

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Director: Dr. JOAQUIN ZELEDON

Tomo VIII

San José, Costa Rica, Abril de 1948

No. 168

Año XV

PALUDRINE

Su Historia y Farmacología como droga Antimalárica

Por el Dr. Hamilton H. Anderson

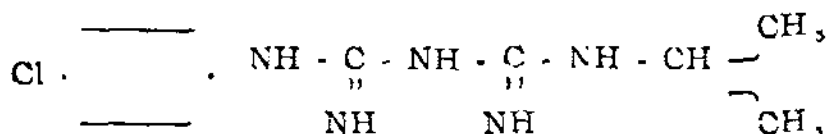
Hace muchos años un derivado de la biguanidina, la "sintalina", se aconsejó como droga efectiva por vía bucal para controlar la hiperglicemia. No fué útil por necesitarse de dosis tóxicas para que pudiera influir en el metabolismo de los carbohidratos.

Basados en estos estudios iniciales, Janscó y Janscó, (1) junto con otros investigadores de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool, Inglaterra, especialmente Warrington Yorke, (2), sugirieron la tesis de que el metabolismo de los carbohidratos de los protozoarios podría impedirse antes del de las células de los mamíferos. Se llevaron a cabo muchos experimentos in vitro y en los ratones infectados con tripanosomas, para probar esa hipótesis.

Se creyó, del resultado de los primeros experimentos, que había alguna evidencia del trastorno del metabolismo carbohidratado de los protozoarios, cuando se usaran cantidades de la droga tolerables por los animales. La primera aplicación práctica de este hallazgo fué la introducción del 4,4 — diaminostilbene ("Stilbamidina"), y compuestos relacionados en el tratamiento de la leishmania y de la tripanosomiasis africana. Después de considerables experimentos pudo demostrarse que las estilbamidinas aromáticas no tenían ninguna ventaja sobre otras sustancias tripanocidas. Sin embargo, en el Kala-azar resistente al antimonio, la estilbamidina era eficaz.

Con estos antecedentes y experiencias, un gran número de compuestos afines fueron sintetizados por químicos ingleses, que culminaron con el descubrimiento del N1 — p — chlorophenyl — N5 — isopropyl biguanidina en 1944. Esta droga se conoce también con el nombre de N° 4888 o paludrina, que ha probado ser un antimalárico efectivo. Dicha droga tiene la siguiente estructura:

(*) División de Farmacología, Universidad de California, Escuela de Medicina, San Francisco, California.



Es una base, y como sal clorhidratada es un polvo blanco cristalino, sin olor, amargo, que funde de 241° a 243° C.

Curd, Davey y Rose, (3) en experimentos realizados en los años 1945-46, reportaron que la única ventaja de la paludrina sobre otros antimaláricos, es su eficacia contra las formas exo-eritrocíticas de la malaria de las aves. Además, difiere de la atebrina en que los gametocitos del *plasmodium falciparum* se maltratan en el hombre a tal punto, que no pueden producir la enfermedad en otro huésped. Otra ventaja más es el valor probado de que una sola dosis de 0.1 a 0.5 Gm., administrada oralmente, es suficiente para el control clínico de la malaria por *plasmodium falciparum* (N. Hamilton Fairley) (4).

Contra estas ventajas está el hecho, aún cuando tiene en su contra la demostración del laboratorio, que las recaídas por *plasmodium vivax* pueden ocurrir con tanta frecuencia, como con las que ocurren con otros antimaláricos. Sin embargo, éstas pueden ser evitadas por la administración de una o dos dosis de 0.1 Gm. por semana, después del tratamiento inicial de fondo, habiendo un margen de seguridad mayor entre la dosis tóxica y la terapéutica con la Paludrina, que con los otros antipalúdicos, lo cual es una ventaja adicional considerable.

La paludrina se absorbe rápidamente por la vía oral y la concentración sanguínea más alta ocurre dentro de tres horas. Al cabo de 12 horas, la mayor parte de la droga ha desaparecido de la sangre, lo cual indica que las dosis terapéuticas deben administrarse, por lo menos, 2 veces al día. La administración de 4 a 6 dosis logra el nivel máximo que oscila de 25 a 150 gamas por litro de sangre. La droga ha sido determinada en los glóbulos rojos en una concentración 4 veces más alta que la que se encuentra en el plasma sanguíneo. A diferencia de lo que acontece con la atebrina, a la semana de haber terminado el tratamiento la droga no puede determinarse en los ruidos del organismo, lo cual posiblemente explica la falta de relativa toxicidad en la administración repetida de la droga.

Chen y Anderson (5) han demostrado que en los animales de laboratorio la droga, administrada por las vías intravenosa u oral, es más tóxica que la quinina y, en los ratones, es más tóxica que la atebrina. La absorción oral es tan rápida (se absorbe de 70 a 90%), que hay poca diferencia entre la administración oral y la intravenosa. La toxicidad crónica producida en ratas, no logra evidenciar lesiones anatomopatológicas. En gatos, la paludrina baja la presión sanguínea

y acelera el ritmo respiratorio; en los conejos, según Chen y Anderson, ocurre una ligera hipoglicemia.

Los signos de intoxicación crónica de la paludrina, según Schmidt y compañeros en los animales de laboratorio están localizados especialmente al tracto gastro-intestinal. La anorexia, que puede llevar a la desnutrición, ocurre con las dosis excesivas. Otras áreas del organismo no son afectadas, y su efecto en el tracto gastro-intestinal es reversible al terminar la terapia. Con dosis más altas la droga se acumula en el hígado; solo una pequeña fracción es eliminada en la orina.

Un estudio comparativo con la atebrina y la cloroquina ha llevado a cabo por Schmidt y compañeros (6). La paludrina es única por el hecho de que obra como un profiláctico en las infecciones provocadas por mosquitos infectados con *plasmodium falciparum*. Una sola dosis de 100 mgm. por semana produce una acción supresiva en el hombre. En segundo lugar, las manifestaciones clínicas de la malaria por *plasmodium vivax* pueden ser abolidas con un quinceavo (1/15) de la dosis de cloroquina y con un treinticincoavo (1/35) de la dosis de atebrina. En tercer lugar, la paludrina controlará la malaria por *plasmodium falciparum* a dosis comparables a la de cloroquina y menor que la de la atebrina. Finalmente, la dosis supresiva es menor en la paludrina que con cualquier otra droga antimalárica. La gran separación entre el nivel terapéutico y tóxico es su ventaja principal sobre las otras drogas mencionadas.

Según los experimentos llevados a cabo en Liverpool se comprobó que en el hombre se presentaron malestares epigástricos y vómitos después de una administración de 0.5 Gm. dos veces diarias. Esta dosis es 5 veces mayor que la dosis terapéutica recomendada. Es posible que el sabor amargo de la droga, que puede ser disminuido con una bebida dulce, sea el responsable de las molestias epigástricas en lactantes y niños. Diarrea y hematuria han sido reportadas de Australia después de una sola dosis de un gramo. En contraste con la atebrina, por ejemplo, el sistema nervioso central no ha mostrado efectos tóxicos aún después de la administración de grandes dosis. Se han observado trastornos nerviosos en el Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios de San José, C. R., en niños que habían recibido altas dosis de atebrina antes de su ingreso. También difiere de la atebrina en que no colorea la piel ni otros tejidos.

RESUMEN

La PALUDRINA. (Guanatol — Lilly) es un derivado de la biguanidina, desarrollado por investigadores Británicos, en 1944, como una droga efectiva contra el plasmodio. Es única en comparación con otros antimaláricos, debido a que es menos tóxica y sin embargo, más efectiva, contra la malaria producida por *vivax* o *falciparum*. Para el primero, la dosis usual es de 100 mgm. tres veces diarias, durante

10 días, y puede ser reforzada con dosis iguales una o dos veces por semana, para prevenir recaídas. Debe indicarse, sin embargo, que los gametocitos pueden permanecer en la sangre circulando durante bastante tiempo, pero debe señalarse también, que, a diferencia de lo que acontece con la atebрина, esos gametocitos no son capaces de determinar infección en los mosquitos vectores.

REFERENCIAS

- (1) JANSO and JANSO; *Z. Immunforsch.*, 1935, 86:1.
 - (2) WARINGTON YORKE; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 1940, 33:463.
 - (3) CURD, DAVEY, and ROSE; *And. Trop. Med.*, 1945, 39:208.
 - (4) N. HAMMILTON FAIRLEY; *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 1946, 40:105.
 - (5) CHEN and ANDERSON; *J. of Pharm. & Exp. Therap.*, 1947, 91:157.
 - (6) SCHMIDT, ET. AL.; Comunicación personal.
-