

ESTADO ACTUAL DE LAS DROGAS ANTIPALUDICAS CLOROQUINA, PIRIMETAMINA (DARAPRIM) Y PRIMAQUINA*

DR. G. ROBERT COATNEY

Departamento de Sanidad, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Higiene, Instituto Microbiológico Nacional, Laboratorio de Enfermedades Tropicales, Bethesda, Maryland

El corto tiempo asignado a la presentación de este trabajo hace necesario limitarlo a muchos menos de lo que implica su título. No será posible tratar todos los aspectos de las tres drogas que se estudian y, por lo tanto, este trabajo se limitará a los aspectos más notables que se consideran de interés primordial. Se dirá algo breve sobre la historia de la evolución de estas drogas, así como de sus propiedades farmacológicas y de su toxicidad. En relación con estos últimos puntos, los aspectos más importantes son el mantenimiento de las debidas concentraciones, los posibles efectos secundarios y el margen de seguridad entre las dosis efectivas y las dosis tóxicas. Después de esto, el punto de mayor importancia para los que tienen a su cargo el control quimioterapéutico del paludismo, es la eficacia. Esta propiedad de una droga debe medirse con arreglo a los criterios siguientes:

- (1) Efecto supresivo y posibilidad de administrar las dosis necesarias para lograrlo;
- (2) Efecto terapéutico contra los ataques clínicos
- (3) Posibilidad de curación radical, y
- (4) Desarrollo de resistencia.

En este estudio se tratará de informar sobre los puntos ahora mencionados a fin de facilitar la evaluación de las tres drogas objeto de este trabajo, no sólo de una cualquiera de ellas respecto de las otras dos, sino también de las demás preparaciones que en años recientes se han agregado al armamentario del malariólogo.

* Publicado en inglés en el "Proceedings of the Second Conference Industrial Council for Tropical Health," 1955, p. 116.

CLOROQUINA

7-Cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) quinolina

La cloroquina fué sintetizada y estudiada, bajo la denominación de "Resochin", por los alemanes hace ya veinte años, o sea en 1934; después de varias pruebas en seres humanos se la desechó por considerarla demasiado tóxica. Ulteriormente, la sontoquina, el derivado 3-metilo de la cloroquina se estudió más cuidadosamente en Alemania y, durante la Segunda Guerra Mundial en el Norte de Africa, por los franceses, quienes descubrieron su alto grado de actividad antipalúdica y que era bien tolerada. Al caer el Norte de Africa en poder de los aliados, estos resultados fueron puestos en conocimiento de los investigadores estadounidenses, quienes, en breve, sintetizaron una larga serie de derivados, nueve de los cuales se estudiaron en forma restringida en el hombre; cuatro de éstos, el SN 9584 (7-cloro-4-(3-dietilaminopropilamino) quinolina, oxiclороquina (SN 8137), amodiaquina (Camoquina), y cloroquina (Aralén) parecieron ser superiores a los demás. Se realizaron estudios clínicos más amplios que demostraron que la cloroquina excede a los otros miembros del grupo en eficacia antipalúdica y es menos tóxica. En la actualidad la droga tiene general aceptación en el mundo entero.

La cloroquina tiene propiedades farmacológicas características, y es importante conocerlas para comprender en todo su alcance las posibilidades de la preparación. La absorción de la cloroquina a partir del conducto intestinal es rápida y casi completa. Se localiza preponderantemente en los tejidos, llegando a alcanzar en ellos con-

centraciones 500 veces mayores que en el plasma. Esta afinidad del tejido por la droga, juntamente con el hecho de que ésta se metaboliza y excreta lentamente, permiten los niveles sanguíneos que se requieren para la supresión absoluta de los ataques de paludismo por seis semanas o más, según la dosis, a contar de la fecha en que se interrumpió la administración de la droga. Debido a estos fenómenos y al hecho de que la actividad antipalúdica está estrechamente relacionada con la cantidad de droga en el plasma, es de máxima importancia usar altas dosis a fin de obtener concentraciones en la sangre suficientes para una rápida terapéutica eficaz. De acuerdo con los regímenes terapéuticos aceptados, se logran concentraciones efectivas de cloroquina en un período de 2 a 3 horas. Si la droga se administra por vía intramuscular, procedimiento a veces necesario en el paludismo agudo por *falciparum*, se obtienen niveles terapéuticamente efectivos en menos de 15 minutos.

La toxicidad de la cloroquina es sumamente baja en las dosis recomendadas para supresión o terapéutica. Un grupo de voluntarios a los que se administraron dosis semanales de 300 mg, cantidad suficiente para la supresión absoluta, no mostraron toxicidad (1), y en otro grupo de estudio al que se administró la misma dosis, hubo más quejas entre los individuos que recibieron placebos que entre los que realmente tomaron la droga (2). Con dosis altas se presentan síntomas de vértigo, visión velada, dolores de cabeza, diarrea y trastornos epigástricos leves, pero estas manifestaciones disminuyen o desaparecen al disminuir la dosis o al suspenderla por completo (3). Administrada intramuscularmente, la reacción del tejido local es menor que en el caso de la quinina o en el de la quinacrina (Atebrina).

La eficacia de la cloroquina como agente antipalúdico depende mayormente de su pronunciada actividad contra los parásitos eritrocíticos, que es mayor probablemente que la de cualquier otra droga conocida y ofrece más seguridad. No impide la in-

fección por ninguna de las formas del paludismo humano, ni evita o destruye las formas tardías de *Plasmodium vivax* en los tejidos, pero es tan eficaz contra toda especie de parásitos del paludismo en la sangre circulante que dosis semanales únicas de 300 mg (500 mg de sal de difosfato) producen una supresión absoluta. Esta dosis producirá la curación por supresión del paludismo por *falciparum*, pero tratándose de paludismo por *vivax* y acaso de la cuartana, la enfermedad se transformará en activa clínicamente algunas semanas después que ha cesado la supresión. A los ataques clínicos se les puede poner fin con dosis orales únicas de 600 mg (base) de la droga, pero las infecciones por *vivax* probablemente se hacen recidivas en el término de cuatro (4) semanas. El tratamiento más eficaz de un ataque agudo consiste en una dosis única de 600 mg (base), seguida a las 6 horas de una segunda dosis de 300 mg (base) y en cada uno de los dos días siguientes de 300 mg (base), o sea un total de 1.500 mg (base) en 3 días. Con este sistema terapéutico la fiebre se elimina generalmente en el término de 24 horas y los parásitos circulantes, dentro del término de 48 a 72 horas; las infecciones causadas por *P. falciparum* se curan por lo general (es decir, una cura radical), mientras que las infecciones por *vivax* recaen ordinariamente de 6 a 8 semanas después del tratamiento. El intervalo entre el tratamiento y la recidiva es mayor que el que sigue a la administración de cualquier otra droga, característica que puede atribuirse directamente a la acentuada afinidad entre la droga y el tejido.

Hasta ahora no se ha observado resistencia a la cloroquina ni se han comprobado diferencias en la susceptibilidad de las cepas debido probablemente a que su poca toxicidad ha permitido el empleo de dosis bastante superiores al nivel mínimo de eficacia. Exceptuando su incapacidad para producir una cura radical de las infecciones por *vivax*, sus únicas limitaciones parecen ser el costo y el abastecimiento.

Merecen también comentario otras 4-

aminoquinolinas. Entre ellas figuran la amodiaquina (Camoquina) y la sontoquina. La primera es una droga antipalúdica eficaz, ligeramente menos activa y algo más tóxica que la cloroquina, aunque la diferencia es muy pequeña para que tenga importancia práctica. La sontoquina, dosis por dosis, es ligeramente menos tóxica que la cloroquina, pero también es sin duda alguna menos activa, y la necesidad de dosis mayores para obtener el mismo efecto anula dicha ventaja.

En resumen, puede decirse que la cloroquina es la droga más eficaz para el tratamiento y supresión de todas las infecciones palúdicas. Con las dosis recomendadas (1.500 mg en 3 días), la fiebre cede en 24 horas y los parásitos desaparecen en el término de 48 a 72 horas; las dosis únicas semanales de 300 mg producen una supresión absoluta; los períodos de latencia son más prolongados que con cualquier otra droga; no colora la piel ni los ojos y por lo general no produce efectos secundarios indeseables.

PIRIMETAMINA (DARAPRIM)

2,4-diamino-5-*p*-clorofenil-6-etilpirimidina

La pirimetamina (Daraprim) tuvo su origen en estudios orientados hacia los antagonistas de los ácidos nucleicos, durante los cuales los investigadores americanos observaron la estrecha relación estructural entre algunos de los 2,4-diamino-sustituídos en 5-pirimidinas y la clorguanida (Paludrina). Cuando se vió que uno de los compuestos sustituidos en 5, mostraba actividad contra el paludismo por *gallinaeceum* igual a la de la quinina, se sintetizaron otros compuestos que contenían esta mitad e inmediatamente se procedió a su evaluación como antipalúdicos. Una de las preparaciones más eficaces, conocida ahora bajo el nombre de pirimetamina, resultó 60 veces más activa contra el *Plasmodium gallinaeceum* que la clorguanida, y 200 veces más eficaz contra el *P. berghei*. Con referencia al *P. cynomolgi*, la pirimetamina fué 30 veces más activa que la clorguanida, y 500 veces

más activa que la cloroquina. La eficacia de la pirimetamina contra el paludismo humano se notificó por primera vez en 1951 (5); desde entonces se estudió intensamente en este país y en Inglaterra.

Los detalles de la absorción, eliminación y concentración de la pirimetamina en el plasma del hombre son incompletos, porque, según pruebas recientes, la droga misma da lugar a un metabolito activo, que no es básico y por lo tanto no puede ser determinado por los métodos químicos empleados generalmente para estimación de drogas en los flúidos biológicos, y hasta la fecha los métodos microbiológicos han resultado igualmente infructuosos. Los datos obtenidos en monos rhesus (6), en los que se emplearon dosis superiores a las recomendadas para el hombre, indican que la absorción desde el conducto intestinal es relativamente lenta, pero esencialmente completa. Se localiza, en grado moderado, en los pulmones, hígado, riñones y bazo. Aproximadamente un 20% de la droga administrada se puede recobrar en la orina en forma de producto metabólico y como droga sin alteración. Ordinariamente la droga no se acumula en el plasma. A las dosis recomendadas para supresión, la toxicidad de la pirimetamina es muy baja. Entre un grupo de 11 voluntarios, en Inglaterra, a los que se administraron 50 mg dos veces por semana, durante tres meses, dos se quejaron de leves trastornos gastrointestinales. En un segundo grupo de 40 voluntarios a los que se administraron dos dosis, hubo mayor número de quejas entre los 20 que recibieron placebos que entre los que en realidad recibieron la droga (7). En este país los voluntarios que recibieron dosis únicas de 25 mg semanalmente durante 17 semanas no mostraron efectos adversos (8). Veinticinco miligramos administrados diariamente durante 7 semanas produjeron un tipo megaloblástico de anemia en 6 de 12 voluntarios, pero la remisión fué rápida al cesar la administración de la droga (9).

La pirimetamina es una potente droga de extraordinaria eficacia contra los parásitos

eritrocíticos de todas las clases de paludismo. Probablemente ejerce algún efecto contra las formas exoeritrocíticas primarias de todas ellas y es activa contra las formas tardías de *Plasmodium vivax* en los tejidos, aun cuando las condiciones exactas que se requieren para producir ese efecto no están claramente definidas.

Es el agente de supresión más activo que se conoce. En dosis únicas de 25 mg semanales, se logra la supresión absoluta contra todas las especies de paludismo. Es posible lograr la cura supresiva del paludismo producido por algunas cepas de *P. vivax* y de *P. falciparum*. La pirimetamina no es una buena droga para la terapéutica de ataques agudos; aunque a la larga es eficaz, su acción es demasiado lenta para poner fin rápidamente a la fiebre y a la parasitemia.

Además de su capacidad de supresión, esta droga muestra un efecto prodigioso sobre los gametocitos (10). No parece afectar la producción ni la morfología de estas formas sexuales, pero en los mosquitos enteramente susceptibles, los parásitos no se pueden desarrollar más allá del estado temprano de oocisto, y de este modo bloquea la cadena de transmisión. El efecto adverso sobre los gametocitos se hace sentir ya al cabo del corto período de 2 horas, y persiste incluso hasta 144 horas después que el paciente ha recibido la droga. Esta propiedad de la droga se puede aplicar con provecho especialmente en las regiones en que el vector es el *falciparum*. Una de las características de esta infección es que los gametocitos rara vez, si alguna sucede, aparecen en la sangre circulante hasta después de 10 días o más del comienzo del ataque agudo, que, ordinariamente, ocurre de 3 a 5 días después de terminado el tratamiento. Ni aun las mejores drogas esquizontocidas afectan en forma adversa a los gametocitos *falciparum*; de modo que, aun cuando el paciente parezca encontrarse bien, ello no impide que actúe como fuente de gametocitos susceptibles de infectar a los mosquitos locales. Puesto que la droga ocasiona niveles terapéuticamente activos por más de 17 días (8), puede romperse el ciclo

de transmisión administrando 25 mg de pirimetamina el último día del tratamiento del ataque clínico.

La resistencia a la pirimetamina se reconoció durante las primeras investigaciones. Este fenómeno se probó por primera vez en la lucha contra el *Plasmodium gallinaceum* y el *P. berghei* (11) y más tarde se probó que la resistencia adquirida por el *P. cynomolgi* puede ser transmitida también por medio del mosquito (12). Nuestros propios estudios probaron que se puede inducir el parásito de la cepa Chesson de *P. vivax* a oponer resistencia a la pirimetamina y que la resistencia así adquirida puede ser transmitida por medio del mosquito (13). En condiciones ordinarias esta característica se consideraría sumamente desfavorable. Sin embargo, puesto que la resistencia fué adquirida lentamente y sólo después de cuidadoso planeamiento, y cuando al parecer los parásitos eran altamente susceptibles a la cloroquina y a otras drogas esquizontocidas, se duda que la resistencia resulte peligrosa en el campo.

En resumen, se puede decir que la pirimetamina posee ciertas cualidades notables: con pequeñas dosis (25 mg) se logra la absoluta supresión de todas las clases de paludismo y se obtiene la cura supresiva del transmitido por el *P. falciparum* y por ciertas cepas de *P. vivax*. Tiene efecto duradero contra los gametocitos; carece de sabor, característica de especial importancia para el tratamiento de los niños, y es relativamente económico. Sus limitaciones son la lentitud de acción, cuando se emplea en el tratamiento de un ataque agudo, y la posibilidad de que ciertas cepas de parásitos del paludismo desarrollen resistencia a la droga en el campo, un fenómeno que se puede evitar administrando siempre dosis suficientes para terapéutica o supresión.

PRIMAQUINA

8-(4-amino-1-metilamino)-6-metoxiquinolina

Las dos drogas citadas anteriormente deben su posición entre los agentes anti-palúdicos principalmente a su capacidad

de destruir los estados eritrocíticos del parásito del paludismo. (La pirimetamina parece también ser eficaz por lo menos contra algunas formas de parásitos de tejido fijo aunque su acción en este punto no está todavía claramente establecida.) Así, pues, su utilidad se limita principalmente a la supresión de los ataques clínicos o a su tratamiento. Por otra parte, las 8-aminoquinolinas deben su posición a su capacidad de destruir los parásitos exoeritrocíticos y, por lo tanto, de curar radicalmente la infección. La droga de que vamos a tratar, la primaquina, es la más eficaz de este grupo de preparados.

La pamaquina (o Plasmoquina) es la primera droga antipalúdica sintética y la precursora histórica de la primaquina. Cuando se introdujo por primera vez en 1925, se empleó en el tratamiento de los ataques agudos de paludismo, pero pronto se prescindió de ella porque las dosis necesarias para eliminar las formas sanguíneas asexuales excedían la cantidad que podía administrarse con seguridad. Durante las primeras pruebas se vió que la droga era letal para los gametocitos de todas las especies de paludismo y por lo tanto se ensayó el control de éste en algunas zonas por medio del uso combinado de pamaquina y quinina. Aunque los resultados condujeron a conclusiones no inequívocas en cuanto al efecto sobre las tasas de transmisión colectiva, indicaron que la combinación de pamaquina y quinina reducía considerablemente la tasa de recidivas del paludismo ocasionado por *vivax*. Se creyó que la quinina aumentaba el efecto de la pamaquina; después, este efecto sinérgico se atribuyó a todas las 8-aminoquinolinas. Sin embargo, pruebas recientes desvirtúan todo sinérgico entre la quinina y las 8-aminoquinolinas.

Debido a la toxicidad de la pamaquina y a la mayor utilidad general de la quinacrina (Atebrina) y otros derivados primerizos, el interés en la serie 8-aminoquinolina se mantuvo más o menos inactivo hasta que se hizo una revisión completa en este sentido hacia el final del programa de investigación

del paludismo en los Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial. Después de esta nueva evaluación se sintetizaron y ensayaron numerosos derivados nuevos; se descubrió que la capacidad para curar las infecciones del *vivax* era atributo general de este grupo de compuestos. Entre un grupo de más de 60 compuestos, se vió que cuatro (pentaquina, isopentaquina, SN 3883 y primaquina) se toleran mejor que la pamaquina.

La pentaquina fué el primero de los compuestos sintetizados recientemente que dió muestras de actividad igual a la de la pamaquina. Es menos tóxica que la pamaquina, el compuesto madre, pero demasiado tóxica aún para permitir la administración de cantidades que sean eficaces en dosis únicas diarias. La isopentaquina y el SN 3883 se estudiaron a continuación, y aunque ambos demostraron ser activos y menos tóxicos que la pentaquina, las ventajas no son suficientes para justificar su uso general.

Más tarde se halló que la primaquina posee decididas ventajas. Es la 8-aminoquinolina de mayor actividad y mejor tolerada que se ha ensayado, y pueden administrarse cantidades suficientes para la curación en dosis únicas diarias. Debido a estas características la primaquina reemplazará probablemente a todas las demás 8-aminoquinolinas en la curación del paludismo recidivante.

La primaquina, como todas las 8-aminoquinolinas, se absorbe rápidamente, la eliminación se completa en el término de 24 horas por medio de las transformaciones metabólicas y de la excreción de los productos de la descomposición en la orina; solamente se fija en los tejidos una cantidad muy pequeña.

Cuando se administra la primaquina en las dosis recomendadas, no hay toxicidad que temer. Al aumentar las dosis las manifestaciones tóxicas pueden incluir anorexia, náusea, trastornos epigástricos, calambres abdominales y, a veces, vómitos, vago dolor del pecho y debilidad. Además, pueden presentarse efectos sorprendentes en los elementos formados en la sangre y en

la médula ósea, caracterizados por leucopenia, anemia, metahemoglobinemia y supresión de la actividad de los mielocitos, con efectos menores en el corazón y en la circulación. Estas manifestaciones desaparecen al suspender la administración de la droga. La tendencia a las reacciones hemolíticas aumenta en todas las razas de piel oscura (14).

Dado que la quinacrina (Atebrina) aumenta la tendencia a la metahemoglobinemia y a la neutropenia granulocítica, y probablemente a la anemia hemolítica aguda, no debe administrarse primaquina ni ninguna de las demás 8-aminoquinolinas al mismo tiempo que la quinacrina o después de ella (15).

Si bien la primaquina es activa contra las formas exoeritrocíticas primarias del *Plasmodium vivax* y más activa aún contra la misma fase del *P. falciparum*, el tiempo de acción en relación con la dosis es tal que impide su adopción como verdadero profiláctico causal. Contra las formas sanguíneas asexuales, la primaquina muestra actividad contra los parásitos *vivax* y *falciparum*, pero el grado de actividad es demasiado bajo para que tenga eficacia terapéutica. Es altamente eficaz contra los gametocitos de todas las clases de paludismo, pero su rápida eliminación, unida a su inherente toxicidad, limita su utilidad general como agente destructor de los gametocitos.

La primaquina resulta de la mayor utilidad como agente verdaderamente curativo del paludismo causado por el *vivax*. El paludismo por la cepa Chesson de *vivax*, del Pacífico Sudoccidental, es sumamente difícil de curar, y en un estudio bien controlado, en el que se administraron dosis de primaquina de 20 mg diarios durante 14 días, conjuntamente con quinina, sólo se logró la curación del 85 % de los voluntarios (16). Sin embargo, en otro estudio de la misma cepa, igualmente bien controlado, se notificó que las dosis de 22,5 mg diarios durante 14 días, conjuntamente con quinina, "impidió las recidivas en casi la totalidad de los casos" (17).

En la primavera de 1951, fecha en que comenzaron a aparecer casos de paludismo por *vivax* en los Estados Unidos entre los militares que regresaban de Corea, se hizo necesario evaluar los efectos curativos de la primaquina contra esa cepa de *vivax*. Los estudios hechos en Fort Benning, Ga., y Fort Knox, Ky., durante los veranos de 1951 y 1952, demostraron que, cuando se emplea la cloroquina en la terapéutica del ataque clínico y la primaquina se administra conjuntamente a razón de una dosis única diaria de 15 mg durante 14 días, se logra la curación radical, mientras en un grupo de comparación que recibió cloroquina solamente, la tasa de recidivas fué de 39 % (18). En otras pruebas sobre las propiedades curativas de la primaquina, se administró la droga durante la fase latente de su infección a un amplio número de repatriados. Entre los repatriados que recibieron primaquina, dosis única de 15 mg diarios durante 14 días, ninguno desarrolló paludismo durante los seis meses siguientes de observación, mientras que el 17,5 % de los que recibieron un placebo diariamente durante 14 días, mostraron paludismo por *vivax* durante el mismo período de observación (19).

En resumen, con estas pruebas a mano, es claro que estamos ahora en posesión de una droga que erradicará la infección por *Plasmodium vivax*. Para lograr este resultado existen dos procedimientos: 1) Si el paciente está sufriendo un ataque agudo, se debe recurrir inmediatamente al tratamiento con cloroquina y al mismo tiempo, o poco después, a la terapéutica con primaquina a razón de 15 mg diarios, en dosis única, durante 14 días. Contra ciertas cepas de *vivax*, puede resultar necesario un segundo curso de primaquina. 2) Si el paciente procede de una región palúdica y se conoce o sospecha la existencia de la infección, puede administrarse primaquina siguiendo el mismo régimen anterior, pero prescindiendo de la cloroquina.

RESUMEN GENERAL

En la anterior exposición se trata de dejar

establecidos los principales atributos de la cloroquina, de la pirimetamina (Daraprim) y de la primaquina como agentes antipalúdicos. Cada una carece de ciertas cualidades en una droga ideal, pero cuando se usan en combinación la meta no está lejos. La elaboración de la cloroquina y de ciertas otras 8-aminoquinolinas hizo posible por primera vez la completa supresión de todas las clases de paludismo con un plan de una dosis semanal y proporcionó el agente más eficiente para el rápido alivio de los ataques agudos. Aunque la pirimetamina no es recomendable en la terapéutica de los ataques clínicos debido a la lentitud de su acción, es el agente supresivo más eficaz

que se conoce, y su acentuado efecto contra los gametocitos *falciparum* puede contribuir al control de la infección ocasionada por este agente. Gracias a la elaboración y reciente evaluación en gran escala de la primaquina, se cuenta ahora con una droga de toxicidad aceptable para la curación radical de las infecciones por *Plasmodium vivax*. En general, se dispone hoy de drogas para el completo control quimioterapéutico del paludismo. Dando por supuesta la existencia de adelantos similares en el control de los vectores, el paludismo debe dejar de ser pronto la enfermedad humana más frecuente.

REFERENCIAS

- (1) Coatney, G. R.; Ruhe, D. S.; Cooper, W. C.; Josephson, E. S., y Young, M. D.: Studies in Human Malaria. X. The protective and therapeutic action of chloroquine (SN 7618) against St. Elizabeth strain *vivax* malaria, *Am. Jour. Hyg.*, 49:49-59, 1949.
- (2) Hering, E. R.; Patt, H. M.; Leavitt, H. J.: Tolerability studies of some new anti-malarial drugs, *Jour. Nat. Mal. Soc.*, 7:322-329, 1948.
- (3) Alving, A. S.; Eichelberger, L.; Craige, B. Jr.; Jones, R. Jr.; Whorton, C. M., y Pullman, T. N.: Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN 7618), *Jour. Clin. Invest.*, 27 (Part 2): 60-65, 1948.
- (4) Imboden, C. A., Jr.; Cooper, W. C., y Coatney, G. R.: Datos no publicados.
- (5) Archibald, H. M.: Preliminary field trials on a new schizonticide, *Brit. Med. Jour.*, 2:821-823, 1951.
- (6) Schmidt, L. H.; Hughes, H. B., y Schmidt, I. G.: The pharmacological properties of 2, 4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim), *Jour. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 107:92-130, 1953.
- (7) Goodwin, L. G.: Daraprim—clinical trials and pharmacology, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 46:485-495, 1952.
- (8) Coatney, G. R.; Myatt, A. V.; Hernandez, T.; Jeffery, G. M., y Cooper, W. C.: Studies in Human Malaria. XXXII. The protective and therapeutic effects of pyrimethamine (Daraprim) against Chesson strain *vivax* malaria, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:777-787, 1953.
- (9) Myatt, A. V.; Hernandez, T., y Coatney, G. R.: Studies in Human Malaria. XXXIII. The toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:788-795, 1953.
- (10) Shute, P. G., y Maryon, M.: The effect of pyrimethamine (Daraprim) on the gametocytes and oöcysts of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 48:50-63, 1954.
- (11) Rollo, I. M.: Daraprim—experimental chemotherapy, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 46:474-484, 1952.
- (12) Schmidt, L. H., y Genther, C. S.: The anti-malarial properties of 2, 4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim), *Jour. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 107:61-91, 1953.
- (13) Hernandez, T.; Myatt, A. V.; Coatney, G. R., y Jeffery, G. M.: Studies in Human Malaria. XXXIV. Acquired resistance to pyrimethamine (Daraprim) by the Chesson strain of *Plasmodium vivax*, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:797-804, 1953.
- (14) Hoekwald, R. S.; Arnold, J.; Clayman, B. C., y Alving, A. S.: Status of primaquine, 4. Toxicity of primaquine in Negroes, *Jour. Am. Med. Ass.*, 149:1568-1570, 1952.
- (15) Atchley, J. A.; Yount, E. H.; Husted, J. R.; Pullman, T. N., Alving, A. S., y Eichelberger, L.: Reactions observed during treatment with pentaquine, administered with quinacrine (Atebrine), metachloridene (SN 11,437), and with sulfadiazine, *Jour. Nat. Mal. Soc.*, 7:118-124, 1948.
- (16) Cooper, W. C.; Myatt, A. V., Hernandez, T.; Jeffery, G. M., y Coatney G. R.: Studies in Human Malaria. XXXI. Comparison of primaquine, isopentaquine, SN-3883, and

- pamaquine as curative agents against Chesson strain *vivax* malaria, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:949-957, 1953.
- (17) Edgcomb, J. H.; Arnold, J.; Yount, E. H. Jr.; Alving, A. S.; y Eichelberger, L.; Jeffery, G. M.; Eyles, D., y Young M. D.: Primaquine, SN 13272, a new curative agent in *vivax* malaria: a preliminary report, *Jour. Nat. Mal. Soc.*, 9:285-292, 1950
- (18) Alving, A. S.; Hankey, D. D.; Coatney, G. R.; Jones, R. Jr.; Coker, W. G.; Garrison, P. L., y Donovan, W. N.: Korean *vivax* malaria. II. Curative treatment with pamaquine and primaquine, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:970-976, 1953.
- (19) Coatney, G. R.; Alving, A. S.; Jones, R. Jr.; Hankey, D. D.; Robinson, D. H.; Garrison, P. L.; Coker, W. G.; Donovan, W. N.; DiLorenzo, A.; Marx, R. L., y Simmons, I. H.: Korean *vivax* malaria. V. Cure of the infection by primaquine administered during long-term latency, *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 2:985-988, 1953.