el Difosfato.

Este producto ha despertado bastante entusiasmo y se estudia en la actualidad en el hombre donde ha demostrado así mismo una actividad parecida al Difosfato con una tolerancia mucho mayor. En vista de ello se investiga la posibilidad de asociarla a las 8-aminoquinolinas con miras a la cura radical.

En la quimioprofilaxis, las 4-aminoquinolinas, no obstante que carecen de acción causal, han contribuído a simplificar grandemente este método, pues con dosis semanales de 300 mg. base en una sola vez se obtiene una magnífica protección.

*Cloroguanida (Paludrina)*

Los medicamentos derivados de la Cloroguanida son de tipo supresivo. En las infecciones originadas por *P. falciparum* se les señaló un extraordinario poder para abatir las recidivas indicándose que las evitan hasta en un 99% de los casos. Sin embargo, en la actualidad su poder en este sentido no es tan alto. En las infecciones por *P. vivax* y *P. falciparum* el porcentaje de recaídas es más o menos igual al de los otros medicamentos supresivos.

No tienen acción sobre los gametocitos de *P. falciparum*, pero impide su evolución en los anófeles vectores en los cuales sólo se forman ooquistos y pequeños oocistos sin llegar a la formación de esporozoitos.

Se absorbe y elimina con rapidez.

Su acción contra las formas eritrocíticas es lenta y la parasitemia llega a persistir en ocasiones hasta 4 ó 5 días después de iniciado el tratamiento. Los fenómenos clínicos desaparecen generalmente a los tres días.

En los primeros tiempos de su empleo se le señaló cierto poder sobre las formas pre-eritrocíticas. En la actualidad se discute esta acción. Su toxicidad es baja y se tolera muy bien.

Después de algunas indecisiones se ha fijado su posología en 100 mg. administrados tres veces al día durante 5 días por lo menos. Es cómodo prolongar su uso con tratamientos de sostén de 100 mg. una o dos veces por semana. Esta misma dosis se emplea como profiláctica.

Se han encontrado cepas plasmodiales resistentes y aún insensibles a estos medicamentos y las cepas sensibles pueden hacerse resistentes al cabo de algún tiempo como pasa con los plasmodios de los animales en que este carácter persiste aún después de pasar por los anófeles vectores.

De la resistencia o sensibilidad de las cepas depende que haya diferencias de criterio entre los médicos del país en relación con la acción de este medicamento, pues mientras en algunas regiones se habla con entusiasmo de su actividad, en otras se piensa en forma diferente.

*Pirimetaminas (Daraprim)*

Son puramente supresivas y se ha creído, a semejanza de lo que pasó en un principio con las Cloroguanidas, que pudieran tener alguna acción sobre las formas pre-eritrocíticas, hecho que aún está por comprobarse.

Son los medicamentos más activos en igualdad de dosis pues 25 mg. dos veces al día son suficientes para suprimir las infecciones plasmodiales.

Su acción es lenta. La desaparición de los fenómenos clínicos y la parasitemia se hace en varios días.

Los gametocitos de *P. falciparum* son resistentes a su acción, aun cuando se estima que sin destruirlos los aniquila biológicamente al grado de no permitir que evolucionen en los vectores.

Su toxicidad es baja y su tolerancia es grande.

Inicialmente se recomendó administrar este medicamento con miras supresivas en una sola dosis de 50 mg. Posteriormente lo hemos experimentado en nuestro medio y encontramos que el método más efectivo es el siguiente:<sup>54-55</sup> 25 mg. dos veces al día los dos primeros días y 25 mg. una sola vez al día por dos días más. Como tratamiento de sostén se aconseja para evitar las recidivas continuar administrando 25 mg. por semana durante un mes o dos.

Es uno de los medicamentos más efectivos en la quimio-profilaxis. Con dosis semanales o quincenales de 25 mg. se obtienen resultados muy efectivos. Miller<sup>26</sup> obtuvo resultados sorprendentes con la misma dosis administrada mensualmente.

Se reporta ya la existencia de cepas resistentes. Sin embargo se piensa que esta resistencia se adquiere lentamente y no interfiere a los trabajos de campo.

Las pirimetaminas tienen un gran porvenir en la terapéutica por su actividad, su falta de toxicidad y sabor, su fácil manejo y bajo precio.

Más adelante indicaremos los resultados tan halagadores que hemos obtenido en los plasmodios aviarios al asociarla a las 8-aminoquinolinas.<sup>55-56</sup>

## 2. Medicamentos de cura radical

Se les llama así a los antiguos gameticidas pues se estima que son la base de la terapéutica antirrecidivante. Se habla de cura radical con las naturales reservas debidas a su pequeño margen de fracasos en este aspecto.

### 8-aminoquinolinas

En este grupo se han obtenido avances muy estimables. A la antigua Plasmocina se añadió el Plasmocid sintetizado en Rusia y últimamente la Pentaquina, la Isopentaquina y la Primaquina obtenidas en Estados Unidos. Cada vez se ha llegado a productos menos tóxicos y más activos.

Parecen ser los únicos medicamentos que ejercen acción sobre las formas exoeritrocíticas aun cuando para obtener esta acción es necesario emplear dosis altas que suelen ser tóxicas.

Tienen solamente una ligera actividad sobre las formas asexuadas. Por lo tanto, no deben de ser consideradas como útiles en el tratamiento de los fenómenos agudos. Su verdadero valor se basa en su acción antirrecidivante.

Los fenómenos de intolerancia se manifiestan por náuseas, dolores epigástricos, vómitos y algunos trastornos hemáticos consistentes en anemia, leucopenia, y formación de metahemoglobina, con lo cual adquieren los enfermos un tinte cianótico.

Como antes indicamos, en el grupo de las 8-aminoquinolinas se ha avanzado bastante, pues a la antigua Plasmoquina, se ha sumado la Pentaquina, la Isopentaquina y la Primaquina que se considera como el medicamento de este tipo que tiene mayor actividad y menor toxicidad.

Estos medicamentos se emplean en la actualidad asociados a los supresivos. Desgraciadamente como se ha podido observar en numerosos estudios realizados en el extranjero y algunos por nosotros<sup>47 a 51</sup> su asociación con los sintéticos como las acridinas y las 4-aminoquinolinas, las hace poco tolerables.

Muchos estudios se han hecho con la asociación Quinina-Pentaquina y Quinina-Primaquina para demostrar que con ella se abaten las recaídas hasta un 5% condición de que se empleen en dosis conveniente y por un tiempo no menor de 14 días. En nuestro medio se han obtenido resultados parecidos con sólo 5 días de tratamiento.<sup>45</sup> Se ha hablado de la existencia de una acción sinérgica entre ambos medicamentos, con una tendencia a aumentar su poder curativo y a disminuir su toxicidad. Este sinergismo es negado por algunos autores, pero todos convienen en que por lo menos no se suman las acciones tóxicas como suele suceder con los sintéticos.

Estamos en la actualidad por iniciar un estudio acerca de la asociación Camoquina-Primaquina de la que se viene hablando con entusiasmo.

Hace algún tiempo que venimos experimentando la asociación Dara-prim-Primaquina en infección por *P. relictum* en palomas, y los resultados han sido muy satisfactorios<sup>53-56</sup> pues se ha conseguido hacer descender a la mitad las dosis mínimas curativas y alargar el período en que aparecen las recaídas.

No obstante los adelantos obtenidos, no podemos decir que se haya llegado a la solución definitiva de la terapéutica en lo referente a las curas radicales pues las 8-aminoquinolinas tienen que ser empleadas con este objeto, por un tiempo relativamente largo y bajo vigilancia médica para evitar los fenómenos tóxicos.

## RESUMEN

Las recaídas en el paludismo constituyen uno de los aspectos más interesantes de este padecimiento y se ligan a una serie de problemas que tienen repercusión en la clínica, el diagnóstico, la epidemiología y muy especialmente en la terapéutica del mismo.

Es por esto por lo que hemos preferido referirnos especialmente a ellas, en nuestro deseo de plantear al médico general una serie de problemas que no siempre son vistos con entera claridad.

Tanto las recaídas, como los estados de premunición crean modalidades especiales a la terapéutica antipalúdica y han hecho que se fijen dos tipos de tratamiento. El de campo y el de cura radical.

El primero tiene como finalidad conservar los estados de premunición en los enfermos que viven en zonas endémicas, teniendo en cuenta que estos estados se constituyen en elementos de protección que no deben de destruirse. Se parte de la base de que sería inútil llevar la terapéutica hasta una limpieza completa de parásitos en el organismo, en un medio en que la transmisión sea alta porque en poco tiempo podrían contraerse nuevas infecciones.

En estos casos se emplean medicamentos supresivos, muy especialmente de los llamados de "acción amortiguada" como son la quinina, la cloroguanida o la pirimetamina, con los cuales se hacen desaparecer los accesos sin destruir las defensas orgánicas, estimuladas por el poder antigénico de las pequeñas cantidades de plasmodios que puedan quedar en equilibrio con ellas.

Los tratamientos antirrecidivantes se aconsejan en los enfermos que viven en zonas no endémicas y que accidentalmente contraen el padecimiento a su paso por regiones palúdicas, para regresar después a su lugar de origen. En la actualidad se está obligado a imponer también tratamientos de este tipo a los enfermos de zonas donde se estén realizando trabajos de erradicación, pues con ello se suprimen las posibilidades de transmisión.

Los tratamientos antirrecidivantes llamados de cura radical (aun cuando sabemos que existe un pequeño margen de fracasos en este aspecto) pueden imponerse a corto plazo con el empleo de las 8-aminoquinolinas asociadas a los supresivos o bien con cierta lentitud por tratamientos de sostén con supresivos que se administran por un tiempo más o menos largo. Contamos en la actualidad con medicamentos como la pirimetamina y la cloroguanida que con dosis semanales de 25 y 100 mg., respectivamente, llenan su cometido sin causar molestias a los enfermos.

## NOTA FINAL:

Esperamos tener la oportunidad de poder ampliar en sesión de mesa redonda los conceptos que por razones obvias nos hemos visto obligados a tratar muy superficialmente.

Nuestra intención ha sido solamente la de provocar inquietudes que nos lleven a discutir con más profundidad los interesantes problemas que ahora se plantean.

## REFERENCIAS

- 1 *Andersag, H., Breitner, S. y Jung, H.* 1946. Citado por F. Giral en *Productos Químicos y Farmacéuticos*. Tomo III. p. 1882.
- 2 *Brug, S. L.* 1940. *Exo-erythrocytäre Malaria parasiten beim Menschen*. *Riv. di Malariol.* Vol. **IXX**. p. 226.
- 3 *Cassini, G.* 1939. *La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodidi nella malaria crónica*. *Riv. di Malariol.* **XVIII**. p. 73.
- 4 *Curd, F. H. S., Davet, D. G. y Rose, F. L.* 1945. *Studies on synthetic anti-malarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity*.
- 5 *Davey, D. C.* 1947. *Concerning exoerythrocytic forms and the evidence for their existence in human malaria*. *Trans. R. Soc. Trop. Med.*, 40 (2) 1946. *Rivista di Malariologia*. Vol. **XXVII**. No. 6. Diciembre.

- 6 *Delbove, P.* 1950. Plasmodium malariae et premunition antipalustre en Indochine méridionale. Bull. de la Soc. de Path. Exot. 1948, nn. 5-6. 356. Rivista di Malariologia. Vol. XXIX. No. 3. p. 210-211. Junio.
- 7 *Dogliotti, Q. C. Prof.* 1945. Sulle forme E. E. del parassita malarico nell'uomo (1)-Rivista di Malariologia. Vol. XXIV. No. 9-12. Septiembre-Diciembre.
- 8 *Golgi, C.* 1893. Sulle febbri malariche estivo autunnali di Roma Grazz. Med. di Pavia II: 481-482-505-520:529-544.
- 9 *Giral, Francisco, Rojahn, G.* 1946. Productos químicos y farmacéuticos. Editorial Atlante, S. A. México.
- 10 *Grassi, B.* 1900. Estudios de un zoologo en paludismo. Roma.
- 11 *Haller (v) E.* 1950. Über die Möglichkeit der Provokation von Rückfällen bei latenter Malaria tertiana. "Zschr für Treponn. u. Paras". 1949. I. 340-354. Rivista di Malariologia. Vol. XXIX. No. 3. p. 204. Junio.
- 12 *Hitchings, G. H. et al.* 1948. Pyrimidine Derivatives as antagonists of Pteroyl-glutamic Acid. J. Biol. Chem. 174-765 (Junio).
- 13 *Hitchings, G. H. et al.* 1950. Antagonists of Nucleid Adic. Derivatives. I. The Lactobacillus casei Model. J. Biol. Chem. 183: 1 (Marzo).
- 14 *Hitchings, G. H.* 1952. Daraprim as an Antagonist of Folic and Folinic Acids. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 46: 467. (Septiembre).
- 15 *Huff, C. G. y Coulston, F.* 1946. Te relation of natural and acquires immunity of various avian hosts to the cryptozoites and metacryptozoites of Plasmodium gallinaceum and Plasmodium relictum. J. Inf. Dis. v. 78, N. 2. pp. 99-117. Rivista di Malariologia. Vol. XXV. No. 6. p. 241.
- 16 *Huff, C. G. y Coulston, F.* 1946. The development of Plasmodium gallinaceum from sporozoite to erythrocytic trophozoite. J. Infect. Dis. v. 75. pp. 231-240. 1944. Rivista di Malariologia. Vol. XXV. No. 6. p. 241.
- 17 *Huff, Clay, G.* 1948. Exoerythrocytic stages of Malarial Parasites. Memoria dei Segundo Congreso Mexicano de Medicina. p. 3-11.
- 18 *James, S.* 1939. The incidence of exo-erithrocytic, schizogony in Plasmodium gallinaceum in relation to the mode of infection. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. 32: 763-769.
- 19 *James y Tate.* Citados por Soberón y Parra (58).
- 20 *James, Ziemann.* 1938. Citados por Nocht y Mayer. El Paludismo. El Ateneo, Buenos Aires.
- 21 *Kikut, W. y L. Muchrow.* 1937. Über pigmentlose Schigogonie formen bei. Vogel Malaria. Klin. Woch XVI: 1690-1691.
- 22 *Kikut, W. y L. Muchrow.* 1938. Die endotheliale stadien dev. Malaria Parasiten in Experiment und. Theoric. Central. f. Bakt. 142: 113-132.
- 23 *Koentig, K.* 1950. Die curative Wirkung vom Plasmochin bei Malaria tertiana. Zschr. für Treponn. u. Paras. 1940, I. 420-437. Rivista di Malariologia. Vol. XXIX. No. 3. p. 204.
- 24 *Lebon J. Senevet, G. y Farregoule, M.* 1949. Les cycles pre-et exo-erythrocytaires de l'hématozoaire humaine. Simp. Hosp. Paris.
- 25 *Kietzsch y Mauss.* Citados por Soberón y Parra (52).
- 26 *Miller, Max J.* 1955. Suppression of Malaria by Monthly Drug Administration. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. Vol. 4. No. 5. Ser. pp. 790-799.
- 27 *Mudrow-Reichenow, Lilly.* 1950. Ergebnisse und Probleme der Malariaforschung. Rivista di Malariologia. Vol. XXIX. No. 3. pp. 133-148. Junio.
- 28 *Mudrow-Reichenow, Lilly.* 1950. La attuali conoscenze sullo sviluppo dei plasmodi nei vertebrati. Rivista di Malariologia. Vol. XXIX. No. 4. p. 229. Agosto.
- 29 *Nocht, B.* Citado por Soberón y Parra (58).
- 30 *Nocht, Whithmore y Marchoux.* Citados por Soberón y Parra. G. (58).
- 31 *Perkins.* Citado por Giral F. y Rojahn, G. A. (9).
- 32 *Raffaale, G.* 1934. Sol. comportamento degli sporozoite nel sangue dell ospite. Riv. di Malariol. 13: 395-403.
- 33 *Raffaale, G.* 1936. Presumibili: form inizizli di evoluzione di Plasmodium relictum. Ibid. XV: 318-324.
- 34 *1937.* Sullo sviluppo iniziale dei parassiti malarici nell'ospite Vertebrato. Ibid. 16. pp. 185-198.

- 35 *Raffaele, G.* 1937. Ricerche subciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malaria umani. *Ibid.* 16: 413-418.
- 36 *Schulemann, W.* 1932. Synthetic antimalarial preparations. *Proc. R. Soc. Med.* XXV: 897.
- 37 *Schaudin, F. R.* Citado por Soberón y Parra (46).
- 38 *Schoenhoefer, Andersag, Fing, Breiner, Fimler y Salzer.* Citados por Giral F. (9).
- 39 *Schulemann, Mietzch y Schoenhoefer.* Citados por Soberón y Parra, G. *Nociones de Malariología.*
- 40 *Schulemann, W., Schoenhoefer, F. y Wingler, A.* 1932. Syntese des Plasmochin. *Klin. Wschr.* XI: 381.
- 41 *Short, N. E., Garnham, P. C. y Malamos, B.* 1948. The pre-erythrocytic stage of mammalian malaria. *Brith. Med. Journ.* No. 4543. (Enero).
- 42 *Shortt, H. E., Garnham, P. C. G., Covel, C. y Shute, P. G.* 1948. Los estadios pre-eritrocíticos en paludismo humano. *Plasmodium vivax.* *British Med. Journ.* Londres. Marzo 2.
- 43 *Shortt, H. E., Garnham, P. C. G.* 1948. Demostración de un ciclo exoeritrocítico persistente en *B. cynomolgi*. Sus repercusiones en las recidivas. *Brith Med. J.* (Junio).
- 44 *Shortt, H. E., Fairley M. H., Coell, G. Shute P. G. y Garnham, P. C. C.* 1949. Parasitismo de feúnes globulcs. Phare-coerythrocytique de *P. falciparum*. *Brit. Med. Journal.* (Nov.).
- 15 *Soberón Acevedo, Guillermo.* 1949. El paludismo en Apatzingán Tesis de la Fac. de Med. U.N.A. México, D. F. *Revista Medicina Tropical.*
- 16 *Soberón y Parra, G.* 1935. Nociones de Malariología. México.
- 47 *Soberón y Parra, G. y Peláez, D.* 1946. Producción Nacional de Medicamentos Antipalúdicos. *Ciencia. Méx.* Vol. VII. Núms. 7-8. (Nov.)
- 48 *Soberón y Parra, G. y Ortiz Lombardini, M. C.* 1947. Los nuevos medicamentos antipalúdicos sintéticos. *Medicina. Rev. Mx.* Tomo XXV. Año XXVI. No. 54.
- 49 *Soberón y Parra, G.* 1952. Algo acerca de la terapéutica antipalúdica. *Rev. Med. y Ciencias afines. México.* Año X. Tomo X. Núm. 118 (Marzo).
- 50 *Soberón, G., Peláez, D.* 1949. La Pentaquina en palomas infectadas por *Haemoproteos columbae*. *Rev. Pal. y Med. Trop. Mex.* Vol. I. No. 1. Jul.-Ago.-Sept.
- 51 *Soberón y Parra, G. y Peláez, D.* 1949. Acción de la primaquina sobre *Haemoproteus Columbae*. *Rev. Pal. y Med. Trop. México.* Vol. II. No. 4. Oct.-Nov.-Dic.
- 52 *Soberón y Parra, G.* 1950. Estado actual de la terapéutica antipalúdica. *Rev. Pal. y Med. Trop. Méx.* Vol. II. No. 2. Abril-Mayo-Junio.
- 53 *Soberón y Parra, G. y De la Jara, F.* 1953. Estudios sobre el daraprim en infecciones experimentales por *Plasmodium* de aves. *Bol. Epid. Méx.* Tomo XVII. No. 1. Enero a Marzo. 1953.
- 54 *Soberón y Parra, G., Cervantes, D. y Roquet Pérez, S.* 1954. Tratamiento de casos de paludismo causados por el *Plasmodium vivax*. *Rev. El Médico.* Feb.
- 55 *Soberón y Parra, G., Pérez Reyes, R.* 1955. The activity of Primaquina Pyrimetamine (Daraprim) combinations against *Plasmodium relictum* in Pigeon *Journal of Parasitology.* (En prensa).
- 56 *Soberón y Parra, G. y Pérez Reyes, R.* 1955. Actividad de tres asociaciones de Primaquina, con otros medicamentos antipalúdicos en palomas inoculadas con *P. relictum*. Trabajo no publicado.
- 57 *Wenyon, Thomson, Brumpt.* 1946. Citados por Brumpt. *Precis de Parasitología.* 1946.
- 58 *Soberón y Parra, G.* 1947. Breves consideraciones acerca de las recidivas y los estados de preinfección en el Paludismo. Memoria del Segundo Congreso de Medicina.