

Terapéutica antipalúdica en campaña de erradicación. Drogas

POK EL D u . MOISÉS AIZKNERG (4)

El objetivo final, en la lucha antipalúdica, es la erradicación de la enfermedad.

Mediante la aplicación de insecticidas de acción residual se pretende impedir que el mosquito lleve la enfermedad de una persona a otra. Los esfuerzos tienden así a romper el eslabón de la cadena epidemiológica constituido por el vector. El insecticida constituye, entonces, el recurso fundamental. Pero existen, además, otros recursos, como las drogas, que al curar al enfermo aseguran la eliminación de una fuente de transmisión.

Es necesario señalar una diferencia importante entre estos dos recursos. Una diferencia operacional. Los insecticidas son manejados, exclusivamente, por personal de la Campaña. Las drogas, en cambio, son aplicadas por personal de la Campaña y, además, por personal médico actuante en otros sectores de Salud Pública y aun en la medicina puramente asistencial. Conviene, en consecuencia, al reconocer el papel importante que juegan los médicos en esta lucha, orientar su acción de manera que tan valiosa cooperación alcance niveles máximos de rendimiento.

En el terreno de la quimioterapia es donde el contacto entre la medicina sanitaria y la medicina asistencial se hace más íntimo. Se afrontan aquí problemas de tratamiento que demandan, fundamentalmente, el examen parasitológico de sangre a fin de precisar la especie, y la selección adecuada del medicamento con la dosificación correspondiente que asegure la curación del paciente.

Los medicamentos antipalúdicos actuales son numerosos. Hasta el estallido de la Primera Guerra Mundial sólo se conocían los alcaloides de la chichona, de los cuales el más común era la quinina. Quiere decir que durante casi trescientos años se venía aplicando ese producto de la corteza de quina. Este medicamento, la quinina, es eficaz para el tratamiento del ataque clínico en la mayoría de las infecciones palúdicas ya que actúa eficazmente sobre las formas esquizogónicas sanguíneas. No obstante, es ineficaz para la cura radical de la infección a vivax; incluso, para lograr la cura radical de la infección a falciparum requiere una administración prolongada. Es inactivo contra las formas exoeritrocíticas primarias, en consecuencia, no sirve para la profilaxis causal. También es inactivo contra las formas exoeritrocíticas secundarias, de allí que sea una droga precaria para la cura radical del vivax.

Es interesante destacar cómo las dos Guerras Mundiales determinaron una evolución extraordinaria en las investigaciones destinadas a obtener antipalúdicos sintéticos. Con la Primera Guerra, los alemanes se vieron privados de todas las fuentes de quinina. La búsqueda intensiva de sustitutos sintéticos dio lugar a la obtención del Plasmochin (pamaquina) en el año 1925 y posteriormente de la Atebrina (mepacrina). Pero las tentativas por sintetizar la quinina fallaron en aquella oportunidad. Esto se logró recién en 1944.

La pamaquina fue el primer compuesto quinolínico sintético que demostró poseer una acción eficaz contra los parásitos de la malaria humana, pero, a pesar de sus notables propiedades antipalúdicas, era inadecuado como agente terapéutico, en primer lugar por su alta toxicidad, y, en segundo lugar, por su escasa acción sobre la forma eritrocíticas asexuadas del *P. falciparum*.

Estudios ulteriores dieron lugar a la obtención, en 1930, de la acridina, compuesto conocido ahora como mepacrina, con acción sobre las forma sanguíneas asexuadas del *P. falciparum* y relativamente no tóxico. Pero las extensas pruebas efectuadas bajo los auspicios de la Liga de Naciones en Argelia, Italia, Malaya, Rumania y la URSS dejaron dudas acerca de los posibles efectos tóxicos del compuesto cuando su administración era prolongada.

En 1934 los investigadores alemanes sintetizaron la cloroquina, que llamaron Resochin, y posteriormente la sontoquina (Sontochin). La cloroquina, luego de unas pocas pruebas en humanos, fue descartada por considerársela demasiado tóxica. Se continuaron los trabajos con la sontoquina cuando estalló la Segunda Guerra Mundial en 1939.

Durante la Segunda Guerra Mundial fueron los abados los que se vieron privados de las principales fuentes de quinina. Se emprenden entonces investigaciones de distinto orden en varios países. Los

químicos británicos crean un nuevo compuesto, proguanil (Paludrine); años más tarde en los Estados Unidos se sintetiza una nueva droga llamada pirimetainina (Daraprin) cuyas principales pruebas se efectuaron en dicho país y en Gran Bretaña. En Australia se realizan extensas pruebas con la mepacrina que confirman y amplían los primitivos trabajos acerca del valor de este compuesto. Los franceses, en África del Norte, efectuaron estudios sobre la sontoquina. Consecutivamente a la ocupación del Africa del Norte por los aliados, los investigadores americanos dispusieron de la información que les permitió sintetizar una larga serie de derivados de las 4-aminoquinolinas, entre ellos la cloroquina, que fue considerada superior a las demás. Los estudios clínicos posteriores, en gran escala, confirmaron esto y desde entonces el valor de esta droga goza de aceptación general en todo el mundo.

Los estudios sobre las 8-aminoquinonas, en los E. U. de América, hicieron que en 1945 se obtuviera un nuevo compuesto, el SN 13272 o primaquina, y su eficacia como agente curativo de las infecciones a *P. vivax* fue probada por Edgcomb y colaboradores en 1950. Elderfield, que había sintetizado la primaquina en 1945, siguió trabajando en el grupo de las 8-aminoquinolinas y en 1949 sintetizó otro compuesto, muy similar a la primaquina, pero cuya única diferencia residía en la posición del estudio metilo en la cadena alifática lateral. Lo identificó como el CN 1115. ^ No lo experimentó en el hombre porque las pruebas efectuadas en monos rhesus demostraron que su toxicidad era aproximadamente igual a la de la pamaquina.

Los químicos rusos Braude y Stavroskaya del Instituto Martsinovskaya sintetizaron en 1952 este mismo compuesto y lo denominaron Quinocide.

La experiencia rusa con el Quinocide fue recopilada en un trabajo de Lisenko, publicado en el Boletín de la Organización Mundial de la Salud en 1960.

La diferencia química entre la primaquina y el quinocide reside, como ya se ha señalado, en la posición del grupo metilo en la cadena lateral; en la primaquina está en posición 1' y en el quinocide en posición 4'. Estos dos compuestos son los menos tóxicos de todas las 8-aminoquinolinas.

Los trabajos de síntesis de compuestos antipalúdicos se iniciaron en la URSS en 1929. En el año 1933 preparan el plasmocide y la acriquina que corresponden a la plasmocina y mepacrina respectivamente. En 1947 el bigumal, equivalente al proguanil; en 1952 el Quinocide, ya mencionado; en 1955 la lialoquina, correspondiente a la amodiaquina, y en 1957 la cloridina que equivale a la pirimetamina.

Cloroquina

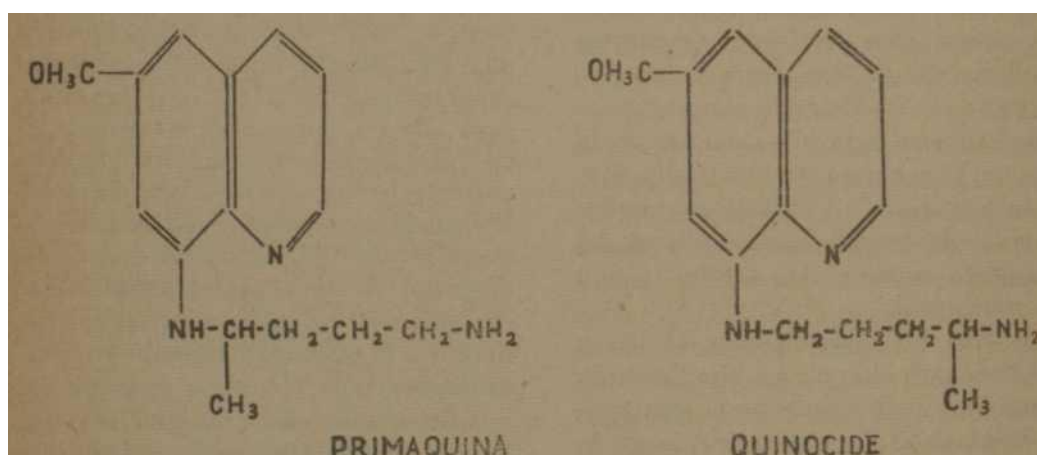
Pertenece al grupo de las 4-aminoquinolinas. En las pautas y esquemas terapéuticos editados por el SNEP de Cuba siempre se hace referencia al nombre del compuesto químico y no a la marca comercial. Sin embargo, y a título ilustrativo se mencionan como los más conocidos en esta región, el Aralén y el Avloclor. Ambos son compuestos de difosfato de cloroquina.

Presentación

Las tabletas de cloroquina contienen 150 mg. de droga básica. Todos los esquemas terapéuticos se refieren a la droga base.

Primaquina

Pertenece al grupo de las 8-aminoquinolinas. Se trata de un difosfato de primaquina. Es una droga eficaz para evitar las recaídas en las infecciones a vivax y malariae.



DROGAS UTILIZADAS ACTUALMENTE EN LA CAMPAÑA

De todas las drogas disponibles sólo haremos referencia a los dos compuestos químicos que se utilizan en la Campaña de Erradicación del Paludismo en Cuba: la cloroquina y la primaquina.

Presentación

La primaquina se presenta en dos dosificaciones:

tabletas de 5 mg. de droga base,
tabletas de 15 mg. de droga base.

Esquematación del ciclo del hematozoario en el hombre

El conocimiento de la especie parasitaria que ha infectado al hombre así como su evolución en el organismo son factores fundamentales que orientan la aplicación de un tratamiento racional. En forma muy esquemática señalamos los aspectos parasitológicos en el individuo enfermo, y que difieren de acuerdo a la especie plasmodial que ha provocado la enfermedad. Se admite que, una vez aparecida la enfermedad con su sintomatología clínica, el panorama parasitológico es el siguiente:

En las infecciones a *vivax* y *malariae* existen formas hepáticas que dan lugar a las recidivas y formas sanguíneas que se subdividen en dos grandes grupos, las formas asexuadas que dan lugar a los síntomas clínicos y las formas sexuadas imprescindibles para la transmisión de la enfermedad.

En las infecciones a *falciparum*, una vez declarada la enfermedad, no quedarían formas en el hígado. Todas ellas se encuentran en el torrente circulatorio con sus dos grandes divisiones formas asexuadas y formas sexuadas.

En el esquema No. 1 figuran las formas parasitarias mencionadas representadas por signos convencionales. La valoración de estos factores tienen importancia terapéutica y epidemiológica. Desde el punto de vista terapéutico en las infecciones a *P. vivax* no es lo mismo la cura clínica que la cura radical. Y la diferencia entre una y otra dependerá de la droga utilizada. Desde el punto de vista epidemiológico la persistencia de formas hepáticas en las infecciones a *vivax*, y en sujetos aparentemente curados, dará origen a las recidivas, es decir, que el sujeto se convierte nuevamente en fuente de infección; y en las infecciones a *falciparum* aunque un sujeto se haya curado radicalmente con la administración de cloroquina, la persistencia de gametos por un tiempo configura

riesgo de infección.

En el esquema No. 2, derivado del primero, señalase la acción de la droga de acuerdo a la especie y a las formas parasitarias hepáticas y sanguíneas.

En estos esquemas sólo se hace referencia a dos especies, *vivax* y *falciparum* ya que son las más comunes en Cuba donde excepcionalmente se ha descrito infecciones por el *P. malariae*.

ESQUEMAS DE ADMINISTRACION DE LAS DROGAS

Las infecciones por *P. falciparum* se curan radicalmente con cloroquina la que se administrará de acuerdo a la siguiente dosificación:

Para menores de 1 año comprimido

De 1 a 5 años 1

De 5 a 10 años 2

De 10 a 15 años 3

Mayores de 15 años. __ 4

Los comprimidos de cloroquina contienen 150 mg. de droga base y se administrará en una sola toma.

En consecuencia, para un adulto, que tomaremos como ejemplo para las siguientes explicaciones, corresponderían 600 mg. de una sola vez. Este procedimiento es el que se utiliza para los tratamientos de masa. Cuando la cepa del *falciparum* es muy sensible a la droga y el paciente ya adquirió inmunidad esta dosis es suficiente. De lo contrario hay que aplicar un tratamiento de 3 días en la siguiente forma:

Dosis inicial..... 300 mg.

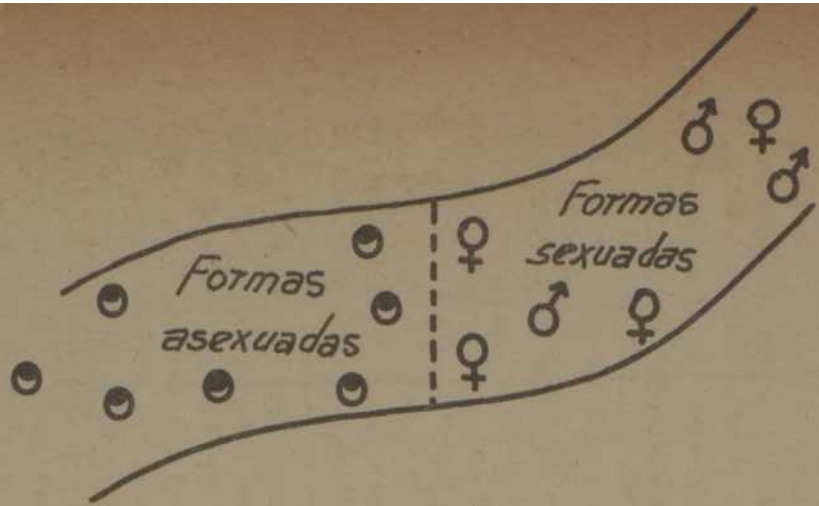
A las 6 horas..... 300 mg.

A las 24 horas..... 300 mg.

A las 48 horas..... 300 mg.

En total el paciente recibe 1,500 mg. de cloroquina en 3 días. Por lo general este procedimiento es el que se aplica cuando el médico trata individualmente a un paciente. Reiteramos una vez más que se trata de la dosificación para adultos.

QUEMA N°1



TORRENTE CIRCULATORIO

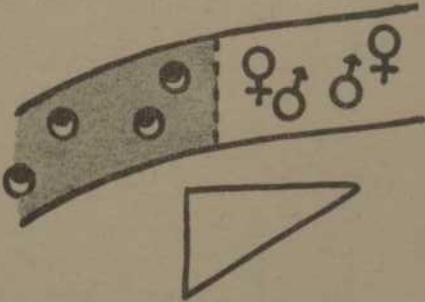
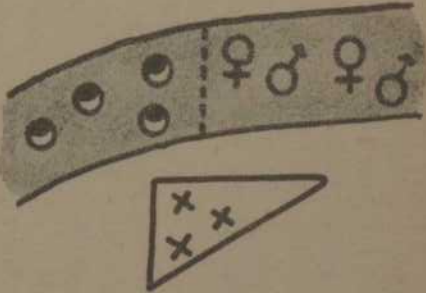
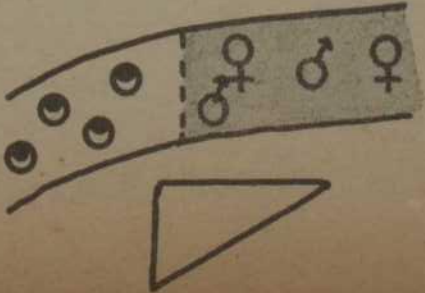
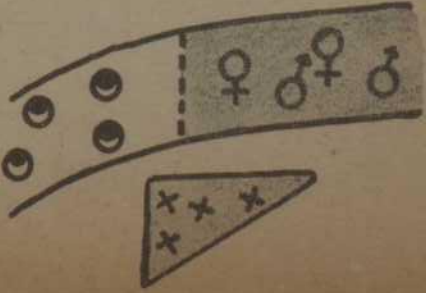


HIGADO
P. vivax



HIGADO
P. falciparum

ESQUEMA N° 2

	P. falciparum	P. vivax
CLOROQUINA		
PRIMAQUINA		

Lo ideal sería que el paciente que ha sido tratado con cloroquina recibiera además una simple dosis de 45 mg. de primaquina que eliminará los gametocitos, que de lo contrario permanecen en la sangre con el riesgo de infectar a los mosquitos por un período de 20 días después que fueron eliminadas las formas asexuadas.

Las infecciones a *P. vivax* se tratarán inicialmente con una dosis única de cloroquina de acuerdo a la dosificación ya expuesta precedentemente y al día siguiente se comenzará el tratamiento con primaquina conforme a las dosificaciones que siguen:

De 6 meses a 6 años: 1 compr. de 5 mg. al día durante 14 días.

De 6 a 12 años: 2 compr. de 5 mg. al día durante 14 días.

Más de 12 años: 1 compr. de 15 mg. al día durante 14 días.

Los comprimidos de primaquina se ***Trabajo de revisión***

presentan en dos dosificaciones de 5 y de 15 mg. de droga base.

En aquellos casos en que no sea aplicable el tratamiento durante 14 días seguidos se puede utilizar la primaquina asociada a la cloroquina de la siguiente manera: semanalmente y durante 8 semanas se administrará 450 mg. de cloroquina y 45 mg. de primaquina. Con esto se consigue la cura radical de las infecciones a *P. vivax*.

Hay quienes utilizan este procedimiento cada 2 semanas, pero aún se desconoce el número de dosis de primaquina necesarias para producir la cura radical. Se están efectuando experiencias acerca de la aplicación de estas drogas combinadas cada 4 semanas. En principio el sistema no es muy recomendable por lo siguiente:

- a) No hay protección en la última semana.
- b) La pérdida de una dosis significa desprotección durante 5 semanas.