

# EL PAPEL DE LAS DROGAS EN LA PREVENCIÓN DEL PALUDISMO\*

DR. JOHN W. FIELD

*Instituto de Investigación Médica, Federación Malaya*

## EL CICLO BIOLÓGICO DEL PARASITO Y EL CAMPO DE ACCIÓN DE LA TERAPÉUTICA PREVENTIVA†

Al parecer los esporozoitos son resistentes a todas las drogas conocidas, pero sus sucesores los esquizontos preeritrocíticos del hígado, sí pueden ser destruidos por algunos de los compuestos sintéticos. Se llama *profilaxis causal* a la destrucción completa de los parásitos en esta fase de su evolución, antes de que invadan los glóbulos rojos. Puede hacerse la profilaxis causal en todas las variedades de paludismo humano; pero ello rara vez es práctico, excepto en la infección por *falciparum*.

Al romperse los esquizontos maduros del hígado dejan en libertad merozoitos que pasan a la sangre e invaden los glóbulos rojos en los que inician una serie de ciclos esquizogónicos. También allí se puede destruir completamente el parásito. A la erradicación de la infección en esta fase tardía se le llama *cura radical*, o bien, si la curación que se obtiene es debida a una supresión prolongada, se le llama *cura supresiva*. Con las drogas modernas, por lo común se puede lograr la cura radical de todas las variedades de paludismo humano; solamente en la infección por *falciparum* es probable obtener la curación supresiva. Se llama

\* Doc. WHO/Mal/105, Taipei Conf./4, agosto 31, 1954. Trabajo presentado a la Conferencia sobre Paludismo de las Regiones del Pacífico Occidental y Sudeste de Asia, celebrada en Taipei, del 15 al 27 de noviembre de 1954. El texto de este trabajo ha sido tomado en su mayor parte de "Covell, Sir Gordon; Coatney, G. R.; Field, J. W., y Singh, J.: *Chemotherapy of Malaria*, Geneva, 1955 (World Health Organization: Monograph Series, No. 27)."

† Esta disertación se limita al tema de la terapéutica dirigida específicamente a la prevención del paludismo. El tratamiento temprano y eficaz de los ataques agudos en una población palúdica, también es de efecto significativo en la prevención.

*supresión* al efecto que consiste en interrumpir el ciclo esquizogónico en la sangre sin erradicarlo; sin embargo, los parásitos persisten, aunque en número muy pequeño para causar síntomas. Es posible obtener una supresión eficaz en todas las formas de paludismo humano. La supresión continuada durante un mes o más, después de la última fecha de infección, puede determinar la cura supresiva del paludismo por *falciparum*.

En cuanto al efecto preventivo que se obtiene eliminando a los gametocitos, se llama *profilaxis directa con gametocidas* al efecto obtenido al destruir o dañar a los gametocitos, inhibiendo su desarrollo en los mosquitos e impidiendo así la transmisión de la infección a un nuevo huésped humano. También puede impedirse o reducirse la transmisión por medio de drogas que actúan indirectamente sobre el reservorio de gametocitos. Estos aparecen esporádicamente, como ramas del ciclo esquizogónico que se produce en los eritrocitos, por lo tanto, las drogas que interrumpen este ciclo, impiden la producción ulterior de gametocitos. A este efecto se le llama *profilaxis indirecta con gametocidas*. Tanto la supresión como la cura supresiva producen este efecto gametocida indirecto.

## LAS DROGAS ANTIPALUDICAS ACTUALES

Desde el punto de vista de la quimioprofilaxis del paludismo, las drogas actuales pueden clasificarse de un modo general en cuatro grupos químicos cuya diferente actividad antipalúdica se resume en el Cuadro No. 1.

## EL PROBLEMA DE LA PREVENCIÓN DEL PALUDISMO EN EL INDIVIDUO POR MEDIO DE DROGAS

Quizás la supresión de los síntomas es el mayor beneficio clínico que se obtiene administrando regularmente y por un tiempo

CUADRO No. 1.—*Constitución química y acción de las drogas antipalúdicas comunes.*

Grupo químico	Principales miembros del grupo	Acción preventiva en el paludismo
(1) 4-amino-quinolinas y compuestos similares	Quinina Mepacrina Cloroquina Amodiaquina	Esencialmente esquizonticidas. No actúan sobre las formas exoeritrocíticas del parásito ni contra los gametocitos de <i>P. falciparum</i> . Excepto la quinina, todos son supresivos poderosos y a menudo producen cura supresiva. Poseen escasa toxicidad. No provocan resistencia en los parásitos.
(2) 8-amino-quinolinas	Pamaquina Pentaquina Isopentaquina Primaquina	Esquizonticidas pobres pero activos contra los gametocitos y las formas exoeritrocíticas. Se usan principalmente en la profilaxis directa con gametocidas y en la cura radical de la infección por <i>vivax</i> . Son moderadamente tóxicos. No provocan resistencia importante.
(3) Biguanida	Proguanil	Esquizonticida y gametocida. Es activo también contra las formas preeritrocíticas de <i>P. falciparum</i> . Se usa principalmente en la profilaxis causal de la infección por <i>falciparum</i> , en la supresión de todas las variedades de paludismo y en la profilaxis con gametocidas. Atóxico. Capaz de provocar resistencia.
(4) Pirimidina	Pirimetamina	Actividad semejante a la del proguanil, pero difiere de éste en que tiene cierta acción contra las formas exoeritrocíticas del <i>P. vivax</i> . Se usa principalmente en la profilaxis causal de la infección por <i>falciparum</i> y en la supresión de todas las variedades de paludismo. Su toxicidad es probablemente escasa. Capaz de provocar resistencia.

suficientemente largo, pequeñas dosis de drogas antipalúdicas, pero no es el único. Algunas infecciones curan, y otras más, con ciertas drogas se erradican antes de que invadan la sangre. Consecuentemente, el término "supresión" es demasiado restringido en su significado e irreal clínicamente; por lo tanto, en esta breve exposición usaremos el término más amplio de "protección clínica" que abarcará la supresión, la cura supresiva y la prevención radical. La "protección clínica" que razonablemente es de esperarse de las drogas modernas, puede resumirse como sigue:

- (a) supresión en todas las variedades de paludismo;
- (b) profilaxis causal o cura supresiva en las infecciones por *falciparum*;
- (c) cura supresiva en *algunas* infecciones por *vivax* (solamente con pirimetamina).

El Cuadro No. 2 muestra en resumen las drogas y la posología que de ellas se sugiere para obtener estos efectos.

*Cloroquina y amodiaquina:* Estas 4-amino-quinolinas son potentes supresivos; su uso produce la cura supresiva en la infección por *falciparum*; poseen escasa toxicidad y no inducen resistencia en los parásitos. Con ellas rara vez se logra erradicar las infecciones por *vivax* o por *malariae* y no tienen acción sobre las formas preeritrocíticas ni sobre los gametocitos de *P. falciparum*. Usualmente hasta, aun para los no inmunes, una dosis de 300 mg de la base, una vez por semana; sin embargo, en ciertas condiciones puede ser necesario emplear una dosis más elevada, de 100 mg de la base diariamente, recomendada en el Quinto Informe del Comité de Expertos en Paludismo, de la OMS.

CUADRO No. 2.—*Drogas y posología sugeridas para obtener protección clínica continuada.*

Droga	Dosis en miligramos (y en número de tabletas)						
	Intervalo	Más de 16 años	Entre 11 y 16 años	Entre 7 y 10 años	Entre 4 y 6 años	Entre 1 y 3 años	Menores de 1 año
Proguanil <sup>1</sup>	diariamente	100 (1 tab.)	100 (1)	75*	50*	50*	25*
Cloroquina base <sup>2</sup>	semanalmente	300 (2 tabs.)	225 (1½)	150 (1)	100 (⅔)	75 (½)	37 (¼)
Amodiaquina base	semanalmente	400 (2 tabs.)	300 (1½)	200 (1)	133 (⅔)	100 (½)	—
Mepacrina <sup>3</sup>	diariamente	100 (1 tab.)	75*	50*	25*	—	—
Pirimetamina base <sup>1</sup>	semanalmente	25 (1 tab.)	25 (1)	18 (¾)	12 (½)	6 (¼)	—
Sal de quinina <sup>4</sup>	diariamente	500 a 600	300 a 500	200 a 250	130 a 200	130	65

\* Algunos fabricantes producen tabletas de 25 mg de proguanil o de mepacrina.

<sup>1</sup> Su uso no está indicado en las zonas donde se sabe que el paludismo predominante es resistente a cualquiera de estas drogas.

<sup>2</sup> Véase la nota en el texto.

<sup>3</sup> Se empieza a dar 10 días antes de la exposición a la infección.

<sup>4</sup> Su uso solamente se recomienda cuando no se dispone de otras drogas.

*Proguanil.* Esta droga posee una amplia eficacia y muy escasa toxicidad. Es profiláctico causal de la infección por *falciparum*, un buen supresivo y un gametocida activo en todas las variedades de paludismo. Su limitación principal consiste en la tendencia a provocar resistencia: usándolo contra cepas resistentes se observa una pérdida general de su actividad en toda la extensión de su poder plasmodicida.

*Mepacrina:* Este compuesto se parece a la cloroquina en la amplitud de su eficacia clínica, pero es algo menos activa y no carece totalmente de toxicidad. Aunque es una droga en la que se puede confiar enteramente para lograr protección clínica, su uso sólo se recomienda cuando no puede disponerse de 4-amino-quinolinas, más potentes.

*Pirimetamina:* A dosis iguales, este compuesto es el agente supresivo más potente que se conoce, lo que no significa que sea el mejor; simplemente quiere decirse que se obtiene supresión con una dosis inferior a la que se necesita de otras drogas para obtener el mismo efecto. La actividad de la pirimetamina es semejante a la del proguanil, pero difieren en que con la pirimetamina a

veces se obtiene una cura supresiva de la infección por *vivax*. La pirimetamina, a semejanza del proguanil, es capaz de provocar resistencia en los parásitos expuestos a la acción de dosis subletales.

*Quinina:* Aunque es una droga útil para obtener protección clínica contra el paludismo y es sumamente apreciada en algunos países por personas de costumbres conservadoras, la quinina es menos eficaz que los compuestos sintéticos mencionados arriba y su uso sólo puede recomendarse cuando no se dispone de éstos.

*Eradicación de la infección por falciparum*

Las drogas que se dan a dosis adecuadas para prevenir la infección, pueden erradicar el *P. falciparum* tanto en la fase preeritroéctica (profilaxis causal) como en la fase eritroéctica (cura supresiva); y si se logra una cura supresiva antes de que se manifiesten los síntomas, los resultados son los mismos desde el punto de vista clínico, es decir, erradicación de la infección y protección completa de la ocurrencia de manifestaciones clínicas.

Las drogas de que se dispone para la erradicación de la infección por *falciparum*,

CUADRO No. 3.—*Posología de varias drogas para la prevención por falciparum.*

Droga	Posología
Proguanil	100 mg diariamente, empezando el primer día de exposición a la infección y terminando una semana después del último día de haber estado expuesto.
Cloroquina <sup>1</sup>	300 mg de la base a la semana, empezando el primer día de exposición a la infección y terminando un mes después del último día de haber estado expuesto.
Amodiaquina	400 mg de la base a la semana, empezando el primer día de exposición a la infección y terminando un mes después del último día de haber estado expuesto.
Mepacrina	100 mg diariamente, empezando 10 días antes de exponerse a la infección y terminando un mes después del último día de haber estado expuesto.
Pirimetamina <sup>2</sup>	25 mg de la base a la semana, empezando el primer día de la exposición a la infección y terminando una semana después del último día de haber estado expuesto

<sup>1</sup> En algunas zonas puede ser necesario usar 100 mg diarios de la base en los no inmunes (Quinto Informe del Comité de Expertos en Paludismo de la OMS).

<sup>2</sup> Se ha informado que produce protección completa contra una cepa de *P. falciparum* del Africa Occidental (Covell *et al.*, 1953). El uso de la pirimetamina, como el del proguanil, no está indicado cuando las cepas predominantes de *P. falciparum* son resistentes a cualquiera de ambas drogas.

son: el proguanil, la cloroquina, la amodiaquina, la mepacrina y la pirimetamina. El proguanil y la pirimetamina erradican la infección en las fases preeritrocíticas; con la cloroquina, la amodiaquina y la mepacrina se logra el mismo resultado final pero más tardíamente, en la fase eritrocítica. La pamaquina y otras 8-amino-quinolinas son profilácticos causales; pero su toxicidad

es tal, que la actividad que poseen no brinda ninguna ventaja clínica, a menos que se conozcan aproximadamente las fechas de las picaduras infectantes y de acuerdo con ello pueda aplicarse a tiempo el tratamiento preventivo.

La prevención completa de la infección por *falciparum*, la más peligrosa de las infecciones palúdicas, por medio de la erradicación de los parásitos, tiene un valor especial para quienes atraviesan zonas palúdicas o residen temporalmente en ellas. Los beneficios secundarios los proporciona la "protección clínica", pues en realidad las drogas que se usan y las dosis que de ellas se dan son las mismas, la única diferencia consiste en la duración de la terapéutica protectora y la regulación del tiempo de su aplicación.

#### *Erradicación de las infecciones por vivax y por malariae*

No son satisfactorias las perspectivas de obtener la erradicación de la infección por *vivax* empleando drogas a dosis preventivas. Las drogas más activas son las 8-amino-quinolinas y la pirimetamina. Administrando la primaquina y la pamaquina al tiempo de las picaduras infectantes de los mosquitos o al iniciarse el período de incubación, se erradica la infección en su cuna a nivel del parénquima hepático; no obstante, el momento en que ocurren las picaduras infectantes rara vez se conoce y ambas drogas son demasiado tóxicas para administrarlas durante un tiempo largo.

La pirimetamina no acaba con la infección por *vivax* en su origen; pero se ha demostrado que la administración prolongada de esta droga a la pequeñísima dosis de 25 mg de la base una vez por semana durante dos meses después de la infección, efectúa la cura supresiva en algunos casos (Coatney *et al.*, 1953) y las pruebas que hasta ahora tenemos sugieren que la pirimetamina, con las deficiencias que pueda tener, es la mejor droga con que contamos para este fin particular.

Las infecciones por *P. malariae* se com-

portan en forma muy semejante a las causadas por *vivax* y por analogía se supone que su tratamiento preventivo tiene las mismas posibilidades y limitaciones.

### *Toxicidad de las drogas*

Cualquier droga que haya que suministrarse por largo tiempo, no debe causar trastornos serios. El proguanil en dosis adecuada para fines profilácticos, es atóxico, la pirimetamina administrada por tiempo prolongado a dosis de unos 25 mg diarios, produce una depresión reversible de la médula ósea; sin embargo, la dosis que se recomienda para la profilaxis es tan pequeña que resulta escaso el riesgo de que se produzcan trastornos tóxicos. El empleo de la cloroquina y de la amodiaquina no implica ningún riesgo de importancia; la mepacrina tiñe la piel y las conjuntivas, a veces causa dermatitis liquenoide y se ha señalado la ocurrencia de psicosis al usarla como supresivo. A pesar de todo, el riesgo que implica el empleo de estas drogas en tratamientos profilácticos colectivos de que se produzcan reacciones peligrosas, es pequeño, particularmente si se consideran los beneficios que proporciona su uso. Solamente los efectos indeseables de la mepacrina podrían no hacer aconsejable el uso de ésta en gran escala.

### EL PROBLEMA DE LA PREVENCION DEL PALUDISMO EN LA COLECTIVIDAD POR MEDIO DE DROGAS

El paludismo en una colectividad es la expresión de la relación biológica existente entre los parásitos del paludismo, sus huéspedes humanos y los mosquitos que los ponen en contacto. Si se elimina a los

mosquitos o se impide su contacto con el hombre, desaparece el paludismo. Los métodos de control del paludismo de resultados más eficaces y duraderos, se fundan en esos principios. Si se destruye a los parásitos o se interrumpe su ciclo biológico en las fases en las que son vulnerables a las drogas, también desaparece el paludismo. Esa es la finalidad de la profilaxis colectiva con drogas. El control que se obtiene por medio de ellas no es permanente, pero se logra con rapidez y en ciertas condiciones puede ser casi completo.

### *Fundamentos*

Mientras la protección clínica contra el paludismo se limite a unos cuantos individuos activos e interesados en ello, el efecto secundario que ésta tiene sobre el paludismo en la colectividad a la que pertenecen, es sólo incidental y probablemente escaso. Pero cuando la profilaxis individual se extiende hasta el punto de que se transforma en profilaxis colectiva, se obtiene una serie de resultados que, acumulados, tienen una gran significación para la colectividad, por ejemplo, la reducción o la eliminación de las fuentes de origen de infección de los mosquitos. La profilaxis individual con drogas depende esencialmente de la interrupción de los ciclos de multiplicación asexual de los parásitos; la profilaxis colectiva tiene que abarcar una acción adicional sobre la gametogonia y la esporogonia e impedir la transmisión de la infección a los mosquitos. Tomando como ejemplo el uso de la cloroquina y del proguanil, a continuación se hace un análisis sencillo de la acción que ejerce un buen esquizonticida administrado a todos los habitantes de una población, por un tiempo largo y a dosis adecuadas.

### *Tratamiento supresivo con cloroquina*

#### *Acción sobre el ciclo asexual en la sangre*

- (a) Supresión o cura supresiva de la infección por *falciparum*.
- (b) Supresión de las infecciones por *vivax* y por *malariae*.

#### *Acción colateral sobre los gametocitos*

- Ningún efecto al principio. Al cesar los ataques cesa la producción.
- Destrucción de los gametocitos. Al cesar los ataques cesa la producción.

*Tratamiento supresivo con proguanil**Acción sobre los ciclos asexuales en la sangre y en los tejidos*

- (a) Profilaxis causal en la infección por *falciparum*
- (b) Supresión o cura supresiva de la infección por *falciparum*.
- (c) Supresión de las infecciones por *vivax* y por *malariae*.

La acción de la amodiaquina y la de la mepacrina se parecen a la de la cloroquina; la de la pirimetamina en muchos aspectos es semejante a la del proguanil. Cuando se administra cualquiera de estas drogas eficazmente a cada uno de los miembros de una colectividad no diseminada, teóricamente es de esperarse que se impida totalmente la transmisión; sin embargo, ciertas dificultades, en la práctica, limitan su acción. Rara vez se encuentran colectividades a salvo de fuentes ajenas de infección, y la administración de cualquier droga, con regularidad absoluta, a cada miembro de la colectividad, constituye una tarea ímproba. Por lo tanto, los efectos derivados de la profilaxis colectiva con drogas estarán relacionados con la situación epidemiológica local y con la proporción de miembros de la colectividad sujetos a la administración regular de la droga.

*Métodos, drogas y posología*

Parece que la administración prolongada de un buen esquizonticida a toda la población, con los intervalos entre una dosis y otra fijados de acuerdo con la potencia y la persistencia de la droga en el cuerpo, es el método más eficaz de profilaxis colectiva con drogas. A veces se recomienda, aunque rara vez es necesario, hacer un tratamiento inicial "en masa" a dosis adecuada para los ataques agudos. Otros métodos de administración, como el tratamiento "en masa" intermitente, a intervalos de semanas o meses, y el tratamiento selectivo de los portadores del parásito, habitualmente han tenido menos éxito. La profilaxis colectiva con drogas utilizando la pamaquina, ha sido casi abandonada; aunque queda to-

*Acción colateral sobre los gametocitos*

No hay producción

Inhibición de los gametocitos. Al cesar los ataques cesa la producción.

Inhibición de los gametocitos. Al cesar los ataques cesa la producción.

davía por definir la posibilidad que en este sentido pueda tener la primaquina, una 8-amino-quinolina menos tóxica y más activa.

Para la profilaxis colectiva, del mismo modo que en la individual, las drogas más adecuadas son el proguanil, la cloroquina, la amodiaquina, la mepacrina, la pirimetamina y la quinina (Cuadro No. 4).

*Control de las epidemias por medio de drogas*

Las epidemias graves de paludismo requieren rápida acción: muchas personas se hallan enfermas, algunas están moribundas y en ese caso la situación de momento sólo puede resolverse con drogas. Es ésta la indicación más clara para la aplicación de la profilaxis colectiva con drogas, empleando una dosis inicial elevada. En el Cuadro No. 5 se hace un resumen de las drogas y dosis recomendadas.

No es adecuada una dosis única de mepacrina para los enfermos con fiebre en el momento de examinarlos; en estos casos es conveniente un tratamiento adicional con 300 mg al día durante dos días. El personal encargado de la distribución de las drogas debe cerciorarse de que las dosis que entregan sean deglutidas con un poco de agua. Esta precaución, que siempre debe tomarse al hacer profilaxis colectiva con drogas, es de especial importancia durante las epidemias.

Una vez que se ha hecho el control clínico del paludismo, puede considerarse la reducción de la dosis de proguanil o de mepacrina a 200 mg dos veces por semana ó 300 mg una vez por semana. La administración de la droga debe continuarse cuando menos durante un mes, tiempo suficiente

CUADRO No. 4.—*Drogas y posología sugeridas para la profilaxis colectiva.*

Droga	Colectividades con poca inmunidad, ejércitos en el campo, etc.	Colectividades en zonas endémicas
Proguanil <sup>1</sup> o	100 mg diariamente.	200 mg dos veces por semana, o 300 mg una vez por semana.
Cloroquina <sup>2</sup> o	300 mg de la base una vez por semana.	300 mg de la base una vez cada 1-2 semanas.
Amodiaquina, o	400 mg de la base una vez por semana.	400 mg de la base una vez cada 1-2 semanas.
Mepacrina, o	100 mg diariamente.	200 mg dos veces por semana, ó 300 mg una vez por semana.
Pirimetamina <sup>1</sup> o Quinina <sup>3</sup>	25 mg de la base una vez por semana. 650 mg diariamente.	25 mg de la base una vez por semana. 300 mg diariamente.

*Nota:* Las dosis para niños se indican en el Cuadro No. 2.

<sup>1</sup> Su uso no está indicado cuando se sabe que el paludismo predominante es resistente a una u otra de estas drogas.

<sup>2</sup> En algunas zonas puede ser necesario usar 100 mg diarios de la base en los no inmunes (Quinto Informe del Comité de Expertos en Paludismo de la OMS).

<sup>3</sup> Su uso sólo se recomienda cuando no se dispone de otras drogas.

CUADRO No. 5.—*Drogas y posología usadas para el control de emergencia del paludismo epidémico.*

Dosis inicial inmediata (adultos)	Dosis para conservar controlada la epidemia (adultos)
Cloroquina, 600 mg de la base, o Amodiaquina, 600 mg de la base, o Mepacrina, 600 mg	Proguanil*, 100 mg diariamente, o Pirimetamina*, 25 mg base a la semana, o Cloroquina, 300 mg de la base a la semana, o Amodiaquina, 400 mg de la base a la semana, o Mepacrina, 100 mg diariamente.

\* Su uso no está indicado cuando se sabe que el paludismo predominante es resistente a una u otra de estas drogas.

para la cura supresiva de la mayoría de las infecciones por *falciparum*. No debe olvidarse la posibilidad de que ocurra un recrudescimiento de las infecciones por *vivax* y por *malariae* unas semanas después de haber suspendido la administración de las drogas.

La distribución de emergencia de los medicamentos, no debe substituir o retrasar otras formas de control más duraderas. El rociamiento de las casas con insecticidas de acción residual debe hacerse inmediata-

mente y tomar las medidas necesarias para determinar la causa de la epidemia. De acuerdo con las condiciones que prevalezcan y los recursos con que se cuente, se decidirá si las drogas deben o no utilizarse en el programa de control ulterior.

*Las drogas en los programas de control del paludismo*

Hay pocas pruebas de que sea posible controlar completa y permanentemente el paludismo con drogas. En consecuencia, los grandes programas de control que abarcan grandes poblaciones estáticas básicamente deben perseguir como fin el control del vector. No obstante, en ciertas circunstancias, las drogas pueden desempeñar un papel útil. Tal vez pueda servir como ejemplo la actual situación en Malaya, donde hace casi medio siglo, se practica el control del paludismo. Frecuentemente habrá situaciones semejantes en otros países\*.

*Control en las ciudades:* En las zonas urbanas densamente pobladas, las bien conocidas medidas antilarvarias, el drenaje del subsuelo, un drenaje permanente del terreno, el zanjado

\* Véase *Malaria Control by Modern Methods*. Circular No. 7 (revisada) Malaria Advisory Board, Federation of Malaya, julio, 1954.

y la aplicación de larvicidas en los criaderos de larvas, por muchos años han dado excelentes resultados. Estas medidas ahuyentan a los mosquitos vectores y en las condiciones malayas proporcionan una protección superior a la que pueda esperarse con cualquier otro método. En tales circunstancias no cabe el empleo de drogas al practicar la prevención.

*Poblados, fincas y minas:* En estos casos puede escogerse entre el control de las larvas, el rociamiento de insecticidas en las casas y la supresión con medicamentos. La decisión debe tomarse de acuerdo con las circunstancias locales. A menudo es obvia la conveniencia de efectuar el control de las larvas no sólo en las ciudades sino en los poblados aledaños. En las grandes fincas con un caserío central, frecuentemente se obtienen resultados excelentes por medio del control de las larvas solamente. En los demás casos, la elección del procedimiento a seguir se hace por lo común entre el rociamiento de insecticidas en las casas y la supresión con drogas. Siendo aquél, en general, el procedimiento de elección y dejando a las drogas como una medida adicional en caso de que no se obtengan resultados satisfactorios.

*Zonas rurales:* En el "poblado" malayo típico, donde las casas se encuentran diseminadas en superficies muy extensas, el control de las larvas rara vez es práctico y la supresión con drogas es difícil de organizar y supervisar. En estos casos el rociamiento de las casas con insecticidas de acción residual es el único procedimiento práctico, aunque en las condiciones de las zonas rurales malayas los resultados se obtienen lentamente. No obstante, las drogas son de importancia para controlar una situación de emergencia.

*Grupos humanos móviles en zonas palúdicas:* A los grupos humanos tales como ejércitos en el campo, patrullas de reconocimiento o de vigilancia, cuadrillas de trabajadores en la construcción de carreteras o ferrocarriles, rara vez se les puede proteger con medidas dirigidas contra los mosquitos y es, en estos casos y en casos semejantes, en los que la protección con drogas está

más claramente indicada. En realidad no hay modo de aplicar otro método de protección.

*Individuos:* Cualesquiera que sean las circunstancias y la forma de control usada, siempre será conveniente que, habiendo cualquier riesgo de importancia, el individuo se proteja con drogas.

#### EL PROBLEMA DE LA DOSIFICACION

Con una dosis semanal de 300 mg de mepacrina por persona, puede lograrse una excelente supresión del paludismo en una colectividad que lo ha padecido por mucho tiempo, pero se necesita una dosis de 100 mg diarios para los adultos que no poseen inmunidad. Una dosis única de 50 mg de proguanil puede erradicar una infección por *falciparum* en la fase preeritrocítica; sin embargo, una dosis de 100 mg puede no detener una infección resistente en la misma fase. Los ejemplos anteriores sirven para ilustrar lo engañoso que pueden resultar los intentos de fijar niveles arbitrarios de dosificación, convenientes para todas las infecciones palúdicas y en todas las circunstancias. La confusión la originan principalmente el factor inmunidad, la resistencia a la droga y las diferencias de las cepas de los parásitos según el sitio geográfico de su origen.

#### *El factor inmunidad*

Comúnmente la respuesta del paludismo a las drogas, o tal vez siempre, es la expresión de una acción doble. La acción de la droga es reforzada por la reacción de defensa de los tejidos. Esta participación de los tejidos en los sujetos no inmunes puede ser escasa; en quienes poseen inmunidad las defensas de los tejidos bastan por sí solas para interrumpir el ciclo esquizogónico del parásito. Lógicamente es, pues, necesario para determinar la dosis de una droga, tomar en cuenta el grado de inmunidad del sujeto. No obstante, la inmunidad no es siempre fácil de evaluar y la dosificación que usualmente se recomienda, es por ello la adecuada para un sujeto no inmune. Son los médicos sanitarios quienes, con conocimiento especial

del tipo de paludismo con el que van a enfrentarse, están mejor capacitados para decidir cuándo y en qué proporción podrán reducir sin riesgos la posología preventiva usualmente recomendada.

### *La cepa del parásito*

Existen pruebas de que las cepas de paludismo según el sitio geográfico de su procedencia, difieren a veces en su susceptibilidad a una droga determinada. Por ejemplo, la cepa Costa de *P. falciparum* parece ser menos sensible a la quinina y a la mepacrina que la cepa McClendon de la misma especie; se ha visto que una cepa holandesa de *P. vivax* es menos sensible al salvarsán que una cepa de Madagascar, y han sido señalados otros ejemplos semejantes. Rara vez las diferencias entre las cepas son marcadas y tampoco parecen ser comunes; pero al menos, demuestran que una posología determinada no es necesariamente adecuada para todos los casos y puede explicar por qué a veces cierto régimen de dosificación eficaz en una parte del mundo puede no ser bueno en otra.

### *Indicación del contenido de base o sal en las drogas*

Otra fuente de confusión consiste en que las dosis se expresan a veces en términos de la sal y otras en términos de su contenido de la base activa. Cierta marca de cloroquina se encuentra en el mercado en forma de tabletas de 250 mg sin que se especifique lo que contienen de base activa; de otra marca que se vende en forma de tabletas de 200 mg se expresa en el marbete lo que contiene de base impreso en tipo más pequeño. Ambas contienen 150 mg de cloroquina base.\* Por otra parte, la tableta de amodiaquina (Camoquina) de 200 mg contiene 200 mg de base activa sin que aparezcan otras cifras en el marbete. La dosificación de la pamaquina es aún más confusa: tanto la tableta de 18 mg del naftoato como la de 10 mg del dichlorhidrato contienen 8 mg de

base activa; pero las cifras a las que se hace resaltar más son 18 mg y 10 mg. En lo que se refiere a las drogas más antiguas, como la quinina, continuaremos pensando en ellas en términos de la sal; pero en cuanto se refiere a las drogas más nuevas, no existe ninguna razón que justifique la persistencia de esta confusa anomalía. El procedimiento lógico es fijar toda dosificación en términos de base activa; no debiendo aparecer ninguna otra cifra en los marbetes de los fabricantes. En donde esto no es posible, porque se ha establecido la costumbre de expresar toda dosificación en términos de la sal, debería al menos indicarse lo que contiene de base.

### *Resistencia a las drogas*

La dosificación normalmente se basa en la respuesta de los parásitos totalmente sensibles al tratamiento. En el caso de que los parásitos desarrollen resistencia, la dosificación recomendada podría ser gravemente deficiente. Es difícil que se originen fallas debidas a una causa como ésta con la quinina, la mepacrina, la cloroquina o la amodiaquina. Las únicas drogas que provocan resistencia importante son el proguanil y la pirimetamina; ambas son casi inútiles contra los parásitos altamente resistentes, aunque una resistencia leve puede vencerse aumentando la dosis. La resistencia a estas drogas de las formas asexuales de los parásitos en la sangre, puede anular la validez de la posología recomendada para fines supresivos. Se ha informado también de la existencia de gametocitos y formas preeritrocíticas de *P. falciparum* resistentes al proguanil; por lo tanto, en las zonas donde se sospecha la resistencia al proguanil, debe considerarse la posibilidad de que la dosificación acostumbrada de esta droga sea inadecuada para hacer profilaxis radical y gametocida.

#### EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LAS DROGAS

Se conoce desde hace más de medio siglo la ocurrencia de resistencia a las drogas debida a la adaptación de los organismos vivos a substancias que normalmente los

\* Como es bien sabido, existe otro producto del que sólo se indica lo que contiene (0,10 g ó 0,30 g) de cloroquina base. (Nota del editor).

destruyen; pero solamente al descubrirse, hace unos cuantos años, la resistencia adquirida por las bacterias a las sulfonamidas y a los antibióticos, tuvo ésta efectos serios sobre la quimioterapia. En el paludismo, la resistencia a las drogas es un fenómeno reciente. No se sabe que ninguna de las drogas antipalúdicas importantes usadas antes del fin de la Segunda Guerra Mundial, provocara resistencia. La quinina, la pamaquina y la mepacrina nunca fueron causa de preocupación en este sentido y parecía que los agentes del paludismo carecían de la capacidad de adaptación que las bacterias empezaban a mostrar entonces a las sulfonamidas y a la penicilina. El descubrimiento en 1947 de la resistencia adquirida por *P. gallinaceum* al proguanil, fué el toque de atención. Se podía entrenar—si se nos permite el empleo de la palabra “entrenar” sin que ella indique nada en cuanto al procedimiento seguido—a las formas eritrocíticas de esta especie a tolerar altas dosis, resultando la resistencia adquirida lo suficientemente estable para resistir el paso por los mosquitos. En rápida sucesión se demostró que otras especies de plasmodios que infectan al hombre, incluyendo a *P. falciparum* y *P. vivax*, también pueden adaptarse al proguanil, y por primera vez se hizo evidente que la resistencia a las drogas constituye un problema clínico importante en el paludismo.

#### *Resistencia a las drogas antipalúdicas comunes*

Las drogas con las que se practica la quimioprofilaxis moderna del paludismo, varían ampliamente en su capacidad de provocar resistencia en los parásitos expuestos a su acción. Trataremos de resumir la tendencia que en ese sentido poseen los compuestos más importantes.

*Quinina:* Informes procedentes de distintas partes del mundo han señalado una disminución de la susceptibilidad a la quinina; sin embargo la adquisición de una resistencia importante es rara o en realidad no ocurre. Los intentos de producir experi-

mentalmente resistencia han fallado o, a lo sumo, con ellos sólo se ha logrado producir un ligero cambio en la susceptibilidad. Puede uno tener la seguridad de que entre los defectos que la quinina pueda poseer como droga preventiva del paludismo, es difícil que la producción de resistencia en los parásitos sea uno de ellos.

*Pamaquina y primaquina:* La exposición prolongada a la pamaquina puede causar una ligera resistencia a su acción en las formas asexuales hemáticas de ciertos parásitos de las aves y de los mamíferos; no obstante, no se ha informado que las especies que parasitan al hombre adquieran resistencia. Se supone que la primaquina que posee una relación química tan estrecha con la pamaquina, debe tener tendencia a producir un efecto semejante. La pamaquina y la primaquina se usan principalmente como gametocidas en el tratamiento de los ataques agudos producidos por *P. falciparum* y para la cura radical de las infecciones por *vivax*; no se tienen pruebas de que la resistencia que puedan adquirir los parásitos sea capaz de impedir la actividad de estas drogas para esos fines.

*Mepacrina y cloroquina:* Han fracasado los intentos de producir experimentalmente resistencia a la mepacrina y a la cloroquina y es poco el riesgo de que los parásitos adquieran resistencia a estas drogas. Existe un informe aislado sobre la producción de una ligera resistencia a la mepacrina en una cepa de *P. falciparum* originaria de Nueva Guinea.

*Amodiaquina:* La amodiaquina, como la cloroquina, es una 4-amino-quinolina. No se ha informado de la aparición de resistencia en los parásitos a este compuesto y desde el punto de vista químico y farmacológico, es poco probable que ésta ocurra.

*Proguanil:* Experimentalmente puede causarse una marcada resistencia al proguanil en *P. falciparum* y *P. vivax*. Se produce principalmente en las formas asexuales hemáticas, pero también se ha informado de formas preeritrocíticas y de gametocitos resistentes de *P. falciparum*.

*Pirimetamina:* Las pruebas experi-

mentales sugieren que la resistencia a la pirimetamina puede desarrollarse bastante precozmente. Se ha logrado producir resistencia en cepas de *P. cynomolgi* y *P. knowlesi* de los monos y de *P. vivax* del hombre. De Malaya se ha informado la existencia de cepas de *P. falciparum* resistentes a la pirimetamina.

*Origen y diseminación*

Las drogas que excitan la producción de resistencia en los organismos causantes del paludismo, parecen ser las que actúan inhibiendo la división nuclear. El proguanil y la pirimetamina constituyen dos ejemplos importantes. No se conocen completamente las causas fundamentales de la producción de resistencia a estas drogas; pero se cree que la exposición de un gran número de parásitos a una dosis considerable de la droga, pero de efecto subletal, favorece la ocurrencia de organismos resistentes y se puede suponer que la dosificación irregular e insuficiente constituye una importante causa excitante de la resistencia. Bajo condiciones artificiales, usando deliberadamente dosis insuficientes y una serie de pases del parásito a nuevos huéspedes, puede producirse resistencia en unos cuantos meses. Las condiciones en que comúnmente se practica el tratamiento preventivo o de la enfermedad clínica, favorecen menos la producción de organismos resistentes, y existen razones para creer que no produzca resistencia cuando es eficiente el tratamiento y la supresión se hace en forma regular y completa. A pesar de ello debemos reconocer que puede haber fallas cuando se usan en gran escala drogas supresivas y las experiencias con el proguanil en Malaya bajo las difíciles condiciones de rehabilitación social de la postguerra, muestran cómo el problema de resistencia a las drogas puede desarrollarse en el curso de unos cuantos años. En 1947, una dosis única de 100 mg bastaba para terminar los ataques agudos de la infección por *falciparum*. El primer fracaso de los tratamientos con una dosis única se señaló en 1948, y se publicó el primer fracaso de un curso completo de tratamiento con esta

droga en 1949. Hacia 1950, aproximadamente la mitad de las infecciones por *falciparum* no respondían al régimen estándar de tratamiento. En 1951 se hizo evidente la resistencia en *P. vivax*, pero la incidencia de ésta permaneció a un nivel bajo. Hasta ahora no se ha observado resistencia en *P. malariae*.

La supresión con proguanil se inició experimentalmente en 1946 y desde entonces se ha usado ampliamente en las plantaciones de caucho y por las Fuerzas de Seguridad. Existen pruebas fundadas de que una dosis de 100 mg dos veces por semana, era muy eficaz en un principio, pero cinco años más tarde en algunas regiones, había muestras de que una dosis diaria de 100 mg a veces fallaba. La resistencia abarcaba principalmente las formas asexuales hemáticas, pero en las infecciones por *falciparum* había una indicación clara de que la resistencia era extensiva a las formas preeritrocíticas y a los gametocitos. Estos fenómenos se produjeron en focos limitados. En el país en conjunto, el proguanil sigue siendo una droga preventiva muy útil.

*Prevención*

En un sujeto, individualmente, no pueden ocurrir formas resistentes del parásito si se interrumpe permanentemente el ciclo es-

CUADRO No. 6.—*Profilaxis del paludismo con el proguanil o la pirimetamina en relación con la resistencia a las drogas.*

Grado de resistencia en los parásitos predominantes	Drogas y posología para la protección clínica
Cepas susceptibles	Proguanil, 100 mg diariamente o pirimetamina, 25 mg por semana. En individuos parcialmente inmunes, 200 mg y aun 100 mg dos veces por semana.
Resistencia incipiente	Aplicuese estrictamente la disciplina supresiva; si resulta ineficaz, duplíquese la dosis o úsese otra droga.
Resistencia ya establecida	No se use proguanil ni pirimetamina; hágase la profilaxis con una de las 4-aminoquinolinas o con mepacrina.

quizogónico en la sangre por medio de un tratamiento eficaz o si se le inhibe por medio de una supresión completa. La transmisión de parásitos resistentes no puede hacerse en la colectividad si se impide el desarrollo continuo de gametocitos por medio de tratamiento adecuado, supresivo o de la enfermedad clínica, en cada individuo infectado. El principal estímulo que ocasiona el desarrollo de resistencia es probablemente la exposición de un gran número de parásitos a la acción de la droga sin que ésta los destruya. Como corolario lógico, las infecciones agudas deben tratarse con drogas que no causan resistencia. Durante los tratamientos supresivos puede ocurrir resistencia cuando las concentraciones de las drogas en el plasma descienden a un nivel suficientemente bajo para permitir la proliferación activa de los parásitos. Comúnmente, la causa es la dosificación irregular y la clave de una buena prevención estriba probablemente en una buena disciplina en la supresión.

En el Cuadro No. 6 se hace un resumen de sugerencias destinadas a evitar la ocurrencia de organismos resistentes al usar el proguanil y la pirimetamina. Es preferible tratar los ataques agudos con alguna otra droga.

Las decisiones más difíciles de tomar se presentan cuando la resistencia es leve o cuando, aun siendo todavía útiles, el proguanil y la pirimetamina empiezan a fallar. ¿Cuál es el límite hasta dónde pueden tolerarse esas fallas si se toman en cuenta las demás cualidades de estas drogas? ¿Hasta qué punto debe pesar en su favor su inmenso valor potencial como preventivos

radicales inocuos de las infecciones por *falciparum* y como agentes no tóxicos esterilizantes de gametocitos? Lo anterior constituye un problema de administración sanitaria que existe actualmente en algunos territorios y cuya solución no es siempre clara.

#### *Resistencia cruzada*

Se ha demostrado que no tiene fundamento el temor de que la resistencia provocada por el empleo de una droga en los parásitos del paludismo, pudiera determinar una tolerancia general a otras drogas antipalúdicas. Indudablemente se produce resistencia cruzada, en ocasiones muy marcada, pero este fenómeno no ocasiona problemas clínicos que no puedan resolverse por medio de un simple cambio de drogas. Las únicas drogas a las que los organismos del paludismo pueden adquirir una resistencia cruzada de importancia, son el proguanil, la pirimetamina y las sulfonamidas.

Aunque las sulfonamidas no se usan como medicamentos en el paludismo, la resistencia cruzada a estas drogas es de mucho interés teórico y es muy escaso el riesgo de que ocurra resistencia en el paludismo al proguanil o a la pirimetamina como consecuencia del empleo de las sulfonamidas en otras enfermedades.

Está aún por determinarse el grado y la importancia de la resistencia cruzada entre el proguanil y la pirimetamina. Basados en la evidencia, aunque ésta sea solamente experimental, de esta resistencia cruzada, bien puede desaconsejarse el uso de cualquiera de estas dos drogas donde se sabe que ocurre resistencia marcada a una de ellas.