

EVALUACION DE NUEVAS DROGAS PARA LAS FILARIASIS*

Por el DR. LUIS MAZZOTTI

Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, México, D. F.

Las filarias humanas de carácter francamente patógeno corresponden a los géneros *Wuchereria*, *Onchocerca* y *Loa*.

Como medida terapéutica contra estas parasitosis se han recomendado principalmente, diversos preparados de arsénico y antimonio, habiéndose descubierto recientemente que algunos derivados de piperacina tienen una marcada acción filaricida. Vamos a reseñar brevemente algunos de los ensayos efectuados durante los últimos cuatro años y a dar cuenta del curso de los estudios que llevamos a cabo con el Hetrazán en la terapéutica de la Oncocercosis.

Rose y Culbertson (1945) administraron el óxido de melarsén en 18 pacientes parasitados con *Wuchereria bancrofti* y observaron un descenso en el número de microfilarias seis a siete meses después, habiendo tenido sin embargo que lamentar la aparición de encefalitis en dos de los enfermos.

Culbertson, Rose, Hernández Morales, Oliver González y Pratt (1946) ensayaron separadamente, en individuos infectados con *Wuchereria bancrofti*, los efectos del Neostibosán, Neostam, Urea stibamina, Stibanose, Anthiomaline, Fuadina, tártaro emético y óxido de melarsén. Los pacientes fueron examinados hasta durante 3 años después del tratamiento, encontrando que una regular proporción de ellos se mostró libre de infección. Sin embargo, Culbertson (1948) hace notar que las drogas anteriores están lejos de constituir un ideal, ya que las dosis altas y repetidas a que deben administrarse, constituyen para los pacientes un peligro mayor que el derivado de su enfermedad.

Posteriormente Otto y Maren (1948) emplearon la p-[bis-(carboximetilmercapto)arseno] benzamida, droga que tiene el nombre comercial de Arsenamida, a la dosis diaria de 0.2 mg. de arsénico por kilo de peso durante 15 días, en 18 adultos de raza negra que presentaban microfilarias de *W. bancrofti* en la sangre. En nueve de estos pacientes el examen nocturno de 0.1cc. de sangre, fué negativo y en los nueve restantes el número de microfilarias se redujo a cifras mínimas. No se pudo determinar la acción de este medicamento sobre los gusanos adultos.

De acuerdo con experiencias realizadas en animales por los mismos autores, resulta que esta droga no destruye las microfilarias de *Litosomoides carinii* de la rata de campo, ni las microfilarias de *Dirofilaria*

* Los artículos que aparecen en las páginas 1 a 60 son continuación de los trabajos científicos presentados a la VI Conferencia Panamericana de Directores Nacionales de Sanidad, celebrada en México, D. F., del 4 al 7 de obre., 1948. V. el BOLETÍN de obre., 1948, pp. 1105-1164; y nbre. 1948, pp. 998-1056.

immitis del perro, pero sí tiene acción sobre las filarias adultas de esta última especie.

Barterr *et al.* (1948) emplearon Stibophen y tártaro emético, respectivamente, en dos grupos de pacientes oncocercosos cuyo examen posterior no reveló ninguna reducción en el número de microfilarias.

Culbertson y Rose (1947) administraron Neostibosan, a razón de un gramo diario, durante 11 a 14 días a 20 pacientes oncocercosos, en Huixtla, Chis., cinco de los cuales sufrieron nefritis graves al final del tratamiento, falleciendo uno de ellos. Los exámenes practicados posteriormente no mostraron modificación favorable en el número de microfilarias cutáneas. A iguales dosis, estos autores habían obtenido antes, en Puerto Rico, resultados aparentemente favorables en individuos infectados con *Wuchereria bancrofti*.

Van Hoof *et al.* (1947), en el Congo Belga, han reportado que el Bayer 205 a la dosis de 1 gm. semanal hasta completar 7 gramos, produce la desaparición de las microfilarias y de los gusanos adultos en un término de 1 a 2 meses. Ruiz Reyes (1947) informa no haber obtenido ningún resultado en cinco enfermos oncocercosos de Chiapas, México, a cada uno de los cuales inyectó un total de 5 gramos de la misma droga, a razón de un gramo por semana.

Como puede apreciarse por la exposición anterior, los ensayos terapéuticos de las filariasis habían permanecido durante muchos años limitados a la utilización de un mismo conjunto de drogas tóxicas, de las que si bien algunas rendían en ciertos casos resultados al parecer favorables en la *Wuchereria bancrofti*, no mostraban efectos satisfactorios en la oncercosis. Con respecto a la filariasis por *Loa loa*, hay publicadas experiencias aisladas en que se han utilizado algunas de las mismas drogas mencionadas antes, con resultados poco convincentes.

Durante la guerra pasada se llevaron a cabo en los Estados Unidos, estudios experimentales en gran escala, sobre la posible efectividad de un gran número de drogas, en animales parasitados con filarias sanguíneas. Para ello se emplearon especialmente ratas de campo del género *Sigmodon*, que se encuentran infectadas en condiciones naturales con la filaria *Litosomoides carinii*, utilizándose también para hacer estudios comparativos, perros infectados con *Dirofilaria immitis*. Con este motivo diversos laboratorios comprobaron que varios productos químicos, como el Neostam, el Neostibosan, la Stibanosa y otros diversos como las anilinas de cianina, algunos de los cuales ya habían sido ensayados en el hombre, tienen acción sobre la filaria *Litosomoides* de la rata de campo.

Hewitt *et al.* (1947) encontraron que diversas sales de piperacina son eficaces contra dicha filariasis animal, especialmente el clorhidrato de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina (Hetrazan), sustancia que tiene la ventaja de carecer de toxicidad, a las dosis usuales.

Santiago, Oliver González y Hewitt (1948) ensayaron el producto anterior en 26 pacientes que mostraban microfilarias de *W. bancrofti* en su sangre. La droga se dió por vía oral a dosis que variaron de 0.5 a 2 mgs. por kilo de peso. El período de tratamiento varió de 3 a 22 días. En cuatro de los pacientes aparecieron nódulos inflamatorios a nivel del cordón espermático o en los miembros inferiores, acompañados de linfadenitis. El examen diario de muestras de sangre de los 26 pacientes practicado durante 83 días, mostró que 13 de ellos fueron negativos a partir del sexto día; 11 a su vez presentaron un total de 1 a 4 microfilarias durante todo el período de observación, y los dos restantes que habían tomado la droga sólo durante 3 y 4 días, mostraron en total 8 y 22 microfilarias respectivamente.

Mazzotti y Hewitt (1947) administraron esa misma droga, por vía oral, a seis enfermos oncocercosos que mostraban numerosas microfilarias en biopsias cutáneas, dosificándola a razón de 2 mgm. por kilo de peso, tres veces al día, durante períodos de 10 a 21 días. El número de microfilarias se redujo notablemente después de 48 horas de iniciado el tratamiento. Esos autores extirparon un total de 6 nódulos a estos pacientes encontrando que tres de ellos contenían filarias adultas de aspecto normal con microfilarias vivas en su interior, mientras que en los otros tres nódulos las filarias mostraban haber sido alteradas. La extirpación de esos seis nódulos fué hecha entre los 14 y los 39 días después del tratamiento. En vista de que en tres de los seis nódulos los gusanos adultos no mostraban haber sido afectados por la droga, señalaron esos autores la necesidad de aplicar el mismo tratamiento en un grupo más numeroso de pacientes y durante un tiempo mayor, para observar a un plazo más largo la suerte que corren los gusanos adultos. Tanto en las experiencias terapéuticas de Santiago *et al* como en las de Mazzotti y Hewitt (*loc. cit.*), se observó después de 12 a 24 horas de iniciado el tratamiento, un conjunto de reacciones aparentemente de carácter alérgico, debidas seguramente a la muerte de los parásitos.

DATOS COMPLEMENTARIOS SOBRE LA ACCIÓN DEL "HETRAZÁN" EN LA ONCOCERCOSIS

Es oportuno recordar que en algunas filariasis humanas como la producida por *Wuchereria bancrofti*, los gusanos adultos se encuentran localizados en tejidos profundos, no siendo por ello fácil conocer objetivamente, cuando menos en la mayoría de los casos, si son afectados por el tratamiento. En cambio, en la oncocercosis, los nódulos que contienen las filarias adultas son casi en su totalidad subcutáneos, pudiendo ser extirpados quirúrgicamente para examinar estas últimas. Este estudio lo hemos realizado abriendo el nódulo y observando bajo una lupa binocular el aspecto del o los gusanos adultos, que extraemos con pinzas de disección, examinándolos en solución salina, entre lámina

y laminilla, para investigar además de sus caracteres generales, la presencia de microfilarias en las asas uterinas de las filarias hembras adultas o del líquido que sale al seccionarlas.¹

Acción sobre los gusanos adultos.—Hasta ahora hemos examinado un total de 22 nódulos extirpados de 12 enfermos durante períodos variables después del tratamiento con los resultados siguientes: en 7 nódulos encontramos gusanos adultos con un aspecto exterior aparentemente normal, apreciándose además en el interior de los gusanos hembras, numerosas microfilarias móviles; por otra parte, en 9 nódulos observamos filarias hembras adultas conteniendo en su útero microfilarias vivas, encontrándose en el mismo nódulo otras filarias que contenían microfilarias muertas en diversos grados de desintegración, asimismo en tres nódulos encontramos gusanos adultos, algunos de los cuales estaban aparentemente alterados en su aspecto exterior y contenían microfilarias muertas; por último, en los 3 nódulos restantes los gusanos adultos se encontraban en estado de desintegración.

Aún cuando el número de nódulos con gusanos vivos es inferior al de aquellos que tenían gusanos vivos y muertos o exclusivamente muertos, la muestra es todavía escasa para intentar sacar conclusiones favorables con respecto a la acción de la droga en los gusanos adultos. En cambio, el hecho positivo que podemos deducir de los resultados anteriores es que, cuando menos en una regular proporción de casos, la droga no destruye los gusanos adultos, confirmándose así nuestras primeras observaciones (Mazzotti y Hewitt, 1948). Debe además tomarse en cuenta que en los enfermos en los que extirpamos los 7 nódulos con gusanos vivos, habíamos repetido dos veces más el tratamiento, debido a que estos pacientes continuaban mostrando microfilarias en su piel, aunque en número escaso. De los 7 nódulos que contenían exclusivamente filarias adultas vivas, uno fué extirpado después de 223 días de aplicar el primer tratamiento; otros dos se extrajeron a los 76 y 89 días respectivamente, y los cuatro restantes en períodos de tiempo más cortos. Parece pues, por ahora, recomendable como ya lo señalamos anteriormente (Mazzotti, 1948), realizar la terapéutica de la oncocercosis por medio del Hetrazán, asociándola con la extirpación quirúrgica de los nódulos.

Acción del Hetrazán sobre las microfilarias.—En todas las experiencias terapéuticas realizadas en las filarias humanas en general, en las que se ha logrado la desaparición o disminución del número de microfilarias, se ha supuesto que éstas son afectadas, sin haberlo podido comprobar objetivamente. En el caso de la Oncocercosis Mazzotti (1948) extirpó un ganglio linfático inguinal a un paciente, 24 horas después de iniciado el tratamiento, observando al examen microscópico en fresco del jugo

¹ El Dr. M. Martínez Báez realiza actualmente el estudio histológico de otro lote de nódulos, procedentes de enfermos tratados también con Hetrazán, cuyos resultados dará a conocer posteriormente.

ganglionar exprimido, 133 microfilarias móviles, 57 poco móviles, 278 inmóviles y 268 en diversas etapas de desintegración. Posteriormente hemos extraído a cada uno de tres pacientes, en las mismas condiciones, un ganglio inguinal cuyo examen respectivo se anota en el cuadro anexo.

Resultados del examen de 3 ganglios inguinales

Enfermos (iniciales)	Microfilarias vivas	Microfilarias muertas	Microfilarias desintegradas
R. C.	3	27	18
P. Z.	7	16	2
D. P.	8	165	201

Las observaciones anteriores demuestran plenamente la acción del Hetrazán sobre las microfilarias de la *Onchocerca* y al mismo tiempo nos muestran la facilidad de tránsito que parecen tener esos organismos entre la piel y el sistema linfático, en el cual pueden llegar a encontrarse en enfermos no tratados en condiciones de vitalidad aparentemente normales, (Mazzotti, 1948). La presencia de las microfilarias de *Onchocerca* en los ganglios linfáticos, independientemente de cualquier tratamiento, había sido ya señalada en enfermos oncocercosos africanos por Quizilleau y otros autores (citados por Mazzotti, 1948).

De 60 pacientes oncocercosos a quienes hemos administrado el Hetrazán, hemos podido estudiar a 26 enfermos internados en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, durante períodos variables de tiempo, que en algunos de ellos alcanzan ahora 320 días. La reducción o la desaparición de las microfilarias cutáneas se ha observado desde las 24 horas después de iniciar el tratamiento. De acuerdo con nuestras observaciones, la extirpación de los nódulos realizada al mismo tiempo que se aplica el tratamiento con Hetrazán, o bien antes del mismo, produce en la mayoría de los pacientes la desaparición de las microfilarias cutáneas, habiendo tenido oportunidad de observar enfermos en esas circunstancias, por un período hasta de 300 días. Es de esperar, sin embargo, que en algunos pacientes que presentan nódulos profundos de localización difícil, o quizá gusanos adultos no encapsulados, sigan presentando microfilarias cutáneas no obstante el tratamiento. Entre nuestros pacientes hay uno que empezamos a tratar hace seis meses, y el cual no obstante haberse extirpado con anterioridad los nódulos aparentes que presentaba, ha continuado mostrando ocasionalmente en sus biopsias 1 a 2 microfilarias cutáneas.

Otra observación que ya mencionamos antes y que tiene interés, es que, enfermos con nódulos, a los que se ha administrado el Hetrazán periódicamente en tres ocasiones, han continuado mostrando microfilarias escasas en sus biopsias, no obstante la repetición de los tratamientos. Al extirpar los nódulos de estos pacientes hemos encontrado

que presentan filarias adultas vivas. Por otra parte, hemos tenido ocasión de observar enfermos que presentaban nódulos, no obstante lo cual, sus biopsias cutáneas, después del tratamiento, fueron negativas. Al ser extirpados los nódulos posteriormente se encontró que tenían filarias adultas muertas.

Efectos del Hetrazán sobre los trastornos oculares de los enfermos oncocercosos.—De 20 enfermos que han sido examinados periódicamente por el Dr. Antonio Torres Estrada, 7 de ellos mostraban microfilarias vivas en la cámara anterior del ojo. Los exámenes practicados en estos enfermos después del tratamiento han sido negativos a la presencia de microfilarias. Tanto en estos pacientes, como en los otros que no presentaban microfilarias antes del tratamiento, han desaparecido varios de los síntomas oculares que son comunes en la oncocercosis, como la fotofobia y el ardor conjuntival.

RESUMEN

La terapéutica de las filariasis ha constituido uno de los problemas más difíciles de la Medicina Tropical, ya que se ha tratado de atacar a helmintos parásitos adaptados a vivir en los tejidos somáticos del huésped, bien sea en los sistemas circulatorios sanguíneo, linfático o en otros tejidos. Se comprende que con las drogas más o menos tóxicas empleadas hasta hace pocos años, la posibilidad de destrucción del parásito significaba un peligro para el huésped que lo albergaba.

El descubrimiento de las propiedades filaricidas de productos no metálicos, como los derivados de la piperacina, especialmente el denominado Hetrazán, constituye una de las adquisiciones más valiosas de los últimos tiempos, no sólo por los beneficios que pueden lograrse en los pacientes afectados con dos de las filarias más patógenas que afectan al hombre en algunas regiones tropicales, como son la *Wuchereria* y la *Onchocerca*, sino por abrir un nuevo campo de investigación en otras helmintiasis hasta ahora no dominadas.

En resumen podemos decir que la acción demostrada del Hetrazán sobre las microfilarias de la *Onchocerca* y de la *Wuchereria*, y en el caso de la Oncocercosis en particular, la notable mejoría que trae esta droga en la sintomatología ocular justifican su aplicación en gran escala en las zonas endémicas.

No ignoramos que en los padecimientos transmitidos por insectos la destrucción del vector constituye el ideal; sin embargo, si se toma en cuenta la incapacidad de lucha en que nos hallábamos frente a esas dos filariasis, se comprenderá la enorme ventaja que tiene un agente capaz de obrar sobre las microfilarias, que son los organismos que intervienen junto con el insecto vector en la transmisión del padecimiento. El Hetrazán puede tener un papel de profilaxis, aunque sea parcial, que quizás pueda afectar la epidemiología general de esas filariasis.

Agradecemos la valiosa colaboración recibida de los Dres. Gustavo Viniegra, Armando Treviño y Alfredo Dávalos, así como de las Srtas, María Teresa Osorio y Dolores González Barranco.

REFERENCIAS

- ✓ ^{ter} Bartter, F. C.; Burch, T. A.; Cowie, D. B.; Ashburn, L. L.; y Brady, F. J.: Ann. N. Y. Acad. of Sciences, 50: 89-96, 1948.
- ✓ Culbertson, J. T.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 41: 18-43, 1947.
- Culbertson, J. T.: Ann. N. Y. Acad. of Sciences, 50: 73-88, 1948.
- Culbertson, J. T.; Rose, H. M.; Hernández Morales F.; Oliver González J.; y Pratt, C. K.: P. R. Jour. Pub. Health & Trop. Med., 22: 174-209, 1946.
- Mazzotti, L.: Medicina, 28: 3-10, 1948.
- Mazzotti, L., y Hewitt, R. I.: Medicina, 28: 3-6, 1948.
- Rose, H. M., y Culbertson, J. T.: Jour. Parasit, 31: (Supp. 6): 17, 1945.
- Ruiz Reyes, F.: Medicina, 27: 475-477, 1947.
- Santiago-Stevenson, D.; Oliver-González, J.; y Hewitt, R. I.: Jour. Am. Med. Ass. 135: 708-712, 1947.
- Van Hoof, L.; Henrard, C.; Peel, E.; y Wanson, M.: Ann. Soc. Belge de Med. Trop., 27: 173-177, 1947.

EVALUATION OF NEW DRUGS IN THE TREATMENT OF FILARIASIS

(Summary)

The treatment of filarial diseases has been one of the most difficult problems of Tropical Medicine, since it was necessary to deal with parasitic helminths adapted to living in the somatic tissues of the host, whether in the circulatory or lymphatic systems or in other tissues. It is understood that with the more or less toxic drugs employed up to several years ago, the possibility of destruction of the parasite represented a danger for the host.

The discovery of the filaricide properties of non-metallic substances such as the piperazine derivatives, especially the one known as Hetrazan, constitutes one of the most important advances in recent times, not only because of its effectiveness in the treatment of *Wuchereria* and *Onchocerca*, two of the most dangerous genera that affect human beings in certain tropical regions, but also because they open up a new field of investigation in other helminthic diseases which are not yet controlled.

In summary, we may say that the effects that were demonstrated by Hetrazan on the microfilaria of *Onchocerca* and *Wuchereria*, and its highly beneficial effect in the treatment of the ocular symptoms of onchocerciasis, justify its large-scale application in endemic zones.

We are not unmindful of the fact that in coping with insect-borne diseases, the ideal is the destruction of the vector; however, if we consider our previous incapacity to deal with these two filarial diseases, the enormous advantage of an effective agent against the microfilaria will be apparent, since it is these organisms that intervene, together with the insect vector, in the transmission of the disease. Hetrazan has a definite if partial role in the prevention of these filariases which may well bring about changes in their general epidemiology.