

# Informe Preliminar sobre Paludrina

Por AQUILES PEÑUELA ROZO

Jefe de Clínica Tropical del Hospital de San Juan de Dios, Bogotá.

## *Paludrina*

Historia: Con el ingreso del Japón a la guerra, las fuentes principales de aprovisionamiento de quinina quedaron cortadas para las Naciones Aliadas y por esta razón, éstas tuvieron que intensificar la investigación de sustancias antipalúdicas sintéticas.

En el año de 1945, Curd Davey y Rose (1) eligieron la pirimidina como sustancia de experimentación debido a que esta sustancia se encuentra en las núcleo-proteínas y por su presencia en algunas sulfadrogas especialmente la sulfadiazina, de conocidas propiedades antipalúdicas. Ensayaron la pirimidina y derivados en infestaciones por *Plasmodium gallinaceum* en gallinas; y comprobaron que estas sustancias tenían realmente acción antipalúdica. Pero al trasladar sus experiencias al hombre, encontraron que la pirimidina y sus derivados eran demasiado tóxicos. Pensando, entonces, en la similitud química del grupo de la pirimida y de la guanidina, incluyeron este último grupo en los compuestos para ensayar, descubriendo que la inclusión de la guanidina aumentaba grandemente la acción de las sustancias en experiencia. Se obtuvo de esta manera un producto denominado con el número 4-888, o paludrina, cuya fórmula o nombre químico es N. p. clorofenil N5 isopropildiguanidina, droga que se encontró muy activa contra las formas sanguíneas del *Plasmodium Gallinaceum* y que también se halló activa contra las formas exoeritrocíticas del parásito. Esta capacidad de obrar sobre la fase exoeritrocítica es prácticamente exclusiva de esta sustancia. Hasta hace poco tiempo esta fase exoeritrocítica, había sido demostrada solamente en trabajos de experimentación en las aves; pero en la actualidad ha quedado también demostrada en la enfermedad humana, por experiencias del Filipino Nolasco and

Africa (2), quien logró demostrar el *Plasmodium Vivax* (\*) en el tejido retículo endotelial del pulmón de enfermos de paludismo, aunque ya Brug (3), en el año de 1940 había hecho comunicaciones en el mismo sentido. Se comprende la grande importancia de la paludrina, en el tratamiento del paludismo; si se considera que las recidivas de la enfermedad son debidas a la existencia de esta fase xeroeritrocítica.

En el mismo año de 1945, Curd, Davey y Rose (L. C.), comen-zaron a ensayar la droga en el paludismo humano, tratando en los primeros experimentos de fijar las dosis máximas tolerables y mínimas activas, notaron resultados muy variables. En algunos casos, dosis tan pequeñas como de 2.5 milg., tenían efectos terapéuticos. Fenómenos de intolerancia sólo se notaron con dosis grandes como un gramo al día.

También se han conducido ensayos tendientes a encontrar una dosis que administrada una vez tenga efectos curativos. Pero se ha notado que con tales dosis se presentan invariablemente recaídas. Los ensayos que se han hecho en el terreno de la prevención llevan a la creencia de que la droga es realmente preventiva, capaz de impedir la aparición de la enfermedad, tanto en paludismo experimental como en paludismo adquirido naturalmente.

Se han hecho (Brit. Med. J. L. C.), también ensayos, que prueban que la droga es capaz de influir, sobre las formas sexuadas tanto del *Plasmodium Vivax*, como del *P. Falciparum*, inhibiendo la capacidad de ellas para desarrollarse en el estómago del mosquito, si éste las toma de la sangre de un portador que está bajo la acción de la droga.

En el servicio de Clínica Tropical y por insinuación del profesor Jefe del Departamento de Medicina Tropical, doctor L. Patiño Camargo, y gracias a la casa inglesa Imperial Chemical (Pharmaceuticals) L. TD. 89 Oxford Street-Manchester, productora de la droga comercial paludrina, casa que tuvo a bien enviarnos droga para experimentación clínica, llevamos a efecto una observación de los efectos de la droga en el tratamiento de la enfermedad. Fueron sometidos a observación doce pacientes, de los cuales once fueron hombres y una mujer. En relación con el tipo de parásito los casos quedaron repartidos así:

<i>Plasmodium Falciparum</i>	4
<i>Plasmodium Vivax</i>	4
Mixta P. V. y P. F.	3
Mixta P. V. y P. Malariae	1

Para evitar que se tomara como acción curativa de la droga los

(\*) *Plasmodium falciparum*

casos en que la enfermedad tiende a regresar espontáneamente, se tuvo el cuidado de no iniciar el tratamiento, sino cuando la enfermedad se hubiera estabilizado, tanto clínica como parasitológicamente. Se permitió así que el enfermo hiciera cuando menos tres accesos clásicos y se controló la sangre hasta asegurarse, de que la parasitemia tendía a progresar: o por lo menos a mantenerse constante, antes de iniciar la administración de la droga. Hubo un enfermo que presentando constantemente abundantes hematozoarios en la sangre periférica, nunca hizo accesos febriles.

En dos de los casos se trataba de recidivas, una con *Plasmodium Vivax*, y el otro con infección mixta de Vivax y Malariae. Todos los enfermos presentaban anemia, siendo el recuento rojo entre 1.6 el más bajo, y 3.7 el más alto. Todos presentaban parasitismo intestinal, y la mayoría, signos de grado diverso de insuficiencia nutricional.

En este ensayo usamos dos dosis: Una de 0.10 grs. tres veces al día por diez días, y la otra de 0.20 grs. tres veces al día por cinco días, siendo los resultados aparentemente similares.

Los efectos de la droga los podemos examinar en relación con tres elementos: a) la parasitemia; b) las manifestaciones clínicas, y c) en relación con las recidivas.

a) El efecto sobre la parasitemia lo indicamos en el cuadro adjunto, en el cual representamos por (F) las formas asexuadas del plasmodium falciparum; por (FG) las formas sexuadas del mismo; por (V) las formas asexuadas del plasmodium vivax; por (VG) las formas sexuadas del vivax; por (M) las formas asexuadas del plasmodium malariae; y por (MG) las formas sexuadas del malariae, y que podemos resumir así:

En los casos de plasmodium falciparum, las formas asexuadas desaparecieron de la sangre periférica, lo más pronto a las 24 horas y se encontraron, lo más tarde, a las 72 horas. Las formas sexuadas no fueron afectadas en ninguna de las dos dosificaciones que se usaron en el experimento.

En los casos de *Plasmodium Vivax*, las formas asexuadas dejaron de encontrarse en la sangre periférica lo más pronto a las 8 horas y lo más tarde a las 48. Las formas sexuadas del P. Vivax dejaron de encontrarse lo más pronto a las 48 horas, y lo más tarde a los cinco días, mostrando, pues, cierto grado de resistencia a la acción de la droga.

En un caso de infestación mixta, por plasmodium vivax y P. malariae las formas asexuadas de éste dejaron de encontrarse a las 24 horas y las formas sexuadas persistieron hasta las 48 horas.

Once casos una vez que se hicieron negativos persistieron negativos durante todo el tiempo de observación que varió entre 10 días y 3 meses.

### *Manifestaciones clínicas*

Tomando como índice de estas manifestaciones, la temperatura y los síntomas subjetivos del enfermo, y la espleno y hepatomegalia, tenemos: que la temperatura se hizo normal el mismo día de administrada la droga en 8 enfermos, es decir, en el 66.6%. Los síntomas subjetivos desaparecieron el mismo día o experimentaron gran mejoría en 11 de los pacientes, es decir, el 91.06%.

De los doce enfermos, dos presentaron bazo apenas percutible, seis bazo número 1 (palpable apenas por debajo del reborde costal), tres bazo número 2, y uno bazo número 3 (infestación por *P. malariae*). De éstos el bazo se redujo al número 0 en 11 pacientes y en uno hasta bazo número 1.

### *Toxicidad*

Con la sola excepción de un caso que presentó ictericia, ninguno de los pacientes se quejó de molestia alguna que pudiera referirse a la acción de la droga. Y en este mismo caso de ictericia, este incidente no puede referirse como probabilidad a la acción de ella.

### *Recidivas*

Un caso presentó recidiva a los 30 días de iniciado el tratamiento. Este paciente recibió una dosis diaria de 0.60 grs. por 5 días. Se trata de un caso de infección mixta por falciparum y Vivax. Las dos variedades de parásitos reaparecieron en la sangre en el momento de recidiva. Recibió luego una segunda serie de tratamiento de 0.30 grs. por diez días y permaneció negativo durante treinta días más, al cabo de los cuales presentó una nueva recidiva.

## CONCLUSIONES

I.—La paludrina es una droga eficaz en el tratamiento de todas las formas de paludismo agudo.

II.—Es prácticamente atóxica a dosis antipalúdicas y no da lugar a síntomas concomitantes.

III.—Obra muy rápidamente sobre las manifestaciones clínicas, produciendo una mejoría casi inmediata de los síntomas de la enfermedad.

IV.—Tiene acción sobre las formas sexuadas y asexuadas del *P. Vivax* y del *P. Malariae*; pero no obra sobre las formas sexuadas del *P. Falciparum*.

\* \* \*

## BIBLIOGRAFIA

- (1) 1946. *Brithish Medical Journal*, June 15-1946. B. G. Malgraith y otros.
- (2) 1946. *Nolasco and Africa*, Comunicación personal a Faust.
- (3) 1940. *Exo-Erythrozytare Malariaparasitenbeim menseckeir* (Paludismo exoentrocítico en el hombre). *Riv di Malariología sez V-19 N° 4* Págs. 226-229. (*Trop. Di Buel. April* Pág. 263).
- (4) 1946. *Brithish Medical Journal*, June 15-1946. (Editorial).
- (5) 1946. *Brithish Medical Journal*, August 24-1946.

# CUADRO QUE MUESTRA LA ACCION DE LA PALUDRINA SOBRE LA PARASITEMIA

Caso No.	TIPO PARASITO	H O R A S							D I A S			
		2	4	8	12	24	48	72				
1	Falcip. (F) (G) (+) - (+) (+)	(F) (G) +- ++	(F) (G) +- ++	(F) (G) +- ++	(F) (G) (-) - ++				5 F (G) (-) ++	7 (F) (G) (-) ++		
2	(F) (G) (+) - (++)	(F) (G) +- ++	(F) (G) +- ++	(F) (G) +- ++	(F) (G) +- ++	(F) (G) (-) - ++	(F) (G) (-) - ++	(F) (G) (-) - ++				
3	(F) (G) + ++	F-G + +++	F-G +- +++	F-G (-) - +++	F-G (-) - (++)	F-G (-) ++	F-G (-) - ++		F-G (-) ++	F-G (-) - ++		
4	(F) -G +- ++	F-G +- ++	F-G +- +++	F G ++++ - ++	F G +- ++	F-G (-) - ++	F-G (-) - ++					
5	Vivax V-G (+) - (+)	V-G (++) - (+)	V-G (++) - (+)	V-G (++) - (+)	V-G (+) - (+)	V-G +++ +	V-G (-) (+)	V-G (-) (+)	5 día V-G (-) (+)	6 d V-G (-) - (-)	15 V-G (-) - (-)	
6	V-G (++) - (+)	V-G (+++)(++)	V-G (+++)(++)	V-G + ++	V-G (-) +	V-G (-) +	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	12 V-G (-) - (-)	20 V-G (-) - (-)	50 V-G (-) - (-)	70 V-G (-) - (-)
7	V G +++ - +	V-G +++ +	V-G +++ +	V-G (-) ++	V-G (-) ++	V-G (-) ++	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	10 d V G (-) - (-)	17 V-G (-) - (-)	V-G	
8	V-G +++ +	V-G +++ +	V-G +++ +	V-G +++ +	V-G +++ +	V-G ++ +	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)		12 d V-G (-) - (-)	13 V-G (-) - (-)	
9	V-G + (-)		V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)	V-G (-) - (-)				
	Mixta FG VG ++++ + + + + +	+++ ++ FG VG + ++	+++ ++ FG VG + ++	+ (-) FG VG (-) ++	FG VG (-) ++ (-) +	FG VG (-) ++ (-) (-)	FG VG (-) ++ (-) (-)	FG VG (-) ++ (-) (-)		12 FG VG (-) ++ (-) (-)		Recidiva 30 d FG VG (+) + ++ +
	FG-VG ++ + + + +	FG-VG ++ + + + +	FG-VG ++ + + + +	FG VG ++ + + + +	FG VG VG-MG	FG VG VG-MG	FG VG ++ + + + +	FG VG (-) + (-) (-)	FG VG			
	Mixta VG-MG +++ + (-)	VG-MG +++ (+) (-)	VG-MG ++ + + + +	VG-MG (-) - (-) + + + +	VG-MG (-) - (-) + + + + (-)	VG-MG (-) - (-) (-) +					22 d	
							N - -		15 d N		N	