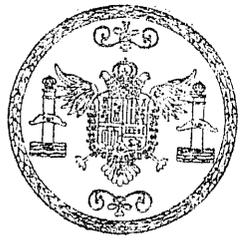
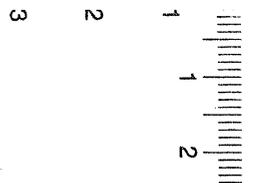


DISCURSO
 DE
 AERTURA
 POR EL CATEDRÁTICO DE
 LA FACULTAD DE FARMACIA
 D. JESÚS SÁENZ DE BURUAGA SÁNCHEZ

 UNIVERSIDAD DE GRANADA



1957

1958



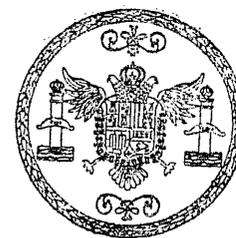
4



DISCURSO
DE
A P E R T U R A

POR EL CATEDRÁTICO DE
LA FACULTAD DE FARMACIA

D. JESÚS SÁENZ DE BURUAGA SÁNCHEZ



UNIVERSIDAD DE GRANADA



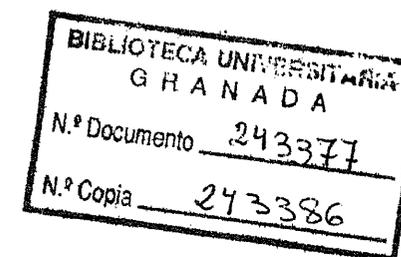
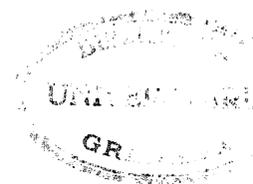
LA QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO

SECRETARIA DE SALUD
ESTADO DE GUATEMALA
C
88
271

DISCURSO
DE
A P E R T U R A

POR EL CATEDRÁTICO DE
LA FACULTAD DE FARMACIA

D. JESÚS SÁENZ DE BURUAGA SÁNCHEZ



UNIVERSIDAD DE GRANADA

1957-1958

EXCELENTÍSIMO SEÑOR MINISTRO DE EDUCACIÓN NACIONAL,
EXCELENTÍSIMO SEÑOR RECTOR MAGNÍFICO,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES,
ILUSTRÍSIMO CLAUSTRO Y ALUMNOS DE ESTA UNIVERSIDAD,
SEÑORAS Y SEÑORES:

QUIERO en primer lugar agradecer la presencia del Exmo. Sr. Ministro de Educación, que ha querido subrayar así la solemnidad de la apertura de este curso en que celebraremos, Dios mediante, el IV Centenario del Emperador Carlos V, fundador de esta Universidad, y debo significar que la rigidez de un turno establecido, ya que no mis méritos personales, me ha conferido el honor de ocupar esta Cátedra, por la que tan eminentes personalidades de la Ciencia han desfilado, para exponer la primera lección del curso académico que hoy se inaugura.

En la elección de tema para esta disertación, he tenido presente la importancia mundial del problema del paludismo, enfermedad que tantos estragos ha causado durante todas las épocas de la vida y que, no obstante los medios directos e indirectos empleados para

combatirla, todavía ocasiona millones de víctimas anuales, principalmente entre la población infantil de las regiones tropicales y subtropicales, por lo que, dentro del campo de la Química Orgánica Terapéutica que cultivo he decidido tratar de

LA QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO

Sin embargo, antes de iniciar su desarrollo, voy a dedicar, según costumbre establecida, un sentido recuerdo a los que nos abandonaron para siempre, despedir a los que voluntariamente se trasladaron a otras Universidades y saludar cordialmente a los nuevos compañeros, que afortunadamente son muchos, incorporados a este Claustro durante el curso que terminó ayer.

Con profundo dolor lamentamos la pérdida irreparable del modelo de Maestros que fué D. Juan Tercedor Díaz, Catedrático jubilado de la Facultad de Ciencias. Dedicado íntegramente a la enseñanza por la que sentía verdadera vocación profesional, ha desarrollado la totalidad de su vida académica durante muy cerca de medio siglo en nuestra querida Universidad a cuyo Claustro pertenecía desde que por oposición, en 1896, obtuvo la cátedra de Geometría y Geometría Analítica. A los cuarenta y cuatro años de docencia fué jubilado en la plenitud de sus facultades físicas e intelectuales, pero una orden de la Superioridad recibida con júbilo por todos, especialmente por sus más inmediatos compañeros, dispuso que tan eminente Profesor continuase durante otros cuatro años explicando Matemáticas, con su magistral experiencia, en la Facultad de Ciencias. Durante su dilatada vida académica ha sido dos veces Decano y fué nombrado después de su jubilación, en atención a sus relevantes méritos, Decano Honorario de la Facultad de Ciencias. Que el Señor le haya concedido la Paz que todos deseamos.

Asimismo, hemos de deplorar el fallecimiento del Ilustrísimo Sr. D. Manuel Carreras Agullana, Rector que fué desde 1943, y antes Vice-Rector durante más de veinte años, del Real Colegio Mayor Universitario de San Bartolomé y Santiago. Colaboró eficazmente con las autoridades académicas y ayudó a resolver con exquisito tacto cuantas dificultades se presentaron en la dirección del Colegio. Con su afabilidad y autoridad paternal contribuyó eficientemente a la educación y formación espiritual de millares de colegiales esparcidos actualmente por el ámbito nacional, quienes supieron apreciar las excelentes cualidades que poseía D. Manuel. Dios le haya otorgado la Gloria Eterna.

Otras dos pérdidas muy sensibles, aunque afortunadamente no irremediables, ha sufrido nuestra Universidad durante el último curso. D. José María Bedoya González, Catedrático de Obstetricia y Ginecología y D. Enrique Gutiérrez Ríos, Catedrático de Química Inorgánica, han sido trasladados, a petición propia, a la Facultad de Medicina de Sevilla y a la de Ciencias de Madrid respectivamente. Al lamentar la baja en nuestro Claustro, al que honraron con su actuación, no dudamos en augurar a tan excelentes compañeros y queridos amigos que su labor en sus nuevas Cátedras será tan eficaz como la desarrollada por ambos en nuestra Universidad.

Como compensación de tan sensibles bajas hemos de consignar con satisfacción la incorporación a las tareas universitarias de varios compañeros a quienes en nombre del Claustro, por llevar hoy su voz, y en el mío propio les dirijo un efusivo saludo. Tres de ellos pertenecen a la Facultad de Medicina. D. Miguel Guirao Pérez, procedente de la Universidad de Valladolid, ha venido a ocupar la Cátedra de Anatomía que por jubilación dejó vacante su padre e ilustre Maestro, nuestro querido amigo D. Miguel Guirao Gea, quien afortunadamente sigue todavía honrando a nuestro Claustro y para quien pedimos a Dios le conserve su envidiable salud durante largos años. Mediante oposición han sido nombrados Catedráticos de Fisiología General y Especial y de Medicina Legal, D. Andrés Pié Jordá y D. Bonifacio Piga Sánchez Morate, respectivamente.

Otros tres compañeros han incrementado el Profesorado de nuestra Facultad de Farmacia. D. Diego Guevara Pozo que en brillantes oposiciones ha obtenido la Cátedra de Parasitología, vacante por jubilación de su sabio Maestro nuestro querido compañero D. Carlos Rodríguez López-Neyra de Gorgot quien, como Director del Instituto Nacional de Parasitología, sigue honrando nuestra Facultad de Farmacia. A los otros dos Catedráticos D. Gregorio Varela Mosquera, titular mediante oposición de Fisiología Animal aplicada y D. Francisco Pulido Cuchi, que procedente de la Universidad de Santiago, regenta la Cátedra de Bioquímica Estática y Dinámica, les reiteramos la cordial bienvenida que les expresamos cuando se incorporaron a sus tareas docentes.

En virtud de oposición ha sido designado Catedrático de Derecho Natural y Filosofía del Derecho, D. Agustín de Asís Garrote y de Fundamentos de Filosofía D. Patricio Peñalver Simó, de las Facultades de Derecho y de Filosofía y Letras respectivamente. Al darles la bienvenida a todos los compañeros recientemente incorpo-

rados, les deseamos grata y larga estancia entre nosotros y fructifera labor docente.

También hemos de registrar con satisfacción que dos antiguos alumnos de la gloriosa Facultad de Medicina, formados en ella, han sido elevados, después de brillantes oposiciones, al Profesorado. D. Manuel Cruz Hernández, nuevo Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de Cádiz y D. Fernando Reinoso Suárez, Catedrático de Anatomía de Salamanca. Deseamos a ambos jóvenes y nuevos Maestros muchos triunfos en la vida académica que acaban de comenzar.

Por último me honro en saludar a los nuevos compañeros en el Claustro, Profesores Spatz y Falot que reciben hoy la investidura de *Doctores Honoris Causa* por la Universidad de Granada.

QUIMIOTERAPIA

LA palabra quimioterapia significa literalmente el empleo de sustancias químicas para tratar a los enfermos y, como tal, esta ciencia es tan vieja como la civilización y su campo, en la práctica de la medicina, tan amplio, que habría que estudiar dentro de ella sustancias tan sencillas como el bicarbonato sódico para la dispepsia y las más complicadas, como vitaminas y hormonas, para las enfermedades por carencia o los trastornos endocrinos. Sin em-

bargo, siendo muchísimas y muy diversas las opiniones con respecto a lo que debe entenderse por quimioterapia, nadie aplica a este vocablo lo que literalmente significa. Puesto que esta palabra fué creada por Paul Erlich (1854-1915), creemos interesante exponer el significado que su autor le dió.

Cuando Erlich estudiaba Medicina, quedó profundamente impresionado por la capacidad de ciertos colorantes para teñir selectivamente los tejidos, e interpretó estos hechos como el resultado de una acción química. Interesado por este problema, su tesis doctoral la tituló «Contribuciones a la teoría y a la práctica de la tinción histológica». Describió la aplicación de algunos colorantes a la tinción de microorganismos, que se emplean todavía en bacteriología. Continuando sus investigaciones sobre los efectos de las materias colorantes, pensó que la afinidad que presenta el azul de metileno frente al tejido nervioso podía aprovecharse para el tratamiento de las neuralgias. En un trabajo sobre «La acción analgésica del azul de metileno», definía Erlich en 1890, «la terapia celular» como «una consecuencia de nutrición celular específica» y añadía, que «sólo pueden influir realmente en la célula aquellas sustancias que son, si puede permitirse la expresión, comidas por ella».

Puesto que ciertos parásitos son teñidos selectivamente con preferencia a los tejidos del hospedador, concibió Erlich la idea de que por medio de algunas materias colorantes podía curar ciertas enfermedades infecciosas. Obtuvo su primer éxito con el rojo tripán, un colorante bis-azóico, que resultó a la vez curativo y profiláctico en ratones infectados con tripanosomas que originaban la enfermedad conocida con el nombre de mal de caderas. De este modo logró curar por primera vez, en 1907, por medio de un compuesto orgánico sintético, una enfermedad producida experimentalmente. En dicho año, en una conferencia pronunciada en la Berliner Medizinische Gesellschaft, dijo: «Lo que necesitamos es una *Chemoterapia específica*, es decir, nos hallamos en busca de agentes químicos que, por un lado, son tomados por ciertos parásitos a los que son capaces de destruir, y por otro, las cantidades necesarias para esta acción letal se toleran por el organismo sin demasiado perjuicio». Ampliando esta idea, en la misma conferencia, Erlich se refirió a las propiedades de los medicamentos como bacteriotrópicos —o, más generalmente, etiotrópicos— y organotrópicos. Los medicamentos sólo se describieron como específicos, si su etiotropía era más fuerte que su organotropía. Con arreglo a este concepto, el agente quimio-

terápico ideal sería aquel que reuniera una elevada actividad etiotrópica, con absoluta carencia de toxicidad para el hospedador. La penicilina es, probablemente en la actualidad, el fármaco que más se aproxima al agente perfecto; pero como la mayoría de los productos sintéticos y muchos naturales están muy por bajo de este ideal, su utilidad depende de la relación entre las toxicidades para el hospedador y para el parásito, lo que se denomina «índice quimioterápico», o sea,

$$\frac{\text{Dosis máxima tolerada}}{\text{Dosis mínima curativa}} \quad \text{o} \quad \frac{\text{M D T}}{\text{D M C}}$$

y cuanto mayor sea este cociente, mayor será la zona manejable del medicamento, y más seguro su empleo.

La idea más sencilla de esterilización química del organismo infectado precedió a la de la quimioterapia antimicrobiana específica. Así, C. Macnamara, sólo cuatro años después de la introducción de la antisepsia quirúrgica por Lister, empleó fenol, administrándolo de modo general, basándose en que «sobre principios de antiputrefacción pudiera proteger al cuerpo de supuración». Más tarde, Koch trató animales infectados por ántrax con cloruro mercúrico; pero sólo consiguió matar a los hospedadores.

Para Erlich, la esencia del concepto de la quimioterapia era la especificidad. Aunque anteriormente había empleado el término *quimioterapia específica*, llega a emplear el de uso más general, *quimioterapia*, y plantea como principio de ella: *Corpora non agunt nisi fixata*, expresando un conjunto de ideas que comprenden: primero, *distribución* efectiva en el lugar de acción; segundo, *fijación* del medicamento por la célula o tejido, debido a una afinidad particular entre ellos; tercero, lo que es posible sólo después de cumplidas las dos primeras condiciones, la *acción específica* de cierta parte del medicamento, «grupo toxóforo», sobre la célula, propiedad que era distinta, según él, de la afinidad que daba por resultado la fijación.

Erlich tuvo la feliz idea de solicitar para sus investigaciones la ayuda del químico orgánico, convencido de que entre los compuestos orgánicos, mejor que entre los inorgánicos, había que descubrir

los agentes químicos que fueran capaces de llenar los requisitos por él postulados. Ensayó el atoxil *in vitro* viendo que no tenía ningún efecto, y convencido de que un medicamento, para actuar, debe combinarse de alguna manera con ciertos constituyentes protoplasmáticos del parásito, «quimiorreceptores», no lo ensayó sobre animales infectados». Mas habiendo demostrado Thomas y Breinl que curaba algunas formas de tripanosomiasis humana, reemprendió la investigación metódica de este compuesto. Se creía por entonces, que el atoxil era la anilida del ácido arsénico; pero Erlich y Berthein establecieron su constitución química correcta, demostrando que se trata de la sal sódica del ácido para-aminofenilarsónico ($H_2N-C_6H_4-AsO_3HNa$), con lo que, demostrando que el arsénico estaba unido al núcleo bencénico, creaba la posibilidad de obtener numerosos compuestos arsenicales aromáticos. Ensayado el atoxil, por Erlich, en animales de experimentación, para su posible aplicación terapéutica, encontró que era demasiado tóxico para ser utilizado en la práctica. Como en aquella época ya se sabía que la toxicidad de muchos medicamentos se atenúa por acilación de sus funciones aminas, obtuvo el derivado acetilado del atoxil que, ensayado, vió que aún era demasiado tóxico. Se preguntó, entonces, por qué el atoxil era tripanocida *in vivo* y no *in vitro*, y encontró que este compuesto, como era de suponer dado su parentesco químico con los compuestos nitrados aromáticos, podía reducirse en el laboratorio a p-aminofenilarsónido u óxido de p-aminofenilarsina ($H_2N-C_6H_4-AsO$), siendo esta sustancia altamente tripanocida *in vitro*, pero fuertemente tóxica para el hospedador, así como para el parásito, *in vivo*. De estos hechos sacó la consecuencia de que el atoxil, probablemente, era reducido *in vivo* a arsenóxido, y que éste era el agente tripanocida en el animal. Obtuvieron otros arsenóxidos, cuya acción después de ensayados en animales de experimentación, vió que frente a los tripanosomas, era superior a la del arsenóxido primitivo, pero su toxicidad para el hospedador era sumamente elevada. Demostrado de este modo que los compuestos orgánicos con arsénico trivalente eran más activos que los derivados del arsénico pentavalente, y puesto que anteriormente, Erlich había sospechado que la acción quimioterápica del rojo tripán era debida a la función azo, obtuvieron nuevos compuestos arsenicales con un grado mayor de reducción, creando la función arseno, químicamente semejante a la función azo, y ensayando varios de estos compuestos consiguió la más grandiosa conquista práctica, la ob-

tención y el descubrimiento de las propiedades quimioterápicas del salvarsán.

La quimioterapia, en el sentido de Erlich, debemos pues entenderla, como el tratamiento de las enfermedades infecciosas por productos químicos que actuando directamente sobre los parásitos los destruyen, o al menos, inhiben su desarrollo, dañando lo menos posible al hospedador. Como tal, la quimioterapia es una rama de la farmacología y una extensión de esta materia. Como ha dicho acertadamente Schulemann, «con respecto al farmacólogo, el investigador de quimioterapia persigue fines algo distintos. A éste no le afecta el restablecimiento a su función normal de las células enfermas, ni el conseguir una alteración reversible de las funciones celulares. Su objeto es llegar a las células-parásito y transformar su función de modo tan irreversible, que el parásito muera, mientras que el hospedador permanezca lo menos perjudicado posible». Siendo la célula viva un sistema extremadamente complicado y que pueden presentarse interferencias con sus múltiples y complejos productos metabólicos en diferentes puntos, el problema es más penoso en quimioterapia que en farmacología, porque el sistema que se estudia, hospedador-parásito-fármaco, es más complicado. El efecto quimioterápico que se observe será la resultante de muy diversos procesos; no solo interviene en aquel el efecto de la droga sobre el parásito, ya suficientemente arduo, sino también la absorción de la droga, su distribución a través de los tejidos del hospedador, los cambios metabólicos que pueda sufrir y el método y la velocidad de excreción. Algunos cambios en la estructura de los fármacos que no alteran prácticamente su toxicidad frente a un microorganismo patógeno *in vitro*, pueden destruir su actividad curativa porque, p. e., al variar las propiedades físico-químicas del producto modificado, le impiden llegar hasta el sitio ocupado por el parásito, o bien, puede suceder que el nuevo producto sea metabolizado en el organismo del hospedador demasiado rápidamente, lo que le impedirá alcanzar la concentración necesaria para que pueda ejercer su acción terapéutica.

Las relaciones fármaco-acción serán más sencillas de explicar cuando las drogas se ensayen frente a microorganismos *in vitro*, ya que este método simplifica el sistema a estudiar; pero a veces se presentan en este estudio enormes dificultades técnicas. También

puede y debe estudiarse la absorción, distribución, reparto y eliminación del fármaco en animales sanos. Asimismo debe ensayarse la posible acción del fármaco *in vivo*. Si estos compuestos sólo se ensayan *in vitro*, algunos productos terapéuticamente activos pueden pasar desapercibidos, ya que a veces sucede que compuestos inactivos *in vitro* son activos *in vivo*. Se supone que estos fármacos sufren dentro del organismo del hospedador modificaciones muy difíciles de identificar en muchos casos, transformándose en sustancias activas. También sucede la inversa: fármacos que *in vitro* son altamente activos, sólo son débilmente curativos o completamente inactivos en animales infectados. Tal ocurre con muchos antisépticos. Pero una sustancia, activa sólo *in vitro*, revela que se trata de un compuesto que potencialmente es activo, y el químico orgánico puede modificar convenientemente su estructura, produciendo sustancias de acción quimioterápica. Desde este punto de vista la quimioterapia, según definición de McIlwain, sería «un tema que comprende las propiedades y las diversas interacciones entre medicamento, parásito y hospedador».

La quimioterapia es también una rama de la química orgánica terapéutica. El químico, al obtener nuevos compuestos, trata de conseguir alguno con propiedades farmacológicas deseables. Es interesante recordar que fué un patólogo el que trazó los principios que guiarían al químico en la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos. No obstante, los químicos no han tenido siempre presente la naturaleza biológica del problema, tal como la concibió Erlich. Muchas veces, al tratar de obtener nuevos agentes quimioterápicos, han seguido procedimientos empíricos, tomando como base alguna sustancia conocida, sea un producto natural, como un alcaloide, del que se sabía que poseía alguna propiedad quimioterápica, o han fijado su atención en algún producto sintético en el que se ha descubierto cierta actividad frente a un determinado microorganismo, para introducir modificaciones en su estructura molecular, preparando series de compuestos, a veces centenares y hasta millares de ellos, de composición química semejante, ensayándolos uno por uno con la esperanza de dar con uno verdaderamente activo. En estas investigaciones han tratado de encontrar algunas relaciones entre estructura y acción farmacológica. Estas relaciones sólo proporcionan una información limitada, pero si se sospecha algún vínculo

entre una acción antimicrobiana y otras características en la acción de la droga, entonces, el grado en que ambas características se encuentren correlacionadas en una serie de compuestos estructuralmente semejantes, proporciona datos sobre la validez de la relación sospechada. A pesar de carecer de una base verdaderamente científica para estas investigaciones, tras laboriosos trabajos, se han logrado interesantes progresos en el desarrollo de la quimioterapia de enfermedades infecciosas originadas por protozoos, principalmente en infecciones tropicales, en tanto que hasta el año 1935 habían fracasado todos los esfuerzos encaminados a combatir las infecciones bacterianas por medios quimioterápicos. Los agentes que mataban las bacterias dañaban demasiado al paciente. Era por entonces más prometedor el tratamiento de estas infecciones por procedimientos de tipo inmunológico.

La química de las materias colorantes desempeñó un importante papel en el desenvolvimiento de la quimioterapia bacteriana, como ya lo había hecho en el de las infecciones originadas por protozoos. En 1913, Eisenberg había encontrado que la materia colorante denominada crisoidina presentaba cierta actividad antibacteriana *in vitro* pero no *in vivo*. De otra parte se sabía que en las materias colorantes ácidas, la función sulfonamida reforzaba la resistencia al lavado y a la acción de la luz, por lo que en 1932, Mietzsch y Kares introdujeron esta función química en la crisoidina, y el compuesto resultante, p-sulfonamido-crisoidina, según comunicó Domagk en 1935, era un agente eficaz contra las infecciones humanas producidas por estreptococos hemolíticos, y fué registrado por la casa Bayer con el nombre de Prontosil. En el mismo año, Trefouël, Trefouël, Nitti y Bovet, del Equipo de Fourneau en Francia, demostraron que el grupo azo, que es el que al Prontosil le comunica el color, no era esencial para su actividad terapéutica ya que ésta se producía igualmente si se simplificaba la molécula a p-amino-benzenosulfamida, (fórmula II, pág. 17) compuesto que era conocido desde 1908. Como consecuencia de este notable descubrimiento, se sintetizaron numerosos compuestos derivados de dicha sulfonamida, unos modificando su función amina, otros introduciendo diversos sustituyentes en su función amida, y finalmente, algunos otros fueron el resultado de modificar ambas funciones a la vez. Seleccionando unos pocos de estos compuestos que presentaban una actividad manifiesta en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas de

origen bacteriano, se logró un gran avance en el tratamiento quimioterápico de este tipo de infecciones.

El conocimiento de las propiedades antibacterianas de las sulfonamidas ejerció gran influencia en el descubrimiento de los antibióticos. Desde 1877, en que Pasteur y Joubert observaron que microorganismos del aire impedían el desarrollo del bacilo del ántrax, hasta la clásica observación de Fleming en 1929, al notar que un moho, (identificado más tarde como *Penicillium notatum*) que había caído casualmente en una de sus placas de cultivos de estafilococos, había producido la disolución de éstos en los alrededores del moho, han sido muchísimas las observaciones realizadas por varios investigadores acerca de antagonismos bacterianos, describiéndose numerosos casos de inhibición del desarrollo de ciertos microorganismos por otros que le son antagónicos y hubo durante ese tiempo determinadas propuestas para el empleo en terapéutica de algunos de estos microorganismos y de sus productos metabólicos, siendo dudoso que nadie se hubiera dedicado a la enorme tarea de aislar y purificar la penicilina, si las sulfonamidas no hubieran demostrado la posibilidad de curar las infecciones bacterianas.

Fleming cultivó el *Penicillium notatum* en caldo y vio que segregaba algo en este caldo que poseía la capacidad de detener el crecimiento y de ir destruyendo poco a poco muchos organismos patógenos. Demostró también que el líquido metabólico, al que llamó penicilina, no era más tóxico para los animales de experimentación que el caldo en el que nada se había cultivado. Sin embargo, no se llevaron a cabo experimentos curativos sobre infecciones experimentales en animales, aunque hizo la sugerencia de que la sustancia había de ser útil para la cura, en el hombre, de lesiones sépticas, y efectivamente, algunas fueron así tratadas sin obtener resultados muy sorprendentes.

Las posibilidades clínicas de este antibiótico no se siguieron estudiando hasta comienzos de la década siguiente, en que ya se conocían los efectos de las sulfonamidas. Así, en 1939, los doctores Florey y Chain, partiendo de la cepa del moho de Fleming, que éste guardaba cuidadosamente conservada, iniciaron sus célebres investigaciones que condujeron al descubrimiento de la sustancia pura, para la que conservaron el nombre de penicilina, con que Fleming había designado a la mezcla impura que la contenía.

Las investigaciones para tratar de obtener nuevos agentes quimioterápicos han entrado en una fase más racional a consecuencia del conocimiento del modo de actuar las sulfonamidas frente a las bacterias y de los progresos realizados acerca de la nutrición de los microorganismos. Gran parte de estas nuevas orientaciones se deben a la actuación del Equipo de Química Bacteriana del Medical Research Council dirigido por Fildes, seguidas de otras aportaciones hechas por otros notables investigadores. El mencionado equipo llevaba varios años dedicado al estudio de la nutrición bacteriana, llegando al convencimiento de que la eficacia de un medicamento antibacteriano era debida a la interferencia en la acción normal de un «metabolito esencial» que constituía un eslabón indispensable en el metabolismo de determinados microbios. Apoyándose en los trabajos de Loockwood (1938) y en los de Stamp (1939), Woods, del citado equipo, comprobó que el ácido p-amino-benzóico (fórmula I pág.17) antagonizaba la acción de la sulfamida (fórmula II pág.17). Según este investigador, el ácido p-amino-benzóico era un metabolito esencial para las bacterias, y la acción de la sulfanilamida se debía a la interferencia en el metabolismo normal del ácido p-amino-benzóico, la cual, a su vez, era debida a la estrecha semejanza estructural entre estas dos sustancias.

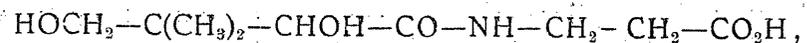
Se trataba de una cuestión de competición entre sulfanilamida y ácido p-amino-benzóico, por el servicio de una enzima encargada normalmente del metabolismo de este último, y la competencia la ganaba la sustancia que estuviese presente en mayor concentración. Si ésta era la de la sulfanilamida, quedaría inhibido el crecimiento bacteriano.

Este importante descubrimiento tuvo muchas repercusiones esbozadas por Fildes. Entre otras cosas, indicaba éste, que los inhibidores competidores, «metabolitos antagónicos», pudieran ser ideados para bloquear el metabolismo de cualquier metabolito esencial. Con este fin solo era necesario modificar la estructura de un metabolito esencial, de tal modo que no pudiera funcionar ya como tal pero que ocupase sin embargo el servicio de la enzima. Así McIlwain, perteneciente también al equipo dirigido por Fildes, basándose en la constitución del ácido nicotínico (fórmula III), obtuvo ácido piridín-3-sulfónico (fórmula IV) y vio los efectos inhibitorios que este último ejercía frente a las bacterias *in vitro*. Este principio ha

sido aplicado al descubrimiento efectivo de nuevos agentes quimioterápicos. El mismo McIlwain, en colaboración con Hawking, adujeron, *a priori*, que la pantoilaurina



de estructura similar al metabolito esencial, ácido pantoténico,



sería capaz de ejercer propiedades quimioterápicas contra las infecciones por estreptococos hemolíticos y pneumococos que requieren para su desarrollo ácido pantoténico preformado, pero no frente a organismos que son capaces de sintetizar su propio ácido pantoténico «factor de crecimiento». El efecto bacteriostático de la pantoilaurina se anula por la adición de ácido pantoténico y no protege a los animales contra infecciones estreptocócicas, a menos que como en las ratas el nivel normal de ácido pantoténico en la sangre sea muy bajo. Subsiguientes investigadores han comprobado hechos similares con algunos metabolitos conocidos.

Estos resultados señalan las bases para un alejamiento radical de la técnica tradicional de «ir tanteando» en la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos; pero debe confesarse que el descubrimiento de nuevos agentes quimioterápicos se apoya todavía, dentro de un amplio margen, en métodos empíricos. A fin de desarrollar métodos más científicos, sería necesario conocer mucho mejor lo que sabemos actualmente acerca de los procesos metabólicos de los microorganismos, y en particular, conocer la diferencia con los procesos metabólicos del hospedador, pues el punto ideal de un agente quimioterápico debería ser un determinado metabolito del microorganismo, «los quimiorreceptores de Erlich», ya que aunque en la demostración de McIlwain y Hawking del efecto quimioterápico de la pantoilaurina, fueron previstos los resultados mediante anteriores observaciones bioquímicas, tanto en el hospedador como en el parásito, es lo cierto, que el efecto quimioterápico no fué muy elevado. Muchos procesos metabólicos parecen ser comunes a la mayor parte de las células vivas, y es natural que éstos deberían haber sido los primeros descubiertos en detalle; pero aún entre éstos, ciertas reacciones bioquímicas pueden ser relativamente más importantes a los microorganismos que al hospedador, y verdaderamente, así parece ser; p. e. las sulfonamidas deben verosímilmente inhibir la utilización del ácido p-amino-benzóico por el hospedador así como

por la bacteria infectante, pero una corta interrupción en el metabolismo del ácido p-amino-benzóico puede ser menos perjudicial al hospedador que al microorganismo parásito.

Una investigación más detallada del metabolismo de los microorganismos, puede sin embargo, descubrir procesos únicos, o más probablemente únicos metabolitos sobre los que se podría atacar con determinadas drogas. Pero aún, si una droga está destinada a bloquear algún único importante proceso metabólico de un microorganismo, el químico queda todavía enfrentado con el doble problema de asimilación por el parásito y distribución en el hospedador. La droga debe ser rápidamente absorbida por el parásito y debe alcanzar el sitio ocupado por el organismo invadiente en suficiente cantidad.

Aún menos que sobre el metabolismo de los microorganismos, se sabe de los factores que gobiernan la asimilación de las drogas por los microorganismos y su distribución en los tejidos del hospedador en muchos casos. Así, no es sorprendente que nuevos remedios quimioterápicos sean casi siempre el resultado de observaciones empíricas; pero cuando se considere la urgencia de los problemas humanos implicados en las enfermedades, nadie intentará desalentar cualquier método, aunque sea empírico, que conduzca al descubrimiento de nuevos y útiles remedios que puedan contribuir a mejorar la salud y el bienestar de la humanidad.

PALUDISMO

CAUSA DE LA ENFERMEDAD...—El paludismo es una enfermedad infecciosa originada por un protozoo del género *Plasmodium*. En el hombre viven: el *P. vivax*, que produce la terciana; el *P. malariae*, que origina la cuartana; el *P. falciparum*, responsable de la fiebre tropical, también llamada perniciosa o maligna, que afecta al 50% de los palúdicos humanos; y el *P. ovale*, que produce una fiebre que durante mucho tiempo se ha confundido con la terciana corriente, siendo la menos frecuente.

Los plasmodios atacan también a ciertos animales vertebrados. Especial interés presenta el paludismo de las aves ya que su estudio ha sentado las bases para llegar a conocer el paludismo humano, puesto que es obvio indicar que muchas de las investigaciones realizadas en estos animales no pueden practicarse en el hombre. Por otra parte, diversas especies de aves infectadas por varios plasmodios se han utilizado para hacer un estudio comparativo de la acción farmacológica de los antipalúdicos naturales conocidos y el ensayo de numerosos productos orgánicos de síntesis, que ha permitido seleccionar de entre varios millares de las sustancias ensayadas, unas cuantas cuya acción quimioterápica es eficaz. Los más frecuentes plasmodios de las aves de experimentación son: *Plasmodium relictum*, (*P. praecox*), *P. cathemerium*, que viven en diversos pájaros; *P. gallinaceum* en las gallináceas y *P. lophurae* en patos.

También los monos contraen el paludismo. Entre las especies que en ellos viven, merecen mencionarse el *P. cynomolgi*, muy semejante al *P. vivax* humano, y el *P. inui* que presenta gran analogía con el *P. malariae* que como hemos indicado anteriormente produce la cuartana del hombre.

CICLO VITAL DE LOS AGENTES PRODUCTORES DEL PALUDISMO.—El ciclo evolutivo de las especies del género *Plasmodium* es bastante complicado. En una fase de su vida viven parásitos en animales vertebrados, donde se reproducen asexualmente, completando su evolución después de cambiar de hospedador en el interior de diversos mosquitos del género *Anopheles*, donde su reproducción es sexual.

El conocimiento exacto de las fases evolutivas de los plasmodios en los mosquitos data de 1898, mientras que han tenido que transcurrir más de cincuenta años desde dicha fecha y realizarse meticolosas investigaciones por prestigiosos malariólogos, para averiguar los complicados estadios evolutivos de estos parásitos en el interior del organismo en los vertebrados.

Al final del pasado siglo se sabía, que cuando un mosquito del género *Anopheles*, infectado por plasmodios, pica a un individuo de la especie humana, para chupar su sangre, le inocular, juntamente con la saliva del mosquito, parásitos del paludismo en una fase de su desarrollo conocida con el nombre de esporozoito, y que transcurrían varios días hasta que aparecían los primeros síntomas causados por la presencia de las formas asexuadas del parásito en la circulación periférica del organismo humano; ¿qué era del parásito durante ese tiempo?

En el año 1900, Grassi, célebre malariólogo italiano, supuso que entre la infección por los esporozoitos y la aparición de los parásitos en los eritrocitos debía tener lugar un desarrollo especial en el hospedador vertebrado, o dicho en otras palabras, que los esquizontes, responsables del cuadro clínico característico del paludismo, no eran descendientes directos de los esporozoitos inoculados. Pero Schaudinn, en 1902, describió detalladamente su observación «in vivo» de la penetración directa de un esporozoito en un glóbulo rojo. Este descubrimiento fué aceptado unánimemente; pero transcurrieron varios años sin que ningún parasitólogo consiguiera comprobar lo publicado por Schaudinn, a pesar de las meticolosas investigaciones realizadas con este fin. James, fundándose, entre otras observaciones experimentales, en que la sangre periférica presenta una fase negativa o estéril después de la infección por esporozoitos, dudó que la observación de Schaudinn fuera correcta y presumió que debían existir ciertos estadios especiales entre los esporozoitos y los esquizontes, tal como Grassi lo había sospechar-

do muchos años antes. Posteriormente, se consiguió, en efecto, descubrir sucesivamente los estadios evolutivos preeritrocitarios y endoteliales en diferentes plasmodios de las aves y más tarde se confirmaron estos hallazgos en los parásitos del paludismo de los monos y en los del paludismo humano. Por lo tanto era evidente que Schaudinn se había equivocado en su observación.

Raffaele, fundándose en observaciones microscópicas, describió, en 1934, unos parásitos apigmentados en el paludismo aviario, y fué el primero en reconocer que estas formas representaban una fase particular de desenvolvimiento en los tejidos, distinta de la que se produce en la sangre, ya que los parásitos sanguíneos siempre contienen pigmentos. Más tarde sostuvo que los estadios apigmentados, descubiertos por él en los tejidos, eran descendientes directos de los esporozoitos y que formaban merozoitos fisiológicamente diferentes, de los cuales, unos, los *histótopos*, proseguían su evolución en los tejidos, mientras que otros, los *hemótopos*, estaban destinados a la infección de los eritrocitos.

El mismo James y su colaborador Tate, describieron en 1937 la esquizogonia exoeritrocitaria de *P. gallinaceum*, observada en los capilares del cerebro de las aves, y en 1940 Shortt y col. en la India, estudiando esta misma especie de plasmodio y Reichenow, Kikuth y Mudrow entre 1937 y 1944, consiguieron el hallazgo inobjetable de todas las formas de transición de los esporozoitos a los esquizontes y gamontes eritrocitarios de *P. relictum* y *P. cathemerium* de los canarios, lo que fué confirmado simultáneamente por Huff y Coulston en los Estados Unidos de América en 1944 quienes describen con todo detalle la evolución completa de las formas pre-eritrocitarias de *P. gallinaceum*. Con ello se aportó la prueba de que, en efecto, existían los estadios preconizados por James entre esporozoitos y esquizontes eritrocitarios.

Describimos a continuación el desarrollo de los parásitos del paludismo de las aves, basado en el ejemplo de *Plasmodium relictum*, la especie común de las aves canoras que como hemos dicho fué exactamente investigado por Reichenow y Mudrow.

DESARROLLO PRE-ERITROCITARIO.—Los esporozoitos inoculados por la picadura del mosquito permanecen la mayor parte de ellos en el mismo lugar de la infección donde muchos perecen a consecuencia de los bruscos cambios ambientales y posiblemente como resultado

de las primeras medidas defensivas del nuevo hospedador. Algunos, sin embargo, son arrastrados por la corriente sanguínea hacia los órganos. Las primeras fases evolutivas tienen lugar, por consiguiente, en muy pequeña escala en el hígado, bazo, riñón, etc., y principalmente, en el lugar de la picadura del mosquito. Después de un período de latencia de tres a cuatro horas, se inicia el proceso evolutivo de los esporozoitos. Comienza éste por la división nuclear. Al cabo de 36 horas han completado su primera esquizogonia, originándose 32-64 macromerozoitos (macroesquizogonia). Estos, que por ser descendientes directos de los esporozoitos se denominan criptozoitos, invaden nuevas células análogas a las que ocuparon sus antecesores y en éstas sufren una nueva macroesquizogonia, originándose nuevos merozoitos, denominados éstos, así como los procedentes de nuevas generaciones, metacriptozoitos (estadios después de los criptozoitos), siguiendo la reproducción «histótopa» hasta seis generaciones por lo menos.

A partir de los macromerozoitos, generalmente de los metacriptozoitos, (aunque se admite que también de los criptozoitos) se pueden formar en los tejidos, de cada uno de ellos, hasta 200 merozoitos distintos a los anteriores, llamados micromerozoitos, denominándose microesquizogonia a esta división. Los macro y micromerozoitos se distinguen más que por su tamaño por la diferente cantidad de protoplasma que contienen, que en los últimos, es extraordinariamente escasa, siendo éstos muy parecidos a los merozoitos de la esquizogonia eritrocitaria.

Los micromerozoitos ya no pueden invadir el endotelio, sino que tienen que buscar glóbulos rojos para su ulterior evolución por lo que se denominan *hemótopos*; con ello quedó demostrado lo previsto por Raffaele en 1934.

DESARROLLO EVOLUTIVO ERITROCITARIO.—Los micromerozoitos hemótopos invaden los hematíes. Un tercio, aproximadamente, de los mismos se transforman directamente en gamontes (macro y microgametocitos). Los dos tercios restantes se convierten en esquizontes, que son siempre pigmentados. De cada esquizonte se originan 16-20 merozoitos que invaden nuevos glóbulos rojos, continuando la esquizogonia eritrocitaria de la que se originan nuevos esquizontes y gametocitos.

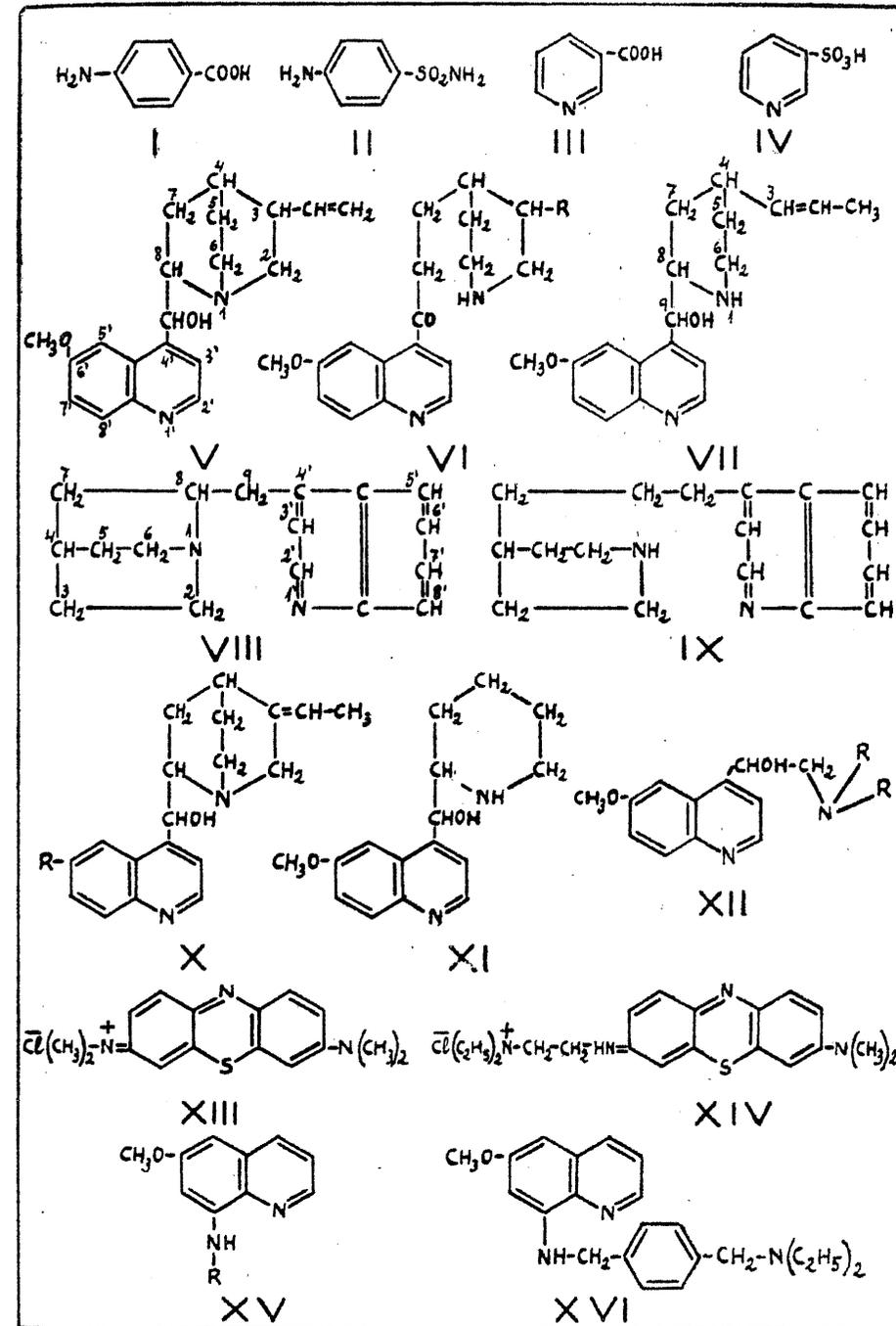
En el año 1948, Vinck y Lips descubrieron el parásito de los roe-

dores del Congo Belga, al que denominaron *Plasmodium berghei*. Lo encontraron en una rata de los bosques tropicales denominada *Thamnomys surdaster*. El ciclo evolutivo de *P. berghei*, muy bien estudiado, es muy semejante al de las especies de plasmodios anteriormente conocidas. No hace muchos años, se ha conseguido adaptarle y que se multiplique en algunos roedores de laboratorio. Mientras que este plasmodio parece ser apatógeno para su hospedador natural (*Thamnomys*) y para las ratas adultas tanto de laboratorio como salvajes, los ratones y las ratas jóvenes según Scheneider y col. exhiben una típica enfermedad en las primeras veinticuatro horas después de la inoculación, cuya evolución es progresivamente mortal en ausencia de tratamiento.

Desde 1943 a 1945, Farley y sus colaboradores emprendieron investigaciones en Australia que tuvieron gran trascendencia para el conocimiento del paludismo humano. Demostraron que después de la infección por la picadura de mosquitos, los esporozoitos circulan en la sangre durante media hora aproximadamente, después desaparecen. Lo comprobaron inoculando grandes cantidades de sangre de hombres infectados a individuos que voluntariamente se prestaron a ello. Estos contraían el paludismo, si la sangre era tomada del donador, dentro de la media hora que seguía a la infección. En cambio, pasado este tiempo, la sangre permanecía inofensiva durante seis días después de la inoculación por *P. falciparum*, y durante ocho días si la infección había sido producida por *P. vivax*.

Por esa misma época, Shortt y Garmham emprendían en Inglaterra una serie de investigaciones sobre el paludismo de los mamíferos que condujeron a resultados de gran envergadura. En 1948, después de una infección masiva de un macaco rhesus, provocada por picadura de mosquitos fuertemente infectados por *P. cynomolgi*, observaron formas pre-eritrocitarias en un corte de hígado del mono efectuado siete días después de la infección.

Más tarde descubrieron estadios menos avanzados en el hígado de otros macacos infectados de la misma manera, siendo los primeros observados hasta ahora, aquellos en que los cortes se habían hecho dos días después de la infección. Se ha demostrado también en el mono, que los parásitos exoeritrocitarios del paludismo pueden persistir en el hígado, después de haberse producido la infección sanguínea por los merozoitos. Estas formas serían las responsables



de las recaídas en las infecciones producidas por *P. cynomolgi* en monos, y por *P. vivax* en el hombre. Como tales recidivas no se originan en las infecciones por *P. falciparum*, se cree que esta fase no se presenta en este tipo de paludismo. La demostración en el mono de formas tisulares de *P. cynomolgi* dió la seguridad que existe una fase semejante para el paludismo humano, lo que fué rápidamente demostrado por Short, Garham, Covell y Shute en 1948, en colaboración del Horton Malaria Laboratory. Para ello, hicieron que mosquitos hambrientos y fuertemente infectados por *P. vivax* picaran a un individuo que voluntariamente se prestó a ello, y previo su consentimiento, le extirparon a los 6-7 días después de la infección, un trocito de hígado, en el que encontraron grandes esquizontes apigmentados con unos 800 núcleos cada uno de ellos. En otro trocito de hígado extirpado dos días después encontraron la división de los esquizontes en merozoitos, los cuales atacaron los glóbulos rojos nueve días después de la infección. Otra comprobación análoga fué efectuada por los mismos investigadores en 1949 en un voluntario que se prestó a ser infectado por *P. falciparum*. En diciembre de 1953, Garham y sus colaboradores lograron demostrar la presencia de formas pre-eritrocitarias de *P. ovale* en el hígado humano. Dos años antes, el mismo Garham había descubierto en el hígado de un mono formas pre-eritrocitarias de *P. inui*, especie que está íntimamente relacionada por todos sus caracteres esenciales al *P. malariae*. Finalmente en 1952, Jeffery y sus col. han confirmado la existencia de una fase pre-eritrocitaria en *P. falciparum*.

El ciclo vital de los parásitos del paludismo humano puede establecerse tal como exponemos a continuación: cuando un mosquito infectante pica a un futuro hospedador, le inocula esporozoitos en la corriente sanguínea. Estos circulan por la sangre periférica durante una media hora, aproximadamente; después desaparecen para refugiarse en los órganos profundos, posiblemente en el hígado, aunque no se ha logrado demostrar el primer estadio de su desenvolvimiento en este órgano, donde se multiplican en el curso de una fase *pre-eritrocitaria*, en la que el *criptozoito* es el elemento esencial. Este originará, después de una división cuyos estadios no son perfectamente conocidos; de una parte, los primeros *merozoitos hemótrofos*, y de otra, en ciertos casos solamente, *merozoitos histótrofos*.

Los merozoitos hemótrofos se fijan sobre los eritrocitos de los vasos sinusoides del hígado, denominándose desde ese momento *trofozoitos*, pasando desde allí a la circulación periférica. Aumen-

tando de tamaño inician la división esquizogónica, transformándose en *esquizontes*, que por división, *esquizogonia eritrocitaria*, con explosión de su membrana y del glóbulo rojo que parasitaban, se liberan los merozoitos originados, los cuales invaden otros eritrocitos, comenzando un nuevo ciclo de reproducción esquizogónica. En circunstancias determinadas no muy bien conocidas, los merozoitos se convierten en células sexuales, *gametocitos*, que cuando son adultos se diferencian en masculinos, *microgametocitos*, y femeninos, *macrogametocitos*. Los gametocitos que, aún en los estadios precoces, se distinguen de los esquizontes por su citoplasma compacto, tienen en el hombre un metabolismo muy reducido, mientras que el de los esquizontes es muy intenso. Se supone que los gametocitos pueden originarse también de la esquizogonia preeritrocitaria, como ocurre en el paludismo de las aves. La evolución sexual de los plasmodios, en el hospedador humano, llega, con la formación de los gametocitos, a un fin forzoso. Para la perpetuidad de la especie se precisa que sean ingeridos por mosquitos determinados del género *Anopheles*, en el que tiene lugar el ciclo sexual llamado *ciclo esporogónico*. Los merozoitos histótrofos, salvo en el caso del paludismo originado por *P. falciparum*, penetran en otras células hepáticas, comenzando un nuevo ciclo esquizogónico, *estadio exo-eritrocitario secundario*, responsable de las recaídas tardías del paludismo originado por *P. vivax*.

EVOLUCIÓN DE LOS PLASMODIOS EN LOS MOSQUITOS.—El ciclo esporogónico en el organismo de las diferentes especies del género *Anopheles* es idéntico en todos los plasmodios, tanto en los que parasitan al hombre, como en los que viven en diversos vertebrados. Después de picar un mosquito a un animal infectado por gametocitos, tiene lugar en su estómago la maduración a macro y microgametocitos fértiles. De cada macrogametocito primitivo se origina un solo macrogameto, mientras que los microgametocitos se dividen, dando hasta doce microgametos. Verificada la conjugación, se origina el cigoto, que tiene aspecto de una retorta, el cual, alargándose hasta tener aspecto vermiforme, atraviesa la pared gástrica del mosquito, instalándose en una célula de su cara externa. Allí prosigue su desarrollo, crece, abombándose, y se transforma en esporocisto, el cual por múltiples divisiones origina los esporozoitos. Cuando éstos han alcanzado su madurez, hacen estallar el esporocisto y

emigran, por quimiotactismo, hacia las glándulas salivares del mosquito, desde donde pasan a un nuevo hospedador vertebrado, al ser éste picado por el mosquito infectado.

Otros protozoos, muy afines a los plasmodios, pertenecen a los géneros *Leucocytozoon*, *Haemoproteus* y *Hepatocistes*. Presentan todos ellos un ciclo evolutivo complejo, muy semejante al de los plasmodios, y durante muchos años han sido incluidos en el mismo género (*Plasmodium*), ya que todos necesitan para completar su ciclo evolutivo dos hospedadores diferentes, mosquito-vertebrado. Existen en ellos estadios preeritrocitarios y formas posteriores sanguíneas; pero a diferencia de los plasmodios, no presentan esquizogonia eritrocitaria, sino que los merozoitos, originados en los tejidos, al llegar a la sangre periférica invaden los hematíes, transformándose directamente en gametocitos masculinos y femeninos redondos y finamente pigmentados. En su fase juvenil son muy parecidos a los trofozoitos de los plasmodios; pero en unos días maduran y se mantienen en la sangre periférica durante varios meses. Para completar su ciclo evolutivo tienen que ser ingeridos por un mosquito del género *Anopheles* en los que su evolución es idéntica a la de los plasmodios. Como algunas especies del género *Haemoproteus* viven parásitos en aves de experimentación, y éstas se pueden infectar artificialmente con facilidad, han servido estos animales, así parasitados, para estudiar por algunos investigadores, la posible acción quimioterápica de diversas sustancias orgánicas sintéticas de acción gametocitocida.

MEDICAMENTOS ANTIPALÚDICOS

HISTORIA.—Antes del comienzo de la primera guerra mundial, los únicos medicamentos conocidos, de acción específica contra el paludismo, eran los alcaloides de las quininas (*Cinchona*), de los cuales el más corrientemente empleado era la quinina.

Linneo creó el género *Cinchona*, en honor de la condesa de Chinchón, segunda esposa de uno de los primeros virreyes del Perú, para designar unas plantas de la familia Rubiáceas que crecen espontáneamente en las laderas de los Andes, entre los 10° de latitud N. y los 20° de latitud S., principalmente en Perú y Bolivia. Se atribuye a la Condesa de Chinchón la introducción de las cortezas de las quininas en España. Los misioneros y religiosos Jesuítas intervinieron en su difusión por Europa. Desde entonces se utilizaron en España e Italia para el tratamiento de las fiebres, circulando al principio con los nombres de cortezas de la Condesa o de los Jesuítas.

En 1820, dos farmacéuticos franceses, Peletier y Caventou aislaron a partir de las cortezas de las quininas, la quinina y la cinchonina, demostrándose poco después que éstos eran los principios activos a los que se deben las virtudes medicinales que aquellas cortezas presentan. Más tarde, se aislaron de estas cortezas otros alcaloides; pero como la quinina es la que se encuentra en mayor proporción y la que más fácilmente se obtiene, el uso de esta sustancia se generalizó rápidamente por su mejor dosificación con respecto al polvo de las cortezas que la contienen. Debido a la creciente demanda de quinina, la tala de los árboles de las quininas fué enorme, llegando a causar seria preocupación la posibilidad de que las especies del género *Cinchona*, que solo crecían espontáneamente en América del Sur, pudieran con el tiempo extinguirse, por lo cual naciones europeas con posesiones orientales iniciaron un período de intensos afanes, interviniendo sabios, exploradores y aventureros ingleses y holandeses para trasladar semillas o plantas a la India, Ceylán y Java.

En 1854, iniciaron los holandeses el cultivo de árboles de las quininas, en la isla de Java, utilizando plantas jóvenes procedentes de Perú y Bolivia que les había proporcionado el botánico Harskarl. En 1860, el geógrafo británico C. Markham se hizo con semillas peruanas que, sembradas en el Jardín Botánico de Londres, fueron el origen de las plantaciones de la India y Ceylán, donde la producción fué muy floreciente durante algún tiempo, hasta el punto que, hacia 1880, los mercados europeos recibían cerca de veinte veces más corteza procedente de la India y Ceylán que de la isla de Java.

Entre 1880 y 1890, hubo una crisis. La superproducción tan exorbitante de cortezas condujo al derrumbamiento de los precios y a la ruina de los cultivadores de los quininos. Los holandeses lograron superar estas circunstancias desfavorables, debido principalmente a un hecho fortuito. La *Cinchona succirubra* era la especie cultivada que, por ser muy resistente, crecía muy bien en aquellos terrenos; pero rendía una cantidad de quinina relativamente escasa con relación a la totalidad de los alcaloides brutos obtenidos de sus cortezas. El Gobierno holandés compró por una suma sin importancia un puñado de semillas recogidas en 1865, en el Perú, por un inglés, Charles Ledger, que había residido largo tiempo en aquel país. Dió la coincidencia que estas semillas pertenecían a una especie distinta a la que hasta entonces se cultivaba en las Indias orientales. Las plantas que de ellas nacieron, denominadas posteriormente *Cinchona ledgeriana*, daban unas cortezas que rendían una cantidad sumamente elevada de quinina, siendo en ellas muy escasa la proporción de alcaloides secundarios, por lo que simplificaba muchísimo la obtención y purificación de la quinina, y su rendimiento era excelente. Durante los primeros años de su cultivo se presentaron serias dificultades. La *C. ledgeriana* no se aclimatava bien en la isla de Java. Los holandeses resolvieron el problema, combinando la resistencia de la *C. succirubra* con el mejor rendimiento en quinina de la *C. ledgeriana*, injertando brotes de esta última en plantas de la primera, y al cabo de varios años había en Java, en plena producción, millones de estas plantas injertadas, por lo que los cultivadores de la India y Ceylán, no pudiendo competir con los de Java, arrancaron sus plantaciones de los quininos, dedicando los terrenos a otros cultivos. Así, cuando comenzó la segunda guerra mundial, el 95 por ciento de los aprovisionamientos mundiales de quinina procedían de la isla de Java.

Siendo la quinina un medicamento eficaz contra las manifesta-

taciones clínicas de la mayor parte de las infecciones palúdicas, es muy dudoso que ninguno de los antipalúdicos sintéticos, actualmente conocidos, hubiera sido obtenido de no haberse producido las dos guerras mundiales. Los alemanes habían efectuado ensayos de cultivo de los quininos en sus posesiones tropicales, y principalmente en el Camerum se desarrollaban bastante bien; pero al ser privados de sus colonias en la primera guerra mundial, y habiendo fracasado los intentos por ellos realizados para la síntesis total de la quinina, se estimularon en la preparación de productos sintéticos que pudieran reemplazar a la quinina, iniciando sus investigaciones a partir del año 1920.

Mientras que los fármacos antipalúdicos sólo pudieron ser ensayados en el hombre, no era posible hacer ningún progreso en la obtención de nuevas drogas y aún era muy difícil establecer un principio terapéutico sobre la eficiencia relativa de los bien conocidos alcaloides de la quinina. Por consiguiente, la primera tarea que se impusieron los alemanes, al comenzar sus ensayos de obtención de medicamentos sintéticos antipalúdicos, fué buscar un método de laboratorio para el ensayo farmacológico de los productos sintetizados. En 1924, lo consiguió Roehl inyectando intramuscularmente en canarios sanos, sangre de canarios infectados por *P. relictum*. Trató la infección originada administrando los fármacos por vía oral durante cinco días. En los pájaros no tratados, los parásitos aparecían por primera vez en la sangre periférica al cuarto o quinto día después de la inoculación; pero dosis diarias adecuadas de un antipalúdico efectivo demoraban la aparición de los parásitos en sangre más allá de este período de tiempo. Así, después de dosis diarias de 2,5 — 3 mg. de quinina durante cuatro días, los parásitos no eran capaces de aparecer en la sangre de las aves hasta doce días después de lo que tardaban en hacerlo en la de los canarios no tratados. Roehl consideraba una sustancia activa, o al menos prometedora, si administrada a la dosis máxima tolerada, prolongaba la demora en la aparición de los parásitos sanguíneos durante cinco o más días que en las aves de control.

En el año 1925, los químicos de la casa Bayer obtuvieron su primer éxito sintetizando la Plasmoquina, denominada actualmente pamaquina, cuya acción esquizontocida en el paludismo humano, fué inferior a la de la quinina; pero Mühlens llamó la atención sobre

su eficacia frente a los gametos, en particular sobre *P. falciparum*, absolutamente insensibles a la acción de la quinina, por lo que no podía ser considerada como un sucedáneo de la quinina. La pamaquina es relativamente bastante tóxica.

Los citados químicos, prosiguiendo sus investigaciones, lograron en 1930 sintetizar la Atebrina, denominada actualmente mepacrina. Esta era relativamente poco tóxica y constituía el primer medicamento sintético dotado de una neta acción esquizontocida de *P. falciparum*. En el curso de estas investigaciones prepararon y ensayaron los alemanes unos 12.000 compuestos diferentes.

Después de haber sido puestas a prueba contra el paludismo humano, previamente, en Alemania, la pamaquina y la mepacrina fueron sometidas a una serie de ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, bajo los auspicios de la Sociedad de Naciones. Estos ensayos permitieron aportar la prueba clara y decisiva de que la mepacrina ejerce una acción clino-profiláctica notable sobre todas las formas de paludismo humano; pero quedaba la duda de su eventual toxicidad cuando es administrada en tratamientos prolongados.

Durante la segunda guerra mundial, antes de la ocupación de Indonesia por los japoneses, era la quinina, casi exclusivamente, el único medicamento antipalúdico utilizado por los aliados. Por su acción fuertemente esquizontocida, aunque inactiva en general frente a los restantes estadios de los plasmodios, administrada a dosis suficientes, según un ritmo adecuado, puede yugular las manifestaciones clínicas de la infección y como su empleo, durante largo tiempo, no solamente se hallaba libre de riesgos, sino que no alteraba la eficiencia de los ejércitos en campaña, las tropas combatientes destacadas en lugares donde no era posible eliminar los mosquitos, consumían gran cantidad de este alcaloide a título preventivo. Como al ocupar los japoneses la isla de Java, en 1942, cortaron a los aliados la mayor parte del suministro de quinina, hubo al principio gran ansiedad, pues aunque tenían almacenadas grandes cantidades, su consumo constante por las tropas acampadas en zonas palúdicas amenazaba con acabar pronto con todas sus existencias.

La mepacrina era la única sustancia, conocida entonces por los aliados capaz de reemplazar a la quinina en la profilaxis clínica; pero temían que administrándola diariamente, durante períodos largos, pudiera ejercer alguna acción nociva. Varios brotes de enfermedad en las tropas en campaña, les hizo sospechar, fuesen debidos

a los efectos tóxicos del empleo clinoprofiláctico de la mepacrina y se hizo necesario definir urgentemente con exactitud la potencialidad y peligros de este compuesto. Se estudió en los Estados Unidos de América, de manera intensiva, la absorción, reparto, excreción y transformación metabólica de la mepacrina, habiéndose demostrado, hacia la mitad del año 1943, que una gran parte del medicamento se localiza en los tejidos y que su eficacia dependía de su concentración plasmática.

Simultáneamente, en el Reino Unido de la Gran Bretaña, se hicieron, a partir de 1942, numerosos ensayos para descubrir si el uso prolongado de la mepacrina provocaba efectos tóxicos sobre algún órgano de la economía. Era muy importante saberlo, en vista de las posibles reclamaciones que los soldados harían después de la guerra, alegando que su salud estaba minada por el consumo de mepacrina. En Oxford, unos 450 estudiantes universitarios, voluntarios de ambos sexos, tomaron mepacrina diariamente por períodos de diez y ocho meses y fueron observados por un equipo médico dirigido por Maegraith. Antes de la prueba, y a intervalos regulares, durante el tiempo de ingestión de la droga, se les hicieron pruebas funcionales del hígado y riñón y se les examinó la composición de la sangre. Aparte de la tinción amarilla de la piel, no se descubrieron efectos secundarios y no hubo cambios en la función hepática y renal.

En Australia, Farley y colaboradores efectuaron una serie de ensayos en los que intervinieron más de 800 voluntarios de las formaciones militares, sometiéndoles a diversas y muy duras pruebas, después de haber sido fuertemente infectados por picaduras de mosquitos. Estos estudios permitieron confirmar y ampliar los primeros trabajos relativos al valor clino-profiláctico de la mepacrina, comprobando que una dosis diaria de 100 mgs. era suficiente para ejercer su acción, pero si se tomaba esta dosis sólo cuatro días a la semana, en algunos soldados, aparecía el paludismo. Era necesario continuar tomando 0,1 gr. diario, durante veintiocho días, a partir de la última infección, para prevenir el desarrollo de la malaria terciaria maligna. Se comprobó también que el medicamento podía ser administrado sin interrupción, a la dosis indicada, durante un período de duración indefinida, sin aparecer serios efectos secundarios.

En el suroeste del Pacífico, el paludismo era el problema más importante en el curso de la guerra. En diciembre de 1943, las bajas en Nueva Guinea debidas al paludismo habían alcanzado la propor-

ción de 750 por 1.000 al año. La eficacia de la mepacrina, como agente quimioproláctico en todas las formas de paludismo humano y su carencia de riesgos, quedaron reivindicadas triunfalmente a su debido tiempo, llegando a ser las pruebas tan concluyentes, que Loeb y Maegraith escribían, en 1944, que «la mepacrina no era un producto de sustitución de la quinina al que se había recurrido por necesidad después de la pérdida de Java, sino al contrario, el medicamento antipalúdico más activo, que sería siempre empleado, incluso cuando la quinina pudiera adquirirse libremente».

Estas observaciones tuvieron importantes consecuencias prácticas. En efecto, gracias al uso constante de la mepacrina como medicamento clínico-profiláctico, los Ejércitos Aliados establecidos en el sudoeste del Pacífico y en el sudeste de Asia pudieron ser mantenidos en sus posiciones de combate, mientras que las tropas japonesas que les eran opuestas fueron diezgadas por el paludismo.

No era solamente oscura para los Aliados la perspectiva de la mepacrina en lo que se refiere a los efectos secundarios que pudiera producir. Era también sombría porque su fabricación en sus territorios era muy escasa. La producción de quinina en Java el año 1937 fué de unas 700-800 toneladas. Como guía segura de la cantidad de mepacrina que se necesitaría, se tomó el número de 1.000 toneladas de quinina por año, y, como 0,1 g. de mepacrina surte los mismos efectos que 0,5 g. de quinina, eran precisas 200 toneladas anuales de mepacrina, y los fabricantes americanos, con alguna asistencia de los británicos, se lo propusieron como tarea. Al principio se presentaron numerosas dificultades técnicas en las factorías encargadas de la síntesis de esta sustancia, pero después del año 1942 la fabricación de la mepacrina fué suficiente para llenar todas las demandas de esta sustancia.

Además de los estudios emprendidos por los Aliados acerca de la mepacrina, existían razones de peso para una investigación determinada en busca de otros antipalúdicos alternativos. No era prudente limitarse a esperar que quedase demostrado el valor de la mepacrina. Su empleo tenía algunas desventajas que se confirmaron con el tiempo; las tercianas palúdicas benignas originadas por *P. vivax* no se curan con mepacrina, sino simplemente quedan detenidas, produciéndose recidivas. Por éstas, entre otras razones, se emprendieron intensas investigaciones en Norteamérica y Gran Breta-

ña. Para iniciar estos trabajos, los Aliados tuvieron que idear nuevos métodos de ensayo biológico en el laboratorio. El método de Roehl era un test de actividad supresiva, pero no curativa, y sólo permitía criterios cualitativos de actividades relativas. Afortunadamente algunas sustancias que eran activas en el test Roehl resultaron también activas en el paludismo humano, pero la inversa no era siempre cierta, así, en los últimos años del decenio 1930-40, se descubrió que algunas drogas sulfonamidas, que tenían un efecto beneficioso en el paludismo humano, eran completamente inertes en las infecciones de los canarios por *P. relictum*. También se han encontrado sustancias que siendo activas en el test Roehl son ineficaces en el paludismo humano.

Para un trabajo tan intensivo no había en Norteamérica ni en Inglaterra suficientes canarios y por ello idearon dos métodos alternativos. Uno, con patitos de unos días, infectados por *P. lophurae* y otro, con polluelos infectados por *P. gallinaceum*. Ambas infecciones eran sensibles a las sulfonamidas.

El último de ellos, fundado en el método publicado por Brumpt en 1935, fué modificado por Curd, Davey y Rose quienes lo describieron en 1944. En líneas generales consiste en lo siguiente: polluelos de seis días son infectados, inyectándoles intravenosamente, en la yugular, sangre, parte heparinizada y parte citratada, tomada de polluelos que su infección no sea superior a cinco días y que en 0,2 c.c. de esta sangre haya de 40 a 50 millones de glóbulos rojos parasitados. Si los polluelos así infectados no son tratados por ningún agente antipalúdico, al cabo de los cinco días de la inoculación, el 50-70 por ciento de sus hematíes están parasitados; pero si se les administra, por vía oral, el primer día una dosis y después, dos diarias durante tres días, de un antipalúdico activo, el número de glóbulos rojos parasitados es notablemente menor, al quinto día, en estas aves que en las no tratadas. Haciendo un recuento de hematíes parasitados en un conjunto de 500 eritrocitos de cada una de las aves tratadas y de control, puede obtenerse una medida de su actividad. Además de los inconvenientes antes indicados, en el método de Roehl, los resultados no pueden saberse hasta el duodécimo día después de la inoculación de los canarios, mientras que en éste, como el ensayo se comienza el mismo día de la infección, el resultado se obtiene al quinto día.

El método de Curd y colaboradores, tal como ha sido descrito, sólo sirve para ensayar la actividad supresiva; pero la actividad

profiláctica puede ser experimentada de una manera sencilla, por medio de pollos inoculados con esporozóitos, bien inyectándoles intravenosamente un preparado de glándulas salivares de mosquitos infectados o bien haciendo que las aves sean picadas directamente por mosquitos parasitados.

Los resultados de los primeros ensayos antipalúdicos se expresaban como índices quimioterápicos, o sea como la relación entre la dosis máxima tolerada y la dosis mínima curativa (MTD / MCD). Este modo de expresión tiene varios inconvenientes. Los términos MTD y MCD no pueden darse con significados precisos y aún si se reemplazan por términos exactos estadísticamente, tales como LD 0,1 y CD 99,9 (L D = dosis letal y C D = dosis curativa), la toxicidad de un antipalúdico para el canario o para el pollo no tiene relación con la correspondiente toxicidad para el hombre. Era mejor estimar las toxicidades en pequeños mamíferos como ratones y ratas; pero procediendo así, no podía registrarse, en aquella época, ningún índice quimioterápico.

Un método muy útil para comparar las actividades antimaláricas, sin tener en cuenta la toxicidad para el hospedador y que ha sido adoptado por la Antimalarial Survey, 1941-1945, es utilizar como standard un antipalúdico de reconocida potencia para el paludismo humano comparando con él otros preparados sintéticos. La quinina es uno de los standard que más se usan, siendo Butle, Henry y Trevan, en 1934, los primeros que expresaron sus resultados «en equivalentes quinina». Estos autores utilizaron el test Roehl y definieron los equivalentes quinina como la dosis de quinina que producía la misma demora en la aparición de los parásitos en la sangre, que la dosis unidad de la sustancia de ensayo. Debido a que en las infecciones en pollos por *P. gallinaceum* y en otros métodos de test en aves se acostumbra ahora a calcular el efecto antipalúdico, según el grado de extensión de la parasitemia, el equivalente en quinina se define actualmente como la relación en peso de la dosis de quinina a la dosis de la droga ensayada, cuando los dos fármacos, administrados en condiciones idénticas, producen el mismo efecto sobre la parasitemia de las aves infectadas. El grado de parasitemia puede calcularse bien por el recuento del número de parásitos en un número de glóbulos rojos elegido arbitrariamente o bien estimando el porcentaje de eritrocitos que contienen parásitos. El primer método da valores más altos porque algunas células parasitadas contienen siempre más de un parásito.

Es evidente que cuanto mayor es el equivalente quinina, más activa será la sustancia objeto del ensayo, en relación con la quinina, en el tipo particular de la infección estudiada; pero un equivalente elevado en quinina no significa necesariamente que la sustancia sea igualmente superior a la quinina en el tratamiento del paludismo humano. Es más, es importante recordar que el equivalente en quinina no es una constante, sino que depende de numerosas variables, no sólo de la especie de plasmodio y del hospedador, sino de los detalles técnicos del ensayo, tales como régimen de dosificación y edad y peso de las aves.

La quinina no es el único standard posible, y en vista de que la sulfadiazina es un profiláctico causal para las infecciones de *P. gallinaceum* en el pollo, algunos investigadores expresan sus resultados en «equivalentes en sulfadiazina», que es la dosis de sulfadiazina que realizará el mismo grado de profilaxis que una dosis de la sustancia ensayada. El equivalente en sulfadiazina guarda por consiguiente la misma relación con respecto a la profilaxis causal que el equivalente quinina en el tratamiento de una infección establecida.

Investigando gran número de sustancias químicamente relacionadas, se ha calculado la toxicidad de éstas en términos de un standard, tales como la mepacrina o pamaquina, para las sustancias relacionadas con ellas; pero, con nuevos tipos de antipalúdicos, la quinina es el mejor standard de toxicidad. El standard equivalente en droga de toxicidad viene definido como el cociente de la dosis del standard a la dosis de la sustancia ensayada, cuando ambas, administradas bajo condiciones idénticas, producen la misma respuesta tóxica. Esta se evalúa en términos de mortalidad, pero también puede utilizarse la supresión del crecimiento.

El ensayo de la actividad de fármacos antipalúdicos en *P. berghei* sobre ratones de experimentación hizo concebir grandes esperanzas. Se confiaba que los resultados serían más fácilmente aplicables al hombre, si en lugar de emplear plasmodios aviarios, se podía hacer a la vez un estudio terapéutico y toxicológico sobre un mamífero. Esta posibilidad sólo podía ser examinada antes de 1949, en el mono, animal mucho más raro y costoso para poderlo utilizar en el laboratorio, en una investigación sistemática. Numerosos investigadores han ensayado sobre *P. berghei* la actividad de los medicamentos antipalúdicos utilizados actualmente en la práctica clí-

nica. Sin embargo, los resultados no han sido tan prometedores. Goodwin, Thurston y otros investigadores han mostrado que algunos fármacos, mediocres antipalúdicos en el hombre, tienen una actividad indiscutible y muy elevada frente a *P. berghei*. Schneider y colaboradores han comprobado igualmente grandes desigualdades en la acción de diferentes medicamentos antimaláricos frente a este plasmodio. Así, el proguanil, por ejemplo, que es un excelente esquizontocida en el hombre, tiene una mediana actividad frente a *P. berghei*, puesto que la dosis mínima activa de este producto es mayor que la mitad de la dosis mortal. Ante resultados tan desconcertantes, estiman que este plasmodio aporta nuevas posibilidades para el ensayo experimental de nuevas drogas antipalúdicas, pero que, en toda investigación sistemática sobre quimioterapia del paludismo, deben utilizarse conjuntamente el *P. berghei*, *P. gallinaceum* y *P. relictum* e incluso el test Roehl frente a *Haemoproteus paddae*.

La técnica empleada por Schneider y Montezin para infectar ratones de experimentación por *P. berghei* consiste en lo siguiente: sacrifican varios ratones fuertemente infectados, recogiendo y mezclando su sangre a la que añaden una cantidad igual de agua citrada, inyectando seguidamente, por vía intraperitoneal, a ratones nuevos 0,1 c. c. de esta mezcla. Los parásitos aparecen en la sangre de los ratones inoculados en un plazo inferior a 24 horas y su evolución es progresivamente mortal en ausencia de tratamiento antipalúdico.

Al comenzar la segunda guerra mundial, estaban los alemanes efectuando los primeros ensayos experimentales de dos nuevos preparados antipalúdicos que Kikuth dió a conocer con los nombres de Resoquina y Sontoquina. Experimentados clínicamente por Schneider, Decourt y colaboradores en África del Norte, los resultados favorables fueron comunicados a las autoridades sanitarias de las tropas norteamericanas, en 1943, después de la liberación de Túnez. Impresionados los anglosajones por estos resultados, investigaron ambas sustancias identificando la resoquina como la 4-(4'-diethylamino-1'-metilbutilamino)-7-cloroquinolina a la que denominaron Cloroquina, siendo la sontoquina su metil-3-derivado. Obtuvieron numerosos compuestos de esta serie, comprobando que la cloroquina, el más activo de todos, podía reemplazar ventajosamente a la mepacrina.

Introduciendo un grupo fenólico en la cadena lateral básica, convenientemente modificada, de la cloroquina obtuvieron la Camoquina, denominada actualmente amodiaquina, cuya actividad es comparable a la de la cloroquina aunque con una toxicidad algo más elevada pero prácticamente despreciable.

Mientras tanto, el equipo de investigación de los laboratorios de la Imperial Chemical Industries de Manchester, dirigido por Curd, Davey y Rose iniciaron investigaciones sobre derivados de la pirimidina, obteniendo algunos compuestos activos frente al paludismo aviario, pero demasiado tóxicos para su empleo en el hombre. Simplificando la molécula sintetizaron, entre otros muchos, un compuesto que fué registrado con el nombre de Paludrina, denominado actualmente proguanil, sustancia incolora, muy activa contra las formas asexuadas sanguíneas de todas las especies de plasmodios y altamente eficaz contra las formas exoeritrocitarias de *P. falciparum*, produciendo su descubrimiento gran optimismo como agente etio-profiláctico extraordinario.

Por aquella misma época, a medida que se iba conociendo el ciclo evolutivo de los plasmodios, fué reemprendido por los anglosajones el estudio de la pamaquina, comprobando que era activa frente a las formas exo-eritrocitarias. Como su toxicidad es bastante elevada, estudiaron ampliamente el grupo de las amino-8-quinolinas, obteniendo numerosos compuestos de esta serie entre los cuales la pentaquina, isopentaquina y, particularmente, la primaquina resultaron más activos y menos tóxicos que la pamaquina.

Estudios más recientes realizados conjuntamente por los anglo-norteamericanos, fundados en el antagonismo de algunas pirimidinas frente al ácido pteroilglutámico en el crecimiento del *Lactobacillus casei*, dieron por resultado, después de sintetizar y ensayar más de 150 compuestos, la obtención del C. W. 5063, registrado en Inglaterra y Norte América con el nombre de Daraprin y con el de Malocide en Francia, denominada actualmente pirimetamina. Ensayada en el paludismo aviario y frente a *P. berghei*, presentaba una actividad unas mil veces superior a la de la quinina. Frente al paludismo humano presenta propiedades muy parecidas a las del proguanil pero más amplias, siendo el antipalúdico más activo y menos tóxico. Su constitución química es muy semejante a la de un metabolito activo originado en el organismo a partir del proguanil.

ALCALOIDES DE LAS QUINAS

BREVES CONSIDERACIONES QUÍMICAS.—Las cortezas de las quinas contienen más de veinticinco alcaloides entre los cuales la quinina, quinidina, cinchonina y cinchonidina son los más importantes. Los dos primeros, que son isómeros ópticos, responden a la fórmula V (pg.17). En ella se distinguen tres partes fundamentales: el núcleo quinolírico (metoxi-6-quinolina), la vinyl-3-quinuclidina y la función alcohol secundario que une los dos grupos anteriores. La cinchonina y cinchonidina, que, a su vez, también son isómeros ópticos, se diferencian de los anteriores en que poseen el núcleo quinolírico sin sustituir, (en la fórmula V, $\text{CH}^2\text{O} = \text{H}$).

Por hidrogenación de cada uno de estos alcaloides se obtienen los dihidroderivados correspondientes. Del primer par resultan dihidroquinina y dihidroquinidina (en la fórm. V; $-\text{CH}=\text{CH}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$), y del segundo dihidrocinchonina y dihidrocinchonidina (fórm. V; $\text{CH}_2\text{O} = \text{H}$, y $-\text{CH}=\text{CH}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$). Todos estos compuestos tienen cuatro centros de asimetría, los correspondientes a los átomos de carbono 3, 4, 8 y 9 de la fórmula V. Los dos primeros idénticos en todos ellos, considerados en conjunto como unidad, son en su efecto total dextrorrotatorios ya que el poder dextrogiro del C^3 a lo largo de todas las series es superior al levogiro del C^4 .

Las analogías y diferencias de los cuatro alcaloides principales de las quinas (y lo mismo ocurre en sus dihidroderivados) dependen, aparte de la presencia o ausencia del grupo metoxilo, de la diferente actividad óptica de los átomos de carbono 8 y 9. En la quinina y cinchonidina son ambos levogiros, mientras que en la quinidina y cinchonina los dos son dextrogiros, por lo que la estructura espacial es idéntica en cada par de estos compuestos.

Por epimerización en los alcaloides del átomo de carbono 9 (fórm. V), se obtiene *epi*quinina, *epi*quinidina, *epi*cinchonina y *epi*cinchonidina. Hidrogenando éstos o epimerizando los dihidroalcaloides, resultan los cuatro *epi*dihidroderivados. En la tabla I, se indican el poder rotatorio específico, la dirección de rotación de los átomos de carbono 8 y 9 y el efecto total, considerado en conjunto, de los átomos C^8 y C^9 .

T A B L A I

SUSTANCIA	[α] ^D	Dirección de la rotación		
		C^8 y C^9	C^8	C^9
Quinina	- 158°	+	-	-
<i>epi</i> Quinina	- 43°	+	-	+
Quinidina	+ 243°	+	+	+
<i>epi</i> Quinidina	+ 102°	+	+	-
Cinchonidina	- 111°	+	-	-
<i>epi</i> Cinchonidina	+ 62°	+	-	+
Cinchonina	+ 224°	+	+	+
<i>epi</i> Cinchonina	+ 120°	+	+	-
Dihidroquinina	- 142°	+	-	-
<i>epi</i> Dihidroquinina	+ 32°	+	-	+
Dihidroquinidina	+ 237°	+	+	+
<i>epi</i> Dihidroquinidina	+ 73°	+	+	-
Dihidrocinchonidina	- 95°	+	-	-
<i>epi</i> Dihidrocinchonidina	+ 48°	+	-	+
Dihidrocinchonina	+ 200°	+	+	+
<i>epi</i> Dihidrocinchonina	+ 88°	+	+	-

Cuando la quinina se calienta con ácidos sufre la escisión hidramínica. Abriéndose el resto quinuclidínico entre los átomos N^1 y C^8 , se transforma en quinicina, denominada antes quinotoxina (en la fórm. VI pág. 17; $\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$), que por reducción origina los dihidroquinicinos (fórm. VI: $\text{CO} = \text{CHOH}$; $\text{R} = \text{CH}_2-\text{CH}_3$). Análoga escisión sufren los tres alcaloides restantes y los cuatro dihidroderivados. La cloroquinina y la cloroquinidina (fórmula V, $-\text{CH}=\text{CH}_2 = -\text{CHCl}-\text{CH}_3$), por la acción del nitrato de plata, dan niquina, niquidina e *isoniquidina* respectivamente (fórmula VII). En esta reacción, la apertura del resto quinuclidínico tiene lugar entre los átomos N^1 y C^2 (fórm. V) con pérdida del átomo de carbono 2, que se separa como formaldehído.

Rabe propuso el nombre ruban (fórm. VIII) para designar el esqueleto fundamental de los alcaloides principales de las quinas, y rubatoxan (fórm. IX) para el de las quinicinas. La cinchonina y

cinconidina se nombran 3-vinilruban-9-ol; quinina y quinidina, 6'-metoxi-3-vinilruban-9-ol; cinconinona, 3-vinilruban-9-ona y quinicina 6'-metoxi-3-vinilrubatoxan-9-ona.

La quinina es un antipalúdico esquizontocida eminentemente activo contra todas las formas de paludismo humano por consiguiente, un medicamento capaz de asegurar la curación clínica de cualquier clase de malaria. Es también gametocitocida eficaz en el paludismo originado por *P. vivax*, siendo menos activo frente a los gametocitos de *P. falciparum* y completamente inactivo contra los esporozoitos y las formas exo-eritrocitarias primarias y secundarias de cualquier plasmodio.

Desde hace tiempo ha preocupado el estudio comparado de la actividad antipalúdica de cada uno de los alcaloides principales de las quinas y la de sus productos de hidrogenación, obteniéndose resultados diferentes, según se estudie en el paludismo humano o en el de animales de experimentación. En el primero, la comisión de la quina de Madrás, en 1886, como resultado de ensayos clínicos comparativos, clasificó los alcaloides principales de las quinas en el siguiente orden decreciente de eficacia antipalúdica: 1.º, quinina y quinidina; 2.º, cinconidina; y 3.º, cinconina. Mac Gilchrist, 1915-16, también sobre paludismo humano, situó en primer lugar a la hidروquinina, quinina, quinidina y la cinconina, aproximadamente iguales, y la cinconidina inferior. En 1925, los resultados de una comparación efectuada bajo los auspicios de la British Medical Research Council, establecieron la equivalencia práctica de la quinina y quinidina. De todas estas investigaciones se deduce que estos dos últimos alcaloides, y en todo caso la dihidroquinina, son más activos en el paludismo humano que la cinconina y cinconidina.

No existe, en cambio, unanimidad en los resultados al comparar la actividad de estos productos en animales de experimentación, como ocurre frecuentemente en los ensayos de otros medicamentos antipalúdicos; pero esto no es sorprendente ya que la influencia hospedador-parásito, las técnicas empleadas y la interpretación de los resultados obtenidos no han sido siempre idénticos, e incluso, según Henry, no todos los investigadores han prestado la debida atención a la pureza de los productos empleados. Giensa y colaboradores, ensayando sobre paludismo aviario, encontraron, en 1926, que había poca diferencia en la actividad de la quinina, dihidroqui-

nina y quinidina y que la cinconina era bastante inferior. Hegner y col., en 1928, fundándose en el coeficiente de reparto entre glóbulos rojos y el plasma, que ellos consideraban como una indicación de la eficacia frente al paludismo, establecieron el siguiente orden decreciente: quinina, quinidina, cinconina y cinconidina. Butler, Henry y Trevan, trabajando con muestras cuidadosamente purificadas de los cuatro alcaloides principales de las quinas y de sus dihidroderivados, estudiados en el paludismo de los canarios, los clasificaron, en 1934, en el siguiente orden descendente: 1.º, dihidroquinina; 2.º, quinina; 3.º, dihidroquinidina; 4.º, cinconidina y quinidina y 5.º, cinconina, dihidrocinconidina, y dihidrocinconina. Posteriormente, en 1943-44, Seeler y colaboradores, ensayando sobre *P. lophurae* en patitos, han demostrado que la cinconidina, cinconina, quinidina y quinina presentan aproximadamente la misma actividad. Más tarde, en 1945, Marshall, empleando bases rigurosamente purificadas, ensayadas sobre *P. gallinaceum* en pollitos, obtuvo los resultados siguientes por orden decreciente de actividad: 1.º, dihidroquinina y cinconina; 2.º, quinidina, quinidina, dihidroquinidina y cinconidina; 3.º, quinina y 4.º, niquina. Marshall determinó además: a) el porcentaje de alcaloides absorbidos del intestino a las dos horas de la ingestión, b) la concentración de los alcaloides en los glóbulos rojos, y c) el peso de alcaloide destruido por medio gramo de hígado de pollo en las dos horas. Encontró que la actividad antipalúdica podía estar relacionada, en la mayoría de los casos, con los factores a) y b). Estos dos factores son mucho más bajos, y el 3.º más alto para la quinina que para la quinidina. Sería interesante saber si son estos factores los que determinan las diferencias relativas encontradas para la quinina y quinidina cuando se ensaya la actividad antimalárica frente a diferentes especies de plasmodios que infectan animales distintos.

Introduciendo modificaciones en cada uno de los componentes o grupos funcionales de los alcaloides de las quinas, se ha estudiado la influencia de cada una de sus partes, tratando de establecer alguna relación entre constitución química y acción antipalúdica con la esperanza de obtener algún compuesto más activo que la quinina.

El grupo central —CHOH— parece ser esencial para la actividad antipalúdica de la quinina y compuestos análogos. La reducción

del carbinol a metileno, como en los desoxialcaloides (fórmula V; $-\text{CHOH}- = -\text{CH}_2-$), la sustitución del oxhidrilo por cloro (clorocinconas $-\text{CHOH}- = -\text{CHCl}-$, la oxidación a carbonilo (quinocetonas) $-\text{CHOH}- = -\text{CO}-$, así como la acilación, destruyen la actividad, excepto en el caso del etilcarbonato de quinina (Euquinina).

La reducción del grupo vinilo en la quinina y quinidina parece que aumenta la actividad, pero no en la cinconina y cinconidina. Adicionando a este grupo insaturado ClH un halógeno o los elementos de una molécula de agua, se reduce la actividad. La oxidación del grupo vinilo a aldehído (fórm. V, $-\text{CH}=\text{CH}_2 = -\text{CHO}$), con lo que la quinina se transforma en quininal, apenas afecta a la actividad; pero si éste se reduce al alcohol correspondiente ($-\text{CHO} = -\text{CH}_2\text{OH}$), el quininol resultante es inactivo. La ozonización de la β -isoquinina (fórm. X; $\text{R} = \text{OCH}_3$) produce una cetona, 6'-metoxi-3-acetilruban-9-ol (fórm. anterior; $=\text{CH}-\text{CH}_3 = -\text{CO}-\text{CH}_3$), que sigue siendo activa. La oxidación del grupo vinilo a carboxilo, (fórm. V; $-\text{CH}=\text{CH}_2 = -\text{COOH}$), con lo que la quinina se transforma en quitenina, destruye la actividad antimalárica; pero esto no es sorprendente ya que la introducción de un resto ácido altera profundamente las propiedades físico-químicas de la molécula. La actividad puede recuperarse por esterificación de la función ácida de la quitenina, que restablece el carácter neutro en esta parte de la molécula. En cambio, no se recupera por la conversión de dicha función ácida en amida o metilamida. El efecto de suprimir el grupo vinilo, como el 6'-metoxi-9-rubanól obtenido por Rabe (fórmula VIII; en 6', $\text{H} = \text{OCH}_3$, y en 9, $\text{CH}_2 = \text{CHOH}$) es curioso, pues el racemato (+ +) (- -) en C^8 y C^9 es activo, en tanto que el racemato (+ -) (- +) y cada uno de los cuatro componentes de los dos racematos son inactivos frente al paludismo de los canarios.

El efecto de los cambios espaciales en los átomos de carbono 8 y 9 no está claro puesto que, como hemos visto, hay duda en cuanto a las actividades relativas de los componentes de los dos pares quinina y quinidina, y cinconina y cinconidina; pero la epi C^9 quinina y la epi C^9 quinidina, sólo son ligeramente activas o, según Dirscherl y Thron, inactivas. Este resultado apoya el punto de vista de Neeman's quien sostuvo que para que la actividad antimalárica exista, la dirección de la rotación debe ser la misma en los átomos de carbono 8 y 9; pero las formas (+ +) y (- -) del 6'-metoxi-9-

rubanol antes mencionado fueron inactivas, a pesar de que la forma (+ +) de éstos, que es la quinidina desprovista del grupo vinilo, presentaba la actividad cardíaca típica de la quinidina.

La influencia del grupo 6'-metoxi, en la actividad antipalúdica de los alcaloides de las quinas y de ciertos fármacos antimaláricos sintéticos, ha sido ampliamente investigada. En general, se ha sostenido que en el paludismo humano es mejor que el hidroxilo o el hidrógeno; pero en el paludismo aviario los resultados de Marshall no apoyan este punto de vista, siendo, como hemos visto, la cinconidina más activa que la quinina, y la cinconina más que la quinidina. De manera similar, según Butler y col. las dos apoquininas, que se originan al tratar la quinina con ácido sulfúrico, (fórm. X; $\text{R}=\text{OH}$) son, frente al paludismo de los canarios, de una actividad aproximadamente igual a la de la quinina, mientras que en sus productos metilados, las α - y β -isoquininas (fórm. X; $\text{R} = \text{OCH}_3$), la acción es inferior a la de la quinina.

Ainley y King tuvieron la idea de sintetizar por primera vez una forma más simple de los alcaloides de las quinas, reemplazando la vinilquinuclidina por la piperidina. El 4-(6'-metoxiquinolil)- α -piperidilcarbinol y su diastereoisómero (fórm. XI) son activos frente al paludismo de las aves, siendo más eficaz el primero de los dos, que presentaba actividad y toxicidad del tipo de la quinina. Ambas sustancias difieren de la niquina y niquidinas (fórm. VII) en que estas últimas llevan una cadena propilidénica en el átomo de carbono 4. Comparando la actividad antimalárica de estos compuestos con los dihidroquinicinoles, (fórm. VI; $-\text{CO}- = -\text{CHOH}-$, y $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$), que también son derivados de la γ -piperidina, cuya inactividad habían demostrado Ainley y King, resultaba claro que el grupo carbinol no debía estar separado por más de un átomo de carbono del grupo fuertemente básico para que se manifestara la acción antipalúdica. Por ello King y Word prepararon una serie de compuestos del tipo $\text{Q}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NRR}$, en los cuales R, es un radical alquilo y Q, es quinolil, 6-metoxi-quinolil, o un radical naftilo, o metoxinaftilo. De las cuatro series así preparadas, sólo tres compuestos fueron activos frente al paludismo aviario. Los tres pertenecían a la serie de la 6-metoxi-quinolina (fórm. XII) y los radicales R, fueron butilo, pentilo, y hexilo, o sea, la dibutil, dipentil y dihexilaminometil-6-metoxi-4-quinolilcarbinol, siendo también inactivos

sus homólogos superiores e inferiores. En una nueva serie del mismo tipo en la que los radicales R R unidos al nitrógeno eran reemplazados por dos radicales distintos R₁ y R₂, p. e. butilhexilamino-metil-6-metoxi-4-quinolil-carbinol, King y Word no encontraron ninguna actividad.

Word prepara también una serie de carbinolaminas sin núcleo quinolínico, pero del mismo tipo y magnitud molecular que los derivados de la quinolina en los que habían encontrado actividad frente a los plasmodios de las aves. Como ninguno de estos compuestos resultaron activos, parecía claro que el núcleo de la quinolina, tanto en los alcaloides de las quinas como en ciertos productos sintéticos, es un factor esencial para la acción antipalúdica.

El descubrimiento hecho en 1944 que la quinina se oxida en los animales al correspondiente carbostirilo, sirvió de base para iniciar nuevas investigaciones en compuestos de estas series. Si los compuestos correspondientes a la fórmula XI se oxidan de manera similar, pueden hacerse más estables en el animal por medio de sustituyentes en posición 2 del núcleo quinolínico. Lutz y colaboradores han obtenido gran número de compuestos en los cuales el sustituyente en 2 del núcleo quinolínico era fenilo o radicales fenilos diferentemente sustituidos. Aunque muchos de ellos presentaron actividad manifiesta frente a *P. lophurae* en patitos y *P. gallinaceum* en pollos, siendo ésta, en algunos casos superior a la de la quinina, ningún compuesto de esta serie ni de las anteriores ha sido utilizado en el paludismo humano.

AMINO-8-QUINOLINAS

En los años inmediatamente posteriores al 1920 los químicos de la casa Bayer, en Elberfeld, iniciaron una serie de investigaciones encaminadas a obtener productos sintéticos que como medicamentos antipalúdicos pudieran reemplazar a la quinina. La actividad de los compuestos obtenidos era ensayada en canarios infectados por *P. relictum*, según la técnica de Roehl. La base que sirvió de orientación para comenzar estas investigaciones no fué la constitución química de la quinina, sino una antigua observación de Erlich y Guttman que el azul de metileno tenía alguna actividad antipalúdica. Como la quinina es mucho más básica que el azul de metile-

no, estimaron que aumentando la basicidad de esta materia colorante mejoraría la actividad en los compuestos resultantes. Con este fin reemplazaron uno de los grupos dimetilamino del azul de metileno (fórm. XIII, pág. 17) por restos dialquilaminoalkilamino, encontrando que cuando el residuo fué el dietilaminoetilamino, el producto obtenido (fórm. XIV) era en el test Roehl más activo que el primitivo.

Sin embargo, el nuevo producto era también una materia colorante. Para evitar esta propiedad indeseable, comenzaron una nueva etapa que consistió en fijar en el núcleo de la quinolina diversas cadenas laterales básicas. Acoplado el grupo dietilaminoetilamino en la posición 8 de la quinolina, obtuvieron un compuesto (en la fórmula XV; CH₃O = H, R = CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂) que resultó activo.

Emprendieron a continuación una serie de investigaciones tratando de encontrar una cadena lateral más eficaz e introdujeron al mismo tiempo diversos sustituyentes en el núcleo quinolínico con el fin de intentar aumento en su actividad. El fruto de estos trabajos fué la síntesis de la 8-(4'-dietilamino-1'-metilbutilamino)-6-metoxiquinolina (fórm. XV; R = CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂) que resultó, frente al paludismo aviario, el más activo de todos los de la serie, por lo que fué escogido para ensayarlo clínicamente, encontrando que era eficaz contra los parásitos del paludismo humano. Mühlens descubrió que era capaz de destruir los gametocitos del *P. falciparum*. Fué registrado por la casa Bayer con el nombre de Plasmoquina, denominada actualmente pamaquina. Este compuesto ha sido el primer medicamento sintético activo contra la malaria y el primero de los antipalúdicos gametocitocidas conocido, por lo que no puede ser considerado como un sucedáneo de la quinina. Su eficacia frente a las formas asexuadas sanguíneas de *P. vivax* y *P. falciparum*, únicamente la presenta a dosis elevadas, demasiado peligrosas para utilizarla con este fin. Sinton y Bird propusieron en 1928, en la India asociarla con la quinina para eliminar los dos estadios sanguíneos de los plasmodios.

Aunque la pamaquina fué obtenida por los alemanes en 1925, su fórmula no fué publicada hasta 1932 por Schulemann, Schönhöfer y Wiegler; pero el conocimiento de sus propiedades, estimuló las investigaciones sobre antipalúdicos sintéticos en países distintos de Alemania y como los investigadores alemanes no publicaron sus extensos trabajos en detalle, la mayoría de nuestros conocimientos sobre las relaciones entre la actividad antipalúdica y la constitución

de las amino-8-quinolinas, se deducen de los trabajos efectuados por Fourneau y sus colaboradores en Francia, por Barger y Robinson en Gran Bretaña, por Magdison y colaboradores en Rusia y los más recientes del Antimalarial Survey de los Estados Unidos, durante los años 1941-1945. Como resultado de los primeros trabajos, Fourneau y colaboradores publicaron en 1930 la obtención de la 6-metoxi-8-dietilamino-propilamino-quinolina (en la fórm. XV; R=CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂) que fué registrada con el nombre de Rodoquina (710 F.) de la cual el metilendisalicilato es el Plasmo-cide. La pamaquina, rodoquina, y otros compuestos obtenidos más tarde en Norte América, de los que nos ocupamos más adelante, llevan un grupo metoxilo en posición 6 del núcleo de la quinolina y parece ser que los derivados 6 metoxi de las amino-8-quinolinas presentan la mayor actividad. Así, en la serie de compuestos correspondientes a la fórm. XV en que R = CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, reemplazando CH₃O por H, HO, C₂H₅O, y CH₃, Fourneau y colaboradores encontraron los siguientes índices quimioterápicos, MDT/MDC (que representamos por t/c) en infecciones originadas por *Haemoproteus* en gorriones de Java (*Padda oryzivora*):

Sustituyente en 6:	H	OH	OCH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
t/c	80	40	100	4	inactivo

En la misma serie, Robinson y col. comprobaron que los compuestos 6-metoxi eran más activos que los 6-etoxi análogos. Igualmente Magdison y col. encontraron que el índice quimioterápico del compuesto 6-metoxi, antes indicado, tenía doble actividad que el 6-etoxi semejante, en los canarios infectados por *P. relictum*. Sin embargo, el grupo metoxilo no es indispensable para que se manifieste la acción antipalúdica; un compuesto parecido a la pamaquina, que tiene un oxhidrilo en lugar de un metoxilo (en la fórmula XV; CH₃O = HO, R = CH(CH₃)-(CH₂)₃-N(C₂H₅)₂) presenta una actividad semejante a la de aquella, y con el nombre de Cilional ha sido usado algo en el paludismo humano.

En la misma serie, Fourneau y col. han observado ciertas relaciones entre constitución química y actividad farmacológica frente a estadios diferentes de plasmodios en particular, han demostrado que con el alargamiento de la cadena lateral carbonada, existe una disminución de actividad sobre gametos, mientras que el efecto sobre los esquizontes, siendo nulo cuando las cadenas laterales son

cortas, aumenta gradualmente a medida que dichas cadenas se van alargando, hasta llegar a ser completamente definitiva cuando tiene once átomos de carbono (Fourneau 852) del cual la sal de estovarsol es el Fourneau 915. Esto, según dichos investigadores, representa el eslabón lógico que une la serie de la plasmocina a la de la quinina.

Otras relaciones curiosas han sido observadas en compuestos de esta misma serie por Magdison y col. utilizando veredones infectados por *P. relictum*. Al estudiar los resultados obtenidos constataron una alternancia en los índices quimioterápicos, especialmente marcada entre los compuestos con grupo etileno hasta heptileno. Algunas indicaciones semejantes sobre esta alternancia en los índices quimioterápicos han sido publicadas por varios investigadores utilizando otros hospedadores; pero siendo el índice quimioterápico una medida tan compleja de la actividad, que depende tanto de su acción antimalárica, como de su toxicidad para el hospedador, es dudoso que puedan sacarse consecuencias teóricas de esta alternancia; así, midiendo las actividades antipalúdicas, en equivalentes quinina, en una variedad de hospedadores, no se observa ninguna alternación. En un extenso trabajo publicado por la Antimalarial Survey se ve que el equivalente máximo de quinina parece depender hasta cierto punto de la naturaleza del grupo básico terminal, ya que en la serie dietilamino, la cadena hexametilénica parece ser óptima, mientras que en la serie isopropilamino la cadena pentametileno es la mejor.

El efecto de la ramificación de la cadena lateral básica, fué estudiado por Fourneau y colaboradores. Empleando gorriones de Java infectados por *Haemoproteus*, observaron que cualquier ramificación de la cadena fué desventajosa, como lo demuestran las cifras siguientes para índices quimioterápicos.

R de la fórmula XV igual a:	t/c
HN-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	100
HN-CH(CH ₃)-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	10
HN-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	20
HN-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	10
HN-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	150
HN-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	40
HN-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	40
HN-CH(C ₂ H ₅)-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	4

El mismo efecto ha sido observado en verderones infectados por *P. relictum* excepto para los compuestos con un grupo 1'-metilo, los cuales tuvieron un índice quimioterápico algo más elevado que sus correspondientes isómeros con cadena lineal

HN—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	10
HN—CH(CH ₃)—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	25
HN—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	25
HN—CH(CH ₃)—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	40

Funke, Bovet y Montezin han estudiado el efecto de interpolar un núcleo aromático en la cadena lateral hidrocarbonada. Entre las sustancias ensayadas, el Fourneau 2236 (fórm. XVI) ofreció una actividad antipalúdica experimental en canarios y gallinas infectadas. Su toxicidad, relativamente escasa, justificaría, según dichos investigadores, su ensayo clínico.

Durante la segunda guerra mundial y en años posteriores, mientras se proseguían las investigaciones sobre el ciclo exoeritrocitario de los plasmodios, se reemprendió paralelamente, por los investigadores anglo-americanos principalmente, la experimentación de la pamaquina con objeto de estudiar su acción sobre los diferentes estadios de dichos hematozoarios. De los numerosos ensayos clínicos realizados en diversas zonas palúdicas en muy diversos países se deduce que la pamaquina, como todos los antimaláricos actualmente conocidos, es probablemente ineficaz frente a los esporozoitos, mostrándose en cambio *muy eficaz* contra las formas exo-eritrocitarias primarias de *P. vivax* y *P. falciparum*, así como *fuertemente eficaz* contra los gametocitos de todas las especies de plasmodios responsables del paludismo humano. También es *altamente eficaz* frente a las formas exo-eritrocitarias secundarias, por lo que se puede lograr con ella, si el medicamento es administrado en el curso de una recaída o durante la fase latente, la *curación radical* del paludismo originado por *P. vivax*. Es también esquizontocida frente a *P. vivax* y *P. falciparum*.

Sin embargo, a las dosis corrientemente empleadas, la pamaquina puede producir algunos efectos secundarios de poca importancia, que, como son reversibles, desaparecen cuando cesa el tratamiento;

pero cuando se fuerzan las dosis puede originar, entre otros trastornos, metahemoglobinemia y anemia hemolítica aguda, efectos también reversibles que se manifiestan principalmente en individuos de raza negra. Como esta acción secundaria de la pamaquina es potencializada por la mepacrina, no debe asociarse ésta con la pamaquina ni con ninguna amino-8-quinolina, ni deben prescribirse estos fármacos hasta después de tener la seguridad que ha sido completamente eliminada la mepacrina, cuando ésta previamente haya sido administrada.

Refiriéndose a la pamaquina, Covell, Coatney, Field y Singh dicen: «El descubrimiento en la pamaquina de un medicamento susceptible de realizar una profilaxis causal, de destruir los gametocitos de todas las especies de parásitos lo mismo que las formas eritrocitarias asexuadas, de curar radicalmente una infección declarada y de ser fabricado sin dificultad a un precio relativamente bajo, hizo nacer la esperanza que se había encontrado el antipalúdico ideal. Sin embargo, el hecho de que su acción sobre las formas sanguíneas asexuadas de los parásitos, lo mismo que las de las otras amino-8-quinolinas, no sea eficaz más que a dosis demasiado peligrosas, ha prohibido su empleo en el tratamiento de ataques agudos; pero la pamaquina ha sido ampliamente utilizada para prevenir las recaídas del paludismo originado por *P. vivax* contra las cuales era, hasta muy recientemente, el único medicamento disponible».

Los químicos norteamericanos, tratando de obtener algún compuesto sin los inconvenientes de la pamaquina, han sintetizado, no hace muchos años, gran número de compuestos emparentados químicamente con la pamaquina, habiendo seleccionado un corto número de ellos entre los que la 8-(5-isopropilaminopentilamino)-6-metoxiquinolína, SN 13.276 (en la fórm. XV; R = (CH₂)₅—NH—CH(CH₃)₂), ha sido fabricada con el nombre de Pentaquina. Su toxicidad, según Alving, es la mitad, y su actividad el doble que la de la pamaquina. El SN 13.274, 8-(4'-isopropilamino-1'-metilbutilamino)-6-metoxiquinolína (en la fórm. XV; R = CH(CH₃)—(CH₂)₃—NH—CH(CH₃)₂), denominada Isopentaquina, es tan activa como la pentaquina, y su toxicidad dos veces menor. El SN 13.272, 8-(4'-amino-1'-metilbutilamino)-6-metoxiquinolína, (en la fórm. XV, R = CH(CH₃)—(CH₂)₃—NH₂), llamada Primaquina, según Schmidt, es cuatro veces más activa que la Isopentaquina. La primaquina es la más eficaz frente a los estadios exo-eritrocitarios secundarios de los plasmodios, por lo que probablemente suplantarán a la pamaquina para lograr la

curación total del paludismo originado por *P. vivax* y posiblemente por *P. malariae*, evitando las recaídas. Acerca de su eficacia clinoprofiláctica, las investigaciones en curso no permiten aún sacar conclusiones.

DERIVADOS ACRIDÍNICOS

Después de la obtención de la Plasmoquina, los químicos alemanes continuaron sus investigaciones en los laboratorios de la I. G. Farbenindustrie preparando, entre 1929 y 1932, gran número de derivados de la acridina; sus laboriosas investigaciones fueron coronadas con la obtención de la 9-(4'-dietilamino-1'-metilbutilamino)-2-metoxi-6-cloroacridina (fórmula XVII), efectuada por Mietzsch y Maus, dada a conocer por Kikuth en 1932. Fue registrada por la casa Bayer con el nombre de Atebrina, denominada actualmente mepacrina en varios países.

La mepacrina es mucho menos tóxica que la pamaquina y tan amarga como la quinina. Los primeros ensayos clínicos, efectuados en 1931-1932, por Peter en Rumanía y después por Müllens en América Central y en Hamburgo, seguidos de otros muchos en diversos países, demostraron que la mepacrina posee una poderosa acción esquizontocida sobre todas las especies de paludismo humano, siendo también eficaz contra los gametocitos de *P. vivax* y *P. malariae*, careciendo de actividad frente a los de *P. falciparum*.

La acción comparada de la mepacrina y quinina ha sido objeto de numerosos trabajos. Ambas se absorben rápidamente en el primer tracto intestinal. Mientras que la quinina alcanza pronto una concentración plasmática cinco veces superior a la de los glóbulos sanguíneos, la mepacrina se fija fuertemente en los tejidos donde su concentración llega a ser hasta cien veces superior a la del plasma, por lo que su eliminación es lenta. Esto está de acuerdo con la observación clínica, ya que se ha comprobado que existe un cierto retraso en la acción esquizontocida de la mepacrina comparándola con la de la quinina.

Mientras que la quinina es destruída por los tejidos o eliminada por la orina velozmente, no quedando indicios en el organismo a las 48 horas de haber sido administrada, la mepacrina es eliminada muy lentamente precisándose tres o cuatro semanas para que la

concentración descienda por bajo del nivel de su eficacia. A causa de esta propiedad se ha utilizado esta droga en la profilaxis antipalúdica. Las muchísimas aplicaciones efectuadas con este fin, principalmente durante la segunda guerra mundial, confirmaron el valor clinoprofiláctico de la mepacrina dándola a pequeñas dosis espaciadas.

Después del descubrimiento de las formas exoeritrocitarias en los plasmodios, la acción de la mepacrina puede resumirse del modo siguiente: es inactiva frente a los estadios preeritrocitarios y exoeritrocitarios secundarios de todas las especies de plasmodios humanos. Su acción esquizontocida como agente clinoprofiláctico y terapéutico es más eficaz que la de la quinina. En el paludismo agudo, su acción es más lenta por lo que se suele administrar una dosis de carga, pero posee la ventaja sobre la quinina de tener una acción más prolongada que impide la multiplicación esquizontocida retrasando la aparición de recaídas. Tiene el inconveniente de ser una materia colorante amarilla que tiñe los tegumentos después de su uso prolongado. A veces produce náuseas, vómitos e incluso en algunos casos ocasiona trastornos psíquicos que varían desde la depresión acusada hasta la excitación extrema, pero desaparecen cuando cesa el tratamiento. A pesar de estas desventajas, la quinacrina ha prestado excelentes servicios, sobre todo durante la segunda guerra mundial, cuando el aprovisionamiento en quinina se hizo imposible para los aliados.

Gran parte de la información que se posee sobre la actividad de los compuestos del grupo de la mepacrina, se debe a Magdison y colaboradores que los ensayaron sobre *P. relictum* infectando a verderones. El sustituyente 6-cloro, parece jugar un importante papel. Su ausencia da lugar a compuestos inactivos y aún el cambio a la posición 7 reduce considerablemente el índice quimioterápico. Un grupo 7-nitro es más eficaz que su análogo derivado clorado. El sustituyente 6-cloro puede ser reemplazado por un resto cian sin que haya prácticamente pérdida de actividad. Un grupo 2-etoxi da lugar a mayor toxicidad y a un índice quimioterápico más bajo que el grupo 2-metoxi. Mientras que en la serie de las amino-8-quinolinas, según Fourneau y colaboradores, tal como hemos visto anteriormente, destruye la actividad, el análogo 2-metilo de la quinacrina es aún activo. Si se incrementa la longitud de una cadena lateral básica no ramificada de C₂ a C₆, aumenta el índice quimioterápico hasta un máximo para la cadena C₄. La ramificación de la cadena

carbonada hasta el grado de un grupo 1'-metilo decrece el índice para una cadena butilo más del doble que para una cadena pentilo y no tiene ningún efecto para una cadena hexilo.

AMINO-4-QUINOLINAS

El descubrimiento de los fármacos antipalúdicos en la serie de las amino-4-quinolinas fué la consecuencia lógica de las investigaciones realizadas por los químicos alemanes después de la obtención de la Plasmoquina y Atebrina. Estudiando relaciones entre constitución química y acción antimalárica en estos compuestos, escindieron el núcleo acridínico de la Atebrina, prescindiendo del resto bencénico portador del grupo metoxilo. Obtuvieron, después de 1934, una sustancia que denominaron Resoquina, que resultó muy activa frente al paludismo aviario, pero fué desechada después de efectuar algunos ensayos en el hombre al encontrarla, al parecer, demasiado tóxica.

Introduciendo modificaciones en el núcleo de la Resoquina, obtuvieron la Sontoquina. Cuando se estaba ensayando en el laboratorio, surgió la segunda guerra mundial. Utilizados ambos con los nombres de Nivaquina C y B, respectivamente, en las clínicas de varios hospitales de Africa del Norte por Schneider, Decourt y colaboradores, descubrieron que a la misma dosis eran mucho más activas frente a todas las formas de paludismo humano que la mepacrina. Como también era mejor tolerada que ésta, se podían emplear dosis mayores en el tratamiento inicial de los enfermos, obteniéndose rápidamente resultados satisfactorios en la mayor parte de los casos. Estos descubrimientos fueron comunicados por Schneider al Coronel Médico Jefe de las fuerzas sanitarias norteamericanas después de la liberación de Túnez en 1943.

Impresionados los técnicos norteamericanos por las cualidades de la sontoquina y resoquina, fueron estos compuestos estudiados intensamente en Norte América bajo los auspicios del Antimalarial Survey, encontrando pronto que la sontoquina era la 4-(4'-dietilamino-1'-metilbutilamino)-7-cloro-3-metilquinolina (fórmula XVII; H⁸ = CH₃). Introduciendo varias modificaciones en su molécula

obtuvieron gran número de compuestos. La resoquina resultó ser el más activo de todos ellos y la fabricaron a continuación en E.E. UU. con el nombre de Cloroquina, siendo la 4-(4'-dietilamino-1'-metilbutilamino)-7-cloroquinolina (fórm. XVII). La elección de la cloroquina fué plenamente justificada por ensayos efectuados en gran escala sobre paludismo humano, y al final de la guerra, sustituyó a la mepacrina en la que tanto habían confiado las fuerzas aliadas, debido a la falta de quinina.

De los numerosos ensayos efectuados en el laboratorio, los investigadores norteamericanos dedujeron que el factor importante en la serie amino-4-quinolina es la influencia predominante de un cloro sustituyente en posición 7 del núcleo quinolínico. En esta posición el cloro es mucho más efectivo en la actividad antipalúdica que en las 5, 6 u 8, siendo también más eficaz que el bromo, yodo o flúor en la misma posición (tabla II). Ningún otro sustituyente rivaliza con el cloro en el refuerzo de la actividad antipalúdica; así, ni un grupo metoxi en posición 6 (como existe en los antipalúdicos anteriormente conocidos), ni en la 7, incrementa la actividad. La introducción de un grupo 3 metilo en los derivados 7 halogenados rebaja la actividad. (Tabla II) (fórmula XVII).

TABLA II

Sustituyentes	Número	Equivalentes quinina				
		<i>P. lophurae</i>		<i>P. gallin</i>	<i>P. cathemerium</i>	
		Pollo	Pato	Pollo	Canario	Pato
7-Flúor	13.986		10			
7-Cloro	7.618	30	15	15	15	60
7-Bromo	7.373		15	15	8	30
7-Iodo	7.620		6	10	6	10
3-Metil-7-flúor	8.797		1	2		2
3-Metil-7-cloro	6.911	6	6	4	3	20
3-Metil-7-bromo	7.284		6	3	4	30
3-Metil-7-iodo	9.904		3	1		
2-Metil-7-cloro	7.135	6	6	1,5	2	15
6-Metoxi	3.294	2	2	2	1,5	4
7-Metoxi	11.421		2	2		
Ninguno	6.732		1	1		4

Un número considerable de compuestos 7-cloro con cadenas laterales básicas diferentes tiene relativa actividad. En la tabla II pueden apreciarse los resultados para algunas cadenas simples, y, hasta donde alcanzan las pruebas de que se dispone, la introducción de un grupo 1'-metilo parece ser más ventajosa. En la cadena lateral básica el grupo dietilamino resultó el más satisfactorio, pero aparece una actividad relativamente grande en muchos compuestos que contienen grupos aminos secundarios unidos a una cadena propílica o isopropílica.

También prepararon los norteamericanos, bajo los auspicios de la Antimalarial Surveil, una nueva serie de compuestos de este tipo, engarzando la cadena lateral básica al grupo 4-amino por intermedio de un núcleo fenólico. Únicamente los compuestos 7-cloro y 7-bromo tienen actividad relativamente grande. El compuesto más activo fué el 4-(3'-dietilaminometil-4'-oxianilín)-7-cloroquinolina (fórmula XVIII, pág. 49) que fué patentado con el nombre de Camoquín, denominado actualmente amodiaquina. Sus propiedades son muy semejantes a las de la cloroquina.

La cloroquina y la amodiaquina, aunque son ineficaces sobre los esporozoítos y los estadios preeritrocitarios de todos los tipos de paludismo humano y sobre las formas exoeritrocitarias secundarias de *P. vivax*, tienen acción gametocitocida frente al *P. vivax* y al *P. malariae*, siendo inactivos contra los estadios sanguíneos sexuales de *P. falciparum*. En cambio, presentan una actividad extraordinaria contra todas las formas asexuadas sanguíneas de todas las especies de plasmodios. Permiten ambos antipalúdicos obtener la curación clínica de todos los tipos de paludismo humano y la *curación radical* de las infecciones originadas por *P. falciparum*. Son excelentes agentes clinoprofilácticos contra todas las especies de plasmodios.

A las dosis terapéuticas o clinoprofilácticas, ordinariamente empleadas, su toxicidad es muy débil, y aunque se han observado algunas veces pequeños efectos secundarios, éstos desaparecen poco después de cesar el tratamiento. No se ha señalado ninguna contraindicación a su empleo. La absorción por la mucosa gastro-intestinal es rápida y casi total. Estos medicamentos se fijan muy ampliamente en los tejidos, donde son metabolizados y luego excretados. A dosis iguales, la concentración plasmática de la cloroquina es más elevada que la de otras amino-4-quinolinas. En el paludismo agudo, la cloroquina es probablemente el mejor medicamento de los

actualmente conocidos. Su actividad antimalárica es semejante, aunque más eficaz que la de la mepacrina y no colorea la piel.

La amodiaquina tiene una actividad análoga a la de la cloroquina; quizá su acción es algo más débil y su toxicidad un poco superior, pero las diferencias son tan escasas que prácticamente son despreciables. Tampoco para la amodiaquina se ha señalado ninguna contraindicación.

En el paludismo agudo, como la absorción es algo más lenta que la de la quinina, se puede administrar una dosis de carga. En la infección grave, debida en muchos casos a una parasitemia intensa originada principalmente por *P. falciparum*, en el caso de no poder dar al enfermo el medicamento por vía bucal, se presta la cloroquina a ser administrada por vía parenteral, sea intramuscular o intravenosamente, (en este último caso preferible por perfusión), alcanzando pronto el nivel sanguíneo necesario para ejercer su acción. Se sigue después el tratamiento por vía bucal ya que el enfermo mejora rápidamente.

La sontoquina y las otras amino-4-quinolinas, según varios investigadores, se han mostrado menos eficaces que la cloroquina y la amodiaquina, aunque según Schneider la acción de la sontoquina y la de la cloroquina y su tolerancia por el organismo humano son idénticas. Si la cloroquina ha desplazado a la sontoquina se debe únicamente, según él, a que la fabricación de la cloroquina es más económica por ser menos complicada.

DERIVADOS BIGUANÍDICOS

En 1942, después de la ocupación de la isla de Java por los japoneses, un grupo de investigadores de Imperial Chemical Industries, dirigidos por Curd, Davey y Rose, en Manchester, iniciaron una serie de trabajos encaminados a obtener un producto sintético, sustituto de la quinina, que no presentara los inconvenientes de la mepacrina. Decidieron romper con la marcha convencional, prescindiendo de estructuras del tipo de la quinolina o de la acridina, e investigar algún nuevo sistema heterocíclico, a ser posible, puesto que las circunstancias apremiaban que fuese de fácil síntesis. Después de la obtención de la pamaquina y la mepacrina por los alemanes, se han efectuado en muchos países numerosas investigaciones, intentando

obtener compuestos que pudieran mejorar la eficacia de los antipalúdicos sintéticos. Se han ensayado núcleos heterocíclicos diversos e incluso homocíclicos como el del trifenilmetano. El principio que ha servido de guía en la mayor parte de estos trabajos ha sido el conocimiento fundamental que surgió de las investigaciones iniciales de Schulemann, Schönhöfer y Winkler: engarzando una cadena lateral básica a una amina heterocíclica daba lugar, en muchos casos, a compuestos de actividad antimalárica en el paludismo aviario.

A Curd y col. les sirvió de orientación para comenzar sus investigaciones el descubrimiento hecho, por Díaz de León de la acción antipalúdica de la sulfanilamida. Posteriormente, sulfanilamidas sustituidas han sido ensayadas por varios investigadores y todos ellos concluyen afirmando que las dosis necesarias para curar el paludismo con estas drogas son, en la mayor parte de los casos, mal toleradas por el hospedador, y su actividad es más baja que la de la quinina, pamaquina y mepacrina. Examinando Curd y col. la fórmula tautómera a la que Schönhöfer atribuyó la actividad antimalárica de la mepacrina (fórm. XIX, pág. 52), y observaron que podía ser considerada esta droga como un derivado de la anisidina, y habiéndose comprobado que las sulfodiazinas eran las sulfonamidas que mayor actividad antipalúdica habían presentado, obtuvieron diversos derivados pirimidínicos de la anisidina y anilinas sustituidas de fórmula general (XX y XXI) en las que R era igual a H, OCH₃ o Cl, resultando todos estos compuestos inactivos en el paludismo aviario.

Sin embargo, estos investigadores consideraron que el núcleo de la pirimidina es uno de los sistemas heterocíclicos más importante en el organismo animal ya que entra a formar parte de las nucleoproteínas del núcleo celular que intervienen en procesos vitales fundamentales relacionados con el crecimiento, por lo que postularon que la pirimidina debe poseer propiedades quimioterápicas intrínsecas, y más aún, que en éstas se incluye actividad contra los parásitos del paludismo. Estimaron que asociando a la pirimidina una cadena lateral básica, que ellos consideraban fundamental para aumentar la supuesta actividad potencial de la pirimidina, los compuestos resultantes presentarían un tipo de tautomería semejante a la que presenta la mepacrina (fórmulas XXII a y XXII b). En vez de partir de pirimidinas simples, decidieron comenzar la investigación con compuestos de fórmula general (XXIII), donde R = p-cloro, o m- y p-metoxi, ya que el peso molecular de los compuestos resul-

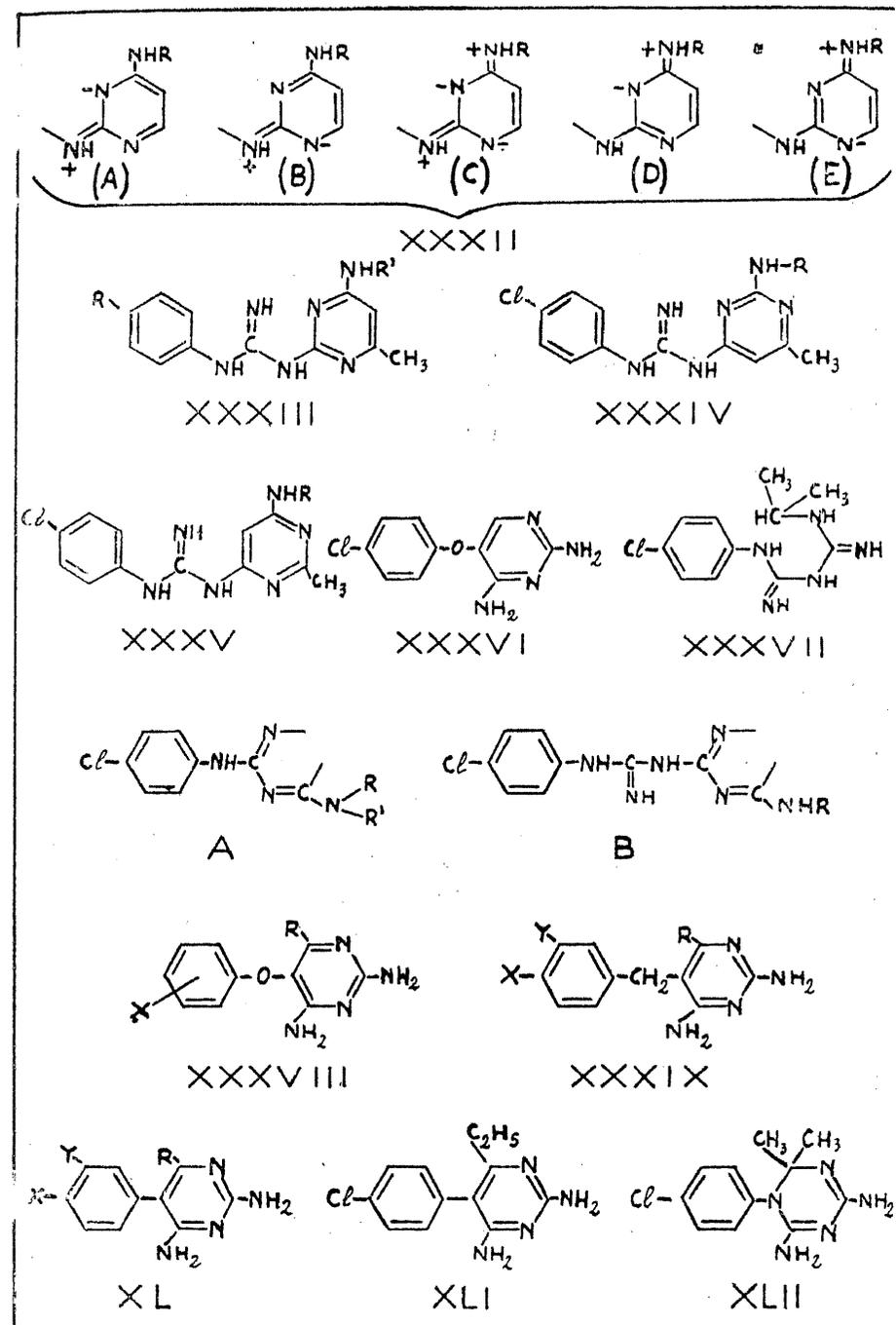
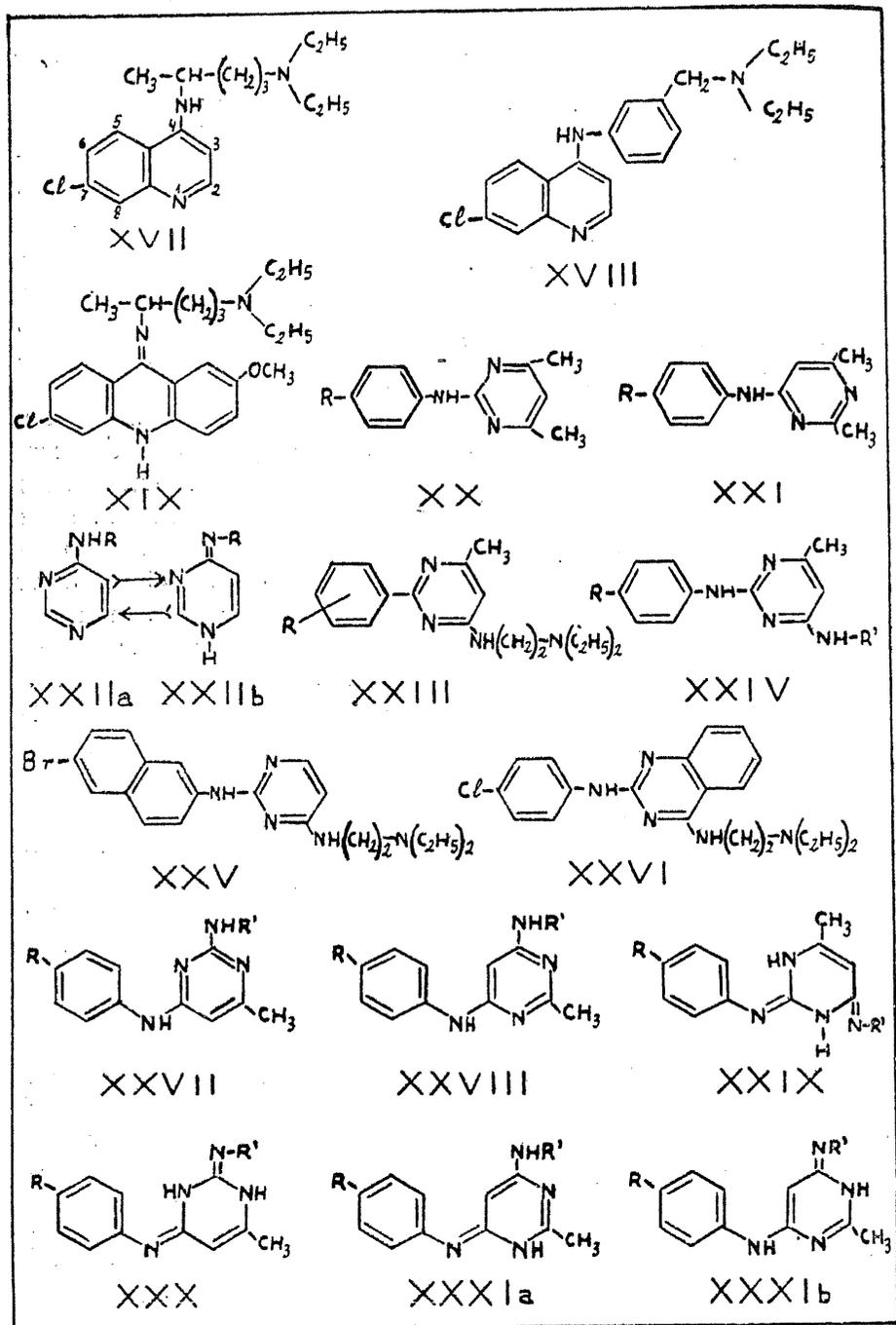
tantes estaría entre 300 y 400 que corresponde al de los antipalúdicos hasta entonces conocidos. Tales compuestos resultaron, sin embargo, inactivos frente a *P. gallinaceum* en pollos.

Relacionando estos compuestos con las anilpirimidinas que primeramente habían sintetizado, (fórmulas XX y XXI) decidieron interponer entre los dos núcleos de los compuestos, últimamente obtenidos el grupo —NH—, preparando una serie (A) de productos de fórmula general (XXIV). Pronto encontraron que el compuesto que en la fórmula indicada, R era igual a Cl, y R' = CH₂-CH₂-N (C₂H₅)₂, o sea 2-p-cloroanilin-4-dietilaminoetilamino-6-metilpirimidina, M2666, era activo frente a *P. gallinaceum*.

En compuestos de este tipo eran posibles muchas modificaciones de la estructura fundamental anilpirimidina-cadena lateral básica, tales como variaciones en la cadena lateral básica, cambio de la naturaleza y de la posición de los agrupamientos sustituyentes en el resto anilínico, y de los otros sustituyentes en el núcleo de la pirimidina. De los ensayos antimaláricos efectuados en pollos con los numerosos compuestos así obtenidos, resultó que cuando en la fórmula (XXIV) R era igual a Cl, Br, NO₂, o CN, los compuestos eran activos. Metoxi y etoxi, fueron menos eficientes y los compuestos no sustituidos (R = H), eran inactivos. El cloro parece ser el sustituyente más ventajoso y en posición para, mejor que en meta, u orto. En los compuestos para clorados, las cadenas laterales básicas simples con dos o tres grupos metilenos eran las mejores, y los pequeños grupos alquílicos sobre el átomo de nitrógeno terminal, como metilo o etilo, fueron más eficaces que los grupos alquílicos más largos o que las estructuras cíclicas. El miembro más activo de la serie fué M3711 (en la fórmula XXIV; R = Cl, R' = (CH₂)₃-N (CH₃)₂).

Otra modificación que introdujeron en los compuestos correspondientes a la fórmula (XXIV) fué la fusión del núcleo bencénico, bien al radical fenilo o al resto pirimidínico para dar derivados de la naftalina o la quinazolina respectivamente, que también fueron activos. Así, M3502 (fórmula XXV) y M3666 (fórmula XXVI) fueron más activos que M2666.

Asimismo era posible, en los compuestos correspondientes a la fórmula XXIV, la reorientación completa de la molécula cambiando las posiciones relativas del grupo anilino, la de la cadena lateral básica y la del radical metilo, en el resto pirimidínico. Así obtuvieron dos nuevas series de compuestos (B y C) correspondientes a las



fórmulas XXVII y XXVIII (pág. 52). Mientras que la actividad de los productos pertenecientes a las series A y B (fórmulas XXIV y XXVII) era análoga, los de la serie C (fórmula XXVIII) fueron inactivos.

Considerando la fórmula del compuesto M2666 (XXIV, en la que $R = Cl$ y $R' = CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, pág. 52), se plantearon la cuestión de por qué los compuestos de este tipo presentaban actividad antipalúdica, mientras que los correspondientes a la 2-fenil-4-β-dietilaminoetilamino-6-metilpirimidinas (fórmula XXIII) eran inactivos. La diferencia entre ambos grupos de compuestos es que en el M2666, que fué activo, además de la tautomería del tipo Schönhöfer ligada al grupo dietilamino, son posibles otros tipos de tautomería en virtud del grupo imino que separa el núcleo bencénico del pirimidínico (fórmula XXIV). Curd y col. se preguntaron también por qué los compuestos de las series A y B eran activos mientras que los de la serie C eran inactivos. Aplicando la teoría de Schönhöfer sobre la actividad antimalárica de la mepacrina a los compuestos de los tipos A y B, se vé que una similar estructura p-quinoide sólo es posible en la primera; pero como a pesar de ello en ambas series se encontraban productos activos, modificaron la hipótesis de Schönhöfer extendiéndola a la formación de estructuras ortoquinoides, concluyendo que en la serie de las pirimidinas la actividad antimalárica podía esperarse cuando ambos sustituyentes arilamino y alquilamino, estaban presentes, cada uno de los cuales permitía la formulación de tautómeros orto y para quinoideos.

La inactividad de los compuestos de la serie C no se explicaba con estas consideraciones, por lo que a la vista de los resultados experimentales tuvieron que postular que los sistemas asociados con los sustituyentes arilamino y alquilamino deberían ser capaces de actuar independientemente. Es evidente que en los tres tipos de compuestos (fórmulas XXIV, XXVII y XXVIII) el NH del grupo anilino puede entrar en cambio prototrópico con cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo pirimidínico. Lo mismo puede ocurrir con el NH de la cadena lateral básica; pero mientras que en los tipos A y B los grupos NH pueden sufrir simultáneamente cambios prototrópicos de este tipo con la producción de tautómeros, entre otras posibilidades, los de las fórmulas (XXIX y XXX), ésto es imposible en los compuestos del tipo C porque el movimiento del átomo de hidrógeno, bien de la anilina o bien de la cadena lateral básica en el grupo de la pirimidina como en XXXI a, y XXXI b, convierte el sis-

tema prototrópico $-NH-\overset{|}{C}=N-$, en la otra parte de la molécula, en $-NH-\overset{||}{C}-N=$ que no puede sufrir cambio prototrópico.

Además de los cambios prototrópicos inherentes a las moléculas que se han considerado, son concebibles un número parecido de posibilidades de resonancia. Así, la pirimidina, mitad de los compuestos de fórmula XXIV, puede ser un híbrido entre las varias formas (A—E de la fórmula XXXII, pág. 53) y las fórmulas de Kekulé. De nuevo hay aquí limitaciones en el tipo XXVIII no encontradas en los tipos XXIV y XXVII.

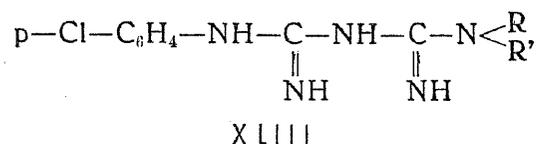
Sobre esta base, como hipótesis de trabajo en los compuestos del tipo A (fórmula XXIV) reemplazaron el grupo anilino por un resto fenilguanidin. Este grupo de compuestos conserva las posibilidades de cambio prototrópico y las de resonancia inherentes a los tipos A y B, y posee además otras adicionales en virtud del grupo guanidínico. Algunos de estos compuestos fueron más activos que los análogos del grupo anilino. Particularmente, el producto M3349 (en la fórmula XXXIII, $R = Cl$, $R' = (CH_2)_2N(C_2H_5)_2$) no sólo fué más activo que el M2666 contra *P. gallinaceum*, sino que un ensayo clínico demostró que era activo en los tres tipos de paludismo humano. Por consiguiente, el M3349 fué un avance con relación al M2666 el cual había dado resultados negativos en un ensayo clínico.

En los compuestos correspondientes a la fórmula XXXIII se demostró una gran actividad cuando R era el Cl, F, CN o NO₂; los compuestos p-bromo eran menos activos. Cuando R era cloro, la mejor cadena lateral era dietilaminoetilamino (M3449). Como en la serie anilino, el intercambio de las posiciones fenilguanidin y de la cadena lateral básica, como en XXXIV, no abolía la actividad; pero a diferencia de los compuestos de la serie C del grupo anilino (fórmula XXVIII) que eran inactivos, en los correspondientes guanidinderivados se encontró actividad, ejemplo (fórmula XXXV, $R = (CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$ o $= (CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$).

A esta altura de la investigación, estimaron despojar a la molécula de los fármacos de detalles innecesarios y dejar sólo aquellos agrupamientos que son esenciales para la actividad antipalúdica. Se propusieron llevar ésto a la práctica en el 2666 y en el 3349, determinando en qué punto desaparece la actividad antipalúdica. Ambos compuestos eran sales de bases fuertes y establecieron que esta propiedad debía ser conservada en compuestos subsiguientes. El grupo 4-metilo del anillo pirimidínico no creyeron en principio que

tuviera significación especial, habiéndolo introducido incidentalmente en la molécula como resultado del método particular de síntesis utilizado en la preparación de estos fármacos y se propusieron suprimirlo. Si la función del anillo pirimidínico fué la de suministrar átomos de nitrógeno terciario, convenientemente orientados para permitir el necesario prototropismo, entonces también la unidad entera $-C(CH_3)=CH-$ (posiciones 4 y 5) del núcleo de la pirimidina podía ser considerada superflua y estimaron que el sistema cíclico podía ser dispensado de esta porción en la molécula del fármaco. En los casos del 2666 y 3349 permanecieron las configuraciones esqueléticas A y B (pág. 53), respectivamente, que se consideraron necesarias para la actividad. Entonces el M3349 aparecía como un derivado de la biguanidina.

El engarce de un grupo dialquilaminoalkilo al nitrógeno terminal de la p-clorofenilbiguanidina (fórmula XLIII; R y R' = H) en la que R = $(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$; $(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$; y $CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$, (R' = H), dió lugar a compuestos inactivos frente a *P. gallinaceum* en pollos.



Al principio fueron incapaces de explicar este resultado, pero después lo atribuyeron al carácter fuertemente básico de la molécula por lo que decidieron reemplazar el resto R en la fórmula XLIII, por simples radicales alquilo, (R' = H) obteniendo compuestos altamente activos, dirigiendo entonces sus investigaciones hacia la búsqueda del efecto que se obtendría en la variación de los sustituyentes arilos y los grupos alquilo terminales.

En la tabla III se indica la relación entre constitución y acción antipalúdica. Mientras que el producto no sustituido y los derivados mono y dimetilicos (nums. 3327, 5093 y 4134 respectivamente) fueron inactivos, un gran número de derivados mono y dialkilicos eran activos, presentándose la actividad más elevada con un total de tres o cuatro átomos de carbono en los grupos alquilo, con un máximo en el monoisopropil. El reemplazamiento de un alkilo por un arilo en el nitrógeno terminal disminuye notablemente la actividad y lo mismo ocurre con la introducción de un grupo metilo en el primer

átomo de nitrógeno. La influencia de los sustituyentes en el anillo bencénico parece similar a la de los otros derivados pirimidínicos que anteriormente habían obtenido.

T A B L A III

(Fórmula XLIII, pág. anterior)

Número	R	R'	Dosis mg. / kg.	Actividad
3327	H	H	125	—
5093	CH ₃	H	80	—
4134	CH ₃	CH ₃	80	—
4967	C ₂ H ₅	H	20	++
3926	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80	++
4887	n-C ₃ H ₇	H	20	+++
4888	iso-C ₃ H ₇	H	10	+++
4329	n-C ₃ H ₇	CH ₃	40	++
4430	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	16	+++
4968	CH ₃ -CH=CH ₂	H	20	++
4565	n-C ₄ H ₉	H	80	++
4567	sec.-C ₄ H ₉	H	320	+

El compuesto más activo de la serie fué el N¹-p-clorofenil-N⁵-isopropilbiguanidina, M4888 (tabla III) que fué registrado con el nombre de Paludrina, denominada actualmente proguanil (fórmula XXXVII). Es una de las drogas más interesantes porque es un tipo completamente nuevo y combina una alta actividad antipalúdica a la vez frente a las formas eritrocitarias como exoeritrocitarias de plasmodios, siendo muy poco tóxico. El próximo miembro más activo de la serie fué el N⁵-metilderivado del proguanil (M4430 de la tabla III).

En 1950, Curd y colaboradores han descrito un nuevo derivado del proguanil, del que difiere en que presenta un nuevo átomo de cloro en posición 3 del núcleo aromático, o sea el N¹-3,4-diclorofenil-N⁵-isopropilbiguanidina M5943, que es más activo pero más tóxico que la paludrina.

Estudiaron el proguanil y el M4430 en una gran variedad de paludismo aviario, comparándolo con quinina, mepacrina, y sulfonamidas. Frente a infecciones producidas por inyección de sangre de aves gravemente infectadas, a juzgar por el índice de parasitemia, el proguanil fué por lo menos tan efectivo como la quinina y la mepacrina y más aún en infecciones por *P. gallinaceum* y *P. lophurae* sobre pollos. No fué tan activa como la pamaquina, que es el fármaco más potente frente al paludismo aviario. Del mismo modo que la sulfadiazina, el proguanil tenía también una acción profiláctica causal en las infecciones producidas por esporozoitos de *P. gallinaceum*, encontrándose que tiene una acción más intensa sobre las formas exoeritrocitarias de este parásito, que la sulfadiazina. El proguanil tuvo un efecto profiláctico causal en infecciones por *P. relictum* y *P. cathemerium*, mientras que carecen de esta acción la sulfadiazina y el 4430.

En el paludismo humano, el proguanil es altamente eficaz contra las formas exoeritrocitarias primarias de *P. falciparum*, y tiene una acción inhibitoria transitoria sobre las de *P. vivax*. Es activo contra las formas sanguíneas asexuadas de todas las especies de plasmodios del paludismo humano. Asegura la *curación clínica* de todas las formas de paludismo y la *curación radical* de la mayor parte de las infecciones originadas por *P. falciparum*. Parece que obra inhibiendo la división celular, actuando sobre los esquizontes en estado de división y no sobre los trofozoitos sanguíneos. La respuesta clínica es lenta, por lo que aún siendo su toxicidad muy débil no es recomendable utilizar este medicamento para tratar un ataque agudo de paludismo. Es un buen agente clinoprofiláctico para todas las formas de paludismo, permitiendo a menudo obtener la curación radical de las infecciones por *P. falciparum*. El proguanil no ejerce efecto aparente sobre la producción, multiplicación o la morfología de los gametocitos de *P. falciparum* y *P. vivax*; pero, a dosis apropiadas, inhibe el desenvolvimiento ulterior de las formas esporogónicas en el mosquito, por lo que no teniendo acción directa sobre los esporozoitos, puede ejercer una indirecta ya que los anopheles que absorben sangre de portadores de gametocitos que hayan recibido previamente dosis terapéuticas de proguanil, no llegan a ser infectantes, como consecuencia de un efecto inhibitor sobre la esporogonia que persiste durante períodos de variable duración, dependiente de la dosis total administrada. Es pues el proguanil un medicamento que permite asegurar la *profilaxis* esporontocida. Es inac-

tivo sobre las formas exoeritrocitarias secundarias y, por lo tanto, medicamento ineficaz para obtener la *curación radical* de la infección por *P. vivax*.

Por consiguiente, frente al paludismo humano las cualidades dominantes del proguanil son: su toxicidad extremadamente débil y su precio de venta relativamente bajo. Como todos los antipalúdicos de síntesis, su aprovisionamiento no es tributario de las vicisitudes naturales ni de la situación geográfica de los países productores. Es un agente etioprofiláctico extremadamente activo contra el paludismo por *P. falciparum* y un buen medicamento clinoprofiláctico general. Ejerce un efecto inhibitor notable sobre la transmisión del paludismo por los mosquitos. Su acción no es lo suficientemente rápida para permitir tratar con él ataques agudos de paludismo. Tiene un inconveniente, su tendencia a provocar una resistencia. El M5943, que como hemos dicho anteriormente resultó ser más activo que el proguanil, aunque más tóxico, fué inactivo frente a una cepa de *P. gallinaceum* resistente al proguanil.

DIAMINOPYRIMIDINAS

El descubrimiento del proguanil desvió momentáneamente la atención de los derivados de la pirimidina como drogas antimaláricas, pero su estudio fué proseguido algún tiempo después por varios investigadores. Hitching, Falco y col. observaron en Norte América que varios miembros de la 2,4-diamino-5-ariloxipirimidinas sustituidas, en particular la 2,4-diamino-5-p-clorofenoxipirimidina (fórm. XXXVI), eran poderosos antagónicos del ácido pteroilglutámico en el crecimiento del *Lactobacillus casei*. La analogía entre la constitución química del compuesto XXXVI y la del proguanil (fórmula XXXVII) les hizo concebir que éste podía ser asimismo antagónico del ácido pteroilglutámico, lo cual fué comprobado. Como también la quinina impide el crecimiento de dicho microorganismo, ensayaron la actividad del compuesto correspondiente a la fórmula XXXVI frente a *P. gallinaceum* en pollos. Resultó activo, por lo que sintetizaron más de 150 derivados de la 2,4-diaminopirimidina pertenecientes a tres series, y ensayaron su actividad frente a *P. gallinaceum* en pollos y a *P. berghei* en ratones.

La primera serie que estudiaron pertenece a las 2,4-diamino-5-ariloxipirimidinas antes indicadas (fórm. XXXVIII). En la tabla IV se indican algunas de las sustancias cuya actividad antipalúdica ensayaron y los resultados obtenidos. Algunos de estos compuestos presentan una acción entre 5 y 30 veces superior a la de la quinina (tabla IV, 2, 3 y 4), valores que sugieren la posible utilización de una o más de estas sustancias en el paludismo humano. También deducen de sus ensayos que los efectos sobre los dos plasmodios utilizados en sus investigaciones varían ampliamente, lo cual ya había sido observado antes por otros muchos investigadores incluso con típicos antipalúdicos. Así, aunque los derivados 4-clorofenoxi son igualmente activos sobre los dos plasmodios, los isómeros 3-cloro son mucho más activos sobre el *gallinaceum* que sobre el *berghei* (tabla IV; números 2 y 4).

Cuando los efectos sobre ambos microorganismos coinciden, la máxima actividad en esta serie se alcanza con un sustituyente aceptor de electrones del anillo bencénico y un grupo metilo en la posición 6 del grupo pirimidínico.

TABLA IV

Acción antipalúdica de algunos derivados 2-amino-5 fenoxi-pirimidínicos

(Fórmula XXXVIII, pág. 53)

Compuesto	R	X	Equivalentes quinina	
			P. gallinaceum	P. berghei
1	H	4-Cl	1	0,5
2	CH ₃	4-Cl	4,5	4,7
3	CH ₃	4-NO ₂	30	5
4	CH ₃	3-Cl	7	0,5
5	H	2-Cl	1	1
6	C ₂ H ₅	4-Cl	1	0,5
7	C ₃ H ₇	4-Cl	1	0,5
8	H	H	1	0,5
9	CH ₃	H	>1	>0,5
10	H	4-OCH ₃	1	0
11	CH ₃	4-OCH ₃	>1	0

Si el núcleo bencénico no está sustituido, o lo está con un grupo donante de electrones, la introducción de un resto 6-alkilo o arilo en el resto pirimidínico disminuye la actividad en ambos tipos (tabla IV, núms. 8, 9, 10 y 11).

De los resultados tan prometedores que encontraron en esta serie Falco y col. concedieron una gran importancia, hasta entonces desconocida, al átomo de oxígeno de la fenoxipirimidina que une los dos núcleos aromáticos, por lo que decidieron la preparación de sustancias similares con varios átomos y grupos, incluyendo nitrógeno, azufre y carbono en esa posición. Como la serie más fácil de sintetizar era la de los compuestos con un grupo metileno en dicha posición, prepararon los 5-benzilderivados de la 2,4-diaminopirimidinas (fórmula XXXIX), que ensayaron como los de la serie anterior sobre *P. gallinaceum* y *P. berghei*.

TABLA V

Acción antipalúdica de derivados 5-benzil-2,4-diaminopiridinas

(Fórmula XXXIX, pág. 53)

Compuesto	R	X	Y	Actividad antipalúdica equivalentes quinina	
				P. gallinaceum	P. berghei
1	H	Cl	H	1	3
2	CH ₃	Cl	H	3,5	25
3	C ₂ H ₅	Cl	H	3	1
4	C ₃ H ₇	Cl	H	1	1
5	CH ₃	NO ₂	H	22	7
6	CH ₃	Cl	Cl	1	1
7	H	CH ₃	H	1	0
8	CH ₃	OCH ₃	H	1	1
9	CH ₃	H	H	2	1

La actividad de algunos de los numerosos compuestos que prepararon se indica en la tabla V. En las sustancias que llevan un grupo aceptor de electrones en el núcleo bencénico, la acción antimalárica es francamente mejorada, lo mismo que en la serie anterior, por la introducción de un grupo metilo en la posición 6-pirimi-

dínica (tabla V; 1 y 2). El derivado 6-metilo es más activo que los homólogos superiores (tabla V; nums. 2, 3 y 4). El derivado 4-nitro presenta una sobreactividad comparable a la del análogo derivado clorado (tabla V; núm. 5), pero es relativamente más activo frente a *P. gallinaceum* que a *P. berghei*, en tanto que ocurre lo contrario con el derivado 4-cloro, que es más activo en el *P. berghei* que en el *P. gallinaceum*. La introducción de un nuevo átomo de cloro en posición 3 disminuye la actividad, en contraste con los resultados obtenidos en los compuestos 5-arilo de la serie siguiente. Con los sustituyentes donadores de electrones en el núcleo bencénico, disminuye en general la actividad antipalúdica (tabla V; 7 y 8) tanto en esta serie como en la anterior 5-ariloxi.

Animados Falco y col. por los resultados obtenidos en compuestos de las dos series anteriores, decidieron determinar hasta que punto los átomos de oxígeno y carbono, que unen los dos núcleos, eran indispensables para la acción antimalárica por lo que resolvieron eliminarlos, preparando una nueva serie de compuestos 5-arilpirimidínicos, con y sin sustituyentes en la posición 6 del heteronúcleo. La actividad antipalúdica de los compuestos de esta serie fué ensayada, lo mismo que en las drogas anteriores, frente a *P. gallinaceum* y a *P. berghei*; pero así como en éstas expresaron sus resultados en equivalentes-quinina, al encontrar que la acción de algunos fármacos de la nueva serie alcanza valores extraordinarios, expresaron sus resultados en equivalentes-paludrina, que es mucho más activa que la quinina. En la tabla VI se indican los valores hallados en algunos compuestos de esta serie. La 2,4-diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina (tabla VI; núm. 3) es 60 veces más activa que la paludrina frente a *P. gallinaceum* en pollos, y 200 veces más eficaz cuando se ensaya contra *P. berghei* en ratones (valores que están en la proximidad de 1.000 veces superior a la de la quinina), demostrando también elevada actividad esquizontocida sobre *P. cynomolgi* en monos. Ensayada posteriormente en el paludismo humano, resultó muy activa por lo que fué registrada con el nombre de Daraprin, denominándose actualmente pirimetamina, (fórmula XLI).

Los efectos de algunos rasgos estructurales sobre la actividad antipalúdica en ensayos de laboratorio, en la serie fenílica se parecen estrechamente a los de las dos series anteriores. Así, la máxima actividad es alcanzada por los compuestos que poseen un grupo aceptor de electrones (tabla VI; nums. 3 frente al 13, 2 y 3 frente a 1). Como en las otras series, los derivados del 6-fenilo son relativa-

mente inactivos (tabla VI, n.º 14). Sin embargo, los derivados 4-nitrofenílicos son mucho menos activos que los derivados 4-bromo y 4-cloro, en contraste con la actividad comparada de estos sustituyentes en las otras series (tabla VI, nums. 11 y 12 frente a 2, 3, 7 y 8). También en esta serie, los derivados 3-cloro son menos activos que los 4-cloro, aún cuando se ensayan frente a *P. gallinaceum* (tabla VI, n.º 15 frente a 3) Los derivados 4-fluor son aproximadamente del orden de actividad de los 4-nitrocompuestos (tabla III; nums. 16 y 17, 11 y 12). Los derivados 3,4-dicloro presentan en esta serie una elevadísima actividad frente a ambos plasmodios, comparable a la de los derivados p-clorados y aún frente a *P. berghei* en el derivado 6-metilo, la actividad del derivado diclorado es superior a la del derivado monoclorado en posición para (tabla VI, nums. 9, 10, 1 y 2). Lo mismo hemos visto que ocurre en los derivados biguanídicos.

TABLA VI

Acción antipalúdica de derivados 5-aril-2,4-diaminopirimidinas

(Fórmula XL, pág. 53)

Compuesto	R	X	Y	Actividad antipalúdica equivalentes paludrina	
				<i>P. gallinaceum</i>	<i>P. berghei</i>
1	H	Cl	H	0,4	30
2	CH ₃	Cl	H	15	40
3	C ₂ H ₅	Cl	H	60	200
4	C ₃ H ₇	Cl	H	20	5
5	C ₄ H ₉	Cl	H	7	1
6	C ₅ H ₁₁	Cl	H	40	8
7	CH ₃	Br	H	10	15
8	C ₂ H ₅	Br	H	30	80
9	CH ₃	Cl	Cl	14	130
10	C ₂ H ₅	Cl	Cl	20	190
11	CH ₃	NO ₂	H	2	2
12	C ₂ H ₅	NO ₂	H	4	1
13	CH ₃	CH ₃	H	1	0
14	C ₆ H ₅	Cl	H	1	1
15	CH ₃	H	Cl	2	2
16	CH ₃	F	H	5	3
17	C ₂ H ₅	F	H	5	7

El tamaño óptimo y los efectos de varios grupos alifáticos también difieren en esta serie de los de las anteriores. Mientras que un grupo metilo en posición 6 aumentaba mucho la actividad en la serie fenoxi y bencil, es el radical etilo, en las fenilpirimidinas, el que proporciona compuestos más activos (tabla VI, 3 frente a 2; 8 frente a 7; 10 frente a 9). Además, en esta serie, las sustancias con radicales alifáticos más largos conservan todavía una actividad elevada, especialmente frente a *P. gallinaceum* (tabla VI, núms. 4, 5 y 6). El *P. berghei* es más sensible a los términos más bajos de la serie y menos a los más altos que el *P. gallinaceum*; pero estas diferencias pueden ser debidas quizá a las diferentes velocidades de absorción, metabolismo y excreción de las drogas por los hospedadores, aves y mamíferos, más bien que a diferencias en los plasmodios.

En el paludismo humano, la pirimetamina ejerce una acción muy semejante a la del proguanil, pero su actividad es mucho más intensa. Probablemente ineficaz contra los esporozóitos, se cree que la pirimetamina puede tener alguna eficacia contra las formas exoeritrocitarias primarias, pero aún es pronto para determinar el grado de esta acción. Eficaz contra las formas sanguíneas asexuadas, de todos los tipos de paludismo humano, permite obtener la *curación clínica* en todos los casos y la *curación radical* en la mayor parte de las infecciones por *P. falciparum*. Como en el caso del proguanil, la pirimetamina parece ser que obra, inhibiendo la división celular.

Actúa sobre los esquizontes en estado de división, y no sobre los trofozoitos. Su acción es lenta y no puede recomendarse para tratar ataques agudos de paludismo. A dosis iguales, este medicamento es el más potente de los agentes *clinoprofilácticos* conocidos; en las infecciones por *P. falciparum*, y a veces en las de *P. vivax*, permite obtener la *curación radical*. Sobre los gametocitos, la pirimetamina no ejerce efecto aparente en la producción, número y morfología de estos estadios; pero lo mismo que el proguanil, inhibe la esporogonia ulterior en el mosquito, lo que permite obtener una *acción profiláctica* esporontocida. Es también eficaz la pirimetamina contra algunas cepas de *P. vivax*, aunque las condiciones exactas requeridas para tal acción, en lo concerniente a la posología y duración del tratamiento, no han sido aún netamente definidas. Por consiguiente, como antipalúdico en general, la pirimetamina es un medicamento potente que presenta una eficacia extraordinaria contra los parásitos eritrocitarios asexuados. Sus características esen-

ciales son las siguientes: es insípida por lo que su empleo es especialmente útil en el tratamiento profiláctico del paludismo en los niños; su toxicidad es muy débil, administrada a pequeñas dosis semanales, puede llegar a la *prevención clínica* de la fiebre cuartana y a la *curación radical* del paludismo originado por *P. vivax* y por *P. falciparum*; inhibiendo la esporogonia, previene la transmisión del paludismo por los mosquitos; es relativamente barata. Sus inconvenientes son los siguientes: obra demasiado lentamente para ser utilizada en el tratamiento de un ataque agudo de paludismo en individuos no inmunizados; puede provocar una resistencia al medicamento cuando se administra a dosis insuficientes. No se conoce ninguna contraindicación, salvo la presencia en las comarcas que se vaya a utilizar de cepas resistentes al proguanil o a la pirimetamina.

Carrington y colaboradores han descubierto, en 1951, un metabolito del proguanil mucho más activo que él, el 1-p-clorofenil-2,4-diamino-1,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina (fórmula XLII) que difiere del proguanil (fórmula XXXVII) en que tiene dos átomos de hidrógeno menos y cuya constitución es muy semejante a la de la pirimetamina (fórmula XLI). No debe extrañar, por consiguiente, que las propiedades de estos dos fármacos antimaláricos estén tan íntimamente relacionadas.

Hemos visto cómo en el transcurso de poco más de un cuarto de siglo, se han obtenido varios medicamentos sintéticos de acción más eficaz, más persistente y más amplia que la de la quinina frente a los plasmodios. No obstante, ninguno de los fármacos, actualmente conocidos, cumple las condiciones del antipalúdico perfecto. Schneider, refiriéndose a la profilaxis clínica en las regiones endémico-palúdicas, dice: «que el antimalárico ideal sería aquel que, administrado cada seis meses o una vez al año, ejerciera una acción clinoprofiláctica absoluta». Según Covell y colaboradores «el antipalúdico ideal, siendo inofensivo para el enfermo, obraría rápidamente y sus efectos serían constantes. Sería eficaz contra todas las formas de paludismo humano en todos los estadios y no provocaría resistencia en los parásitos. Además su administración sería fácil por vía bucal o parenteral; finalmente, sería estable y barato. Ningún medicamento conocido —agregan— responde a todas estas exigencias;

sín embargo, gracias a una elección juiciosa de las drogas, actualmente disponibles, es posible satisfacer la mayor parte de ellas».

Confiamos que cuando se conozca bien el metabolismo de los plasmodios, mediante la colaboración de bioquímicos, químicos, biólogos y clínicos, se logrará, con la ayuda de Dios, la obtención del agente antipalúdico que reúna las condiciones indicadas por Schneider y por Covell y colaboradores, que destruya los gametocitos o inhiba su reproducción en los mosquitos, con lo que, al impedir la propagación de los plasmodios, se exterminará una de las más terribles plagas que desde los tiempos más remotos ha sido azote de la Humanidad.

HE DICHO.