

DROGAS ANTIMALÁRICAS: RESUMEN*

Por el Dr. W. CLARK COOPER**

Corrientemente se recomiendan para empleo en el control de la malaria, por lo menos una docena de compuestos químicos que se pueden obtener comercialmente o que se hallan en investigación en gran escala. Todos ellos, salvo la quinacrina, la pamaquina y los alcaloides de cinchona, han sido dados a conocer durante los últimos 5 a 10 años. Toda vez que las nuevas drogas han aparecido en la literatura médica bajo una variedad de sinónimos, inclusive números y nombres registrados, no es raro que exista confusión en cuanto a identidad y méritos relativos de los agentes antimaláricos disponibles.

En este resumen no se trata de hacer una revisión crítica de todos los adelantos modernos en la quimioterapia de la malaria y deberán consultarse las referencias originales para descripción detallada de las diferentes drogas y para confirmar las generalizaciones que son necesarias en un resumen. Aquellas personas familiarizadas con los problemas de establecer comparaciones definitivas de compuestos terapéuticamente activos, comprenderán la necesidad de numerosas expresiones idóneas al efectuar las evaluaciones. Como las características de las cepas de parásitos maláricos predominantes en una zona dada, pueden influir notablemente en la elección de regímenes de drogas, las recomendaciones posológicas son simplemente representativas, y se refieren en todos los casos a dosis orales para un adulto corriente.

Se acepta actualmente que en el hombre el desarrollo temprano del paludismo inducido por esporozoitos tiene lugar en las células de los tejidos fijos, como se ha demostrado en el *Plasmodium vivax* (1). Se cree además, que formas persistentes en los tejidos fijos aun no demostradas histológicamente, son las responsables de las repetidas recidivas en infecciones del *P. vivax* y del *P. malariae*. En el paludismo por *vivax* y *malariae*, las drogas que son activas solamente contra los parásitos eritrocíticos asexuales, detendrán los ataques agudos, o suprimirán los parásitos y la fiebre mientras se estén administrando, pero no impedirán las recidivas. El verdadero promedio de recidivas subsiguientes a esa terapia no curativa, será determinado por una variedad de factores, inclusive la cepa del parásito, la intensidad de la exposición y el estado de resistencia del huésped.

* Traducido por la Sección Editorial de la Oficina Sanitaria Panamericana del *Public Health Reports*, 717, jun. 10, 1949.

** Cirujano, Laboratorio de Enfermedades Tropicales, Instituto Microbiológico, Institutos Nacionales de Higiene, Bethesda 14, Md.

La quimioterapia curativa del paludismo por vivax o malariae, implica una reducción significativa en el índice de recidivas, en contraste con la terapia no curativa subsiguiente y probablemente es resultado de la destrucción parcial o completa de los parásitos persistentes de los tejidos fijos.

El tratamiento protectivo puede producir profilaxis causal o supresión. La profilaxis causativa implica acción contra los esporozoitos o contra los subsiguientes estados pre-eritrocíticos anteriores a la primera invasión de los eritrocitos, y si es completa, previene permanentemente la infección. La supresión representa acción, usualmente contra parásitos eritrocíticos asexuales, para mantener una infección latente por lo menos durante el tiempo que se administra la droga. Puede efectuarse durante un período de exposición activa a la infección, o puede seguir al tratamiento de un ataque agudo.

La acción gametocida indica actividad contra los parásitos eritrocíticos sexuales, los que son necesarios para la infección de mosquitos. Esa acción, teóricamente de valor en salubridad, no parece afectar el curso clínico del paludismo en el enfermo bajo tratamiento.

Todas las drogas antimaláricas incluidas en este trabajo son rápidamente absorbidas por el tubo digestivo. Al describir cada droga se hará una breve exposición en cuanto a su localización en los tejidos, esto es, su tendencia a concentrarse en ciertas células del cuerpo y su índice de eliminación, bien por excreción o desgaste. En general, un compuesto localizado en forma marcada en los tejidos es más efectivo si dosis suficientes iniciales o de preparación, son administradas al comenzar la terapia. Ese compuesto, especialmente si el índice de eliminación es lento, será retenido largo tiempo en el organismo, permitiendo espaciar más las dosis individuales, acortar los cursos de tratamiento y prolongar los períodos de protección contra las recaídas inmediatamente después del tratamiento.

Los nombres comprendidos en la Farmacopea de Estados Unidos o aprobados por el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana, serán empleados como designaciones principales. Las designaciones oficiales en otros países, números de códigos, y nombres registrados, serán incluidos como sinónimos, sin emplear mayúsculas.

Se presentará información sobre:

Productos de la cinchona: quinina, totaquina

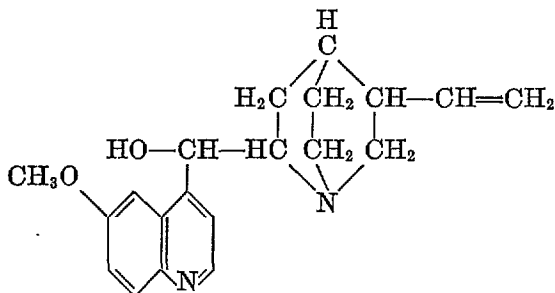
Compuestos de la acridina: Quinacrina

4-aminoquinolinas: cloroquina, oxiclороquina, sontochina, SN 10, 751

Biguanidas: cloroguanida

8-aminoquinolinas: pamaquina, pentaquina, isopentaquina

QUININA

6-metoxi- α -(5-vinilo-2-quinuclidil)-4-quinolinametanol

Sales: El sulfato F. E. U. XIII (83% base) es la sal más usualmente empleada en Estados Unidos; biclorhidrato (82% base) es la sal más soluble y se emplea por vía parentérica. Existen muchas otras preparaciones oficiales y registradas.

Dosis: Terapéutica: 2 gm diarios (0.65 gm. ó 10 gr. tres veces al día) durante 7 días.

Supresiva: 0.65 gm. (10 gr.) diarios.

La quinina se localiza sólo en cantidad mínima y es rápidamente metabolizada; las concentraciones en el plasma bajan 90% dentro de las 24 horas después de la dosis (2).

La acción antimalárica más importante de la quinina es contra los parásitos eritrocíticos asexuales. Detiene los ataques agudos, pero la eliminación de parásitos y la desaparición de la fiebre frecuentemente no son tan rápidos como con grandes dosis de quinacrina (3, 4, 5, 6,) o de las mejores 4-aminoquinolinas (6, 7, 8). La malaria vivax puede reaparecer en el breve término de una o dos semanas después de la terapia (6, 9, 10). La quinina tiene efecto limitado sobre los gametocitos vivax y malariae pero ninguno sobre los falciparum (11, 12).

La quinina no tiene acción profiláctica causal; administrada como protectiva usualmente actúa como supresivo del *P. vivax* y el *P. malariae*, pero reaparecen al discontinuarse el empleo de la droga. Es menos eficaz como supresivo del *P. falciparum* (13).

La quinina es también importante debido a la potencialización observada cuando es administrada en combinación con ciertas drogas 8-aminoquinolina, lo que da por resultado índices más bajos de recidivas en el paludismo vivax (10).

Puede administrarse la quinina por vía intravenosa, pero en forma lenta y en un gran volumen de líquido (14). No es bien absorbida desde los músculos y puede producir necrosis local (11, 12).

Las dosis terapéuticas usualmente causan cinchonismo, con tinnitus, vértigo, sordera parcial, trastornos visuales, cefalea y náuseas. A veces

ciertos individuos con idiosincrasia sufren grave cinchonismo, urticaria o edema angioneurótico, producido por una sola dosis pequeña (11, 12).

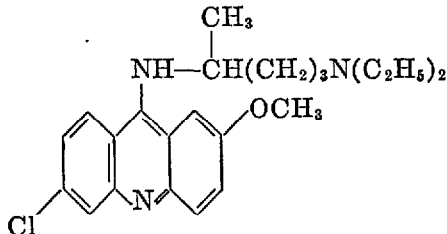
TOTAQUINA

La totaquina es una mezcla estandarizada de alcaloides de cinchona que, según la XIII Farmacopea de Estados Unidos, contiene "no menos de 10% de quinina anhidra y no menos de 70% ni más de 80% del total de los alcaloides de cinchona cristalizables anhidra, consistiendo el resto substancialmente de diluentes." Una preparación típica que se obtiene usualmente, contiene 50% cinchonina, 18% cinchonidina, y 10% quinina. Como todos esos alcaloides poseen actividad anti-malárica (2), el tratamiento con totaquina resulta en el empleo más económico de los ingredientes activos de la corteza de cinchona.

La posología es semejante a la de la quinina, y la eficacia terapéutica es esencialmente la misma (11, 15). Puede administrarse sólo por vía oral. Algunas preparaciones pueden producir náuseas y vómitos con más frecuencia que la quinina (15).

QUINACRINA

6-cloro-2-metoxi-9 (4-dietilamino-1-metilbutilamino) acridina



Sinónimos: atabrina, atebina, acriquina, chemioquina, chinacrina, crinodora, erion, haffkinina, italchina, mepacrina B.P., metoquina, metoquine.

Sales: El clorhidrato de la Farmacopea Estados Unidos XIII es el biclorhidrato, dihidrato (79% base).

Dosis: Terapéutica: Cinco dosis de 0.2 gm de la sal (cada 6 horas) el primer día; después, 0.1 gm tres veces al día durante 6 días, o sea un total de 2.8 gm. en 7 días.

Supresiva: 0.1 gm de sal al día.

La quinacrina se localiza en forma marcada sobre todo en los leucocitos, hígado, bazo, corazón y pulmones (16, 17). Se elimina lentamente, de modo que las concentraciones en el plasma bajan sólo hasta 50% por semana después de la última dosis (18).

La quinacrina actúa principalmente contra los parásitos eritrocíticos asexuales. Cuando se administran dosis iniciales suficientes detiene

los ataques agudos de malaria por lo menos con tanta rapidez como la quinina (3, 4, 5, 6, 19, 20, 21). No se afectan los estados exoeritrocíticos persistentes del *P. vivax*, de modo que se presentarán recidivas en la malaria por vivax pero los parásitos usualmente no reaparecerán por lo menos hasta unas 4 a 6 semanas después del tratamiento (3, 6, 22). La quinacrina semeja a la quinina en que es ineficaz contra los gametocitos de *P. falciparum* (11).

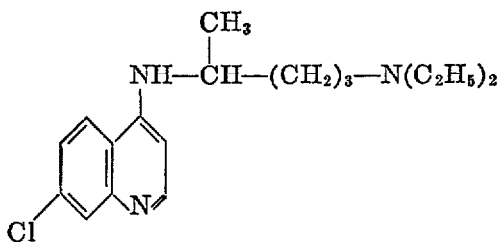
Administrada protectivamente, la quinacrina no produce acción profiláctica causal, pero suprime eficazmente los parásitos eritrocíticos. Esa supresión, continuada por tiempo suficiente después de la exposición (por ej., 4 semanas), previene permanentemente el paludismo por falciparum (13), aunque se han comprobado cepas resistentes (23). Las infecciones por vivax (y probablemente por malariae) reaparecen después que se descontinúa la droga, (13, 22, 24, 25).

Puede administrarse la quinacrina por vía intramuscular en dosis de 0.4 gm (16), y tomando precauciones muy estrictas puede ser administrada por vía intravenosa (26).

Aunque en las dosis recomendadas la quinacrina usualmente es bien tolerada, ocurren más reacciones indeseables que las que acompañan el tratamiento con 4-aminoquinolinas o (26a) cloroguanida. Temporalmente da a la piel tinte amarillo, pero eso no indica reacción tóxica. Puede producir anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al comenzar la terapia. Es un estimulante cortical (27) y en individuos susceptibles puede producir síntomas mentales temporales (28). En una pequeña proporción de casos, pueden ocurrir graves reacciones dérmicas (29).

CLOROQUINA

7-cloro-4-(4-dietilamina-1-metilbutilamina) quinolina



Sinónimos: aralén, resoquina, nivaquina-B, tanakán, SN 7618, 3377 RP.

Salas: bifosfato (62% base) para uso oral; clorhidrato (89%) para uso parentérico. La nivaquina-B es el sulfato de cloroquina.

Dosis: Terapéutica, 1.0 gm de bifosfato (0.6 gm de base) como dosis inicial, seguida a las 6 horas por 0.5 gm (0.3 gm de base), después, 0.5 gm

(0.3 gm de base) una vez al día durante dos días, haciendo un total de 2.5 gm de sal (1.5 gm base) durante 3 días.¹

Supresiva: 0.5 gm de sal (0.3 gm de base) una vez por semana.

La cloroquina se localiza principalmente en el hígado, bazo, riñones, pulmones y leucocitos. El desgaste y excreción son lentos; las concentraciones en el plasma bajan sólo alrededor de un 60% por semana después de la última dosis (30).

La cloroquina actúa principalmente contra los parásitos eritrocíticos asexuales (31, 32). Detiene rápidamente los ataques agudos de paludismo (6, 7, 21, 30, 33, 34, 35, 35a). Esto no afecta los estados exoeritrocíticos persistentes, pero las recaídas por vivax generalmente se reprimen hasta por lo menos 7 a 10 semanas después del tratamiento (6, 7, 8, 35). Usualmente se curan las infecciones por falciparum (31, 32). No se dispone de información sobre recidivas de cuartanas. Los gametocitos de *P. falciparum* resisten la cloroquina (21, 34).

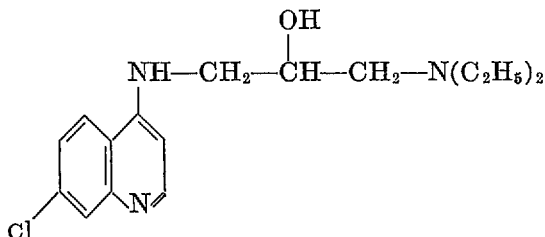
No hay acción contra las formas preeritrocíticas (35, 36, 37). El tratamiento protectivo suprime los parásitos de las tres especies (30, 38, 39, 39a, 40, 41, 42, 42a); el *P. vivax* (y probablemente el *P. malariae*) pueden reaparecer después de cesar la administración de la droga.

El clorhidrato de cloroquina puede ser administrado por vía intramuscular en dosis de 0.2 a 0.3 gm de base (43). La inyección intravenosa de gran lentitud se halla aun en estado experimental (44).

Administrada en las dosis recomendadas (26a, 30, 45, 46), la cloroquina causa pocas reacciones secundarias; no altera la coloración de la piel. Se han comunicado trastornos de la visión, prurito, cefalea leve y trastornos gastro-intestinales (31).

OXICLOROQUINA

7-cloro-4 (3-dietilamino-2-hidroxi-propilamino) quinolina



Sinónimo: SN 8137

Sal: bifosfatos (62% base).

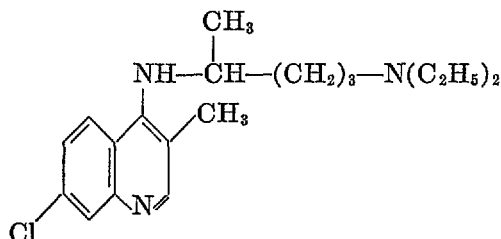
Dosis: No establecida

¹ Como sucede con casi todas las drogas de eliminación lenta, la terapia de dosis individuales (0.6 gm. de base) resultarán adecuadas en muchos casos, especialmente si van seguidas de un curso supresivo.

La oxiclороquina, o SN 8137, es parecida a la cloroquina en muchos respectos. Aunque menos tóxica en el hombre, es también ligeramente menos activa como antimalárico (30). Los ensayos en pequeña escala en el paludismo experimental y en el adquirido naturalmente (8, 39) no han mostrado ninguna ventaja sobre la cloroquina. Aun no se ha hecho una prueba definitiva como supresivo (40). La oxiclороquina no se halla disponible comercialmente.

SONTOQUINA

7-cloro-4(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-3 metilquinolina



Sinónimos: SN 6911, 3038 RP, sontoquine, santoquine, santochin, nivaq ina (salvo nivaquina-B, que es una sal de la cloroquina).

Sales: bisulfato, monohidrato (61% base) ha sido empleado profusamente en Estados Unidos. Los investigadores franceses han empleado varias otras sales (47), de las cuales la nivaquina C, el biclorhidrato, es el preferido.

Dosis: Terapéutica: Las dosis básicas corresponden a las de cloroquina. Supresiva: 0.1 gm de base por día; 0.3 gm dos veces a la semana; ó 0.3 gm una vez por semana (48).

La sontoquina, como la quinacrina y la cloroquina, se concentra en los leucocitos, hígado, bazo, y ciertos otros tejidos del cuerpo; las concentraciones en el plasma bajan hasta 25% por día después de la última dosis (30).

Como las otras 4-aminoquinolinas, la sontoquina actúa contra los parásitos eritrocíticos asexuales y alivia los ataques agudos de paludismo (8, 30, 34, 47, 49, 50, 51). Las recaídas por *P. vivax* pueden esperarse a los mismos intervalos en que ocurren después del tratamiento con quinacrina (51), o antes (8). No es gametocida contra *P. falciparum* (47, 50).

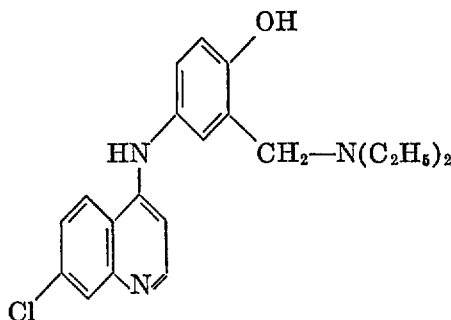
La sontoquina no es un profiláctico causal (36, 51), pero es eficaz como supresivo (48, 51).

No mancha la piel y es bien tolerada a las dosis recomendadas (52). Se ha informado (47) sobre su empleo por vía parentérica, pero no hay datos disponibles.

No se puede obtener comercialmente en Estados Unidos.

SN 10,751

7-cloro-4(3-dietilaminometilo-4-hidroxianilino) quinolina



Sinónimos: amodiaquin, camoquin, miaquin, CAM-AQ1.

Sal: diclorhidrato, dihidrato (77% base).

Dosis: Terapéutica: Las dosis de base corresponden a las de la cloroquina.
 Supresiva: Las dosis de base corresponden a las de la cloroquina;
 provisionalmente se han indicado también 0.6 gm de base cada dos semanas.

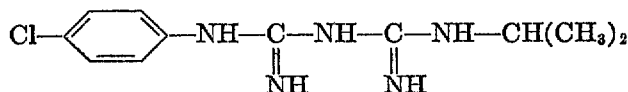
La droga es rápidamente metabolizada en el cuerpo. Los productos de desgaste son activos quimioterapéuticamente y eliminados con lentitud, bajando las concentraciones en el plasma aproximadamente a razón de un 60% por semana (53).

La actividad antimalárica de esa droga parece ser análoga a la de la cloroquina (21, 53, 54, 55). En los estudios controlados se han podido retardar las recidivas de vivax, después de administrar el SN 10,751, casi tanto como con la cloroquina (54). Las infecciones por falciparum son al parecer curadas.

En la aplicación práctica, SN 10,751 ha demostrado ser bien tolerado (55, 56, 57). Lasitud, anorexia e insomnio han sido descritos como consecuencia de elevadas dosis diarias prolongadas (30).

Esta droga no se halla disponible comercialmente en Estados Unidos.

CLOROGUANIDA

N₁-(p-clorofenilo)-N₆-isopropilo biguanida

Sinónimos: paludrina, proguanil F.B., M.4888, guanatol, drinupal, palusil, tirian.

- Sal: monoclorhidrato (87% base) administrado usualmente por vía oral. El acetato y el lactato son más solubles y se recomiendan para empleo parentérico.
- Dosis: Terapéutica: 0.6 gm de clorhidrato al día (0.3 gm dos veces al día) durante 10 días; régimen de alternativa (para *P. vivax* solamente), una sola dosis de 0.3 gm seguido de un curso supresivo.
- Supresiva: 0.3 de sal una vez por semana; 0.2 gm dos veces por semana; ó 0.1 gm diario.

La cloroguanida se deposita en cantidad considerable en los eritrocitos, leucocitos, riñones e hígado (58, 59). La cloroguanida como tal desaparece rápidamente del plasma sanguíneo después de administrada la dosis, pero existen pruebas de que por lo menos una parte se convierte en producto metabólico activo (60).

En las infecciones por *P. falciparum*, actúa como profiláctico causal (61, 62) y usualmente cura (61, 63). Algunas cepas de *P. falciparum* muestran resistencia a la droga (21, 62, 64, 65, 66, 67) a tal extremo que ha dado lugar a la indicación (62) de que se emplee una droga más rápidamente efectiva, como la quinacrina, el primer día de tratamiento prosiguiendo con 0.1 gm de cloroguanida diario durante 6 semanas. La cloroguanida es un supresivo eficaz de *P. vivax* (39, 41, 42a, 61, 63, 64) y existen pruebas de acción contra los estados pre-eritrocíticos (61). Como no son erradicados todos los parásitos, la infección reaparece al discontinuarse el tratamiento supresivo. Alivia los ataques agudos de vivax dentro de un amplio campo de dosificación (34, 61, 65, 68, 69, 70), pero ese efecto con frecuencia resulta relativamente lento. Las recidivas por *P. vivax* ocurren aproximadamente con la misma frecuencia y al mismo tiempo que con la quinacrina (61, 68, 69, 70, 71, 72, 73). La cloroguanida detiene los ataques agudos de cuartana (61, 64); no se dispone de información en cuanto a profilaxis o curación. La cloroguanida hace a los gametocitos falciparum no infectivos a los mosquitos (61, 62).

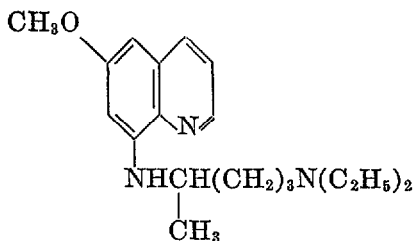
La resistencia adquirida a la cloroguanida ha sido definitivamente demostrada en los plasmodios de los animales inferiores (74, 75, 76, 77) y se informará próximamente con respecto a los humanos (67, 77a).

El acetato de cloroguanida ha sido administrado en dosis intravenosas hasta de 100 mg (59) o 400 mg (78). También se ha comunicado que la inyección intramuscular es bien tolerada (59), aunque los estudios realizados en animales inferiores han mostrado señales de lesiones en los tejidos locales (79).

La toxicidad de la cloroguanida es baja. Las dosis de 1.0 a 1.4 gm diarios han sido bien toleradas durante 14 a 28 días sin efectos perjudiciales permanentes (61, 68). Se han comunicado casos de náuseas, vómitos, diarrea y hematuria leve, con dosis tan elevadas.

PAMAQUINA

6-metoxi-8-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) quinolina



Sinónimos: plasmochin, plasmoquina, praequine, gamefar, quipenyl.

Sales: naftoato (aproximadamente 45% base), monoclorhidrato (90% base).

Dosis: Terapéutica: 30 mg. base por día (10 mg tres veces al día) conjuntamente con sulfato de quinina, 2 gm al día (0.65 gm tres veces al día) durante 14 días.

Supresiva: No se emplea.

La pamaquina se localiza sólo en grado moderado en el hígado, pulmones, y cerebro, y es metabolizada rápidamente (80). Su disposición fisiológica se altera notablemente con la quinacrina o cloroguanida concurrentes, produciendo concentraciones de plasma mucho más elevadas que con las correspondientes dosis de pamaquina solamente.

La pamaquina posee acción relativamente débil sobre los parásitos eritrocíticos asexuales (10, 36). Su utilidad práctica proviene del hecho de que destruye las formas persistentes que causan las recidivas por vivax, efecto que es acrecentado por la administración concurrente de la quinina (10). La dosis arriba recomendada reduce los índices de recidivas en el paludismo vivax adquirido naturalmente (81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88) pero no cura las infecciones fuertes tempranas (10, 89).

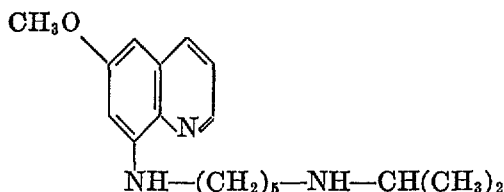
En dosis tóxicas, la pamaquina destruirá las formas pre-eritrocíticas de *P. vivax* y *P. falciparum* (36, 90, 91, 92), pero esto resulta sólo de interés teórico ya que una dosis efectiva no puede ser tolerada por largo tiempo.

Las dosis pequeñas de pamaquina (por ejemplo, 10 mg tres veces al día durante cinco días) eliminará los gametocitos de *P. falciparum*.

La pamaquina usualmente produce metahemoglobinemia (93), la cual si es de grado suficiente (6 a 10% del total de hemoglobina) irá acompañada de cianosis; los dolores abdominales son corrientes. La hemólisis intravascular aguda es una reacción poco frecuente, pero grave (93, 94), más común en los individuos de raza negra. Debe evitarse la concurrencia de la quinacrina o los sulfonamidos con todos las 8-aminoquinolinas (95).

PENTAQUINA

6-metoxi-8-(5-isopropilaminoamilamino) quinolina



Sinónimos: SN 13,276

Sal: Fosfato (75% base).

Dosis: Terapéutica: 60 mg de base al día (10 mg cada 4 horas) ó 30 mg de base por día (10 mg cada 8 horas) administrados concurrentemente con sulfato de quinina 2 gm al día (0.65 gm tres veces al día) durante 14 días.

Supresiva: No se emplea.

Al igual que la pamaquina, la pentaquina se desgasta rápidamente en el cuerpo (96). Al parecer se fija sólo ligeramente en los tejidos. La quinina concurrente resulta en niveles de plasma algo más elevados, pero la quinacrina concurrente produce con la pentaquina concentraciones de plasma sumamente elevadas (95).

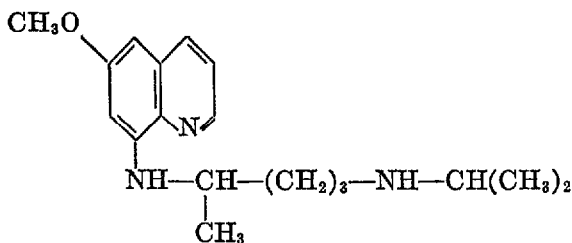
Aunque la pentaquina posee actividad contra los parásitos eritrocíticos asexuales de *P. vivax* (97, 98) su verdadera utilidad depende de su capacidad, especialmente cuando se administra en combinación con la quinina, para disminuir el índice de recidividad del paludismo vivax (96, 97). La dosis más elevada arriba descrita, es necesaria para curar las fuertes infecciones experimentales tempranas (97), pero las dosis más bajas han disminuído los índices de recidividad de las infecciones adquiridas naturalmente en fecha reciente (99, 100). La dosis óptima de la quinina concurrente no ha sido aun fijada definitivamente (97, 98).

En dosis muy elevadas, la pentaquina es un profiláctico causal contra *P. vivax* (92), pero no resulta adecuada para administración prolongada, lo que impide su empleo en el campo.

La pentaquina producirá una elevación moderada de la metahemoglobina ligeramente proporcional a la dosis, de modo que algunos enfermos presentarán cianosis. Pueden presentarse dolores abdominales, anorexia, náuseas, vómitos o fiebre por la droga (97, 98). La hemólisis intravascular aguda es un peligro potencial. Los enfermos a los que se administran dosis más elevadas deben ser hospitalizados; los que reciben dosis más bajas pueden ser ambulatorios, pero sujetos a cuidadosa observación médica (100).

ISOPENTAQUINA

6-metoxi-8-(4-isopropilamino-1-metilbutilamino) quinolina



Sinónimos: SN 13,274

Sal: mono-oxalato (74-79% base).

Dosis: Terapéutica: Igual que para la pentaquina.

Supresiva: No se emplea

La isopentaquina posee estrecha analogía con la pentaquina. Administrada conjuntamente con la quinina, es igual a la pentaquina para reducir el índice de recidividad de las infecciones experimentales para vivax y algo menos tóxica (101). No se halla disponible en forma comercial.

CONCLUSIONES

La mayoría de los compuestos más nuevos no han sido estudiados bajo condiciones lo suficientemente variadas para poder llegar a conclusiones definitivas respecto a sus méritos relativos, pero algunos de ellos parecen ser superiores a la quinacrina o a la quinina. La información disponible permite llegar a las conclusiones siguientes:

(1) *Tratamiento de los ataques agudos:* La quinina, crinaquina, cloroquina (y 4-aminoquinolinas análogas) y la cloroguanida, administradas en dosis adecuadas detendrán, casi siempre, los ataques agudos de paludismo. La elección de droga, por lo tanto, dependerá de factores tales como rapidez del efecto, incidencia de efectos secundarios, período de tratamiento, incidencia de recidivas por falciparum, períodos latentes antes de recidivas por vivax, resistencia de la cepa (natural o adquirida), y el costo de la facilidad para adquirir la droga. La cloroquina es superior en casi todos estos aspectos y corrientemente se considera como la droga de elección en la terapia de rutina.

(2) *Supresión:* Las drogas mencionadas, administradas en dosis debidamente espaciadas, usualmente mantendrán la *infección* en estado latente en condiciones de exposición en el campo o posteriormente a la terapia en un ataque agudo. La elección de la droga depende de la incidencia de exacerbaciones y de secuelas indeseables, la frecuencia de la dosis, y la persistencia de protección si deja de recibirse alguna

dosis, así como el costo y facilidad para adquirir la droga. La cloroquina en dosis semanales ha demostrado ser un supresivo satisfactorio, pero se necesitan más pruebas comparativas para determinar los méritos relativos de la cloroquina, cloroguanida y las menos conocidas 6-aminoquinolinas.

(3) *Curación del paludismo producido por vivax*: En las recidivas de *P. vivax*, el tratamiento conjuntamente con quinina y 8-aminoquinolina, tal como la pamaquina, pentaquina o isopentaquina, ofrece la mejor oportunidad de cura radical. La pentaquina y la isopentaquina ofrecen mayor margen de seguridad entre las dosis efectivas y tóxicas.

Reconocimiento: Se agradece al Dr. G. Robert Coatney y Francis Schmehl la generosa ayuda y estímulo prestados en la preparación de este sumario.

REFERENCIAS

- (1) Shortt, H. E., Garnham, P. C. C., Covell, G., y Shute, P. G.: The pre-erythrocytic stage of human malaria, *Plasmodium vivax*. Brit. M. J. 1: 547.
- (2) Taggart, J. V., Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Wise, Nancy B., Schroeder, E. F., London, I. M., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. III. The physiological disposition and antimalarial activity of the cinchona alkaloids. J. Clin. Investigation 27 (No. 3, part 2): 80-86 (1948).
- (3) Most, H., y Hayman, J. M., Jr.: Relative efficiency of quinacrine (atabrine) and quinine in treatment of acute attacks of vivax malaria. Am. J. M. Sc. 211: 320-324 (1946).
- (4) Gordon, H. H., Christianson, H. B., y Lippincott, S. W.: A comparison of quinine and quinacrine in the treatment of the clinical attacks of vivax malaria. South. M. J. 39: 631-634 (1946).
- (5) Bang, F. B., Hairston, N. G., Trager, W., y Maier, J.: Treatment of acute attacks of vivax and falciparum malaria: A comparison of atabrine and quinine. Bull. U. S. Army M. Dept. 7: 75-89 (1947).
- (6) Pullman, T. N., Craige, B., Jr., Alving, A. S., Whorton, C. M., Jones, R., Jr., y Eichelberger, L.: Comparison of chloroquine, quinacrine (atabrine) and quinine in the treatment of acute attacks of sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). Preliminary report. J. Clin. Investigation 27 (No. 3, part 2): 46-50 (1948).
- (7) Most, H., London, I. M., Kane, C. A., Lavietes, P. H., Schroeder, E. F., y Hayman, J. M., Jr.: Chloroquine for treatment of acute attacks of vivax malaria. J. Am. Med. Assoc. 131: 963-967 (1946).
- (8) Gordon, H. H., Dieuaide, F. R., Marble, A., Christianson, H. B., y Dahl, L. D.: Treatment of *Plasmodium vivax* malaria of foreign origin. A comparison of various drugs. Arch. Int. Med. 79: 365-380 (1947).
- (9) Coatney, G. R., Cooper, W. C., Ruhe, D. S., Josephson, E. S., Young, M. D., y Burgess, R. W.: Studies in human malaria. VII. The protective and therapeutic action of quinine sulfate against St. Elizabeth strain vivax malaria. Am. J. Hyg. 47: 120-134 (1948).
- (10) Berliner, R. W., Earle, D. P., Jr., Taggart, J. V., Welch, W. J., Zubrod, C. G., Knowlton, P., Atchley, J. A., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. VII. The antimalarial activity of pamaquine. J. Clin. Investigation 27 (No. 3, part 2): 108-113 (1948).

- (11) Field, J. W.: Notes on the chemotherapy of malaria. Bull. Inst. M. Research Federated Malay States, No. 2, 1938.
- (12) Russell, P. F., West, L. S., y Manwell, R. D.: Practical Malariology, W. B. Saunders, Philadelphia, Pa., 1946.
- (13) Fairley, N. H.: Chemotherapeutic suppression and prophylaxis in malaria. An experimental investigation undertaken by medical research teams in Australia. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 38: 311-366 (1945).
- (14) Strahan, J. H.: Quinine by continuous intravenous drip in the treatment of acute falciparum malaria. Tr. Roy Soc. Trop. Med. & Hyg. 41: 669-676 (1948).
- (15) Green, R. A.: Totaquine in the treatment of malaria. Bull. U. S. Army M. Dept. 84: 51-57 (1945).
- (16) Shannon, J. A., Earle, D. P., Jr., Brodie, B. B., Taggart, J. V., Berliner, R. W., et al.: The pharmacological basis for the rational use of atabrine in the treatment of malaria. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 81: 307-330 (1944).
- (17) Taggart, J. V., Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., Welch, W. J., Zubrod, C. G., Jailor, J. W., Kuhn, B. H., Norwood, J., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. V. The antimalarial activity of quinacrine. J. Clin. Investigation 27: (No. 3, part 2) 93-97 (1948).
- (18) Armored Medical Research Laboratory, Fort Knox, Ky., et al.: Plasma quinacrine concentration as a function of dosage and environment. Arch. Int. Med. 78: 64-107 (1946).
- (19) Bianco, A. A., Saunders, G. M., Levine, A. S., y Cohn, R.: Long-term observation of *Plasmodium vivax* malaria in the returned serviceman. Part II. Naval M. Bull. 47: 550-567 (1947).
- (20) Findlay, G. M., Markson, J. L., and Holden, J. R.: Investigations in the chemotherapy of malaria in West Africa. III. Further investigations on treatment with quinine and mepacrine. Ann. Trop. Med. & Parasitol. 38: 201-204 (1944).
- (21) Chaudhuri, R. N.: Treatment of malaria. Indian M. Gaz. 83: 225-230 (1948).
- (22) Cooper, W. C., Ruhe, D. S., Coatney, G. R., Josephson, E. S., y Young, M. D.: Studies in human malaria. VIII. The protective and therapeutic action of quinacrine against St. Elizabeth strain vivax malaria. Am. J. Hyg. 49: 25-40 (1949).
- (23) Fairley, N. H., et al.: Atebrin susceptibility of the Aitaipé-Wewak strains of *P. falciparum* and *P. vivax*. A field and experimental investigation by L. H. Q. Medical Research Unit, Cairns. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 40: 229-273 (1946).
- (24) London, I. M., Lavietes, P. H., Peterson, K. E., y Most, H.: The effects of quinacrine (atabrine) suppression on the course of Pacific vivax malaria. Am. J. Med. 1: 615-620 (1946).
- (25) Baker, B. M., y Platt, D.: Vivax relapse rates following continued atabrine suppressive medication: Observations on malaria in an infantry regiment. Bull. Johns Hopkins Hosp. 81: 295-304 (1947).
- (26) Machella, T. E., Kimmelman, L. J., y Lewis, R. A.: Intravenous administration of atabrine in falciparum malaria. Bull. U. S. Army M. Dept. 7: 1009-1021 (1947).
- (26a) Hering, E. R., Patt, H. M., y Leavitt, H. J.: Tolerability studies of some new antimalarial drugs. J. Nat. Malaria Soc. 7: 322-329 (1948).

- (27) Engel, G. L., Romano, J., y Ferris, E. B.: Effect of quinacrine (atabrine) on the central nervous system. Clinical and electroencephalographic studies. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 58: 337-350 (1947).
- (28) Findlay, G. M.: The toxicity of mepacrine in man. *Trop. Dis. Bull.* 44: 763-779 (1947).
- (29) Livingood, C. S., y Dieuaide, F. R.: Untoward reactions attributable to atabrine. *J. Am. Med. Assoc.* 129: 1091-1093 (1945).
- (30) Berliner, R. W., Earle, D. P., Jr., Taggart, J. V., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Conan, N. J., Bauman, E., Scudder, S. T., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. VI. The physiological disposition, antimalarial activity and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 98-107 (1948).
- (31) Loeb, R. F., *et al.*: Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (SN 7618). *J. Am. Med. Assoc.* 130: 1069-1070 (1946).
- (32) Council on Pharmacy and Chemistry, A. M. A.: New and non-official remedies: chloroquine diphosphate. *J. Am. Med. Assoc.* 136: 1049 (1948).
- (33) Young, M. D., y Eyles, D. E.: The efficacy of chloroquine, quinacrine, quinine and totaquine in the treatment of *Plasmodium malariae* infections (quartan malaria). *Am. J. Trop. Med.* 28: 23-28 (1948).
- (34) Schneider, J., y Méchali, D.: Traitement curatif du paludisme. Étude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques. *Bull. Soc. path. exot.* 41: 274-282 (1948).
- (35) 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. J. Hyg.* 49: 49-59 (1949).
- (35a) Chaudhuri, R. N., Rai Chaudhuri, M. N., y Chakravarty, N. K.: Chloroquine (SN 7618) in malaria. *Indian J. Malariology* 2: 1-12 (1948).
- (36) Fairley, N. H., *et al.*: Sidelights on malaria in man obtained by subinoculation experiments. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 40: 621-676 (1947).
- (37) Berliner, R. W., Kennedy, T. J., Jr., y Bigelow, F. S.: A technique for the detection of minimal numbers of malaria parasites: its application in the detection of suppressed vivax malaria. *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 134-137 (1948).
- (38) Goldsmith, K.: A controlled field trial of SN 7618-5 (chloroquine) for the suppression of malaria. *J. Malaria Inst. India* 6: 311-316 (1946).
- (39) Packer, H.: Experimental field-type suppression with SN 7618 (chloroquine), SN 8137 and SN 12,837 (Paludrine). *J. Nat. Malaria Soc.* 6: 147-154 (1947).
- (39a) Clark, H. C.: *In Annual Report of the Gorgas Memorial Laboratory*, 1947, Washington, D. C., 1948.
- (40) Elmendorf, J. E., Jr.: Second and supplementary report on field experiments to demonstrate effectiveness of various methods of malaria control. *Am. J. Trop. Med.* 28: 425-436 (1948).
- (41) Smith, H. F., Dy, F. J., y Cabrera, D. J.: Studies on the efficiency of chloroquine and chlorguanide as antimalarials: I. As suppressants. *Acta Medica Philippina* 5: 1-16 (1948).
- (42) Berberian, D. A., y Dennis, E. W.: Field experiments with chloroquine diphosphate. *Am. J. Trop. Med.* 28: 755-776 (1948).
- (42a) Ray, A. P.: Prophylactic use of paludrine in a tea estate. *Indian J. Malariology* 2: 35-66 (1948).

- (43) Culwell, W. B., Cooper, W. C., White, W. C., Lints, H. A., y Coatney, G. R.: Studies in human malaria. XX. The intramuscular administration of chloroquine. *J. Nat. Malaria Soc.* 7: 311-315. (1948).
- (44) Walker, A. J.: Personal communication (1948).
- (45) Alving, A. S., Eichelberger, L., Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, E. M., y Pullman, T. N.: Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN 7638). *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 60-65 (1948).
- (46) Schmidt, L. H.: On the pharmacology of the 4-aminoquinolines. In Wiselogle, F. Y. *A Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945*. 2 vols. Ann Arbor, Mich., J. W. Edwards, 1: 94-106 (1946).
- (47) Decourt, P., y Schneider, J.: Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7-chloroquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. path. exot.* 40: 14-17 (1947).
- (48) Schneider, J., Larabi, M., y Balti, M.: Prophylaxie collective du paludisme par la nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). *Bull. Soc. path. exot.* 41: 188-194 (1948).
- (49) Halawani, A., Baz, I., y Morkos, F.: On the antimalarial activity of Nivaquine C. *J. Roy. Egyptian M. A.* 30: 665-669 (1947).
- (50) Canet, J.: Essais de traitement curatif du paludisme aigu par un nouveau dérivé synthétique: la Nivaquine C. *Bull. Soc. path. exot.* 41: 584-588 (1948).
- (51) Ruhe, D. S., Cooper, W. C., Coatney, G. R., Josephson, E. S., y Young, M. D.: Studies in human malaria. IX. The protective and therapeutic action of SN 6911 (sontochin) against St. Elizabeth strain vivax malaria. *Am. J. Hyg.* 49: 41-48 (1949).
- (52) Decourt, P., y Schneider, J.: Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl 7 chloro (diéthylaminopentyl) aminoquinoléine (Nivaquine). *Bull. Soc. path. exot.* 40: 179-181 (1947).
- (53) Wiselogle, F. Y.: *A Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945*. 2 vols. Ann Arbor, Mich., J. W. Edwards (1946).
- (54) Coatney, G. R., Cooper, W. C., White, W. C., Lints, H. A., Culwell, W. B., y Eyles, D.: Studies in human malaria. XXVIII. Protective and therapeutic trials of SN 10,751 against the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. (To be published.)
- (55) Simeons, A. T. W., y Chhatre, K. D.: Preliminary report on a new synthetic antimalarial. *Indian M. Gaz.* 82: 255-257 (1947).
- (56) Mein, R. M., y Rosado Pedro, N. S.: Experiências com novos medicamentos contra a malária no Programa da Amazônia. Presented at Sixth Brazilian Congress of Hygiene. October 1947.
- (57) Penido, H., Furtado de Souza, E., y Bezerra Filho, F. P. G.: Estudo sobre a ação de novas drogas anti-maláricas no vale do Rio Doce. Presented at Sixth Brazilian Congress of Hygiene. October 1947.
- (58) Maegraith, B. G., Tottey, M. M., Adams, A. R. D., Andrews, W. H. H., y King, J. D.: The absorption and excretion of paludrine in the human subject. *Ann. Trop. Med. & Parasitol.* 40: 493-506 (1946).
- (59) Field, J. W.: Paludrine, a general review. Medical No. 3 of 1947 Malaria Advisory Board, Malayan Union, Kuala Lumpur (1947).
- (60) Hawking, F., y Perry, W. L. M.: Activation of paludrine. *Brit. J. Pharmacol.* 3: 320-325 (1948).
- (61) Fairley, N. H. *et al.*: Researches on paludrine (M. 4888) in malaria. An experimental investigation undertaken by the L. H. Q. Medical Research Unit (A. I. F.), Cairns, Australia. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 40: 105-151 (1946).

- (62) Covell, G., Nicol, W. D., Shute, P. G., y Maryon, M.: "Paludrine" (Proguanil) in prophylaxis and treatment of malarial infections caused by a West African strain of *Plasmodium falciparum*. Brit. M. J. 1: 88-91 (January 15, 1949).
- (63) van Riel, J.: Essai de prophylaxie causale et de traitement de la tierce tropicale par la paludrine. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 28: 85-95 (1948).
- (64) Afridi, M. K.: A critical review of therapeutic trials on paludrine carried out in India during 1946. Indian J. Malariology 1: 347-359 (1947).
- (65) Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., Taggart, J. V., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Bigelow, F. S., Kennedy, T. J., Jr., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. X. The suppressive anti-malarial effect of paludrine. J. Clin. Investigation 27 (No. 3, part 2): 130-133 (1948).
- (66) Ferro-Luzzi, G.: Paludrine in the treatment of malaria in Eritrea. Bol. Soc. Italian di Med. & Ig. Trop. 8: 19 (1948). Abst. in J. Trop. Med. & Hyg. 51: 214 (1948).
- (67) Editorial: Second thoughts on proguanil. Brit. M. J. 1: 106-107 (Jan. 15, 1949).
- (68) Maegraith, B. G., Adams, A. R. D., King, J. D., Tottey, M. M., Rigby, D. J., y Sladden, R. A.: Paludrine in the treatment of malaria. Brit. M. J. 1: 903-905 (June 15, 1946).
- (69) Johnstone, R. D. C.: Relapsing benign tertian malaria treated with paludrine. Lancet 251: 825-826 (1946).
- (70) Jones, R., Jr., Pullman, T. N., Whorton, C. M., Craige, B., Jr., Alving, A. S., y Eichelberger, L.: The therapeutic effectiveness of large doses of paludrine in acute attacks of sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). J. Clin. Investigation 27 (No. 3, part 2): 51-55 (1948).
- (71) Johnstone, R. D. C.: Paludrine in relapsing benign tertian malaria. Further trials. Lancet 252: 674-675 (1947).
- (72) Andrews, W. H. H., Gall, D., y Maegraith, B. G.: Studies on synthetic antimalarial drugs. XIX. The effect of therapeutic courses of paludrine on the relapse-rate of vivax malaria. Ann. Trop. Med. & Parasitol. 41: 375-379 (1947).
- (73) Monk, J. F.: Modern therapy of benign tertian malaria. Brit. M. J. 1: 1221-1225 (June 26, 1948).
- (74) Bishop, A. y Birkett, B.: Acquired resistance to paludrine in *Plasmodium gallinaceum*: Acquired resistance and persistence after passage through the mosquito. Nature, London 159: 884-885 (1947).
- (75) Williamson, J., y Lourie, E. M.: Acquired paludrine-resistance in *Plasmodium gallinaceum*. I. Development of resistance to paludrine and failure to develop resistance to certain other antimalarials. Ann. Trop. Med. & Parasitol. 41: 278-291 (1947).
- (76) Schmidt, L. H., Genthner, C. S., Fradkin, R., y Squires, W.: Development of resistance to chlorguanide (paludrine) during treatment of infections with *Plasmodium cynomolgi*. (In press.)
- (77) Hawking, F., y Perry, W. L. M.: Resistance to proguanil (paludrine) in a mammalian malaria parasite (*Plasmodium cynomolgi*). Lancet 255: 850 (1948).
- (77a) Cooper, W. C., Coatney, G. R., y Imboden, C. A., Jr. (work in progress).
- (78) Chaudhuri, R. N., y Chakravarti, H.: Intravenous "Paludrine" (Proguanil). Brit. M. J. 1: 91-93 (Jan. 15, 1949).

- (79) Innes, J. R. M.: The effect of intramuscular injection of paludrine and mepacrine in experimental animals. *Ann. Trop. Med. & Parasitol.* 41: 46-49 (1947).
- (80) Zubrod, C. G., Kennedy, T. J., y Shannon, J. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. VIII. The physiological disposition of pamaquine. *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 114-120 (1948).
- (81) Sinton, J. A., y Bird, W.: Studies in malaria; with special reference to treatment. Part IX. Plasmoquine in the treatment of malaria. *Indian J. M. Research* 16: 159-177 (1928).
- (82) Sinton, J. A., Smith, S., y Pottinger, D.: Studies in malaria, with special reference to treatment. Part XII. Further researches into the treatment of chronic benign tertian malaria with plasmoquine and quinine. *Indian J. M. Research* 17: 793-814 (1930).
- (83) Manifold, J. A.: Report on a trial of plasmoquine and quinine in the treatment of benign tertian malaria. *J. Roy. Army M. Corps* 56: 321-323, 410-423 (1931).
- (84) Jarvis, O. D.: Further researches into the treatment of chronic benign tertian malaria with plasmoquine and quinine. *Indian J. M. Research* 20: 627-631 (1932).
- (85) Piebenga, P. J.: De Malaria-Epidemieën in het Geneeskundig Gesticht te Franeker en de Gunstige invloed der Chinoplasminebehandeling. *Nederl. tijdschr. v. geneesk* 76: 1564-1578 (1932).
- (86) Dixon, H. B. F.: A report on six hundred cases of malaria treated with plasmoquine and quinine. *J. Roy. Army M. Corps* 60: 431-439 (1933).
- (87) Kelleher, M. F. H., y Thompson, K.: Treatment of malaria. *Lancet* 249: 217-218 (1945).
- (88) Most, H., Kane, C. A., Laviates, P. H., London, I. M., Schroeder, E. F., y Hayman, J. M., Jr.: Combined quinine-plasmoquin treatment of vivax malaria: Effect on relapse rate. *Am. J. M. Sc.* 212: 550-560 (1946).
- (89) Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., Pullman, T. N., Alving, A. S., y Eichelberger, L.: Clinical standardization of pamaquine (plasmoquin) in mosquito-induced vivax malaria, Chesson strain. A preliminary report. *Am. J. Trop. Med.* 27: 309-315 (1947).
- (90) James, S. P., Nicol, W. D., y Shute, P. G.: On the prevention of malaria with plasmoquine. *Lancet* 221: 341-342 (1931).
- (91) Feldman, H. A., Packer, H., Murphy, F. D., y Watson, R. B.: Pamaquine naphthoate as a prophylactic for malarial infections. *J. Clin. Investigation* 26: 77-86 (1947).
- (92) Jones, R., Jr., Craige, B., Jr., Alving, A. S., Whorton, C. M., Pullman, T. N., y Eichelberger, L.: A study of the prophylactic effectiveness of several 8-aminoquinolines in sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 6-11 (1948).
- (93) Earle, D. P., Jr., Bigelow, F. S., Zubrod, C. G., y Kane, C. A.: Studies on the chemotherapy of the human malarías. IX. Effect of pamaquine on the blood cells of man. *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 121-129 (1948).
- (94) Hardgrove, M., y Applebaum, I. L.: Plasmoquin toxicity: analysis of 258 cases. *Ann. Int. Med.* 25: 103-112 (1946).
- (95) 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 quinaerine (atabrine), metachloridine (SN 11,437) and with sulfadiazine. *J. Nat. Malaria Soc.* 7: 118-124 (1948).

- (96) Loeb, R. F. (*et al.*): Activity of a new antimalarial agent, pentaquine (SN 13,276). *J. Am. Med. Assoc.* 132: 321-323 (1946).
- (97) Alving, A. S., Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., Pullman, T. N., y Eichelberger, L.: Pentaquine (SN 13,276), a therapeutic agent effective in reducing the relapse rate in *vivax* malaria. *J. Clin. Investigation* 27 (No. 3, part 2): 25-33 (1948).
- (98) Monk, J. F.: Results of an investigation of the therapeutic action of pentaquin on acute attacks of benign tertian malaria. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 41: 663-668 (1948).
- (99) Straus, B., y Gennis, J.: Evaluation of pentaquine as a cure of relapsing *vivax* malaria. *Bull. New York Acad. Med.* 24: 395-396 (1948).
- (100) Coggeshall, L. T., y Rice, F. A.: Cure of chronic *vivax* malaria with pentaquine. *J. Amer. Med. Assoc.* 139: 437-439 (1949).
- (101) Alving, A. S.: Pentaquine (SN-13,276) and isopentaquine (SN-13,274), therapeutic agents effective in reducing relapse rate in *vivax* malaria. *Proc. Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria, Washington, D. C.* 1: 734-741 (1948).