

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL DE LA ONCOCERCOSIS \*

DOLORES GONZÁLEZ BARRANCO, † MARIO SALAZAR MALLÉN ‡ §  
y JUAN JURADO MENDOZA ¶

*Desde hace más de 25 años, se cuenta con el betrazán para la terapéutica de la oncocercosis, pero desgraciadamente no es un medicamento inocuo y provoca una reacción tóxica que en ocasiones es muy intensa y hace que los enfermos abandonen el tratamiento. Los autores muestran aquí los resultados de un estudio experimental in vitro e in vivo con más de 20 fármacos de los que sólo uno mereció una prueba clínica amplia.*

*El fármaco escogido fue el metrifonato, del que se estudiaron sus efectos sobre el número de microfilarias en biopsias de piel, sobre la movilidad de los parásitos adultos en los nódulos extirpados, sobre los cambios histopatológicos alrededor de los parásitos intranodulares, así como la frecuencia de la reacción llamada de Mazzotti, los síntomas tóxicos de tipo muscarínico y nicotínico, la dermatosis oncocercósica y los hallazgos oftalmológicos.*

\* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 4 de junio de 1975.

† Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas. Dirección de Investigación en Salud Pública. S.S.A. México.

§ Académico titular.

¶ Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

*La Organización Mundial de la Salud ha aprobado el empleo del metrifonato como tratamiento de la oncocercosis.*

La lucha contra la oncocercosis implica el ataque contra el transmisor y el parásito en el hombre.

En la lucha contra el parásito en el huésped definitivo se ha trabajado sin interrupción. En 1948<sup>1</sup> el doctor Mazzotti, quien estudió por primera vez el clorhidrato de 1-dietil-4-metil piperazina o hetrazán tanto *in vitro* como *in vivo*, verificó su efecto microfilaricida. Este medicamento es uno de los pocos que se utilizan para combatir la oncocercosis, pero es mal tolerado por los pacientes, y produce un choque terapéutico al que se conoce con el nombre de reacción de Mazzotti. Más tarde Salazar Mallén y col. (1964)<sup>2</sup> estudiaron el problema del choque, su profilaxis y tratamiento, e informaron del uso de sustancias antiserotonónicas como la ciproheptadina, el clorhidrato de metilazina y la butanolamina del ácido 1-metil-lisérgico para reducir las molestias iniciales y de la eficacia de los corticoides para disminuir los síntomas inflamatorios tardíos; llegaron a la conclusión de que la reacción de Mazzotti no es una reacción alérgica sino tóxica debida a los productos de origen parasitario excretados en abundancia por las microfilarias al entrar en contacto con la droga.

Una vez encontrado el medio para hacer más tolerable el tratamiento con hetrazán, el paso siguiente fue explorar el campo de la fármaco-clínica y buscar nuevas drogas con la mira de poder encontrar alguna que, además de microfilaricida, fuera también macrofilaricida y menos tóxica que el Bayer 205 o el Mel W; se

realizaron así investigaciones con diferentes sustancias teniendo como base los siguientes criterios para efectuar el ensayo:

1. Utilizar drogas que ya hubieran sido empleadas en medicina humana y que fueran bien toleradas.
2. Hacer estudios *in vitro* sobre el efecto de las sustancias sobre las microfilarias y los parásitos adultos.
3. De parecer prometedor, un medicamento, pasar a estudios *in vivo* bajo vigilancia estricta y directa.
4. Analizar los datos para proponer su empleo o desaconsejarlo por parte de otros investigadores en un mayor número de enfermos.

A partir de 1963 se empezaron a ensayar *in vitro* las siguientes sustancias, cuyo nombre en el mercado preferimos emplear, salvo excepciones.

1. Hetrazán.
2. Spirotripán.
3. Caparsolate.
4. Mel W.
5. MSbE (derivado trivalente del antimonio).
6. Dehidro-emetina.
7. Methiridine.
8. Furadantina.
9. Furaspor.
10. Altafur.
11. Nitrofurfulal.
12. Hidacina.
13. Thiabendazole.
14. Bithin.
15. Acido nalidíxico.

16. Acido gamma aminobutírico.
17. Ambilhar.
18. Vertisal.
19. N-dietil carbamil N-(5-nitrofur-furil) piperazine (D. N. P.) (1967).<sup>3</sup>
20. Hycanhone.
21. Metrifonato.

Para el estudio *in vivo* se escogieron las siguientes sustancias:

### Spirotripán y Mel W (Arsenicales orgánicos)

*in vitro*:

- Excelente efecto sobre las microfilarias y los parásitos adultos.

*in vivo*:

- Dosis de Spirotripán: 2.4 mg./Kg. de arsénico diarios por vía intramuscular.
- Dosis de Mel W: 4 mg./Kg. diarios durante 10 días.
- Acción lenta o nula.
- Toxicidad elevada (encefalitis arsenical).
- Descartado.

### MSbE

(Derivado trivalente del antimonio)

*in vitro*:

- Activo contra microfilarias y adultos.

*in vivo*:

- Dosis: 4 mg./Kg. diarios durante 10 días.
- Acción lenta.
- Descartado por su alta toxicidad.

### Dehidro-emetina

*in vitro*:

- Muy activo contra las microfilarias.
- No se ensayó contra los parásitos adultos.

*in vivo*:

- Bien tolerado a la dosis de 1.5 mg./Kg. por vía intramuscular, diariamente durante 10 días.
- Descartado por falta de efectos terapéuticos duraderos.

### Thiabendazole

*in vitro*:

- Activo contra las microfilarias y los parásitos adultos.

*in vivo*:

- Mala tolerancia a la dosis de 25-50 mg./Kg., diarios hasta 15 días.
- Poco efectivo contra las microfilarias.
- Ningún efecto sobre los parásitos adultos.

### Ambilhar (nitrothiazole)<sup>4</sup>

*in vitro*:

- Letal para las microfilarias a una dilución de 10<sup>-6</sup>.
- No se ensayó contra los parásitos adultos.

*in vivo*:

- Efecto sobre los nódulos y las microfilarias, a la dosis de 25 mg./Kg. durante 8 días.
- Desechado por producir efectos tóxicos serios.

## Furadantina

### *in vitro:*

- Letal para las microfilarias a dilución de  $10^{-4}$ .
- Letal para los parásitos adultos a la misma dilución.

### *in vivo:*

- Bien tolerado a la dosis de 8 mg./Kg. diarios durante 10 días.
- Ningún efecto sobre las microfilarias y los parásitos adultos.

## Hycanthone

### *in vitro:*

- Letal para las microfilarias a dilución de  $10^{-6}$ .
- No se ensayó en los parásitos adultos.

### *in vivo:*

- Dosis: 3 mg./Kg. por vía intramuscular, tres veces, una cada 10 días.
- Bien tolerado.
- No hubo acción sobre las microfilarias y los parásitos adultos.
- Descartado.

## Metrifonato<sup>5, 6</sup>

### *in vitro:*

- Letal para las microfilarias a dilución de  $10^{-6}$ .
- Letal para los parásitos adultos a dilución de  $10^{-5}$ .

### *in vivo:*

- Dosis empleada: 10 mg./Kg. cada 24 horas durante 6 días (una se-

rie). Se repite la serie cada dos semanas; número de series recomendada: 4.

- Para prevenir los efectos muscarínicos del compuesto se usa sulfato de atropina a la dosis de 1 mg. tres veces al día, durante el tratamiento.

En vista del buen efecto *in vitro* e *in vivo* del metrifonato presentaremos datos más amplios sobre este compuesto.

El metrifonato es el éster trimetílico del ácido (2-2-2-tricloro-hidroxietyl)-fosfórico: su principal efecto está en su poder inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Rosenberger (1956)<sup>7</sup> lo recomendó en medicina veterinaria y en México lo empleó Avila (1962)<sup>8</sup> en parasitosis equina hasta la dosis de 250 mg./Kg.

Cerf y col. en 1962<sup>9</sup> lo emplearon por primera vez en humanos, observando una buena tolerancia y un resultado muy favorable en la esquistosomiasis.

## Resultados

*Toxicidad del metrifonato.* Los síntomas producidos por los compuestos órgano-fosforados son los muscarínicos y los nicotínicos. Los primeros fueron registrados, más frecuentemente. De los 45 pa-

Cuadro 1 Choque terapéutico (reacción de Mazzotti)

	Metrifonato	Hetrazán
Negativo	2	1
Mínimo	20	9
Moderado	18	9
Intenso	5	12
Total	45	31

cientos tratados, sólo seis no presentaron síntomas, 11 tuvieron sintomatología mínima, pero 19 la tuvieron en forma moderada y en siete fue intensa; la adinamia (síntoma nicotínico) sólo se observó en dos. En los demás los síntomas consistieron principalmente en cólicos, náusea, vómito y diarrea.

El choque terapéutico o reacción de Mazzotti consiste en: prurito, edema, fiebre y adenopatías. Como lo indica el cuadro 1, la reacción no se presentó en 2 casos, la hubo mínima en 20, moderada en 18 e intensa en cinco, lo que se compara favorablemente con las reacciones producidas por el hetrazán.

Debido a que desde el punto de vista clínico, tanto para el médico como para el paciente, la respuesta al medicamento es importante, ya que cuando ésta es muy intensa el paciente rechaza el tratamiento, se considera de utilidad comparar la respuesta al metrifonato y al hetrazán en mínima e intensa, que analizada estadísticamente resulta significativa con una  $P < .01$  ( $\chi^2$ ).

*Hallazgos parasitológicos.* El efecto sobre las microfilarias en cuatro biopsias de piel practicadas en todos los pacientes antes y después de cada tratamiento, reveló una disminución considerable de las microfilarias con el tratamiento de metri-

Cuadro 2 Efecto del metrifonato sobre los nódulos

Número total antes del tratamiento	48
Número total después del tratamiento	57
Disminución del volumen	40
No palpables	8
Nódulos nuevos	17

Cuadro 3 Influencia del metrifonato sobre la movilidad de los parásitos de *Oncocerca*

	Número de nódulos	Parásitos móviles %	Parásitos inmóviles %
Sin tratamiento	105	104 (79 )	27 (21 )
Después del tratamiento	53	26 (39.3)	40 (60.6)

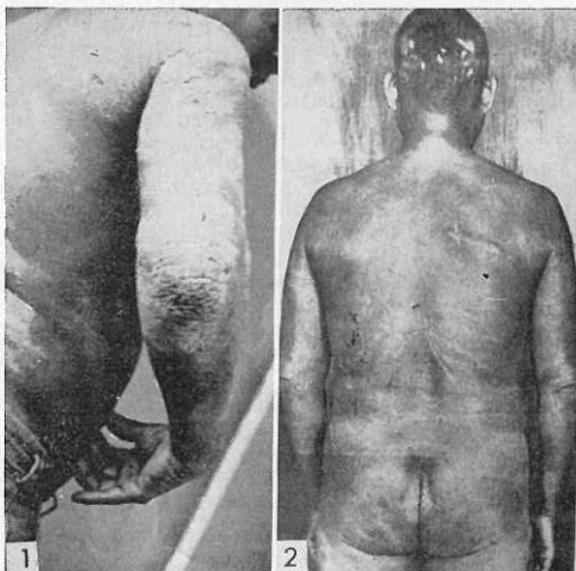
fonato, ya que bajaron de 1 977 a 356 (reducción del 82 por ciento).

Es igualmente interesante la observación de los nódulos que se muestran en el cuadro 2; como se ve, 48 existían antes de administrar la droga, aparecieron 17 nuevos, ya no fueron palpables ocho y quedaron al final del tratamiento un total de 57.

El estudio sobre la movilidad de los parásitos adultos realizado después de la extirpación de los nódulos, puede verse en el cuadro 3; en 105 nódulos extirpados antes del tratamiento se encontraron 104 parásitos adultos con movimiento; y después del tratamiento con metrifonato, en 53 nódulos estudiados, sólo hubo 26 parásitos móviles y 40 inmóviles. La diferencia es altamente significativa, con  $P < .001$  ( $\chi^2$ ).

Clínicamente se observó que todos los pacientes con dermatitis por oncocerca tratados con metrifonato mejoraron notablemente, como lo demuestran las fotografías de un caso de sarna filariásica que presentaba ictiosis, liquenificación y paquidermia antes del tratamiento (fig. 1 y 2).

Se hizo el estudio oftalmológico en una paciente, antes y después del tratamiento con metrifonato; según el informe del



1 Paciente con oncodermatitis antes del tratamiento con metrifonato.

2 El mismo paciente después del tratamiento.

3 Nódulo oncocercoso después de tratamiento con metrifonato. Los parásitos intranodulares muestran pérdida de la estructura cuticular y reacción inflamatoria grave a su alrededor.

doctor Juan Ignacio Babayán, en la cámara anterior del ojo se encontraban algunas microfilarias, además de uveítis anterior discreta y queratitis punteada superficial. Después del tratamiento, se encontró mejoría de las lesiones y ya no se visualizan las microfilarias.

Los hallazgos histológicos en los nódulos de los enfermos tratados, mostraron hialinización y fibrosis de la capa externa y en la mayoría de ellos se vio reacción inflamatoria grave alrededor de los parásitos intranodulares, constituida por macrófagos, neutrófilos y gran número de

eosinófilos. Los parásitos intranodulares en estos nódulos mostraron diferentes signos de daño, tales como pérdida de la estructura cuticular y también destrucción de la capa muscular (fig. 3).

En apoyo a los resultados anteriores, la OMS en su reunión de expertos de noviembre de 1974, aprobó el empleo del metrifonato como tratamiento de la oncocercosis.

#### REFERENCIAS

1. Mazzotti, L. y Hewitt, R. I.: *Tratamiento de la oncocercosis por el cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metil piperazina (Hetrazán)*. Medicina. 28:39, 1948.
2. Salazar Mallén, M.: *El problema del choque terapéutico, la profilaxis y el tratamiento del mismo*. Salud Públ. Méx. Epoca V. 6:591, 1964.
3. Salazar Mallén, M.; Carvajal, G.; González Barranco, D. y Alcántara, E.: *Estudio del efecto in vitro de un nuevo compuesto de síntesis sobre Oncocerca volvulus*. Rev. Invest. Salud Públ. (Méx.). 28:3, 1968.
4. Salazar Mallén, M.; González Barranco, D. y Mitrani Levy, D.: *Tratamiento de la oncocercosis con un derivado de nitroiazol*. Rev. Invest. Salud Públ. (Méx.). Vol. 27, No. 1, 1967.
5. Salazar Mallén, M.; González Barranco, D. y Jurado Mendoza, J.: *Trichlorophone treatment of oncocerciasis*. Ann. Trop. Med. Parasit. 65:393, 1971.
6. Salazar Mallén, M.; González Barranco, D. y Montes, H. C.: *Quimioterapia de la oncocercosis con metrifonato*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 13:363, 1971.
7. Rosenberger, G.: Dtsch. Tierarztl. Wschr. 63: 429, 1956.
8. Avila, C. R.: *Efectos del neguvón sobre los parásitos intestinales del caballo*. Tesis profesional. U.N.A.M. México, 1962.
9. Cerf, J.; Lebrun, A. y Dierichx, J.: *A new approach to helminthiasis control. The use of an organophosphorous compound*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 11:514, 1962.

## LA PRIMERA HISTERECTOMIA HECHA EN MEXICO

Hace pocas semanas tuve la honra de presentar al ilustrado juicio de vdes. la enferma y piezas patológicas referentes á una operación de las de más alta importancia de la Cirugía Ginecológica: me refiero á la Histerectomía abdominal motivada por grandes fibromiomas intra y extra-murales.

No me propongo venir á referir la historia de esta operación, pero tampoco debo pasar en silencio sus acontecimientos más notables en nuestra época... Fundado en estas consideraciones procedí á obrar de esa manera (el 22 de enero de 1891)... Esta operación, que constituye la primera quizá entre las altas operaciones de la Cirugía especial, no se había ejecutado en México, ni por el nuevo procedimiento, ni con el feliz éxito de esta, sino hasta hoy.

Hace algunos años el Profesor Lavista ejecutó en una enferma mía la misma operación, siguiendo la práctica llamada MORCELLEMENT, aconsejada entonces por el Profesor Péan; pues el método seguido para efectuarla era entonces lleno de imperfecciones, nuestra experiencia entonces en la laparatomía casi ninguna, y el resultado fué funesto. En la actualidad sólo un hecho puedo presentar en México de esta operación, y es el que acabo de citar, muy feliz por fortuna.

Otra de las grandes operaciones que he establecido con éxito en nuestra Cirugía especial es la Histerectomía vaginal, efectuada por primera vez el 27 de Junio de 1888. En la actualidad llevo practicadas siete... (San Juan, Nicolás: *Histerectomía abdominal*. GAC. MÉD. Méx. 27:295, 1892.)