

ACTIVIDAD DE LA ASOCIACION  
PRIMAQUINA-PIRIMETAMINA\*

DR. GALO SOBERÓN Y PARRA\*\*

PREÁMBULO

**E**L DOCTOR GALO SOBERÓN Y PARRA, en su carácter de Jefe Técnico de la Campaña de Control del Paludismo, siempre tuvo interés en el estudio de la actividad profiláctica y terapéutica de los medicamentos que constituyen el arsenal antimalárico, y por ello inició desde hace varios años en unión del que habla, trabajos experimentales tanto de laboratorio como de campo.

Al constituirse la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, los elementos directivos de la misma estimaron conveniente se continuaran dichos trabajos, y fué así, como, guiados por el Dr. Soberón y Parra, con el auxilio de un grupo de colaboradores de la propia Campaña, estudiamos la actividad de diversos medicamentos e iniciamos el de otros, a saber:

Pirimetamina como profiláctica; asociaciones cloroquina-dicloroguanida, y Primaquina-pirimetamina como supresivas y asociación primaquina-amodiaquina, y cloroquina e hidroxicloroquina como profilácticas y supresivas.

El fallecimiento del Dr. Soberón y Parra, determinó que el Equipo de Técnicos del Departamento de Investigación de la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, continuara dichos trabajos, tanto en el laboratorio como sobre el terreno.

Unos y otros no pueden estimarse como terminados; sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha han sido tan alentadores que se ha creído conveniente hacer su presentación en forma preliminar con los siguientes propósitos:

\* Leído en la sesión de 19 de junio de 1957.

\*\* Q. E. P. D.

1o. Dar a conocer el trabajo inédito que el propio Dr. Soberón y Parra iba a presentar ante esta docta Asamblea y como un homenaje a su memoria.

2o. Presentar el trabajo de campo que inició el propio facultativo y que continuamos los que tuvimos el honor de ser sus colaboradores, siguiendo los lineamientos marcados por él.

3o. Declarar que el Departamento de Investigación de la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo continuará los estudios de laboratorio y de campo, que serán objeto de una comunicación posterior.

## I. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN PALOMAS (*COLUMBIA LIVIA*) INFECTADAS CON *PLASMODIUM RELICTUM*.

DR. GALO SOBERÓN Y PARRA \*

DR. RODOLFO PÉREZ REYES

En una nota previa, (1956) dimos a conocer la parte inicial de los estudios efectuados con la asociación primaquina-pirimetamina, en palomas infectadas con *P. relictum*. En dicha comunicación, se reportaba el empleo de cuatro diferentes dosificaciones de los medicamentos: 8.0+0.4; 6.0+0.4; 6.0+0.2; 4.0+0.2 (dadas en mg./Kg. diarios). Las cantidades mayores, corresponden a las dosis mínimas efectivas (DME) de la primaquina y pirimetamina, respectivamente. Con las cuatro proporciones de la asociación, los parásitos desaparecieron rápidamente de la sangre de las palomas tratadas, siendo el efecto supresivo comparable al de la cloroquina administrada en cantidades equivalentes a la DME o mayores.

También se observó que en las aves tratadas con la asociación, las recaídas eran más tardías que lo que se había observado con otros tipos de tratamientos. Así, del 89% al 100% de las palomas tratadas con primaquina-cloroquina, premaline N, pirimetamina, o con la asociación cloroquina-primaquina, presentaban parásitos 7 días después de la administración de la última dosis. En cambio, para el mismo día, solamente el 11% de las palomas tratadas con la asociación, motivo de este trabajo, habían recaído.

Una de las finalidades del presente estudio, fué determinar hasta qué límites pueden ser disminuidas las cantidades de cada uno de los medicamentos, sin pérdida de la actividad antipalúdica.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 65 palomas jóvenes, con un peso promedio de 300 grs. cada una. Los animales se mantuvieron en el laboratorio por lo menos una se-

\* El Dr. Galo Soberón y Parra, bajo cuya dirección se planearon estos trabajos, fué Director General de la Campaña Nacional contra el Paludismo, hasta la fundación de la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo, a la cual pasó como Jefe del Departamento de Investigación, puesto que ocupó hasta su muerte, acaecida el 10. de agosto de 1956.

mana, antes de ser utilizados, con el fin de adaptarlos a las condiciones experimentales, y de verificar la ausencia de infección natural. Cada uno recibió posteriormente 25 millones de células parasitadas en la vena del ala. Los animales inoculados, se dividieron en grupos de cinco. Tres grupos (15 animales) permanecieron como testigos de parasitemia, y los 50 restantes, fueron tratados con diferentes cantidades de primaquina y pirimetamina.

La cepa de *P. relictum* utilizada, fué la designada en nuestro laboratorio como IE (Pérez Reyes y Pelácz, 1953).

El tratamiento se inició dos días después de la inoculación. Ambos medicamentos se administraron al mismo tiempo, y en solución acuosa. (la pirimetamina fué previamente tratada con unas gotas de ácido láctico) por medio de una sonda uretral adaptada a una jeringa de 5 ml. La dosis diaria se dividió en dos fracciones, administradas una a las 9.00 hs. y la otra a las 15:30 hs. El régimen se siguió por 5 días.

Se tomaron frotis sanguíneos a todos los animales, al iniciarse el tratamiento, para verificar la presencia de parásitos, al día siguiente de terminado el tratamiento para determinar la actividad del mismo, y al sexto y séptimo día de terminado el tratamiento (12º y 13º a partir de la inoculación).

Todos los frotis fueron fijados con alcohol metílico y teñidos con Giemsa. Las observaciones se practicaron con objetivos de inmersión (540x). Antes de dar una laminilla como negativa, se observaron por lo menos 100 campos, cada uno con 500 a 600 eritrocitos.

#### RESULTADOS

Los resultados se resumen en la Tabla I, en la cual se indica el número de animales parasitados al día siguiente de terminado el tratamiento (día 7), y a los 6 y 7 días de terminado el tratamiento (días 12 y 13 a partir de la inoculación).

La actividad supresiva de la asociación, se conserva cuando las cantidades de cada uno de los medicamentos, se han reducido a la cuarta parte de las dosis mínimas efectivas (DME), que son de 8.0 mg./Kg. para la primaquina y de 0.4 mg./Kg. la pirimetamina.

Cuando la cantidad de primaquina administrada, es menor de 4.0 mg./Kg. o sea el 50% de la DME, las recaídas se hacen más cercanas a la terminación del tratamiento, aun cuando la cantidad de pirimetamina sea mayor que la DME.

Actividad supresiva y tiempo de recaídas después del tratamiento, en palomas inoculadas con *P. relictum*, y tratadas con diversas proporciones de la asociación primaquina-pirimetamina.

Dosis en mg./Kg. diarios		ANIMALES POSITIVOS		
primaquina (base)	pirimetamina	al 7º día *	al 12º día	al 13º día
4.0	0.2	0/5	0/5	0/5
4.0	0.1	0/9	7/9	7/9
2.0	0.8	0/5	2/5	3/5
2.0	0.2	0/3	2/3	3/3
2.0	0.1	0/9	9/9	9/9
2.0	0.05	5/5	5/5	5/5
1.0	0.4	0/4	3/4	4/4
1.0	0.05	5/5	5/5	5/5

\* El 7º día de la infección, corresponde al siguiente de la última dosis.

Nota.—Se eliminaron de la tabla, todos aquellos animales que no terminaron la experiencia por cualquier razón.

Todos los animales, habían recaído 17 días después de la inoculación. Los testigos murieron en su totalidad, entre 11 y 14 días a partir de la inoculación.

#### DISCUSIÓN

Desde que Sinton y Bird (1928), encontraron que las recaídas en infecciones por *P. vivax*, se reducían notablemente cuando los enfermos eran tratados con quinina y pamaquina, se pensó en una acción sinérgica de dichos medicamentos. Esta acción sinérgica, se atribuyó posteriormente, a todas las asociaciones de quinina con 8-aminoquinolinas. Sin embargo, como indican Covell y col. (1955), dicho sinergismo no pudo ser probado en el laboratorio con *P. gallinaceum* y *P. cynomolgi*.

En 1955, Alving y col., administraron tratamientos conjuntos de quinina y primaquina, y de cloroquina y primaquina. Utilizaron como testigos individuos tratados primeramente con quinina, y tras de dos días de descanso, tratados con primaquina. Según dichos autores, hay una potencialización de la actividad curativa de la primaquina, por la quinina y la cloroquina.

Greenberg et al. (1948), demostraron sinergismo entre el proguanil y la sulfadiazina, en infecciones por *P. gallinaceum*, y posteriormente, la potencialización entre el mismo proguanil y algunos antagonistas del ácido *p*-amino-benzoico.

Schneider y col. (1954), trabajando con ratones blancos inoculados con *P. berghei*, observaron que cuando se administran conjuntamente cloroquina y pirimetamina, las dosis de ambos medicamentos pueden disminuirse por debajo de la DME, y así observaron actividad cuando administraron 2.0 mg./Kg. de cloroquina, (cuya DME es 2.5 mg./Kg.), con 0.05 mg./Kg., de pirimetamina (DME 0.25 mg./Kg.). Posteriormente trabajaron con individuos infectados con *P. falciparum* y *P. vivax*, y obtuvieron buenos resultados, con dosis de 150 mg. de cloroquina y 25 mg. de pirimetamina, y concluyen que dichos medicamentos adicionan su actividad esquizotocida.

Los resultados obtenidos en palomas inoculadas con *P. relictum*, tratadas con la asociación primaquina-pirimetamina, parecen indicar un verdadero sinergismo, y no una simple suma o adición del poder antipalúdico. Este sinergismo se pone de manifiesto sobre todo en la acción supresiva, ya que las formas hemáticas son destruidas aún cuando los medicamentos se encuentran en cantidades equivalentes al 1/4 de DME.

La actividad antirrecidivante, que se hace notable por el retraso con que se presentan las recaídas, se pierde con mayor rapidez, pues deja de observarse cuando la cantidad de primaquina baja del 50% de la DME. Así pues esta actividad parece residir principalmente en la primaquina.

#### RESUMEN

Cincuenta palomas infectadas con *P. relictum*, fueron tratadas con diversas proporciones de la asociación primaquina-pirimetamina.

Cuando las cantidades de pirimetamina y primaquina que se administran, son equivalentes al 50% de la DME de cada una de ellas, se observa supresión rápida de la parasitemia sanguínea, y las recaídas son tardías. Cuando la cantidad de primaquina disminuye del 50% de la DME, aún cuando la pirimetamina se encuentre en cantidades iguales a la DME o mayores, las recaídas se efectúan a un plazo menor. La actividad supresiva de la asociación se conserva cuando cada uno de los medicamentos se administra en cantidades equivalentes a la cuarta parte de la DME. Cuando las cantidades son menores, la parasitemia se mantiene durante el tratamiento.

#### CONCLUSIONES

Como conclusiones pueden tal vez aceptarse las siguientes:

1º La asociación primaquina-pirimetamina se mostró efectiva en palomas (Columbia Livia) con plasmodium relictum.

2a. Las observaciones sugieren que dicha asociación actúa sobre las formas exoeritrocíticas ya que se encontró alargamiento del período que transcurre entre el fin del tratamiento y la recaída.

3ª Con fundamento en el alargamiento del período de recaídas y lo débil de las dosis empleadas puede afirmarse que en esa asociación existe sinergia por multiplicación o potencialización.

#### REFERENCIAS

- Alving, A. S., J. Arnold, R. S. Hockwald, C. B. Clayman, R. J. Dern, E. Beutler y C. L. Flanagan. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J. Lab. Clin. Med.* XLVI (2): 301. 1955.
- Covell, Sir G., G. R. Coatney, J. W. Field y Jaswant Singh. Chemotherapy of Malaria. W. H. O. Monograph. Series Núm. 27. Ginebra. 1955.
- Greenberg, J. B., L. Boyd y E. S. Josephson. Synergistic effect of chloroguanide and sulfadizine. Against *Plasmodium gallinaceum* in the chick. *J. Pharmacol.* XCIV (1): 60. 1948.
- Pérez Reyes, R. y D. Peláez. Estudios sobre hematozoarios. IV. Comportamiento de una cepa de *Plasmodium relictum* en palomas. *Rev. Inst. Salubr. Enf. Trop.* XIII (2): 111. 1953.
- Schneider, J. G., Montezin y R. Dupoux. Etude expérimentale et clinique de l'activité antipalúdique d'une association de deux schizontocides; la chloroquine et la pyriméthamine. *Bull. Soc. Path. Esot.* XLVII (6): 791. 1954.
- Sinton, J. A., y W. Bird. Studies in malaria with special reference to treatment IX. Plasmoquine in the treatment of malaria. *Indian J. Med. Res.* XVI (1): 159. 1928.
- Soberón y Parra, G. y R. Pérez Reyes. The activity of primaquine-pyrimethamine (Daraprim) combinations against *Plasmodium relictum* in pigeons. *J. Protozool.* III (1): 43. 1956.

## II. ESTUDIO EN INFECCIONES HUMANAS POR

### *P. Vivax* y *P. Falciparum*.

Como continuación de los estudios emprendidos acerca de la actividad de la asociación primaquina-pirimetamina, con la cual se obtuvieron resultados alentadores en experiencias con palomas inoculadas con *P. relic-tum*, en marzo de 1956 se iniciaron trabajos de campo, con el fin de determinar la actividad de dicha asociación, en infecciones humanas.

La prueba se efectuó en algunas poblaciones de los Estados de Morelos y Guerrero.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

La asociación primaquina-pirimetamina, se administró a enfermos diagnosticados clínicamente como palúdicos. En todos los casos se tomó una muestra de sangre previa a la administración del medicamento, y siempre que fué posible, se repitió la toma de sangre en los dos días siguientes, con el objeto de observar la evolución de la parasitemia.

Cada persona recibió una sola dosis por vía oral, según el esquema siguiente:

Personas mayores de 15 años: . . . . .	3 pastillas
Niños entre 5 y 14 años: . . . . .	2 pastillas
Niños menores de 5 años: . . . . .	1 pastilla

Cada pastilla contiene 10 miligramos de primaquina base y 25 mg. de pirimetamina.

Para lograr la cooperación de los pacientes al mismo tiempo que se tomaba la muestra de sangre, se ministraba el tratamiento, aún cuando existía la posibilidad de que algunas de estas personas, fueran negativas a la investigación parasitológica, como se confirmó más tarde, pues 104 personas del grupo tratado, resultaron negativas. No obstante, se hace referencia en el trabajo a las 220 personas, que recibieron el medicamento para comprobar la tolerancia frente al mismo.

TABLA I

Distribución por edades, de individuos tratados con la asociación primaquina-primetamina.

Edad en años	Individuos Positivos.				Individuos Negativos.	Total de Tratados.
	<i>P. vivax.</i>	<i>P. falciparum.</i>	Inf. Mixtas.	Total.		
0-4	19	2	1	22	27	49
5-9	21	5	1	27	33	60
10-14	10	9	0	19	10	29
15-24	12	1	0	13	11	24
25-44	19	1	0	20	7	27
45-64	8	1	0	9	9	18
Más de 64	3	1	0	4	2	6
Desconocida	2	0	0	2	5	7
SUMA:	94	20	2	116	104	220

La especie predominante fué *P. vivax*, con 94 casos; 20 presentaban *P. falciparum*, y dos, ambos parásitos. No se encontró *P. malariae*.

#### RESULTADOS

Entre las personas que presentaron *P. vivax*, 76 pudieron ser estudiadas durante tres días consecutivos. De ellas 42.2% fueron negativas a las 24 horas, 96.1% a las 48 horas.

Aparentemente, la rapidez con la que desaparecen los parásitos sanguíneos, depende del grado de parasitemia; en aquellos individuos que presentaban pocos parásitos, éstos habían desaparecido en la mayor parte de los casos a las 24 horas, mientras que cuando había plasmodios abundantes, los parásitos persistieron en general un tiempo mayor.

En 58 casos, se llevó registro del tiempo en que desaparecieron los síntomas. En 56 de ellos desaparecieron dentro de las 24 horas siguientes al tratamiento, y en los dos restantes, los síntomas desaparecieron en 48 horas.

En lo que se refiere a recaídas, sólo el 70% de casos pudo seguirse con la frecuencia necesaria; pues es visitado periódicamente, o está bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias de la localidad que habita.

Hasta ahora sólo hemos tenido noticias de un caso, que presentó *P. vivax* en marzo de 1956, y que 8 meses más tarde, volvió a presentar el mismo parásito.

Entre los portadores de *P. falciparum*, 12 pudieron estudiarse durante tres días consecutivos. En 9 de ellos, los trofozoítos desaparecieron a las

24 horas: en otro los trofozoítos desaparecieron a las 48 horas, y en uno más, persistían aunque en número muy reducido, después de 48 horas. El restante no presentaba trofozoítos.

En las personas con infecciones mixtas, los trofozoítos de *P. falciparum*, y todas las formas de *P. vivax*, desaparecieron a las 48 horas del tratamiento.

Para comparar la actividad de pirimetamina y de algunas 4-aminoquinolinas, administradas en dosis únicas en infecciones por *P. vivax* y *P. falciparum*, presentamos resumidos los datos de diferentes autores en las tablas siguientes.

TABLA II

Actividad de la pirimetamina en infecciones por *P. vivax* y *P. falciparum*, según diversos autores.

Parásito.	Dosis	N.º de individuos tratados.	N.º de fallas.	Tiempo en que desaparece la parasitemia.	Referencia
P. VIVAX	50 mg.	11	—	3.1 días	Wilson y Edeson 1953.
		8	—	72-108 horas	Srivastava, 1953.
		16	—	34.5 horas	Hoekenga, 1954.
	100 mg.	11	—	3.4 días	Wilson y Edeson 1953.
		25	1	34.2 horas	Hoekenga, 1954.
	125 mg.	13	—	37 horas	Treviño Reyes y Mendoza, 1953.
P. FALCIPARUM	50 mg.	15	2	1.9 días	Wilson y Edeson 1953.
		15	—	1.77 días	Bruce-Chawatt y Archibald, 1953.
	100 mg.	7	2	96-120 horas	Srivastava, 1953.
		2	—	34 horas	Hoekenga, 1954.
		39	4	2.4 días	Wilson y Edeson 1953.
		17	—	1.81 días	Bruce-Chawatt y Archibald, 1953.
		32	—	36.5 horas	Hoekenga, 1954.
		5	—	101 horas	Treviño, Reyes y Mendoza, 1953.
300 mg.	26	7	2.6 días	Wilson y Edeson 1953.	

Llama la atención en esta tabla, la dosis empleada, que tuvo por límites extremos 50 y 125 mgs., de pirimetamina en infecciones por *P.*

*vivax*, con el tiempo en que desapareció la parasitemia entre 34.2 y 108 horas. En cambio, en infecciones por *P. falciparum* fueron de 50 a 300 mgs., y la desaparición de la parasitemia osciló entre 34.0 y 120 horas.

TABLA III

Actividad de algunas 4 aminoquinolinas, administradas en dosis únicas, sobre *P. vivax* según varios autores.

Parásito:	Medicamento.	Dosis.	Nº de tratados.	Nº de fallas.	Tiempo en que desaparece la parasitemia.	Referencia.	
P. VIVAX	Cloroquina	0.4 gm	9	--	32 horas	Singh, Ray y Misra, 1953.	
		0.45 gm	90	4	29.8 horas	Hoekenga, 1954.	
		0.5 gm	15		32 horas	Chauduri et al 1950.	
		0.6 gm	7		72-96 horas	Srivastava, 1953.	
			8		36 horas	Dutta et al, 1954.	
	Hidroxicloroquina.			53		32 horas	Singh, Ray y Misra, 1953.
				80		23.4 horas	Hoekenga, 1954.
		0.75 gm	50		1.8 días	Nieto - Caicedo, 1956.	
	Amodiaquina.	1.25 gm	75			24 horas	Hoekenga, 1954.
		0.4 gm	9			32 horas	Singh, Ray y Misra, 1955.
				50	3	27.6 horas	Hoekenga, 1954.
		0.5 gm	7			72-96 horas	Srivastava, 1953.
				20		42.2 horas	Patel y Dalal, 1954.
	0.6 gm	24			29 horas	Singh, Ray y Misra, 1953.	
			125	--	25.3 horas	Hoekenga, 1954.	

En esta tabla se ve que las dosis empleadas de medicamentos oscilaron entre 40 centigramos y 1.25 gramos, con desaparición de la parasitemia entre los límites extremos de 23.4 y 96 horas en infecciones por *P. vivax*.

TABLA IV

Actividades de algunas 4-aminoquinolinas, administradas en dosis únicas, sobre *P. falciparum*.

Parásito:	Medicamento	Dosis.	Nº de tratados.	Nº de fallas.	Tiempo en que desaparece la parasitemia	Referencia.	
P. FALCIPARUM.	Cloroquina	0.4 gm	25	---	36.4 horas	Singh, Ray y Misra, 1953.	
		0.45 gm	80	5	38.2 horas	Hoekenga, 1954.	
		0.5 gm	10	---	32.6 horas	Chaudhuri et al. 1950.	
		0.6 gm	66	--	32.5 horas	Singh, Ray y Misra, 1953.	
			7	---	72-96 horas	Srivastava, 1953.	
	Hidroxicloroquina. Amodiaquina			70	1	30 horas	Hoekenga, 1954.
		1.25 gm	50	2	30.3 horas	Hoekenga, 1954.	
		0.4 gm	28	---	1.69 días	Bruce - Chawatt y Archibald, 1953.	
				50	---	30.7 horas	Hoekenga, 1954.
		0.5 gm	9	---	45.3 horas	Chaudhuri et al. 1950.	
				7		48 horas	Patel y Dalal. 1954.
		0.6 gm	120	---	31 horas	Hoekenga, 1954.	
0.8 gm	40	---	34.6 horas	Hoekenga, 1954.			

En esta tabla de tratamiento de infecciones por *P. falciparum* con algunas 4-aminoquinolinas, la cantidad empleada de medicamento osciló entre 40 centigramos y 1.25 gramos, habiéndose logrado la desaparición de la parasitemia en un tiempo comprendido entre 30 y 96 horas.

Se observa que la acción de la primaquina-pirimetamina sobre los trofozoitos de *P. falciparum*, es más rápida que la de los otros productos incluidos en los cuadros; pues con esta asociación los parásitos desaparecieron en 26.4 horas, en los casos en que fué posible seguir la desaparición de la parasitemia.

Debe recordarse que las 4-aminoquinolinas, no tienen efecto sobre los gametocitos de *P. falciparum*, de manera que en las personas tratadas con estos medicamentos, aunque se haya suprimido el cuadro clínico, continúan

siendo infecciosas para los mosquitos, hasta 20 días después del tratamiento. (Jeffery y col. 1956.)

Esto no sucede con la asociación primaquina-pirimetamina, ya que en las personas tratadas con ella, se observa la desaparición de los gametocitos, o por lo menos disminución en su número, asociada con cambios morfológicos, y fundadamente puede pensarse que no haya manera de infectar a mosquitos, debido a la acción de la pirimetamina, que impide la maduración de los ooquistes (Shutte y Maryon, 1954).

### RESUMEN

La asociación primaquina-pirimetamina, se administró a 220 individuos, procedentes de regiones donde el paludismo es endémico. 116 presentaban parásitos, pero únicamente 90 pudieron ser estudiados hasta 48 horas después del tratamiento; 76 con *P. vivax*, 12 con *P. falciparum* y dos con ambos parásitos.

En los individuos con *P. vivax*, el 96.1% de los casos fueron negativos a las 48 horas. Entre los de *P. falciparum* 11 (90.9%) fueron negativos para trofozoitos a las 48 horas.

En 9 individuos con gametocitos de *P. falciparum*, éstos habían disminuído notablemente a las 48 horas, presentando además, alteraciones morfológicas.

En dos individuos con infecciones mixtas los parásitos asexuados de *P. falciparum*, y todas las formas de *P. vivax*, desaparecieron de la sangre en 24 o 48 horas.

### CONCLUSIONES

Aun cuando los trabajos de campo todavía no terminan, puede afirmarse que los resultados obtenidos hasta ahora, son concordantes con los encontrados sobre las palomas en el laboratorio.

Quizá pueda aceptarse, que a semejanza de lo acontecido en el laboratorio, también exista potencialización de los efectos terapéuticos, ya que la dosis de primaquina empleada fué de sólo 30 mg. en adultos y por otra parte se sabe por constancias farmacodinámicas, que con la pirimetamina la parasitemia desaparece con lentitud.

Durante el tiempo transcurrido no existen datos evidentes de recaídas y no se han encontrado manifestaciones de intolerancia a los medicamentos empleados.

Como conclusión podría decirse: Aun cuando los trabajos de campo con la asociación primaquina-pirimetamina todavía no terminan, los resul-

tados obtenidos hasta la fecha son muy halagadores y es de presumirse que con el empleo de la dosis única que se está utilizando (treinta miligramos de primaquina y setenta y cinco miligramos de pirimetamina en adultos) se consiga no sólo hacer negativa la parasitemia en corto plazo, sino evitar también las recaídas.

Además, este trabajo añade nuevos datos en lo referente a investigación de drogas antimaláricas, que pueden ampliar las bases requeridas para la obtención de pautas terapéuticas definitivas de innegable utilidad social.

### REFERENCIAS

- Bruce-Chawatt, I. J. y M. H. Archibald.* Field trials of new antimalarials in West Africa. *Birt. Med. Jour.*, marzo 7, 539-541. 1953.
- Chaudhuri, R. N., M. N. Chaudhuri, S. Ghosh y B. N. Dutta.* Comparison of the action of Paludrine (proguanil), Chloroquine and Camoquin in single doses. *Indian Jour. Malariology IV (2):*135-149. 1950.
- Dutta, C. P., J. Phadhan y S. K. Bhattacharjee.* Field trials of Nivaquine, Camoquin and Resochin against human malaria. *Indian Jour. Malariology. VII (4):* 219-227. 1954.
- Hoekenga, M. T.* The treatment of acute malaria with single oral doses of Amodiaquin, chloroquine, Hidroxicloroquine and Pyrimetamine, *Amer. Jour. Tron. Med. & Hyg. III (5):*833-838. 1954.
- Jeffery, G. M., M. D. Young y D. E. Eyles.* The treatment of Plasmodium falciparum infection with Chloroquine, with a note of infectivity to mosquitoes of Primaquine and Pyrimetamine treated cases. *Amer. Jour. Hyg. LXIV (1):*1-11. 1956.
- Myatt, A. V. y R. G. Coatney.* Present concepts and treatment of Plasmodium vivax malaria. *Arch. Intern. Med. XCIII (2):* 191-196. 1954
- Nieto-Caicedo, M.* Hidroxicloroquine in the treatment of malaria. *Amer. Jour. Trop. Med. & Hyg. V (4):*681-685. 1956.
- Patel, J. C. y S. D. Dalal.* Treatment of malaria with a single dose of amodiaquin (Camoquin) *Indian Jour. Malariology VIII (1):*71-76. 1954.
- Shute, P. G. y M. Maryon.* The effect of pyrimethamine (Daraprim) on the gametocytes and coccysts of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. & Hyg. XLVIII (1):*50-63. 1954.
- Singh, Jaswant, A. P. Ray y B. C. Misra.* 4-aminoquinolines in the single dose treatment of malaria. *Indian Jour. Malariology. VII (1):*19-25. 1953.
- Soberon y Parra, G.* Observaciones sobre resultados obtenidos con "Daraprim". *Bol. Epidemiológico. XLVI (1):*17-18. 1953.
- Soberon y Parra G. y D. Cervantes.* El "Daraprim" en infecciones causadas por *P. vivax* en el Estado de Tamaulipas. *Bol. Epidemiológico. XVII (2):*43-45. 1953.
- Soberon y Parra, G. y R. Pérez Reyes.* Actividad de la asociación primaquina-pirimetamina. I. Estudio experimental en palomas con *P. relictum*. *Gaceta Med. Méx. LXXXVII (9):* 661665.
- Srivastava, J. R.* Therapeutic trial with pyrimethamine (Daraprim), Resochin, Amodiaquin and quinine. *Indian. Jour. Malariology. VII (4):*347-350. 1953.
- Treviño, V. A., L. A. Reyes y F. M. Mendoza.* Comunicaciones preliminares sobre el Daraprim en el paludismo agudo. *Rev. Inst. Salubr. y Enf. Trop. XIII (3):* 247-252. 1953.
- Wilson, T. y J. F. B. Edeson.* Treatment of acute malaria with pyrimethamine. *Brit. Med. Jour., enero 31:253-255.* 1953.

ACTIVIDAD DE LA ASOCIACION PRIMAQUINA-PIRIMETAMINA

COMENTARIOS AL TRABAJO DEL DR. GALO SOBERON Y PARRA\*

DR. LUIS VARGAS

**L**A SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA basa sus planes de acción en conocimientos sólidos adquiridos tanto en el laboratorio como por la experimentación en gran escala en el campo. Por lo que se refiere a drogas antipalúdicas se tiene un amplio programa de investigación que originalmente fué elaborado y llevado a cabo, hasta su lamentable desaparición, por nuestro colega académico el Sr. Dr. Galo Soberón y Parra. Invitado precisamente por él para hacer el comentario al trabajo reglamentario que debía presentar aquí, lo hago ahora a su escrito póstumo, preparado en colaboración con el Prof. R. Pérez Reyes. Me toca aquilatar las dificultades del programa, observación y juicio de un trabajo cuya importancia es tal que nos mantiene en intensa expectación requiriendo nuestra mayor comprensión para tratar de encontrar en los resultados que de inmediato pudieran aplicarse a la Campaña de Erradicación del Paludismo. Sea este comentario mi homenaje a la memoria de un compañero de labores a quien me unió, especialmente en los últimos años una sincera amistad y un reconocimiento mutuo de que ya en el campo de los medicamentos antipalúdicos, en el de la entomología, la epidemiología o de cualquiera otro, sólo era guía la busca sincera del conocimiento.

Bajo la dirección del Sr. Dr. Galo Soberón y Parra la experimentación logró resultados interesantes que empezaron a ser dados a conocer en diversas publicaciones habiendo sido preferidos órganos tales como la Gaceta

\* Leído en la sesión del 19 de junio de 1957.

Médica de México, la Revista de Paludismo y Medicina Tropical, Ciencia y Medicina.

La mención de Soberón y Parra y de su escuela es la mención de las labores de investigación de drogas antipalúdicas realizadas en México por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

La investigación llevaba a cabo por la Campaña Nacional contra el Paludismo la inicia el Dr. Soberón y Parra en 1949 estudiando con Peláez el efecto de la pentaquina en palomas infectadas por *Haemoproteus columbae*, aquí se menciona por primera vez un ensayo hecho en el hombre con la asociación quinina-pentaquina. En ese mismo año Soberón Acevedo (1949) bajo la influencia de Soberón y Parra publica en su tesis recepcional un ensayo en el hombre usando quinina-pentaquina.

La Campaña Nacional contra el Paludismo periódicamente hacía una evaluación de las últimas armas. En el campo de las drogas Soberón (1943) revisa el futuro de la terapéutica antipalúdica y este mismo tema lo desarrolla con amplitud en 1950. De las asociaciones medicamentosas menciona la de la quinina-pentaquina, pareciéndole muy prometedora. Señala las propiedades semejantes de la primaquina con la pentaquina y habla elogiosamente de la Nivaquina. De todos los nuevos antipalúdicos precisa que tienen una indicación especial, que no se excluyen unos a otros y que más bien se complementan en sus efectos. Precisamente bajo esta idea se van a desarrollar los trabajos posteriores de investigación de la Campaña.

Soberón y Peláez (1950 b) estudian la acción del fosfato de primaquina sobre *Haemoproteus columbae* para poder valorar el efecto gametocitocida, concluyendo que tiene un valor muy estimable.

Hernández Aguirre (1951) que en el Estado de Tabasco dirigía los trabajos de la Campaña, menciona las asociaciones de quinina-isopentaquina y de Nivaquina con rodopraequina. Esta última asociación se anuncia estar ensayándose en infecciones de aves causadas por *Plasmodium gallinaceum*, *P. relictum* y *Haemoproteus columbae*.

Pérez y Soberón (1952) estudian comparativamente el efecto de la clo-roquina con la asociación de cloroquina, plasmolina y rodoquina en palomas infectadas con *P. relictum*. Los resultados parecen ser favorables a la asociación. Según estos autores Robin y Serre en 1949 ya habían

usado con buenos resultados esta asociación en el tratamiento del paludismo humano.

El Dr. Galo Soberón y Parra nació en Chilpancingo, Guerrero, el 17 de agosto de 1896 e ingresó a esta Academia el 8 de diciembre de 1937 por sus meritorios trabajos en enfermedades tropicales, ocupando por muchos años la presidencia de esta sección. Muerto el primero de agosto del año pasado, en un accidente cuando regresaba de hacer observaciones de aplicación de drogas en el campo dejó un trabajo póstumo que aquí hemos escuchado y que es la continuación de uno en prensa. Las conclusiones se refieren a palomas infectadas con *P. relictum* tratadas con una mezcla de primaquina-pirimetamina. Las recaídas parecen ser más escasas y estar más alejadas entre si y sus efectos favorables exceden a resultados obtenidos con otros medicamentos. Los efectos sinérgicos de estas drogas son notables. Basándose en estas observaciones experimentales razonablemente hay fundamento para proseguir las investigaciones, tanto para los fines de medicina veterinaria como para los de medicina humana.

Las líneas básicas de investigación y de su aplicación para la erradicación del paludismo fueron ya establecidas y se prosiguen con tenacidad y entusiasmo gracias al interés que en estos programas tienen el Sr. Dr. Ignacio Morones Prieto, presidente del Consejo Directivo y el Sr. Dr. Manuel B. Márquez Escobedo, Director General de la Campaña de Erradicación del Paludismo respectivamente. Las investigaciones continúan activamente y los frutos óptimos, ya maduros, se nos dan por ahora con la asociación primaquina-pirimetamina, excelente aparentemente para prevenir o demorar recaídas de accesos palúdicos. La experimentación de drogas antipalúdicas en poblaciones humanas, en este caso, es larga y penosa y lleva todas las dificultades de tratar con individuos heterogéneos que cuando se forman grupos pueden ser difíciles de observar según las necesidades. Sin embargo cuando comparados con testigos se logran resultados estadísticamente significativos, los datos obtenidos tienen considerable valor.

Los medicamentos son muy importantes en los objetivos de erradicación del paludismo pues si por ahora complementan a las operaciones de rociado de insecticidas, su importancia se va acrecentando en los últimos años de la Campaña para ser dominantes a partir de 1961 cuando los rociados intradomiciliarios de insecticidas se tengan que suspender como operación generalizada en toda la zona palúdica. Nos quedan por esto

algunos años en los que nuestras investigaciones tienen que proseguir con pasos cada vez más firmes y con nuestro apoyo cada vez más entusiasta. Esta H. Academia, la más prestigiosa de nuestras asociaciones de ciencias médicas, consultora de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, indudablemente seguirá recibiendo las primicias científicas y podrá juzgar imparcialmente de los resultados obtenidos tanto de experiencias de laboratorio como de observaciones hechas en el campo. Este es el origen y la justificación de este trabajo.