

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 30

JULIO - SEPTIEMBRE DE 1962

3

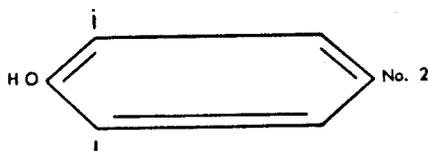
RESULTADOS CLINICOS

DEL DIIODODINITROFENOL EN EL HOMBRE

Por FÉLIX AMAYA *

INTRODUCCION

Recientemente fue conocido un antihelmíntico para uso canino que, según publicaciones de I. B. Wood y sus colaboradores, demuestra actividad en más de un 96%, contra el anquilostoma caninum¹. Tal producto llamado Disofenol (CL 2477) no es más que el Diiododinitrofenol, derivado yodado del Dinitrofenol; su fórmula estructural es la siguiente:



Ya había sido descrita la acción antiparasitaria del mono-dinitrofenol y los estudios farmacológicos que señalan la similitud de toxicidad entre el dinitrofenol y el diiododinitrofenol. Se había sugerido el empleo del primero en el tratamiento de la obesidad, por el incremento que origina en el metabolismo, pero su uso fue suspendido totalmente al comprobarse la producción de cataratas en sujetos que, en forma sostenida, habían recibido este compuesto, con dosis de 9 grs. o más³.

Farmacológicamente, la administración en dosis continua de dinitrofenol así como diiododinitrofenol produce en los perros un aumento de ritmo cardíaco, del respiratorio y de la temperatura corporal. La dosificación de 20 a 30 mg/K de peso causa efectos tóxicos en el humano y en dosis de 500 mg/K de peso, puede ser fatal².

No obstante estos detalles farmacológicos, llamó poderosamente la atención la baja dosificación del disofenol para uso en veterinaria y sus magni-

* Colaboración del Departamento de Investigaciones Científicas. Laboratorios Lederle, Pearl River, New York.

ficos resultados contra el anquilostoma caninum, así como contra otros parásitos, empleando dosis muy bajas y únicas. Por ello se decidió estudiar su efecto y posible dosificación en el tratamiento del anquilostoma duodenal y más precisamente del Necator Americano.

MATERIAL Y METODO

Se emplearon dosificaciones de 1, 2, 3 y 4 mg. de diiododinitrofenol por kilo de peso corporal, en una sola y única administración. Se seleccionaron grupos de cuatro sujetos adultos y crónicamente parasitados por anquilostoma duodenal, dentro de enfermos hospitalizados que preferentemente no tuvieran alteración alguna orgánica o enfermedad que pudieran deformar el ensayo clínico y farmacológico propuesto.

Con el objeto de valorar cualquier síntoma o lesión, así como su efecto secundario, en cada paciente se practicó un examen clínico diario y algunos complementarios: recuento globular y hematocrito cada tercer día, hemoglobina cada 4 días, volumen de orina diario, durante los primeros 4 días. Además, se llevó un registro diario de temperatura, tensión arterial y ritmo respiratorio en cada paciente.

Para valorar la absorción y la excreción de la droga se tomaron muestras sanguíneas (10 c. c.) a cada enfermo, antes y a partir de dos horas de administración del D. N. P.; posteriormente, a las 6, 12, 24, 48 y 96 horas; esto durante 6, 12 o más días. Las muestras recolectadas se guardaron en refrigeradores antes de enviarlas al laboratorio para titulación cuantitativa del D. N. P. administrado. La valoración de la actividad del compuesto se realizó por recuento de huevos excretados en las materias fecales, número por gra-

mo, según método de Stoll, con el objeto de observar la disminución o supresión de los mismos en las heces.

RESULTADOS

Grupo N° 1.

En este grupo se incluyeron cuatro sujetos, dos mujeres y dos hombres, de 27, 47, 43 y 61 años, respectivamente. El peso varió de 46½ kilos a 47 kilos. Cada uno de ellos recibió una dosis única oral de 1 mg. por kilo de peso. Los resultados, en cuanto a la eliminación de huevos de anquilostoma y cantidad de D. N. P. en sangre, aparecen registrados en el cuadro número 1. No se observaron alteraciones de tipo tóxico o metabólico.

Grupo N° 2.

Compuesto por cuatro pacientes que recibieron 2 mg. por kilo de peso. Tres hombres y una mujer participaron en este grupo. Sus edades oscilaron entre 20, 23 y 24 años para los hombres y 26 para la mujer; el peso entre 60, 63, 59 y 46 kilos, respectivamente. Los resultados de concentración de D. N. P. en sangre así como el recuento de huevos de parásitos excretados aparecen en el cuadro número 2. No se observó ningún efecto indeseable en ninguno de los pacientes. Únicamente se encontró hemólisis en algunas muestras sanguíneas, por falla técnica en su manejo.

Grupo N° 3.

Debido a la falta total de efectos secundarios observados en el grupo número 2, se incluyeron algunos enfermos altamente parasitados, hospitalizados, por presentar además cuadros

clínicos crónicos controlados médicamente. Cuatro hombres cuyas edades eran de 41, 40, 42 y 32 años, respectivamente y su peso de 47, 55, 57 y 53 kilos, recibieron 3 mg. por kilo de peso, como dosis única oral. Los resultados, como en los casos anteriores se resumen en el cuadro número 3. En este grupo fue incluido un paciente hipertiroideo, compensado, y en tratamiento con Tapazol, palúdico, y en quien se aisló plasmodium en una de las muestras sanguíneas tomadas. El segundo de los enfermos incluidos en este grupo padecía una cardiopatía hipertensiva. El tercero de los sujetos era un anémico. La tolerancia a la droga fue perfecta y ninguno de los pacientes registró alteración consecutiva a la administración de D. N. P. Los resultados aparecen en el cuadro número 3, referente a la concentración sanguínea de la droga y eliminación de los huevos del parásito.

Grupo N° 4.

Formado por sujetos cuyas edades eran de 50, 31, 33 y 55 años y su peso de 43, 62, 55 y 52 kilos, respectivamente. Estos cuatro sujetos recibieron 4 mg. por kilo de peso corporal, como dosis única. Estos pacientes habían ingresado al Hospital de San Juan de Dios, al servicio de medicina interna y presentaban antecedentes palúdicos. Una vez recuperados de la causa que motivó su ingreso al hospital, se incluyeron para el estudio con D. N. P. por presentar intensa anquilostomiasis. Uno de ellos, N. G., presentó cefalea intensa durante el 4º, 5º y 6º días después de recibida la droga; cedió a los analgésicos y no hubo sintomatología agregada que anotar. Durante el transcurso del estudio ningún dato adicional se encontró.

DISCUSION

El recuento de huevos excretados los días subsiguientes a la administración del diododinitrofenol señala que este producto, altamente efectivo contra el anquilostoma caninum, tanto por vía oral como parenteral, no tenía ninguna actividad contra el anquilostoma duodenal en humanos. Este es un hecho que merece destacarse, pues son varias las entidades en las cuales los estudios de farmacología y actividad del compuesto, no presentan equivalencia cuando son llevados al campo humano, en el tratamiento de entidades causadas por variantes de especies infestantes en el hombre y los animales. Las concentraciones de D. N. P. en sangre (Cuadro número 5), muestran que el diododinitrofenol se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal, ya que los niveles en sangre hacia las dos primeras horas después de su administración, son significativos; se alcanzan máximas concentraciones a las seis horas y permanecen durante doce horas. Se produce un descenso y parece estabilizarse a partir de 24 horas, en el que la concentración de la droga en el plasma disminuye lentamente; en algunos sujetos se obtiene cantidad dosificable a los 30 días. Indudablemente existe semejanza y estrecha relación entre la dosis administrada y la concentración en la sangre, proporcional, como se observa en el cuadro número 5, que muestra el promedio obtenido con cada dosificación y en cada grupo.

La absorción rápida con muy lenta eliminación del D. N. P., permite presumir por los resultados aquí informados en cada uno de los 4 grupos, que la vida media del producto en plasma es de un mes a lo menos de duración. Tal aspecto prácticamente contraindica la administración sostenida y repetida del producto, pues se produci-

ría un efecto acumulativo que se traduciría en una gran concentración de la droga en la sangre y posible aparición de toxicidad. El hecho de que la actividad del compuesto contra el anquilostoma duodenal no fuera observada en este estudio, impidió extender el mismo para buscar y analizar actividad en dosis menores repetidas o pasar a la aplicación por vía intramuscular, de dosis únicas, así como analizar minuciosamente los aspectos de fijación

del compuesto a las globulinas del plasma, o los mecanismos de acción y metabolismo.

De todas maneras se puede agregar que a las dosis en que el D. N. P. se utilizó en este estudio, no se observó signo o síntoma alguno indicativo de efectos secundarios a su administración ni de aparición de signos de toxicidad conocidos para esta familia de compuestos y derivados.

SUMARIO

D. N. P. (2, 6-diiodo-4-nitrofenol) nuevo agente contra anquilostoma caninum y brazilense de uso veterinario, bajo el nombre de disofenol, fue utilizado en dosis única oral de 1, 2, 3 y 4 mgrs. por kilo de peso en humanos para valorar su efectividad contra el anquilostoma duodenal y especialmente, su absorción, concentración sanguínea y eliminación en sujetos altamente parasitados. Se usó en 16 sujetos, a los cuales se administró en grupos separados y con dosificaciones ascendentes.

No se observó actividad alguna del compuesto contra el anquilostoma duo-

denal, valorándose su acción en relación con el número de huevos excretados, método de Stoll. Tampoco se observó efecto tóxico ni secundario alguno en las dosis empleadas.

Agradecemos a los Laboratorios Lederle de Pearl River su colaboración para el estudio efectuado, en la realización de la titulación del D. N. P. en las muestras sanguíneas enviadas, así como también por habernos suplido con cantidades adecuadas de este compuesto, para el estudio que verificamos.

SUMMARY

D. N. P. (2, 6-diiodo-4-nitrophenol) a new agent in veterinary medicine against ancylostoma caninum and ancylostoma braziliense, under the name of "disofenol" was prescribed in single oral doses of 1, 2, 3 and 4 mg. per kilogram of human body weight, in order to evaluate its effectiveness against ancylostoma duodenale and particularly, its absorption, blood concentration and elimination in highly pa-

rasitic subjects. It was given to 16 subjects, divided into separate groups, and administered by increasing amounts of doses.

No activity at all was observed against ancylostoma duodenale by this compound on evaluating its action by counting the number of eggs passed with the feces by Stoll's method. No toxic reactions or secondary side effects were observed with the doses given.

Cuadro número 1

DOSIS UNICA ORAL DE 1 MG/KGM. DE D. N. P.

Recuento de huevos por gramo de materias fecales y concentración sanguínea mcgrs./mililitro de D. N. P.

Días y horas de pre y post administración de la droga	Paciente Nº 1		Paciente Nº 2		Paciente Nº 3		Paciente Nº 4	
	Hs./gr.	Mcgr./c. c.	Hs./gr.	Mcgr./ml.	Hs./gr.	Mcgr./ml.	Hs./gr.	Mcgr./ml.
--- 3 días	400	---	800	---	1.000	---	200	---
--- 1 día	600	---	600	---	1.000	---	200	---
1er. día, 0 hora	---	0	---	0	---	0	---	0
1er. día, 2ª hora	---	6	---	15	---	11	---	9
1er. día, 6ª hora	---	11	---	11	---	12	---	14
1er. día, 12ª hora	---	11	---	11	---	13	---	11
1er. día, 24ª hora	---	9	---	11	---	10	---	10
2ª día, 48 horas	---	8	---	10	---	9	---	9
3er. día	300	---	1.000	---	200	---	300	---
4ª día, 96 horas	---	9	---	10	---	9	---	9
6ª día	200	7	600	8	200	---	200	8
9ª día	300	---	650	---	500	---	300	---
12ª día	600	7	1.400	8	800	---	200	7
37ª día	---	---	---	---	---	9	---	10

Cuadro número 2

DOSIS ORAL UNICA DE 2 MG./KGM.

Recuento de huevos por gramo de materias fecales y concentración sanguínea, microgramos por mililitro de D. N. P.

Días y horas de pre y post administración de la droga	Paciente Nº 1		Paciente Nº 2		Paciente Nº 3		Paciente Nº 4	
	Hs./gr.	Mcgr./ml.	Hs./gr.	Mcgr./ml.	Hs./gr.	Mcgr./ml.	Hs./gr.	Mcgr./ml.
3er. día anterior	800	---	800	---	300	---	450	---
1er. día antes	400	---	400	---	200	---	400	---
1er. día, 0 hora	---	0	---	0	---	0	---	0
1er. día, 2ª hora	---	9	---	34	---	21	---	10
1er. día, 6ª hora	---	26	---	26	---	21	---	15
1er. día, 12a hora	---	23	---	23	---	18	---	18
1er. día, 24ª hora	---	22	---	---	---	13	---	17
2ª día (24 horas)	---	20	---	19	---	13	---	13
3er. día	200	---	400	---	350	---	400	---
4ª día (96 horas)	---	18	---	18	---	12	---	13
12ª día	400	20	200	---	300	12	350	14
30ª día	400	---	200	---	350	---	350	---
12ª día	600	19	400	17	400	---	300	13
30ª día	---	19	---	---	---	17	---	---

Cuadro número 3

DOSIS ORAL UNICA DE D. N. P. 3 Mg./KGM.

Recuento de huevos por gramo de materias fecales y concentración sanguínea, microgramos por mililitro de D. N. P.

Días y horas de pre y post administración de la droga	Paciente Nº 1		Paciente Nº 2		Paciente Nº 3		Paciente Nº 4	
	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.
3er. día anterior	2.200	—	1.000	—	350	—	400	—
Día anterior	1.600	—	1.000	—	200	—	200	—
1er día, 0 hora	—	0	—	0	—	0	—	0
1er. día, 2ª hora	—	29	—	21	—	24	—	49
1er. día, 6ª hora	—	28	—	38	—	35	—	49
1er. día, 12ª hora	—	27	—	36	—	30	—	—
1er. día, 24ª hora	—	23	—	31	—	23	—	47
2º día (48 horas)	—	20	—	25	—	20	—	37
3er. día	400	—	400	—	100	—	400	—
4º día (96 horas)	—	21	—	24	—	19	—	35
6º día	200	22	300	24	100	19	400	38
9º día	200	—	400	—	250	—	200	—
12º día	800	21	200	21	100	18	100	44
27º día	—	—	—	—	—	—	—	24
63º día	—	—	—	—	—	—	—	20

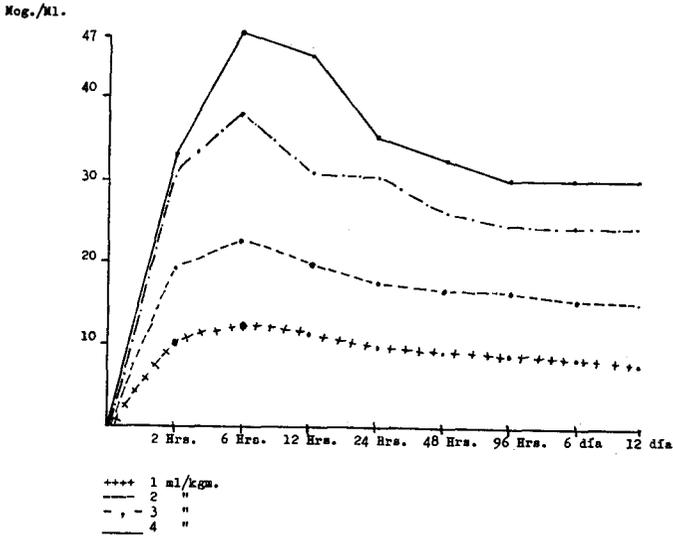
Cuadro número 4

DOSIS ORAL UNICA, 4 MG./KGM. DE CL2477 (D. N. P.)

Recuento de huevos por gramo de materias fecales y concentración sanguínea, microgramos por milímetro (c. c.) de D. N. P.

Días y horas de pre y post administración de la droga	Paciente Nº 1		Paciente Nº 2		Paciente Nº 3		Paciente Nº 4	
	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.	Hs./gr.	Mcg./ml.
3er. día anterior	400	—	600	—	4.000	—	600	—
Día anterior	200	—	1.200	—	4.200	—	600	—
1er. día, 0 hora	—	0	—	0	—	0	—	0
1er. día, 2ª hora	—	28	—	—	—	34	—	33
1er. día, 6ª hora	—	48	—	46	—	—	—	—
1er. día, 12ª hora	—	40	—	36	—	32	—	43
1er. día, 24ª hora	—	33	—	33	—	32	—	38
2º día (48 horas)	—	31	—	30	—	27	—	32
3er. día	250	—	1.450	—	4.700	—	300	—
4º día (96 horas)	—	33	—	29	—	28	—	32
6º día	400	33	500	30	4.650	27	550	—
12º día	550	30	700	28	5.750	—	550	—
16º día	500	—	1.900	—	5.400	—	500	—
21º día	600	—	600	—	6.150	—	550	—
27º día	600	—	1.450	—	4.100	—	400	—
34º día	—	—	1.800	—	5.350	—	500	—

Y. CONCENTRACION SANGUINEA DEL D. N. P.



REFERENCIAS

- 1 WOOD I. B.: The Parenteral Therapy of Ancylostomiasis in Dogs. *Cyanamid Int. Vet. Bull.* 3 oct. 1961, pp. 1-10.
- 2 WOOD I. B.: Disophenol an Injectable Anthelmintic for Canine Hookworms. *Am. Vet. Med. Ass.* 139. 10. Nov. 15, 1961, pp. 1, 101-05.
- 3 WOOD I. B.: The Differential Susceptibility of the Hookworms *Ancylostoma Caninum*, during its Maturation in Dogs to the Anthelmintic Action of Disophenol. *J. Parasitology.* 47: 4 Aug., 1961.