



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Estudio Monográfico Sobre Paludismo Introducción al Diseño de Antipalúdicos

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTAN

Esperanza Hernández Angeles

y

Susana del Carmen López Navarro

México, D. F.

1980



DEPTO. DE PASANTES Y
EXAMENES PROFESIONALES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado originalmente:

Presidente	Prof. OSCAR AMOR DODERO
Vocal	Prof. CESAR COMPADRE REYES
Secretario	Prof. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
1er. suplente	Prof. ELDA PENICHE QUINTANA
2do. suplente	Prof. OSCAR VELASCO CASTREJON

Sitios donde se desarrolló el tema: Diversas Bibliotecas
e IMIF

Sustentantes:

ESPERANZA HERNANDEZ ANGELES

Esperanza Hdz A

SUSANA DEL CARMEN LOPEZ NAVARRO

Susana del C. Lopez N

Asesor del tema:

Q.F.B. CESAR COMPADRE REYES

AUSENTE

Coasesor del tema: PROF. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

Rafael B



DEPTO. DE PASANTES
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

<u>I N D I C E :</u>	<u>PAGINA</u>
1.- <i>Introducción.</i>	4
2.- <i>El Paludismo.</i>	8
2.1.- <i>¿Qué es el paludismo?</i>	9
2.2.- <i>Antecedentes Históricos.</i>	11
2.3.- <i>Agentes Causales: Los Plasmodios.</i>	15
2.3.1.- <i>Ciclo Biológico.</i>	23
2.3.2.- <i>Algunos Factores Metabólicos y Bioquímicos de los Plasmodios.</i>	30
2.4.- <i>Vectores del Paludismo.</i>	34
2.5.- <i>Cuadro Clínico.</i>	38
2.6.- <i>Diagnóstico.</i>	49
2.7.- <i>Quimioterapia del Paludismo.</i>	54
2.8.- <i>Epidemiología.</i>	69
2.9.- <i>Inmunidad.</i>	71
2.10.- <i>Distribución y Estadísticas.</i>	77
3.- <i>Los Antipalúdicos.</i>	97
3.1.- <i>Antecedentes Históricos.</i>	98
3.2.- <i>Grupo de las quinolina-acridinas.</i>	104
3.3.- <i>Grupo de los antifólicos.</i>	145
3.4.- <i>Diversos tipos de compuestos que no entran en los dos grupos anteriores.</i>	173
3.5.- <i>Hipótesis generales sobre la relación estructura-actividad.</i>	195
3.6.- <i>Mecanismos de acción de los fármacos más importantes.</i>	202
3.7.- <i>Evaluación de los nuevos antipalúdicos.</i>	215
3.8.- <i>Resistencia de los Parásitos del paludismo a los fármacos.</i>	224
3.9.- <i>Problemas y perspectivas en materia de medicamentos anti-palúdicos.</i>	230
4.- <i>Conclusiones.</i>	236
5.- <i>Apéndices.</i>	240
5.1.- <i>Descripción de los mejores antipalúdicos.</i>	241
5.2.- <i>Glosario.</i>	248
6.- <i>Bibliografía.</i>	255

1.- INTRODUCCION.

El Programa mundial de erradicación del Paludismo fue adoptado oficialmente en 1955 por la 8a. Asamblea Mundial de la Salud. En 1957 se iniciaron programas de erradicación en todos los países palúdicos de América y Europa, así como en la mayoría de los de Asia y Oceanía. Sin embargo, en África solo se intentaron proyectos piloto.

En la actualidad, cuando se ha llegado al segundo decenio de esta gran empresa internacional de lucha contra el paludismo, los resultados no son tan satisfactorios como se pensaba (133).

Australia es el único Continente en el cual parece haberse erradicado el paludismo. En Europa ya han desaparecido los últimos casos de paludismo. En Estados Unidos y la mayoría de las Islas del Caribe también han logrado la erradicación. La enfermedad sigue firme en extensas zonas de Asia Meridional, aunque ha sido casi eliminado de China. (136)

En el decenio pasado en África, el progreso ha sido exiguo, si es que lo ha habido. De los 280 millones de habitantes que viven en África Tropical, unos 220 millones de ellos se encuentran en lugares donde se aplican medidas antipalúdicas específicas, mientras que el resto de la población está más o menos protegida con diversas medidas. (138)

En los últimos años, en la región de América, el progreso ha sido considerable. Se estima que en 1975, del total de 560 millones de habitantes de la región, unos 208 millones vivían originalmente en áreas palúdicas. La erradicación del Paludismo se ha logrado en zonas donde residen 98 millones de habitantes; aunque el riesgo al paludismo subsiste en zonas en las que habitan 110 millones de habitantes, 102 millones están en parte protegidos con varias medidas de vigilancia, incluida la lucha en gran escala contra los mosquitos. Sólo 6.5 millones de habitantes viven en regiones donde no se aplican medidas antipalúdicas específicas. En época reciente se interrumpió temporalmente la adopción de medidas antipalúdicas en estas últimas regiones por motivos en gran parte económicos. (133)

A juzgar por las cifras globales más recientes se podría decir que la -- erradicación del paludismo se ha logrado o está en proceso de lograrse -- en un 75% de las zonas originalmente palúdicas. Sin embargo, no debe -- perderse de vista el hecho de que el 25% restante, donde la tarea no se ha terminado, representa la mayor parte del mundo en desarrollo.

Son realmente desalentadores los indicios de reaparición del paludismo -- en algunos países de América Central y del Sur, incluidos Guyana, Suri-- nam, Colombia, Haití y Venezuela. Asimismo, ha surgido en Asia; Afganis-- tán, Paquistán, Sri Lanka; Ceilán, extensas zonas de la India, casi toda la península de Indochina y parte de Indonesia. Cada vez preocupa más -- la importación del paludismo, como una de las enfermedades tropicales -- hoy día frecuente en Europa, Estados Unidos y otras regiones de la zona templada de la tierra. (136)

Es bien sabido que la rapidez y el volumen cada vez mayor de los viaje-- ros internacionales han creado nuevas condiciones para la importación en masa de enfermedades transmisibles a los países donde estas infecciones se desconocían o las cuales habían desaparecido gradualmente con el ade-- lanto de la salud pública. (138) Los motivos que explican la actual fal-- ta de progreso y el posible nuevo retroceso de la erradicación del palu-- dismo son muy complejos. Sin duda, son importantes los obstáculos técni-- cos, como los hábitos exófilos de algunas especies de anofelinos, la re-- sistencia de los vectores del paludismo a los insecticidas, la inaccesi-- bilidad de grupos de casa circundantes y la estructura de las viviendas. (139)

En un informe sobre el control del paludismo presentado a la 31a. Asam-- blea Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza, en mayo de 1978, el Director General de la OMS, Dr. Halfdan Mahler, afirmó que en los últimos 5 años los casos de paludismo informado a la OMS se han duplicado y que muchos otros casos no se han notificado.

El Dr. Mahler propuso que se hicieran cambios en el programa de la OMS -- para combatir el paludismo y sugirió que se tome acción inmediata para -- evitar mayor propagación de la enfermedad, la cual amenaza con disminuir o detener el progreso social y económico en muchos países en desarrollo.

Según se advirtió en algunos países, los casos notificados se han multiplicado desde 1968-1970 y de los 107 países afectados de paludismo, 62 de ellos han notificado resistencia a los insecticidas. (133)

En este trabajo se examinan los conocimientos y experiencias adquiridos en las diversas investigaciones que se han hecho del paludismo, estas investigaciones abarcan desde el agente etiológico del paludismo, ciclo de vida, cuadro clínico que desarrollan, factores que influyen en esta infección, quimioterapia, principales agentes antipalúdicos y nuevas investigaciones desarrolladas en este campo, así como el mecanismo de acción de los compuestos y la relación estructura-actividad; entre otros puntos importantes. Al respecto, se presentan varias observaciones en las cuales se pueden basar las nuevas investigaciones en este campo. Así como también posibles soluciones para una mejor selección de los antipalúdicos basados en teorías hasta ahora no probadas, pero que con el tiempo podría ser de gran utilidad.

Un punto de gran importancia y el cual debe tener pronta solución es el empleo del hombre en una de las etapas de selección de antipalúdicos. Si se lograra obtener otro sistema de prueba que diera los resultados que da Este, se habría avanzado mucho en este campo.

El paludismo ocupa un lugar destacado entre las enfermedades tropicales endémicas y ha sido objeto de gran número de estudios para cuantificar sus efectos adversos directos e indirectos sobre el desarrollo socioeconómico.

Las dificultades que han interrumpido el notable adelanto de la erradicación del paludismo son de carácter socioeconómico, financiero y político e influyen en el problema de mejorar la salud de los países que no disponen de servicios de salud básicos adecuados ni de suficiente mano de obra capacitada.

2. - EL PALUDISMO.

2.1.- ¿QUE ES EL PALUDISMO?

El paludismo es una enfermedad febril y de carácter anemizante, infecciosa y endémica, debida al hematozoario de Laveran y transmitido al hombre por los mosquitos del género Anopheles; es una enfermedad aguda en sus fases tempranas, con tendencia a la cronicidad. (24) (90)

Está caracterizada por accesos de fiebre intermitente, terciana, cuartana, dependiendo de la variedad de hematozoarios infectantes, hipertrofia del bazo y del hígado, escalofríos prolongados, con vómitos; al cual suceden períodos de calor sofocante y después sudoraciones abundantes. Esta enfermedad acarrea anemia profunda que puede llegar a la caquexia.

Existen diferentes tipos de paludismo, según el origen o la forma en que se presenta, y son:

PALUDISMO CONGENITO

Es el que se observa en el recién nacido cuya madre padece de infección palúdica.

PALUDISMO PERNICIOSO

Es la infección palúdica en la cual un síntoma adquiere extraordinaria -- gravedad o aparecen síndromes nuevos muy peligrosos, por ejemplo: el paludismo pernicioso algido, en el cual la piel se pone fría y existe gran debilidad cardíaca; el paludismo pernicioso cardíaco, que se acompaña de dolores en la región del corazón, síntomas anginoideos, palpitaciones, -- síncope; el paludismo pernicioso colérico, en el que sobrevienen dia---rreas, vómitos y calambres y todo el cuadro del cólera; el paludismo pernicioso comatoso, acompañado de coma que puede ser intenso; el paludismo pernicioso diaforético, en el que sobrevienen sudores intensísimos y ---fríos; el paludismo pernicioso gastrálgico, en el que se presentan dolores estomacales; el paludismo pernicioso hemoglobínúrico, con abundante eliminación de hemoglobina en orina, a veces por consecuencia de administración de quinina; el paludismo pernicioso sincopal, con síncope prolongados que puede llegar hasta la muerte. (53)

Los nombres usados para denominar el estado de infección y de enfermedad que provocan al hombre los parásitos del género Plasmodio son:

MALARIA.- en un grupo de idiomas como el inglés, alemán, italiano y ruso.

PALUDISMO O PALUDISME.- en español o en francés respectivamente.

Estos dos conceptos: PALUDISMO y MALARIA son relativamente recientes.

El nombre de la enfermedad tuvo su origen en Italia, donde se unió "mala" que significa mal y "aria" que significa aire, para formar la palabra MALARIA, o sea, "MAL AIRE" que se usó para denominar la enfermedad, más no la causa.

El término MALARIA fue evolucionando hasta tener un significado clínico y por último parasitológico.

La palabra paludismo que viene del latín "pallus" laguna, significa enfermedad de los pantanos.

Aunque tales voces corresponden a conceptos más o menos erróneos de la verdadera etiología de la enfermedad, se ha sugerido designar las infecciones provocadas por plasmodios con el nombre de plasmodiosis. (139)

En el presente trabajo usaremos la palabra paludismo para nombrar la enfermedad provocada por parásitos del género Plasmodio.

2.2. ANTECEDENTES HISTORICOS.

El paludismo ha existido desde hace mucho tiempo y aunque no se le conocía con ese nombre, se ha podido saber que se trata de esta enfermedad por los signos y síntomas clínicos característicos.

El paludismo no ha estado ni está en la actualidad distribuido de manera uniforme en todo el mundo. En tiempos muy remotos la enfermedad se hallaba muy difundida en las regiones que comprendían Babilonia y Asiria, la India y la China Meridional; en las dos últimas regiones la enfermedad ha seguido haciendo estragos hasta nuestros días. En regiones como la de Egipto no se tienen noticias de la enfermedad en épocas pasadas; año 3,000 A.C. .

Hipócrates describe la periodicidad de los paroxismos palúdicos y hace observar que la enfermedad predominaba en las regiones tropicales.

Hacia el año 400 A.C. se tienen noticias de las fiebres intermitentes en Grecia con una amplia distribución entre la población, también las describen en Roma y Alejandría.

En la campiña romana llegó a ser tan perturbadora e incluso en la misma Roma, que se erigió una estatua a la diosa de las fiebres tercianas y cuartanas; la "Dea Febris" y se le rindió culto, implorando su ayuda para la prevención y curación de la enfermedad. Cronistas romanos como Varro y Columela hicieron observar una asociación clara entre los pantanos y el paludismo. (138)

El paludismo en la Edad Media se extendió en gran parte de Europa y Asia, incluyendo África, lo que no es seguro es si existía o no en América antes de su descubrimiento. (40)

Muchos historiadores piensan que los gametocitos del Plasmodio fueron traídos a América por los conquistadores, otras teorías dicen que el paludismo llegó al emigrar los asiáticos a las costas occidentales en épocas muy remotas.

Cualquiera que haya sido el principio del paludismo, éste fue muy conocido en las Américas a partir del siglo XVI, extendiéndose desde la parte septentrional de Argentina y de Chile hasta el Sur de Canadá.

Durante el renacimiento, no se registraron grandes adelantos en los conocimientos sobre el paludismo. En el siglo XVII comenzó a usarse la corteza de la quina en el tratamiento de las fiebres palúdicas, en este siglo ---- también se difundió la creencia de que las fiebres intermitentes eran producidas por el aire viciado, especialmente en los lugares pantanosos. ---- (138)

En el siglo XVIII no hubo grandes adelantos y la enfermedad siguió haciendo estragos en sus formas endémicas y epidémicas.

En el siglo XIX se descubrió la etiología de la enfermedad, identificándose el agente patógeno y su forma de transmisión. El parásito del paludismo fue descubierto en la sangre por Alphonse Laveran en 1880. Dicho parásito es el plasmodio, quedando así establecido como agente causal de la -- enfermedad. (49) (181)

Se sostuvieron discusiones de si el hematozoario de Laveran era polímorfo o si se trataba de varias especies, y hubo quienes admitieron lo primero, otros admitían dos especies y por último quienes admitían tres especies: P. vivax, P. malariae y P. Falciparum. En 1922 fué descubierto P. ovale por Stephens, con lo cual se establecieron 4 especies de plasmodios, causantes de paludismo en el hombre.

Debido a que el parásito tiene un ciclo biológico muy complejo, éste se -- llegó a establecer poco a poco con la ayuda de datos que se fueron aportando como los que siguen:

Golgi, en 1889 descubrió el ciclo asexual o esquizogónico al que se le -- dio su nombre: ciclo de Golgi. Fue también el primero que habló de la re -- lación que existe entre las distintas formas del parásito y su proceso de evolución.

En 1897 Ross descubrió el ciclo sexuado o esporogónico, también llamado - de Ross; lo había visto en los plasmodios de las aves y los mosquitos gri- ses de la India al demostrar experimentalmente la transmisión de la en- fermedad. Dichos descubrimientos fueron complementados por Grassi en Ita- lia al encontrar que el mismo proceso se lleva a cabo con los parásitos - del hombre en los mosquitos del género Anopheles.

Casi al mismo tiempo Mac-Callum en E. U. descubrió en el Halterium del -- cuerpo y en las medias lunas de P. falciparum, la existencia de flagelos y afirmaba que se trataba de elementos sexuados masculinos que al fecun- dar a los femeninos daban nacimiento a un nuevo elemento, el "oocineto". (175)

Golgi en 1893, Mac-Callum en 1898 y Grassi en 1890 vieron formas no eri- trocíticas de los parásitos en el huésped vertebrado; Grassi pensó en la posibilidad de localizar a los plasmodios extrasanguíneamente.

Schaudinn en 1903 dijo haber observado la penetración de los esporozoitos a los hematíes, y por mucho tiempo se aceptó esto.

Boyd y Stratman-Thomas en 1934 observaron que la sangre de individuos --- infectados experimentalmente con esporozoitos de P. vivax no era infecti- va para otros durante la mayor parte del período de incubación.

Huff en 1930, Vegaki en 1931, Raffaele en 1934-1936, hallaron formas ---- apigmentadas de muchos plasmodios en células carentes de hemoglobina.

Raffaele, Schwetz, Casini, Brug, Spanedda y Fonseca en 1937-1946 publica- ron la presencia de formas apigmentadas en diversos órganos del hombre.

Garnham en 1948 publicó el desarrollo completo de las formas tisulares de P. kochi en monos.

Garnham y Shortt describieron los resultados de una inoculación experimen- tal con esporozoitos de P. vivax en voluntarios, lo que les permitió ver las formas preeritrocíticas del parásito en las células hepáticas del --- hombre.

Al final de la Segunda Guerra Mundial se estimaban cerca de 350 millones de casos de paludismo anualmente, 1% de ellos fatales; fue el problema - número uno de las tropas no inmunes y causó estragos en el Mediterráneo.
(49)

2.3.- AGENTES CAUSALES: LOS PLASMODIOS.

Los microorganismos causantes del paludismo suelen nombrarse con el término "parásitos del paludismo", que es una designación apropiada para -- los miembros de la familia Plasmodiidae; actualmente algunos autores la emplean para designar otros parásitos que pertenecen a la subclase Haemosporina, particularmente a algunos microorganismos pigmentados que se observan en la sangre de las aves o de los mamíferos. La OMS, en 1963, recomendó que dicho término se restringiera a la familia Plasmodiidae. (73) (137)

Los verdaderos parásitos del paludismo se multiplican en el torrente --- circulatorio, producen fiebre y suscitan inmunidad; los otros no proliferan en la sangre y probablemente ni causan fiebre, ni producen inmunidad o la suscitan muy ligera. (101)

La taxonomía actual de los organismos de la subclase Haemosporina es la siguiente: Diagrama 1

Los parásitos de la subclase Haemosporina pueden ser clasificados en tres familias: Plasmodiidae, Haemophroteidae y Leucocytozoidae. (49)

1) La familia Plasmodiidae comprende un solo género, Plasmodium, en el cual se incluyen todos aquellos parásitos que llevan a cabo esquizogonía exoeritrocítica y eritrocítica con producción de pigmento en vertebrados, y un estadio sexual seguido de esporogonía en mosquitos.

El género Plasmodium puede subdividirse en 9 subgéneros: tres especies - del subgénero Plasmodium y una del subgénero Laverania causan paludismo en el hombre.

En el subgénero Plasmodium el esquizonte exoeritrocítico se presenta en múltiples generaciones en las células parenquimatosas del hígado con formación de 1000 a más merozoitos, los gametocitos son redondos y las --- especies de mosquitos huéspedes pertenecen al género Anófeles.

En el subgénero Laverania el esquizonte exoeritrocítico solo se presenta en una generación en las células parenquimatosas hepáticas, con forma de 10,000 o más merozoítos; los gametocitos son semilunares y las especies de mosquitos huéspedes pertenecen también al género Anopheles.

Los demás subgéneros infectan a mamíferos no primates.

2) La familia Haemoproteidae comprende aquellos parásitos que presentan un solo tipo de esquizogonia; exoeritrocítica, en el huésped vertebrado seguido de una gametocitogonia con pigmentación en los eritrocitos, y por último, de una esporogonia en un artrópodo probablemente distinto del mosquito Anopheles. El género Hepatocystis se observa en el mono y otros animales; los géneros Nycteria y Polychromophilus en los murciélagos, y el género Haemoproteus en las aves y los reptiles.

3) La familia Leucocytozoidae comprende aquellos parásitos que presentan un solo tipo de esquizogonia, exoeritrocítica, en el huésped vertebrado, seguida de una gametocitogonia en los glóbulos rojos sin verdadera pigmentación, y por último, de una esporogonia en ciertos simúlidos. El único género conocido hasta ahora; Leucocytozoidae infecta a las aves. (46)

Las familias Plasmodiidae y Haemoproteidae se distinguen porque en la primera los parásitos se observan en la sangre en forma de esquizontes y gametocitos, mientras que en la segunda solo aparecen en forma de gametocitos. Además los vectores de Plasmodiidae son mosquitos y los de Haemoproteidae son otros dípteros; culicoides o simulium.

La familia Leucocytozoidae se diferencia de las otras dos por la ausencia de verdadera pigmentación en todas las fases de su ciclo biológico. CUA--DRO 1. (139)

C U A D R O 1

FAMILIA DE LA SUBCLASE HAEMOSPORINA.

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>PLASMODIIDAE</u>	<u>HAEMOPROTEIDAE</u>	<u>LEUCOCYTOZOIDAE</u>
Huésped vertebrado	Mosquitos	Sin mosquitos	Sin mosquito
Esquizogonia en sangre.	Presente	Ausente	Ausente

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>PLASMODIIDAE</u>	<u>HAEMOPROTEIDAE</u>	<u>LEOCOCYTOZOIDAE</u>
Pigmento Palúdico	si	si	no
Gametocitos en -- eritrocitos madu- ros	si	si	no

Los plasmodios que infectan normalmente al hombre son:

Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum . (90)

Recientemente se demostró la transmisión natural de P. knowlesi al hombre en Malaya. Otros plasmodios del subgénero Plasmodium que infectan al hombre en forma natural o experimental son: P. schwetzii de chimpancés y gorilas africanos, P. eylesi de gibones de Malasia, P. cynomolgi de monos orientales, P. cynomolgi variedad bastialli de monos orientales, P. simium de monos aulladores negros del Brasil, P. inui de monos orientales, P. brasilianum de monos del Nuevo Mundo y P. shortii de monos de Ceilán y de la India.

Las cuatro especies parásitas del hombre han sido inoculadas en animales de laboratorio generalmente con cierta dificultad y a menudo solo después de esplenectomía; por ejemplo, los chimpancés han sido infectados con P. vivax, aunque el mono Rhesus parece totalmente inmune. (175)

Los chimpancés también han sido infectados con P. ovale, el cual parece ser idéntico a P. schwetzii. P. malariae que parece ser idéntico a P. rhodaini existe en forma natural en los chimpancés. P. falciparum ha sido transmitido a gibones y a monos del Nuevo Mundo.

En resumen, se han intercambiado plasmodios entre el hombre y animales, generalmente inducidos en forma experimental; las infecciones naturales del hombre por plasmodios de animales se han observado en muy pocos casos y casi siempre han sido infecciones accidentales de laboratorio.

Las denominaciones de los parásitos del paludismo humano, según se admitan por razones taxonómicas uno o dos géneros son:

Con un solo género: Plasmodium malariae (Laveran, 1881)
Plasmodium vivax (Grassi y Feletti, 1890)
Plasmodium falciparum, Welch, 1897
Plasmodium ovale, Stephens, 1922

Con dos géneros: Plasmodium malariae (Laveran, 1881)
Plasmodium vivax (Grassi y Feletti, 1890)
Laverania falciparum (Welch, 1897)
Plasmodium ovale, Stephens, 1922 (137)

Cuando está el autor y el año entre paréntesis es porque no fue esta la primera denominación del parásito y en caso contrario no se pone paréntesis y nos indica que fue la primera denominación del parásito.

La Comisión Internacional de Nomenclatura Zoológica no expresa preferencia por ninguno de los dos nombres genéricos que se han dado al parásito de la fiebre terciana maligna y se deja con libertad a los zólogos de admitir la existencia de uno o dos géneros; por lo tanto, cualquier nombre puede usarse sin infringir las reglas de nomenclatura zoológica. En malariología se usa el de Plasmodium falciparum. (139)

TIPOS DE PALUDISMO.

Desde el punto de vista clínico y según la periodicidad con que se presentan los accesos febriles y la mayor o menor brevedad del cuadro sintomáti

co, las infecciones causadas en el hombre por las distintas especies de Plasmodium han recibido en el lenguaje corriente varios nombres que son:

<u>NOMBRE DEL PARASITO</u>	<u>NOMBRE DE LA INFECCION</u>	<u>CICLO EVOLUTIVO.</u>
P. <u>vivax</u>	fiebre terciana benigna fiebre terciana simple fiebres tercianas	48 horas es la más frecuen te
P. <u>malariae</u>	fiebre cuartana	72 horas poco frecuente
P. <u>falciparum</u>	fiebre terciana maligna, fiebre estivo-otoñal, malaria -- tropical, paludismo tropical, fiebre o malaria perniciosa, paludismo pernicioso.	24-48 horas muy grave y poco frecuente.
P. <u>ovale</u>	fiebre terciana	48 horas muy rara

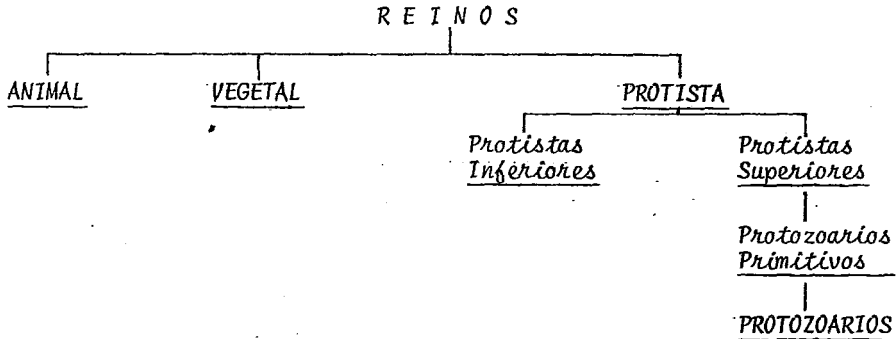
Estos nombres están cayendo en desuso y se recomienda sustituirlos por el calificativo de la especie de que se trate, escrito en caracteres ordinarios, por ejemplo: paludismo por vivax, malaria por falciparum.

Cuando se emplee la palabra malaria en vez de paludismo, tal vez convenga hacer una excepción en el caso de "malariae" y decir malaria cuartana, para evitar confusiones.

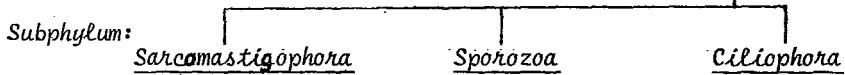
Con relativa frecuencia se pueden encontrar infecciones mixtas en las que dos especies de Plasmodium pueden estar parasitando al mismo individuo; en encuestas palúdicas, este fenómeno se ha observado en el 1 al 9% de -- los individuos afectados.

La frecuencia depende del predominio local de las especies. Las combinaciones más comunes en México son: *P. vivax* con *P. falciparum*, seguidas por *P. malariae* con *P. falciparum*; raramente *P. vivax* con *P. malariae* y en raras ocasiones por las tres especies al mismo tiempo. (139)

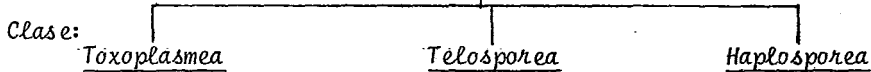
DIAGRAMA 1



Phylum: PROTOZOA; organismos formados por una sola célula, que realiza todas las funciones esenciales - de metabolismo y reproducción.



Las formas típicas carecen de organelos de locomoción, la reproducción es alterna da, por multiplicación asexual; esquizogonia y sexual; esporogonia. Exclusivamente parásitos.

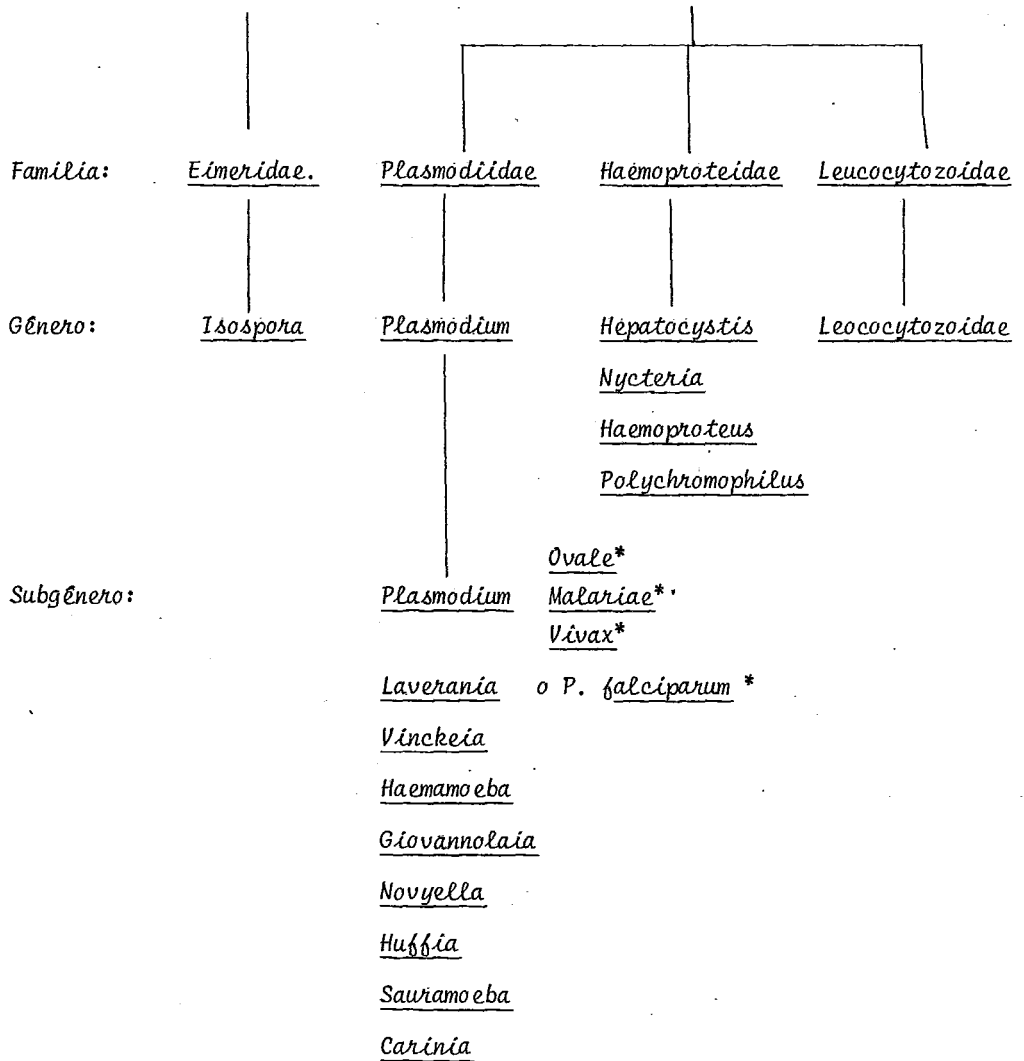


Con esporas sexuales simples; oocisto, sin cápsula ni filamento polar, - produce uno o varios esporozoitos.



Esporozoarios con generaciones alter nas sexuales y asexuales y que solo necesitan un huésped, parásitos del epitelio y criptas intestinales.

Esporozoarios con alternancia de generaciones sexuadas y asexuadas, --- usando dos huéspedes, adaptadas al - parasitismo intracelular en las células fijadas en los glóbulos rojos del huésped vertebrado.



NOTA.- * son las especies que causan paludismo en el hombre.

2.3.1.- CICLO BIOLÓGICO.

Es bien conocida la biología del parásito, que es unicelular y de la clase de los esporozoarios. Tiene tres ciclos distintos de evolución; dos en el hombre: uno es el ciclo de Golgi, asexual, endógeno o esquizogónico, que se desarrolla en el interior de los eritrocitos, el otro es el -- llamado ciclo exoeritrocítico que evoluciona en las células del reticu-- loendotelial; y el tercero en el interior del mosquito transmisor, ciclo de Ross, sexual, exógeno o esporogónico. Por lo tanto, el mosquito puede considerarse como el huésped definitivo. (49)

Muchos autores prefieren considerar solo dos estadios:

- 1).- Uno extrínseco en el anopheles, en el cual se lleva a cabo la reproducción sexual, el mosquito se conoce como huésped definitivo.
- 2).- Otro intrínseco en el hombre, en el que tiene lugar la reproducción asexual, y se le conoce como intermediario; este término puede originar confusión por lo que se prefiere el de huésped vertebrado o huésped humano. (175)

1.- Fase en el mosquito o fase extrínseca.

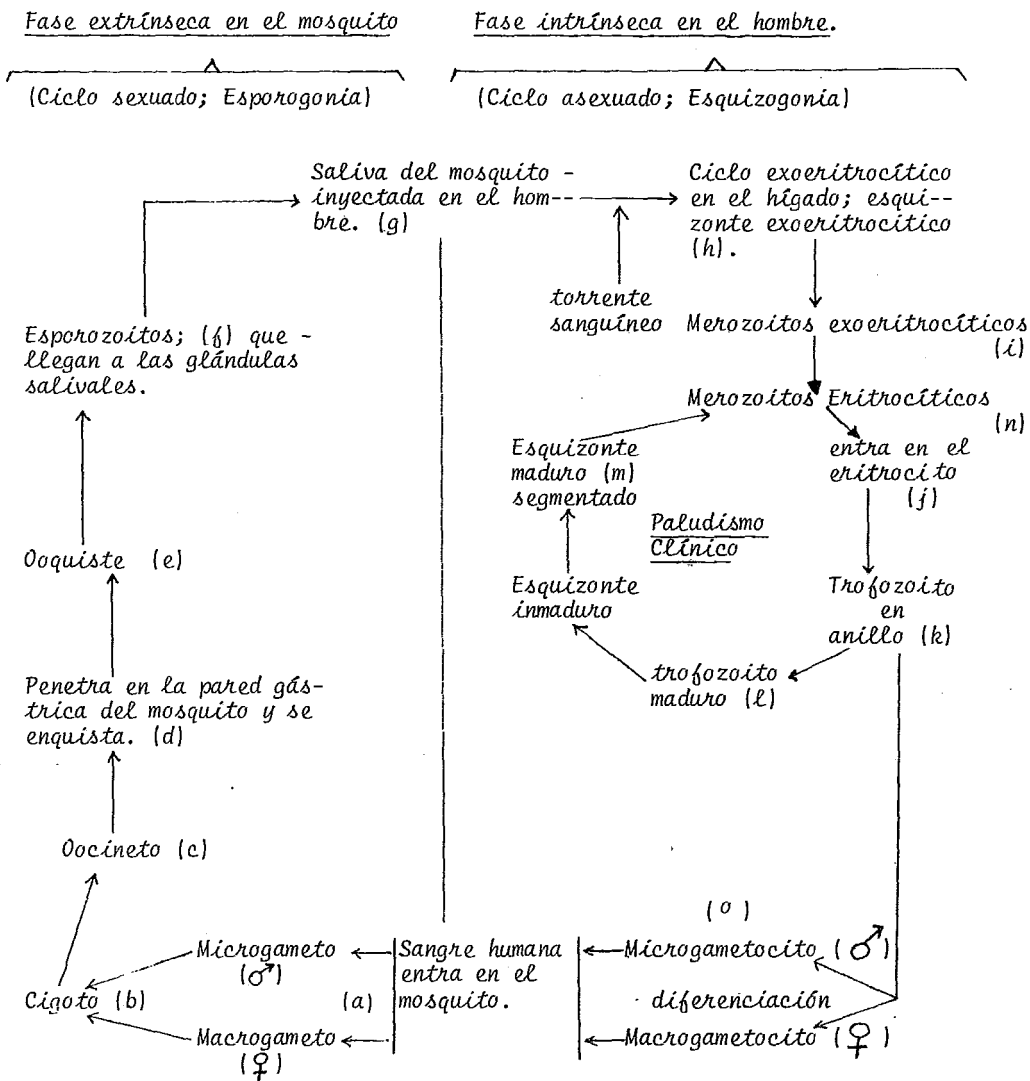
Cuando los microgametocitos, machos, y los macrogametocitos, hembras, se introducen en el estómago de un mosquito susceptible, maduran rápidamente a gametos, (a). **DIAGRAMA 2 .**

Los microgametocitos maduran por exflagelación, proceso en el cual se desarrollan los microgametos; tardan de diez a doce minutos después de iniciado el proceso. Los macrogametocitos se desarrollan en macrogametos. - Su núcleo se mueve hacia la superficie formando una proyección. La fertilización tiene lugar cuando un microgameto penetra en esta proyección, tras lo cual se le denomina cigoto (b). A los 20 minutos se inicia la -- formación de pseudópodos, por los cuales fluye citoplasma formando un --- cuerpo fusiforme llamado oocineto, o estadio móvil del huevo (c). A medi-- da que el oocineto crece, los núcleos macho y hembra se funden penetrando

al cuerpo de una célula epitelial del estómago y atravesándola hasta el lado opuesto (d). El oocineto secreta una fina pared, crece en forma esférica y recibe el nombre de ooquiste (e), el cual alcanza un tamaño de 50 micras o más extendiéndose hacia la cavidad celómica del insecto.

DIAGRAMA 2

CICLO VITAL DEL PARASITO DEL PALUDISMO:



Según la temperatura, el ooquiste madura entre los 4 y los 15 días siguientes a la ingestión de los gametocitos por el mosquito; el núcleo se multiplica y el citoplasma se transforma en miles de cuerpos independientes que se denominan esporozoitos (f). El ooquiste se rompe y los esporozoitos se dispersan en el cuerpo del insecto. Los que entran en contacto con las -- glándulas salivales penetran en ellas a través de las células de los acinosis y permanecen en los conductos secretores. Así cuando los mosquitos se alimentan, inyectan saliva que lleva los esporozoitos, los cuales entran de esta manera en el huésped humano. (g). (139)

2.- Fase en el hombre o fase intrínseca.

Después de la fase en el invertebrado, los esporozoitos son inoculados al hombre al ser picado por el mosquito; dichos esporozoitos penetran al torrente sanguíneo quedando libre de ellos aproximadamente en una hora.

Se ha demostrado que un gran número de esporozoitos penetran en las células del parénquima hepático en los primates, en este lugar se realiza el siguiente paso del desarrollo, al cual se le conoce como: esquizogonia -- exoeritrocítica primaria, a veces se le llama esquizogonia preeritrocítica que corresponde a la evolución del esporozoito (h).

Los esporozoitos se convierten en esquizontes exoeritrocíticos redondos u ovals dividiendo su núcleo. Cuando el esquizonte madura se liberan un gran número de merozoitos exoeritrocíticos (i). La fase de esquizogonia exoeritrocítica primaria llega a su fin cuando los merozoitos exoeritrocíticos penetran en los glóbulos rojos (j). Ocurre que las 2 ó 3 primeras generaciones de merozoitos exoeritrocíticos pueden reinvadir las células del parénquima hepático.

Existe otra etapa: fase de esquizogonia exoeritrocítica secundaria pero solo la tienen *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, en esta etapa se presentan una o varias generaciones de merozoitos exoeritrocíticos que aparecen después de que los eritrocitos han sido invadidos. Esta etapa no se produce

en *P. falciparum*.

Invasión Sanguínea. -

Los merozoitos exoeritrocíticos penetran en los eritrocitos y reticulocitos donde se desarrollan a expensas de la célula huésped, en el eritrocito el merozoito se encuentra vacuolado en forma de anillo más o menos --- ovoide y uninucleado, conocido como trofozoito (k), hasta que su núcleo - se empieza a dividir y se convierten en trofozoitos maduros (l).

Los trofozoitos crecen convirtiéndose en esquizontes inmaduros hasta que su núcleo se divide por mitosis, sus vacuolas se llenan y sus movimientos ameboides cesan y se convierten en esquizontes maduros (m), el cual lleva a cabo esquizogonía eritrocítica dando lugar a los merozoitos eritrocíticos (n). El eritrocito se rompe y los merozoitos caen al torrente san--- guíneo; de ellos algunos son destruidos por los mecanismos de inmunidad - del huésped, pero otros invaden nuevos eritrocitos en los cuales llevan a cabo un nuevo ciclo de esquizogonía eritrocítica.

La gametocitogénesis se inicia después de 2 ó 3 generaciones eritrocíti--- cas:

Algunos merozoitos intracelulares en lugar de convertirse en esquizontes desarrollan microgametocitos o macrogametocitos (o). (175) (187)

Los gametocitos se derivan tanto de esquizontes eritrocíticos como exoe--- ritrocíticos, se desconoce si éstos se desarrollan a partir de un tipo -- especial de esquizonte o si se producen en respuesta a un estímulo especí--- fico.

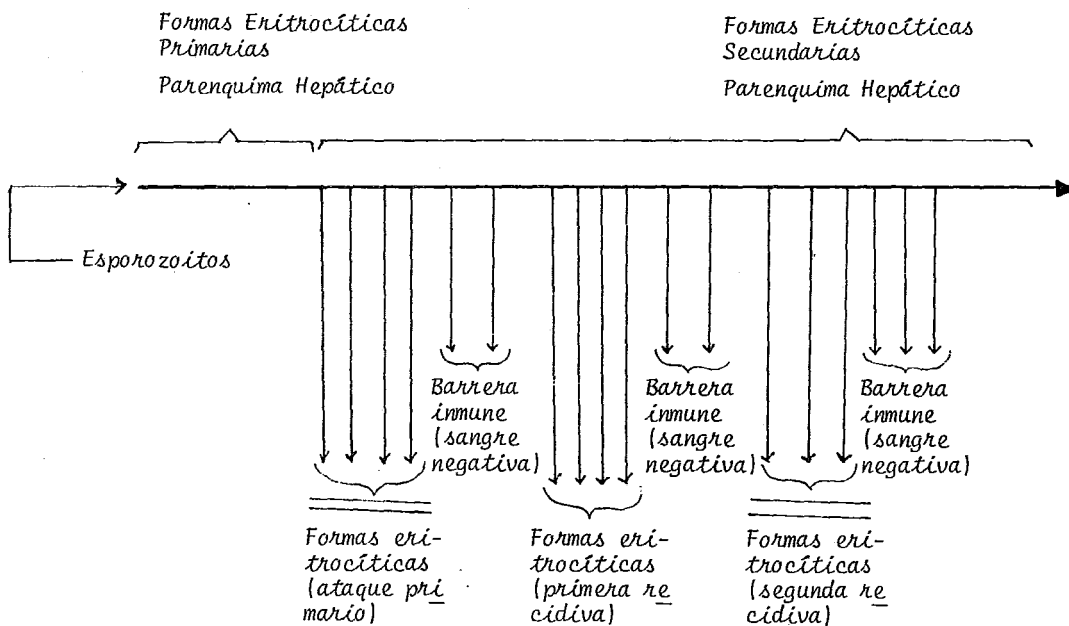
Por su aspecto característico, los gametocitos de las especies *P. falcipa--- rum* y *P. reichenowi* suelen llamarse formas semilunares o media luna.

Existen 7 tipos diferentes de esquizogonía exoeritrocítica dentro del gé--- nero Plasmodium:

- TIPOS: I. elogatum. IV. cynomolgi. VII. kochi
II. gallinaceum. V. falciparum.
III. mexicanum. VI. murinum.

Pero en este trabajo solo nos interesan dos de ellas, dentro de las cuales entran las especies patógenas para el hombre y son:

TIPO IV.- Cynomolgi.- se presentan en P. vivax*, P. ovale*, P. malariae* y otras especies como P. cynomolgi, P. inui, P. knowlesi. Dicha esquizogonia exoeritrocítica se esquematiza como sigue: (137)



2.3.2.- ALGUNOS FACTORES METABOLICOS Y BIOQUIMICOS DE LOS PLASMODIOS.

Los plasmodios son parásitos intracelulares obligados muy complejos.

Se piensa que el parásito se alimenta del citoplasma de la célula huésped por pinocitosis. Hay otras teorías que sugieren la presencia de un citoma específico que ingiere el citoplasma de la célula huésped.

Ya sea de una forma o de otra, las inclusiones de material de la célula huésped en las vacuolas digestivas son una característica notable de la fase eritrocítica de los plasmodios que se ha podido observar al microscopio electrónico. (101)

Los requerimientos alimentarios para el desarrollo y multiplicación de los parásitos no han sido determinados. Pero en general, los requerimientos energéticos dependen de la fosforilación de la glucosa; los procesos oxidativos son mantenidos por medio de la oxihemoglobina del eritrocito; los metabolitos del parásito derivan de la hemoglobina del eritrocito y del plasma sanguíneo; la globina de la hemoglobina es fragmentada por enzimas en aminoácidos y péptidos, que forman las proteínas del parásito y los lípidos se sintetizan en gran cantidad.

Estos aspectos de la vida de los plasmodios en todas las fases de su ciclo de vida requieren de amplios estudios y hasta que se conozcan completamente, el cultivo de plasmodios *in vitro* dejarán de ser un fracaso. --- (118) (181)

Efecto de la nutrición del huésped sobre el parásito:

La nutrición del huésped influye sobre la nutrición del parásito; así cuando el huésped tiene desnutrición el parásito también.

Sin embargo, la evidencia experimental acerca de los efectos de la dieta del huésped sobre el desarrollo del parásito es contradictoria.

En primates con dieta pobre en tiamina, riboflavina, biotina y coenzima A parece existir una inhibición en el desarrollo de los plasmodios, --- mientras que en aves se ha observado el efecto contrario.

Se demostró que *P. berghei* se ve afectado, aunque no erradicado, cuando el animal que infecta es alimento solamente con leche. Se encontró el mismo efecto en infecciones con *P. cynomolgi* y notaron que tanto -- los esporozoitos como los esquizontes exoeritrocíticos parecen no ser afectados por la dieta láctea. Sin embargo, se observó en niños del - Africa Occidental alimentados solo con leche que permanecieron altamen te parasitados por *P. falciparum*.

Deficiencia de la Glucosa 6 - fosfato deshidrogenasa.-

La deficiencia genética de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa parece con ferir alguna protección contra infecciones por *P. falciparum*. Cerca - del 11% de negros americanos y numerosos individuos en áreas altamente palúdicos como Africa Oriental heredan esta deficiencia.

La baja actividad de esta enzima da como resultado una concentración - subnormal de glutatión reducido en los glóbulos rojos, el cual es impor tante para su desarrollo, así como una limitación del monofosfato de -- hexosa, sustancia clave en la vía metabólica.

Los plasmodios usan en su metabolismo la vía de las hexosas en la pro- ducción de ribosa fosfato. (65)

Lo anterior explica en parte porque la deficiencia de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa parece conferir alguna protección contra *P. falciparum*.

Anemia de células falciformes.-

Otro fenómeno hereditario responsable de resistencia al paludismo es - la anemia de células falciformes. El gen de las células falciformes -

es común en algunas áreas del Sur de Europa, Asia y África y origina una hemoglobina anormal, cuyas moléculas, en ausencia de oxígeno, tienden a reunirse y formar masas cilíndricas rígidas, las cuales deforman al eritrocito dando forma de media luna. (195)

Los esquizontes de *P. falciparum* parecen tener problemas en usar esta hemoglobina anormal, así que su crecimiento y esquizogonia se interrumpen.

Existen otras hemoglobinas que pueden dar lugar a alguna protección -- contra el paludismo, y son: la hemoglobina de la talasemia, la hemoglobina E contra *P. vivax* y la hemoglobina fetal humana contra todos los plasmodios del hombre.

La deficiencia de adenosintrifosfato en varones de raza negra no inmunes parece disminuir los niveles de morbilidad y mortalidad en infecciones por *P. falciparum* del hombre.

En el mosquito, el desarrollo de los parásitos se ve influido también por la nutrición del huésped. Se ha observado que los ooquistes se desarrollan mejor cuando el mosquito se alimenta de sangre, que cuando lo hace con glucosa. Es posible también que la especificidad del huésped esté determinada por la presencia o ausencia de ciertos aminoácidos en el mosquito.

La citotóxica ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia en Parasitología, como en los estudios relacionados con el bloqueo de vías metabólicas de los plasmodios por medio de agentes químicos, se espera que dichos estudios conduzcan no solo al hallazgo de un esquizonticida de acción prolongada, tan necesario y a un fármaco de dosis única contra la recaída; sino también a dar solución al problema de la resistencia de los parásitos a fármacos tan importantes como la Cloroquina. (46)

Se ha encontrado además, que la L-isoleucina es esencial para el crecimiento de las formas eritrocíticas en experimentos con *P. knowlesi* que

la obtiene de la hemoglobina, además se vio que la L-o-metil treonina - es antagonista de la L-isoleucina al impedir su crecimiento inhibiendo directamente la síntesis de proteínas. El glóbulo rojo parasitado tiene mayor concentración de L-isoleucina que el eritrocito normal.

La L-isoleucina y la L-leucina se relacionan estructuralmente y en consecuencia tienen un efecto antagonista mutuo; una comida alta en L-Leucina en ratas da por resultado una marcada reducción en la cantidad de L-isoleucina en el plasma; esto puede proporcionar un punto de control nutricional en los parásitos. Además, hay otros puntos en que estos -- son vulnerables como: la etapa de proteólisis de las proteínas del hospedador, en la síntesis de las propias proteínas o en el transporte de aminoácidos. La gradual hidrólisis de los péptidos puede ser una fuente más eficaz de aminoácidos que una cantidad de aminoácidos libres. -- (122)

2.4.- VECTORES DEL PALUDISMO.

La familia Culicidae cuenta con 3 subfamilias, una de las cuales es la subfamilia Anophelinae. Las especies de esa subfamilia pertenecen casi todas al género Anopheles; aunque la mayoría de las especies del género no están bastante vinculadas al hombre para que se les considere vectores importantes del paludismo, hay más de 60 cuyas hembras son -- vectores comprobados del paludismo humano.

Por lo tanto, el que haya en una determinada región geográfica, estacional o ecológica, anofelinos, no está relacionado directamente con el paludismo, ya que puede existir anofelismo sin paludismo.

Estadios de crecimiento y desarrollo del mosquito.-

Las formas por las que pasa el mosquito durante la metamorfosis son sucesivamente: huevo, larva, pupa e imago o insecto adulto. (24)

Los criaderos de anofelinos pueden ser permanentes o temporales, naturales o artificiales, éstos últimos son los que resultan de una actividad humana. Los criaderos temporales que están desecados en el momento de la inspección y los lugares que pueden servir de criaderos, aunque no haya en ellos larvas en ese momento nos dan los criaderos potenciales. (90) (40)

Existe una dispersión de los anofelinos, que puede ser activa o pasiva; la pasiva es cuando los anofelinos son introducidos a una zona por --- vehículos u otros medios de transporte, la activa o eólica es cuando el viento arrastra a los mosquitos a gran distancia.

Los anofelinos se alimentan de la sangre del hospedador; las condiciones de temperatura y humedad existentes en las inmediaciones del lugar de reposo o de actividad del mosquito son distintas de las reinantes en la atmósfera general y constituyen el microclima. (137)

Los mosquitos pueden alimentarse con sangre humana o de animales domés-

ticos o salvajes; se da los calificativos de "antropófilo" cuando es de sangre humana y de "zoófilo" cuando es de sangre de otros animales; pero en realidad los anofelinos se alimentan sobre varios hospedadores manifestando preferencias que varían de una especie a otra.

La eficacia del mosquito como vector depende de varios factores relacionados con la especie de éste, la del parásito y las condiciones del medio. (137)

Reacción de los mosquitos a los insecticidas.-

Los ensayos biológicos fundados en la exposición de los insectos a la acción de un insecticida, son útiles para las investigaciones del paludismo.

Desde hace varios años se han ido acumulando pruebas de que la reacción de muchas especies de insectos a los insecticidas empleados en las actividades sanitarias han sufrido modificaciones.

Según el comité de expertos de insecticidas de la OMS en 1957, la resistencia se refiere a la aparición en una variedad de insectos de la facultad de tolerar dosis de sustancias tóxicas que resultarían letales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie, cuyo mecanismo es complejo y no está esclarecido por completo, aunque se piensa puede depender de factores como una penetración menor del tóxico a través de la cutícula, un aumento de la capacidad de almacenamiento, una neutralización enzimática de la toxicidad o una disminución de la sensibilidad del sistema nervioso. (138)

En América se pueden apreciar los problemas que enfrentaron todos los programas contra el paludismo como son: la resistencia y el comportamiento de los vectores a los insecticidas, además de la resistencia de P. falciparum a la Cloroquina.

En los primeros programas en América se usó dieldrin por dos o tres años, hasta cuando se descubrió la resistencia de A. albimaculatus y de A.

pseudopuntipennis a este insecticida por lo que fué sustituido por DDT.

Tiempo después de usarlo A. albimacrus desarrolló resistencia al DDT, sobre todo en la zona del litoral del Pacífico, desde el Sur de México hasta Panamá, Haití y República Dominicana, así como posteriormente en Guatemala, el Salvador y otros países. Esto disminuyó e incluso anuló el grado de efectividad del DDT como método en el control del paludismo, se ha visto que la resistencia se desarrolló por el empleo agrícola en forma masiva de los insecticidas. (133)

En el Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua se sustituyó el DDT por Propoxur, en la mayoría de las regiones con resistencia de A. albimacrus, mejorando la situación. El rápido desarrollo de resistencia de A. albimacrus al propoxur asociada con la resistencia al DDT ha creado un fuerte problema en el uso de los insecticidas, sobre todo en América Central.

El A. pseudopuntipennis desarrolló rápida resistencia en una extensa región de la Cuenca del Río Balsas en México y Guatemala. La resistencia al DDT que presenta esta especie en México no alcanza niveles altos en las pruebas de susceptibilidad realizadas con malatión, fenitrotion, propoxur y lindano. (121) (9) (77)

Existe frecuentemente resistencia cruzada entre los insecticidas, lo que agrava más el problema; estos casos se conocen como resistencia múltiple.

La población de las zonas con resistencia de los vectores a los insecticidas representa el 20% del total de habitantes de las áreas palúdicas de los países afectados.

Es a fines de 1972 en que en algunos países de América se empiezan a --- aplicar métodos complementarios o sustitutivos de los insecticidas, a -- fin de mejorar el control del paludismo.

Se encuentran en el campo de la investigación estudios sobre la suscepti

bilidad de los parásitos a los medicamentos, así como de los vectores a los insecticidas, además se continúan los estudios sobre la identificación de las especies locales de peces larvívoros, los que se han ensayado en el campo y continúan en desarrollo; todo con el fin de mejorar el control del paludismo. (118)

2.5 CUADRO CLINICO

Pueden considerarse que hay dos tipos dentro de las manifestaciones clínicas del paludismo: Paludismo congénito y Paludismo adquirido.

El primero, extraordinariamente raro, corresponde al paludismo congénito, es decir al que ocurre cuando la infestación se realiza durante la vida intrauterina, en estos casos el dato sobresaliente es la esplenomegalia que puede reconocerse al examinar un recién nacido, generalmente muy pálido, a veces prematuro, o un lactante cuya madre es originaria de zona palúdica, ya que este tipo de paludismo se presenta en especial en áreas altamente endémicas.

El bazo está crecido, es de forma regular y de consistencia dura; impone la necesidad de hacer el diagnóstico diferencial con la sífilis neonatal y con las hemopatías tempranas. (187)

El Paludismo congénito se ha transmitido con las cuatro especies de plasmodios que infectan al hombre.

La mayoría de los observadores creen que el paso de los parásitos al feto tiene lugar solo cuando la barrera placentaria ha sido dañada, ya que no se ha probado que la infección se efectúe por el paso de esporozoitos o formas exoeritrocíticas al feto a través de la placenta intacta.

El examen de sangre de cordones umbilicales durante el parto y de los recién nacidos durante las primeras cinco horas, convenció a Madeeki y Kretschnar en 1966 de que el paludismo congénito muchas veces es neonatal, es decir paludismo adquirido durante el parto.

El segundo tipo es el que corresponde al paludismo adquirido, que es con mucho el más frecuente. Dentro de este segundo tipo se estudian las manifestaciones clínicas del paludismo infantil y el paludismo adulto por separado, ya que existen diferencias notables entre ellos. (46)

Paludismo Infantil.-

Dentro del cuadro clínico se consideran 4 etapas:

1.- Período de incubación.- se considera este período desde el momento - en que el parásito penetra al organismo hasta las primeras manifestaciones del ataque clínico primario, es decir, hasta la primera elevación de temperatura; dicho período puede variar según la especie; se consideran de 11 a 16 días para la infección por P. ovale, de 8 a 15 días por P. falciparum, de 10 a 15 días para P. vivax y de 28 a 37 días para P. malariae; éstos períodos se pueden prolongar por varias semanas o aún meses; relacionado con la resistencia del huésped, del clima y de la cantidad - de parásitos recibidos en la inoculación. Pero en términos generales -- los lapsos disminuyen al tratarse de niños. En esta etapa no se presentan manifestaciones clínicas.

2.- Período de invasión inicial o paludismo primario.- Las primeras manifestaciones en términos generales sin considerar la especie son: fiebre de grados variables y horario irregular, malestar general, llanto, tos, insomnio, anorexia, palidez, frecuentemente con vómitos y diarrea; en algunos niños son severos hasta ocasionar el desequilibrio hidroelectrolítico; las materias expulsadas, tanto de los vómitos como de las deyecciones son de color amarillo intenso, así como también la orina llega a manchar el pañal, esta etapa dura aproximadamente una semana y a veces más. Por el cuadro clínico se puede llegar a confundir con meningitis - tuberculosa o fiebre tifoidea. (187)

En el paludismo por P. falciparum en infantes, los síntomas típicos a menudo no se presentan y cuando se presentan las manifestaciones primarias de un ataque pueden ser: somnolencia, vómito, diarrea, tos y fiebre sin periodicidad y caracterizado por manifestaciones cerebrales como convulsiones o hiperpirexia y choque.

El paludismo por P. vivax y P. ovale generalmente es benigno y sin manifestaciones perniciosas en los niños.

3.- Después de la etapa de paludismo primario, puede suceder ya sea con tratamiento o sin él, cualquiera de las dos posibilidades siguientes: que en el enfermo desaparezcan los síntomas aún cuando todavía presente palidez y debilidad, o que se desarrolle el período de "paludismo secundario", en el cual se presenta fiebre intermitente característica del paludismo.

En el último caso, la fiebre va seguida de escalofrío que en el niño no es tan exagerado como en el adulto, pero llega a producir una palidez acentuada, colapso térmico, o sea frialdad de las extremidades e hipertermia del tronco, rasgos faciales afilados, vómitos y postraciones.

Siempre ocurre en las mañanas, después de que el niño ha pasado una noche tranquila, dura de 30 a 60 minutos y continúa con fiebre elevada de 39°C ó más, que se prolonga por la mañana, el mediodía y parte de la tarde, hasta que empieza a descender cuando aparece sudoración profusa.

La evolución clínica depende de varios factores: el tipo de hematozoario responsable y sus características epidemiológicas, las condiciones de salud o enfermedad anteriores del paciente, el grado de nutrición y la situación socio-económica de la familia.

En el caso de buenas condiciones de nutrición, alimentación y cuidados médicos, el niño solo sufre los impactos primarios y no presenta el cuadro de fiebres intermitentes.

Queda indemne a posteriores ataques y puede llegar a adulto sin ningún ataque; sin embargo, el plasmodio puede quedar relegado a algún tejido del organismo como en el bazo en que se encuentra en forma latente, asintomática y aparece más tarde a raíz de alguna enfermedad agotante como sarampión o mala nutrición.

4.- En los niños así como en los adultos, las formas clínicas o sínto

matológicas varían con la especie infectante y pueden infectarse de forma diferente dependiendo de dicha especie.

P. vivax y *P. ovale* completan su ciclo esquizogónico eritrocítico aproximadamente en 48 horas, produciendo un paroxismo cada tercer día dando -- así la forma terciana benigna; en días alternos, por *P. vivax* es la más frecuente de las formas y en *P. ovale* la más rara que se presenta.

P. malariae completa su ciclo cada 72 horas produciendo un paroxismo cada cuarto día; presentándose entonces la forma cuartana.

P. falciparum es más irregular y produce un paroxismo cada 36-48 horas; - algunas infecciones pueden ser con paroxismos de cada 24 horas, esta forma se conoce como terciana maligna; es la más peligrosa. Dicha irregularidad puede deberse a la gran producción de parásitos en la sangre; puede desarrollarse como sigue: primero sin periodicidad en la fiebre cotidiana, posteriormente se vuelve subterciana, cada 32-36 horas y más tarde terciana verdadera.

Se considera como Paludismo Terciano aquellas manifestaciones tardías -- que se presentan en niños de tercera infancia, mayores a veces, sin ---- accesos febriles típicos; las características que presentan son: dermatitis palúdicas como el megaleritema palustre, desnutrición profunda del niño que puede originar caquexia palúdica grave y desórdenes en casi todos los órganos y sistemas del organismo con agotamiento de las defensas y reservas nutricionales del pequeño. [46]

Paludismo en Adultos.-

El paludismo adquirido en los adultos presenta las siguientes características generales:

La infección palúdica producida por picadura del mosquito anófeles, va -- seguida de un período de incubación.

Período de incubación.- Igual que en el caso de paludismo en niños, dicho período de incubación depende de la especie de Plasmodium y de factores como el clima, cantidad de parásitos inoculados, inmunidad y estado general de la persona. En este período no hay manifestaciones clínicas.

Puede haber un período premonitorio con cefáleas, náuseas y mareo, que precede al escalofrío.

Después aparecen los síntomas clínicos en lo que se llama ataque primario. Los síntomas clínicos típicos consisten en paroxismos, que constan de 3 fases:

1) Fase de frío.- El paciente siente primero escalofrío en todo el cuerpo y a pesar de la ropa adicional o frazadas que utilice, tiembla y se sacude violentamente. Sus labios se cianosan, la piel se seca y palidece, la temperatura se eleva varios grados, el pulso es débil pero acelerado. Puede presentarse cefalea, náusea y vómitos; dolores articulares, musculares y óseos. El tiempo de duración de esta fase depende de la especie del plasmodio; va de 20 a 60 minutos.

2) Fase de hipertermia.- Gradualmente la sensación de frío insoportable cede a una de calor angustioso. La cara se abochorna, hay congestión de la conjuntiva, el pulso es rápido, fuerte y galopante. La respiración es rápida, frecuentemente presenta ictericia, la temperatura asciende a 41°C, entre 40-42°C, o más. Esta fase dura aproximadamente de 3-4 horas.

3) Fase de sudoración.- El paciente empieza a sudar profusamente, empapando sus ropas. Se siente débil pero aliviado, tranquilo y cuando deja de sudar, a menudo se queda dormido. Durante esta fase la temperatura puede bajar más de lo normal, dura de 2-7 horas o más.

Sí bien es cierto que los paroxismos febriles coinciden con la esporulación y la destrucción de eritrocitos, la causa de la fiebre permanece -- oscura y puede guardar relación con la liberación de pirógenos endógenos de los eritrocitos lesionados. (24)

Los primeros ataques de paludismo son casi siempre muy intensos, pero - conforme transcurre el tiempo, los episodios se van haciendo moderados, aunque el debilitamiento es progresivo. En los casos no tratados, los ataques pueden persistir durante varias semanas. Posteriormente los paroxismos se van haciendo irregulares y menos frecuentes, y finalmente cesan, correspondiendo con la desaparición de parásitos de la sangre y marcando el fin del primer ataque.

La periodicidad con que se presentan los paroxismos es muy importante; como ya se dijo depende de la especie de Plasmodium y se clasifica en:

Paludismo terciano.- Causado por P. vivax o P. ovale; esta infección rara vez es mortal, aunque son más frecuentes las recaídas, y es la más difícil de curar; hay síntomas de mialgias, cefalalgias, escalofríos y fiebre ligera cada 48-72 horas, anuncian el comienzo de los paroxismos típicos. Inicialmente la fiebre puede ser irregular, debido a que no se ha sincronizado el ciclo de maduración del parásito. Esta sincronización se produce hacia el final de la primera semana y entonces los paroxismos típicos se presentan en días alternos.

En las infecciones por P. ovale los ataques primarios son más cortos -- que los causados por P. vivax; en algunos casos los ataques primarios - de éste último pueden retrasarse o pasar inadvertidos por ser tan leves; tarda en este caso mucho en aparecer, hasta 9 meses, que asemeja a una recidiva a largo plazo.

Paludismo cuartano.- Causado por P. malariae, en esta infección, los paroxismos se presentan cada tres días y generalmente es una enfermedad más grave que la forma terciana, pero responde bien al tratamiento.

Paludismo estivo-otoñal.- Causado por P. falciparum; por tener un ciclo asincromo de multiplicación, la iniciación puede ser insidiosa, remitente e irregular. Los paroxismos típicos se encuentran en una minoría de los pacientes. Rápidamente aparece esplenomegalia, y frecuentemente hay confusión mental, hipotensión postural, edema y síntomas gas-

trointestinales. Si el ataque agudo se trata rápidamente, la enfermedad es moderada y la recuperación sin complicaciones, si no se hace tratamiento, la anemia se agrava y la disminución del volumen circulatorio efectivo provoca bloqueo de los capilares que pueden dar origen a complicaciones graves. Este carácter de las infecciones por *P. falciparum* explica la elevada morbilidad y mortalidad que provoca. Según el sistema orgánico afectado, se observan varios cuadros conocidos como síndrome pernicioso. De acuerdo con la sintomatología, el paludismo pernicioso ha sido clasificado como: comatoso, algido, bilioso, cardialgico, cólico, delirante, disentérico, ecléptico, hemorrágico, hemipléjico y neumónico. (90)

Cabe esperar un síndrome pernicioso si hay más de 5% de los eritrocitos parasitados.

El paludismo puede simular muchas otras enfermedades. Aunque los escalofríos, la fiebre y sudoración son los síntomas típicos de un 80%, en ciertos casos la presencia del paludismo en la sangre periférica no va acompañada de fiebre ni de otros síntomas característicos, salvo por un posible aumento de tamaño del bazo. (46)

COMPLICACIONES.

El paludismo puede tener distintas complicaciones como: la rotura del bazo que aunque es relativamente rara, es la causa más frecuente de rotura espontánea y una causa predisponente para una rotura traumática en dicho órgano.

El paludismo crónico, o la infección repetida en una zona endémica, causa anemia, debilidad y caquexia. Una infección bacteriana secundaria es, a menudo, la causa inmediata de la muerte; son frecuentes la disenteria bacilar, el cólera y la neumonía piógena. Los focos tuberculosos tienden a extenderse en los pacientes palúdicos, observándose ocasionalmente tuberculosis miliar. (13)

La infección va acompañada de manifestaciones patológicas de carácter general, debidas a la invasión, alteración y destrucción de los eritrocitos por los parásitos del paludismo, así se presentan alteraciones - circulatorias generales, locales y fenómenos inmunológicos que dependen de la susceptibilidad y capacidad de defensa del huésped y de la especie de *Plasmodio* infectante.

Las distintas especies de parásitos del paludismo difieren mucho en su capacidad para invadir los eritrocitos: *P. vivax* y *P. ovale* atacan únicamente a eritrocitos inmaduros, y *P. malariae* solo a los senescentes. Por lo tanto, durante la infección con estas especies no están afectados en un momento determinado más de 1-2% de los eritrocitos. *P. falciparum* invade los eritrocitos cualquiera que sea su edad y puede causar niveles extremadamente elevados de parasitemia. Solo la presencia de ciertas hemoglobinas anormales, como la hemoglobina S puede limitar la parasitemia producida por esta especie. (90) (195)

La patogenicidad del paludismo raramente se manifiesta antes del final del período de incubación. Los esporozoitos desaparecen rápidamente de la circulación sin causar daños aparentes, alojándose en las células parenquimatosas hepáticas donde se lleva a cabo la esquizogonia -- exoeritrocítica. La destrucción de las células hepáticas tiene lugar sin reacción por parte del huésped.

Una vez parasitados los eritrocitos pueden resultar destruidos en el momento de la esporulación o son fagocitados en el hígado o en el bazo. En general se produce anemia, que en el caso de enfermedad por *P. falciparum* puede ser grave. Esta especie también causa alteraciones físicas en los eritrocitos parasitados, dando por resultado aglutinación y taponamiento intravascular. (137)

Un factor importante en la patogénesis del paludismo es el bloqueo en el uso de oxígeno causado por la infección que puede ser por: 1) que el suministro de oxígeno se reduzca por debajo de las necesidades fisiológicas mínimas: estado de anemia anóxica, 2) el huésped puede no utilizar un aporte adecuado de oxígeno, debido a los cambios patológicos en las células que lo metabolizan: estado de anoxia citotóxica o -

histotóxica. Todos estos puntos son todavía confusos porque no hay -- pruebas convincentes de que falle el transporte de oxígeno en el pa-- ciente palúdico. Aún en infecciones intensas, parece haber suficiente hemoglobina para un transporte de oxígeno adecuado que llene las nece sidades metabólicas básicas. (46)

Las alteraciones vasculares en el paludismo se caracterizan por vaso-- constricción durante la etapa de escalofríos y vasodilatación durante la etapa febril.

En el paludismo por P. falciparum la vasodilatación de la piel se acom-- paña de hipotensión, disminución de la presión venosa central y aumen-- to en la excreción de aldosterona, lo cual sugiere una disminución en el volumen efectivo de sangre circulante, debido al aumento de la per-- meabilidad de la capacidad vascular. Por otro lado, puede haber ---- obstrucción de capilares por eritrocitos aglutinados y coagulación --- intravascular que puede comprometer la perfusión de órganos vitales -- como el riñón, el cerebro, el hígado y los pulmones. (13) (24)

ANATOMIA PATOLOGICA Y MICROSCOPICA.

La anatomía patológica y microscópica del paludismo es característica. Debido a la destrucción de los glóbulos rojos por los plasmidios, la -- sangre demuestra una anemia secundaria, en infecciones de larga duración puede aparecer una anemia perniciosa primaria. Los grandes leucocitos - mononucleares aumentan en número. La hemoglobina se encuentra reducida proporcionalmente al número de glóbulos rojos. A menudo se presenta poi-- quilosis, los eritrocitos normales tienen apariencia pálida, existe pigmento libre y leucocitos pigmentados.

La orina puede ser normal en pacientes con P. vivax o P. malariae, pero en P. falciparum, especialmente en los casos perniciosos, puede mostrar a veces albúmina, cilindros hialinos y granulares, los cuales se obser-- van ocasionalmente en infecciones tercianas o cuartanas graves.

Las características patológicas típicas de las vísceras y el cerebro - en el paludismo son: presencia de pigmentación, presencia en los capilares de pigmento libre, plasmodios libres y eritrocitos infectados y algunas veces formación de trombos por la acumulación de estos elementos, particularmente en infecciones por *P. falciparum*. El cerebro se encuentra congestionado, los capilares distendidos. Sus células endoteliales pueden desprenderse de la íntima, causando pequeñas hemorragias en el parenquima provocadas por una masa de parásitos que producen bloqueo o rotura de los capilares.

El bazo, el hígado y la médula ósea están intensamente afectados. El bazo aumenta de tamaño, en la fase aguda inicial está blando, se vuelve duro en las infecciones crónicas; generalmente de color grisáceo o marrón oscuro, o incluso negro en infecciones de larga duración.

Los capilares se llenan de eritrocitos infectados, plasmodios libres, pigmento y macrófagos que contienen eritrocitos infectados y plasmodios en segmentación, a menudo con la presencia de áreas hemorrágicas.

El hígado suele estar pigmentado, congestionado y aumentado de tamaño, microscópicamente con los mismos elementos celulares observados en el bazo, aunque aquí los macrófagos son menos numerosos. Asimismo, la médula ósea se ve afectada por el bloqueo de sus capilares, observándose una gran actividad fagocitaria de las células retículo endoteliales. En el paludismo agudo por *P. falciparum* la médula ósea se vuelve roja e hiperplásica, en los casos crónicos se vuelve pálida.

Los riñones están congestionados y en ocasiones revelan glomerulonefritis aguda o subaguda con áreas hemorrágicas.

Las glándulas suprarrenales pueden estar intensamente afectadas. Estos órganos raramente muestran pigmentación macroscópica, pero el epitelio tubular con frecuencia está pigmentado.

Los pulmones a veces están pigmentados, los capilares pueden conducir pigmento libre, leucocitos pigmentados, fagocitos y eritrocitos infectados.

El estómago e intestinos muestran a veces marcada congestión de membranas mucosas con ligera pigmentación, pudiendo observarse ulceración debida al bloqueo de capilares por pigmento, eritrocitos infectados y macrófagos.

El corazón puede mostrar degeneración grasa. Sin embargo, en infecciones por *P. falciparum* puede ocurrir oclusión coronaria por bloqueo o trombotosis por la tendencia de los eritrocitos infectados y parásitos libres a adherirse en la pared capilar. En los casos fatales, la anoxia del miocardio por la oclusión coronaria puede ser un factor importante.

La patología crónica del paludismo se caracteriza por la anemia, marcado endurecimiento y aumento de tamaño del bazo, hepatomegalia y pigmentación de la corteza cerebral, bazo, hígado y riñones. En infecciones latentes puede haber ligera esplenomegalia y hepatomegalia. Los capilares de estos órganos pueden contener pocos eritrocitos infectados, leucocitos pigmentados y pigmento libre. (46)

En el caso de *P. falciparum*, además de los fenómenos ya mencionados, -- hay oclusión vascular directa, debido a que los eritrocitos parasitados adquieren una consistencia pegajosa adherente, lo que ayuda a explicar el porqué de los cuadros tan severos, inclusive mortales, que se presentan en pacientes afectados por esta especie de plasmodio. (175)

2.6. - DIAGNOSTICO

La sospecha de paludismo se hace en base clínica ante la existencia de - un cuadro febril de etiología desconocida y será más sugestiva en el caso de que la fiebre presente periodicidad de 48 a 72 horas, la existencia de esplenomegalia y anemia, el antecedente de transfusiones sanguíneas previas a la iniciación de los síntomas o el antecedente epidemiológico de que el paciente proceda de áreas palúdicas o haya viajado a ---- ellas.

En el caso de un recién nacido, se puede sospechar de la infección, si - la madre tiene antecedentes de haber sufrido la enfermedad. (187) (24)

Cuando el paludismo se presenta en su forma típica, su cuadro clínico es muy característico; en cambio, muy a menudo puede presentarse en forma - atípica, lo cual hace a veces muy difícil el diagnóstico por la sola con sideración de los elementos del cuadro clínico, en el que puede confun-- dirse con casi todos los padecimientos febriles que existen en los cli-- mas cálidos.

El diagnóstico etiológico puede hacerse desde los puntos de vista parasi toscópico y/o inmunológico.

La prueba diagnóstica más importante es la búsqueda de parásitos en la - sangre periférica, durante el escalofrío o el acceso febril, de preferen-- cia obtenida en repetidas ocasiones y a intervalos frecuentes, debido a que la intensidad de la parasitemia es variable, especialmente en las -- infecciones debidas a P. falciparum.

No es difícil identificar las diferentes especies de Plasmodium humanos en las diversas formas en que se pueden presentar en la sangre; sin ---- embargo, puede haber eritrocitos con granos de Jolly o con anillos de -- Cabot, que pueden simular algunas formas de los parásitos, pero un exa-- men bien hecho, con una buena preparación eliminará cualquier duda. (90)

La investigación se puede hacer de sangre fresca, en frotis y en gota -- gruesa. La observación en gota gruesa, teñida con uno de los colorantes de Romanovski, es el método más apropiado para investigar la presencia -- del parásito, aunque la morfología de éste y su relación con el glóbulo rojo se aprecian mejor en frotis. (185) El estudio parasitológico de sangre permite conocer el tipo de Plasmodio. (175)

En frotis, los glóbulos aparecen por lo general amontonados en grupos, -- haciendo difícil su observación, pero es frecuente encontrar glóbulos rojos aislados, en los cuales se pueden ver con facilidad los parásitos -- cuando se tiene alguna práctica.

Los plasmodios son móviles y se aprecian dentro de los glóbulos rojos, -- resaltando por sus granos de pigmento. En ciertos casos es posible ---- observar las medias lunas correspondientes a los gametocitos en P. falciparum; los gametocitos de las otras especies se distinguen por su pigmento más ostensible y móvil. (90)

La observación en fresco es importante porque permite hacer un diagnóstico precoz. El procedimiento de gota gruesa es importante porque en un -- campo pequeño nos presenta lo que podría encontrarse en un campo muy --- amplio de un frotis. (24)

Cuando la observación microscópica repetida de la sangre de un huésped -- no permite descubrir la infección, puede ponerse ésta de manifiesto inoculando la sangre a otro huésped susceptible; isodiagnóstico.

Un método que se emplea excepcionalmente para el diagnóstico del paludismo consiste en alimentar anofelinos de especies vectoras conocidas sobre el presunto huésped y examinar a los mosquitos para ver si contienen ---- ooquistes o esporozoitos: xenodiagnóstico del paludismo. (139)

Es frecuente que en los palúdicos crónicos en estado latente no se ---- encuentren parásitos en la sangre, por lo que se recurre a algunas técnicas que tienen como base la fijación del complemento y otras en que se -- emplea la floculación.

Desde el punto de vista inmunológico se buscarán títulos elevados de anticuerpos por medio de técnicas de hemaglutinación, inmunofluorescencia; -- antígeno soluble-anticuerpo fluorescente.

En el recién nacido, además de la búsqueda de parásitos, la titulación de IgM puede ser útil. (24)

La investigación del parásito en muestras de médula ósea o en biopsias no es aconsejable como método de rutina y se reserva solo para casos especiales.

Características específicas de las diferentes especies:

P. vivax.- en gota gruesa bien teñida, los plasmodios aparecen compactos, no aplanados como en los frotis. Los trofozoítos maduros generalmente -- tienen un cuerpo cromático grande, de gran masa citoplásmica y el característico pigmento. Los esquizontes maduros tienen numerosos cuerpos de -- cromatina que se distribuyen alrededor del pigmento; cada masa de cromatina tiene un pequeño fragmento de citoplasma que lo rodea.

Los gametocitos jóvenes son tan grandes como un trofozoíto maduro, tienen el citoplasma más continuo y con abundante pigmento.

P. ovale.- se observa núcleo grande con bordes claramente cortados; hay ausencia de movimientos ameboides pronunciados; escaso número de merozoítos en ataques primarios; pigmento de color más oscuro.

P. malariae.- el diagnóstico de *P. malariae* por gota gruesa es más fácil que el de *P. vivax*, debido a que su citoplasma es más continuo y aparece menos deformado. Los trofozoítos maduros son compactos y redondeados, -- con pocos gránulos de pigmento aparente y una masa de cromatina excéntrica. Los esquizontes maduros por lo general se componen de merozoítos que rodean el pigmento central. Los gametocitos se caracterizan por masas de cromatina sin división en la hembra, cromatina granular dispersa en el macho y rica en pigmento característico.

P. falciparum.- Los trofozoitos maduros no suelen encontrarse en la sangre periférica. El esquizonte está constituido por masas densas de cromatina rojo-purpúrea rodeadas de envolturas citoplásmicas. El pigmento se reconoce fácilmente como pequeñas masas o escasos granos de material oscuro.

Los gametocitos maduros son casi siempre característicos: "media luna", pero pueden ser falciformes, ovoides o de contorno irregular. Todos tienen abundante pigmento, el cual puede estar disperso: gametocito macho, o concentrado: gametocito hembra.

La hemoglobina de las células parasitadas es disuelta, por lo cual el borde de los eritrocitos no es muy claro. (90)

Desde el punto de vista tanto epidemiológico como clínico, es importante identificar la especie de Plasmodio presente en una infección.

Es necesario tener un entrenamiento especial para realizar el diagnóstico de paludismo en glóbulos rojos y especialmente para diagnóstico diferencial de estadios y especies. (46) CUADRO 2

CUADRO 2

CUADRO ESQUEMATICO CON LAS CARACTERISTICAS DIFERENCIALES DE LAS ESPECIES DE PLASMODIUM DEL HOMBRE.

	<u>P. vivax</u>	<u>P. malariae</u>	<u>P. falciparum</u>	<u>P. ovale</u>
Tipo de fiebre que produce	Terciana benigna	Cuartana	Terciana maligna (tropical)	Terciana benigna
Duración del ciclo esquizogónico.	48 horas	72 horas	24-48 horas	48 horas
Trofozoitos -- adultos.	Redondos u ova- les. Invaden casi todo el glóbulo. Muy pigmentados.	Redondos, ova- les o en banda. Invaden casi todo el glóbulo. Cromatina en -- segmentación.	Grandes anillos o formas desgarradas, con --- escaso proto--- plasma y pigmento.	Formas ova- les, pigmentadas y poco ameboides.
Esquizontes -- adultos (formas de división).	Mórulas de 16 a 24 merozoitos	Margaritas de 8 a 12 (raras veces 16) merozoitos.	Formas en rosetas, pequeñas, 10 a 12 (pocas veces más) merozoitos .	Rosetas de 12 merozoitos.
Gametocitos.	Redondos y ova- les. Grandes. -- Invaden casi todo el glóbulo.	Redondos u ova- les. Pequeños.	En forma de media luna.	Redondos u ova- les, No muy grandes.
Deformaciones de los glóbulos rojos para sitados.	Glóbulos pálidos, No crecidos. Granulaciones de --- Schüffner.	No crecidos o -- normales. Granulaciones de --- Ziemann.	No cambian. A veces manchas -- de Maurer.	Aumentados -- de tamaño. -- Ova- les y de extremidades desgarradas.
En gota gruesa	Formas anulares o ameboides -- muy pigmentadas. Gametocitos deformados. Mórulas.	Formas pequeñas compactas. Gametocitos pequeños. Formas de división caracterís- ticas.	Casi siempre -- anillos en gran cantidad y gametocitos.	Anillos y formas compactas. Pequeños gametocitos.
Duración del ciclo esporogónico.	8 días mínimo.	18 a 22 días.	8 a 10 días mínimo.	16 a 25 días.

referencia (175)

2.7.- QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO.

En ausencia de una vacuna satisfactoria, la quimioterapia es solo el -- único tratamiento efectivo contra el paludismo. (152)

La elección de un medicamento o combinación de medicamentos para el tra tamiento del paludismo depende de los siguientes factores:

- 1).- La prevalencia de las cepas de plasmodio resistente a los medicamentos.
- 2).- Grado de inmunidad del paciente u hospedador.
- 3).- La especie del parásito infectante: P. falciparum, P. vivax, P. malariae y P. ovale.
- 4).- La etapa de parasitación; debido a que los diferentes medicamentos antipalúdicos ejercen sus efectos en diferentes etapas del ciclo ví tal del parásito.
- 5).- La frecuencia de administración.

Los medicamentos antipalúdicos presentan una amplia gama de velocidad de aparición y duración de efectos. Los medicamentos de acción rápida son necesarios para la terapéutica de los ataques agudos. Para el tratamiento supresivo, los medicamentos que se toman una vez por semana o al mes son convenientes, pero los que se toman a diario pueden tener sus ventajas por lo que se tienen que tomar en cuenta todas las opciones.

- 6).- Raza del individuo.
- 7).- Factores epidemiológicos.

8).- Cuadro clínico o estado general del paciente y complicaciones que presente.

9).- La edad.

10).- La densidad parasitaria. (122) (10)

Los medicamentos antipalúdicos se clasifican según la etapa del ciclo - de vida del parásito a la cual atacan. Existen medicamentos que tienen efecto sobre una o dos fases del ciclo biológico del parásito; se clasi fican donde la acción es más pronunciada.

1.- Esquizontocidas primarios tisulares.- profilácticos. Son medicamentos que destruyen los esquizontes primarios, preeritrocíticos, tisulares en el hígado previniendo la infección de los eritrocitos poco después de la infección; por ejemplo la Primaquina, Cloroguanida, Pirimetamina.

2.- Esquizontocidas Sanguíneos.- Medicamentos "clínicamente curativos". Son medicamentos que suprimen los síntomas del paludismo al destruir los esquizontes y merozoitos dentro de los glóbulos rojos; por ejemplo la Quinina, la Quinacrina, la Cloroquina, la Amodiaquina y la Pirimetamina. Son la base de la terapia supresiva, tienen por objeto prevenir los síntomas clínicos; otros de baja -- acción son: Cloroguanida, Sulfonas y Sulfonamidas. (21)

3.- Gametocitocidas.- Medicamentos que impiden la infección de los mosquitos y por lo tanto, la propagación de la misma a través de ellos, al destruir los gametocitos en la sangre; por ejemplo la Primaquina.

4.- Esporontocidas o Antiesporogónicos.- Medicamentos que impiden la esporogonia afectando el desarrollo de los oocitos y en consecuencia también la multiplicación de los parásitos en el mosquito cuando son ingeridos con la sangre del huésped humano, por ejemplo:

la Cloroguanida, la Pirimetamina y el Cloroproguanil. (122) (139)

5.- Esquizontocidas secundarios tisulares.- Medicamentos "radicalmente curativos". Medicamentos usados para curar las fiebres crónicas recurrentes, debidas a la infección por P. vivax, P. malariae y P. ovale, debido a que destruyen los esquizontes secundarios tisulares; exoeritrocíticos, que se desarrollan en el hígado, por ejemplo la Primaquina. (125)

Los medicamentos más empleados en la quimioterapia del paludismo son: la Cloroguanida, la Cloroquina y sus derivados, la Primaquina, la Pirimetamina, la Quinacrina y la Quinina. (21) (145) Diagrama 3.

No se concocen fármacos que maten a los esporozoitos antes de que entren a las células del hígado, primera etapa, debido al poco tiempo que permanecen en la sangre y el poco tiempo en que desarrollan esta etapa. Si existieran dichos fármacos, se tendría una prevención absoluta de la infección. (122) (139) (137)

El valor del tratamiento contra el paludismo se determina con 5 factores críticos:

- 1.- Eficiencia.
- 2.- Toxicidad.
- 3.- Costo
- 4.- Duración de la terapia
- 5.- Estancia o no en los hospitales

En base a lo anterior se han probado y aceptado los siguientes tratamientos:

- 1).- Tratamiento Profiláctico, de protección.
- 2).- Tratamientos Terapéuticos, curativos.
- 3).- Tratamientos en los programas de erradicación del paludismo.

1.- TRATAMIENTO PROFILACTICO.

La profilaxis consiste en la prevención de la infección, en la supresión de la parasitemia y de sus síntomas o profilaxis clínica.

Los fármacos de elección para la profilaxis son las 4-aminoquinolinas - como: la Amodiaquina, la Hidroxicloroquina, Fosfato de Cloroquina.

Se recomienda se empiece el tratamiento 2 semanas antes de ir a la zona endémica, con una dosis cada semana, se continúe por todo el tiempo que permanezca en dicha zona y 6 semanas después de salir de ella.

Medicamentos y casos en que se usan:

- Cloroquina.- Es el principal fármaco de elección en cualquier forma de paludismo, excepto en las cepas resistentes a ella. Se usa con seguridad en niños y personas embarazadas. (161) (15)

En caso de resistencia a la Cloroquina se usa Amodiaquina o Camoquina, que es efectiva contra estas cepas.

- Primaquina.- Se usa en paludismo por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*. Se usa poco por presentar toxicidad aún en dosis pequeñas y por su costo elevado . (31)

En las áreas donde hay resistencia a la Cloroquina por *P. falciparum* se requiere de agentes potentes que pueden ser combinaciones como:

- a.- Cloroquina-Primaquina-Dapsona.
- b.- Pirimetamina-Sulfadoxina; "Fansidar". En caso de que la cepa sea resistente a la Pirimetamina se administra también Cloroquina. (3)
- c.- Pirimetamina-Cloroquina. (8)
- d.- Pirimetamina; "Daraprim" (132)
- e.- Proguanil; "Palubrina", para casos de niños o de no inmunes con P. falciparum resistentes a la Cloroquina; destruye los parásitos en los glóbulos rojos.
- f.- Un nuevo compuesto probado es la Mefloquina, que se ha visto es efectiva en la profilaxis; no se usa ampliamente todavía. (184)

Se recomienda obtener información del tipo de infección que se desarrolla en el lugar que se va a visitar para que la profilaxis sea efectiva con el fármaco apropiado.

En los niños recién nacidos de áreas endémicas la profilaxis se debe --empezar en la etapa neonatal. (161)

Los efectos de toxicidad en la profilaxis son ligeros o no se presentan ya que las cantidades que se usan son mínimas comparadas con las dosis para tratar ataques agudos en períodos prolongados. La prevención absoluta no se puede conseguir, ya que no existe un agente que actúe sobre los esporozoitos antes de que entren y se fijen a los tejidos. (139)

2.- TRATAMIENTO TERAPEUTICO.- CURATIVO:

El uso curativo de un medicamento es para tratar infecciones que se han exteriorizado por síntomas clínicos, por parasitemia o ambas manifestaciones. Las aplicaciones terapéuticas comprenden: tratamiento de los ataques agudos, tratamiento radical, tratamiento antirrecidivante y tratamiento supresivo.

Tratamiento del ataque agudo.- Se usan esquizonticidas hemáticos que -

dan por resultado la curación clínica pasajera que se caracteriza por la atenuación de los síntomas y de la parasitemia, sin desaparición completa de la infección o en algunos casos la curación radical permanente, -- por ejemplo: Quinina, Cloroquina, Amodiaquina, Hidroxicloroquina, Pirimetamina, Tetraciclinas y combinaciones de Sulfonamidas con inhibidores de la dehidrofolato reductasa como la Pirimetamina. (184)

Tratamiento radical.- Es el que permite conseguir la eliminación completa de la infección de manera que no puedan producirse recidivas al suspenderse la administración del medicamento. Según la especie de parásito se requiere que el medicamento actúe sobre las formas eritrocíticas o exoeritrocíticas secundarias o sobre las dos.

Para la eliminación de las dos formas se da un esquizonticida hemático y un esquizonticida tisular secundario: Cloroquina y Primaquina. (184)

Tratamiento antirrecidivante.- Es el que tiene por objeto prevenir la aparición de recidivas, particularmente las que se producen a largo plazo; se suele administrar poco antes de la época de transmisión o en los días que normalmente son de esperar las recidivas. La Primaquina es el medicamento más usado para este fin. (154)

Tratamiento supresivo.- Actúa sobre las formas eritrocíticas asexuadas y permite evitar o suprimir los síntomas clínicos y la parasitemia: Cloroquina.

Dentro del tratamiento terapéutico en el que se incluye el tratamiento a ataques agudos, tratamiento radical y tratamiento antirrecidivante, estos tratamientos se combinan de diferente forma en los 2 casos en que podemos dividir a la infección palúdica:

a).- Los casos no complicados y b) los casos complicados.

a).- Los casos no complicados son debidos principalmente a P. vivax, P. malariae y P. ovale. Estos casos no necesitan hospitalización, excepto

en casos de embarazo, edad extrema y seguridad de que se siga el tratamiento. (10)

Los fármacos más usados en un tratamiento estandar son:

- Cloroquina.- es el fármaco de elección en infecciones ligeras de todas las especies de plasmidio humanas, excepto en las cepas de P. falciparum resistente a la Cloroquina. En algunas ocasiones se sustituye -- por Amodiaquina.

En este tratamiento la Cloroquina presenta leves efectos secundarios, ya que las dosis son más elevadas y por más tiempo. (3)

- Primaquina.- se usa sobre todo en combinación con otros fármacos, - ejemplo: con Cloroquina, para tratar infecciones en que no se conoce la especie de parásito que la causa o que se trate de una especie diferente a P. falciparum, de esta manera se tiene la seguridad de eliminar -- cualquier infección latente y así producir una curación radical en caso de que ya no se siga expuesto a la infección, en caso contrario, se --- administra Cloroquina como profiláctico. (10) (62) Los efectos secundarios son ligeros (15)

- De los nuevos fármacos desarrollados, la Mefloquina es la más prometedora en el tratamiento de estos casos; su uso no es muy frecuente hasta ahora. (184)

b).- Casos complicados.- en estos casos los pacientes son internados en hospitales en su mayoría, ya que son infecciones potencialmente mortales y de serias complicaciones.

Los casos complicados son causados en su mayoría por P. falciparum y en raras ocasiones por las otras especies que atacan al hombre. (43)

Se consideran complicados los casos en que presentan vómitos, coma o una alta densidad parasitaria sanguínea, arriba de 100,000 parásitos/mm³ de

sangre.

Se recomienda empezar el tratamiento con Cloroquina, aunque no se sepa el diagnóstico de laboratorio. Después de que ya se tenga dicho diagnóstico, se elige el tratamiento según la especie del parásito, la resistencia o no a fármacos y la cantidad de parásitos en sangre.

Tratamientos para cepas sensibles a los fármacos que se mencionan:

1.- Cloroquina.- Se administra intramuscularmente cuando está muy avanzada la infección o en dosis altas. En estos casos sí se presentan efectos secundarios.

2.- Quinina.- Se administra intravenosamente, ya que intramuscularmente es muy dolorosa; también presenta efectos secundarios. (161)

3.- En estos casos también se usan combinaciones de fármacos, debido a que se potencializan y su efecto es mayor como:

a.- Sulfadoxina-Pirimetamina; Fansidar.

b.- Diformildapsona- Pirimetamina.

c.- Amodiaquina-Tetraciclina.

NOTA.- Si el caso es muy grave se aplica primero Quinina intravenosamente y después se da el tratamiento elegido.

4.- También se han probado antibióticos como la Clindamicina, Lincomicina, Tetraciclina o Minociclina; se usan solo en caso de que no se pueda adquirir otro medicamento, ya que hay desarrollo fácil de resistencia por bacterias y ocasionan efectos secundarios importantes.

5.- Nuevos Fármacos.- Como la Mefloquina, el WR 30090 y WR 33063 que tienen buenos efectos, pero aún no son muy usados.

La combinación Mefloquina-Quinina da buenos resultados, aunque presenta efectos secundarios importantes. (19)

Tratamientos para cepas resistentes.-

Debido a la resistencia que presentan algunas cepas sobre todo de *P. falciparum* a algún fármaco, el tratamiento se considera por separado.

La resistencia a los fármacos se puede dividir en dos clases generales: (35)

- Cuando se presenta resistencia a los antifólicos, como la Pirimetamina o el Proguanil; se usan para tratamiento alguna 4-aminoquinolina como la Cloroquina o Amodiaquina. Este tipo de resistencia es el más importante, ya que a veces la resistencia es cruzada a todos los fármacos de este grupo.

- Cuando se presenta resistencia a las 4-aminoquinolinas como a la Cloroquina, se da para tratamiento a veces Amodiaquina o alguna combinación de fármacos como: Pirimetamina-Dapsona, Quinina-Fansidar y Quinina Tetraciclina, Pirimetamina-Sulformetoxina, Sulfaleno-Quinina. Los antibióticos como la Lincomicina o Tetraciclina se han estado usando en los últimos años. (148) Se puede dar Quinina oral o intravenosamente con cualquier combinación en casos graves. (3)

Hay compuestos nuevos que todavía no se usan, pero que son prometedores en esta clase de resistencia: Los 9-Fenantrenometanoles y los 4-Quinolinetanoles como; Mefloquina. (184)

- A veces se presenta resistencia a la Quinina. Se puede tratar en este caso con cualquier compuesto diferente a la Quinina. (161)

En algunos casos complicados de paludismo por *P. falciparum*, la infección es fulminante, el tratamiento en estos casos es especial.

La característica principal de esta infección es que la cantidad de parásitos en sangre es mayor, de 500,000 parásitos/mm³ de sangre periférica, algunos casos excepcionales llegan hasta 1.2 millones de parásitos/mm³ de sangre.

El tratamiento es como sigue:

Se aplica un tratamiento como en los casos menos complicados, ya sea con Cloroquina si la cepa es sensible a ella, o Quinina, una vez que la parasitemia haya disminuido, se hace una transfusión sanguínea. La transfusión tiene por objeto: 1).- reducir la concentración de organismos en la sangre y 2).- prevenir la hemólisis de los glóbulos rojos parasitados o sensibilizados, ya que esto ocasionaría un fuerte daño renal. Después de la transfusión, se continúa con la quimioterapia previamente elegida para prevenir la infección de las células transfundidas. (128) (151)

Este tratamiento también se recomienda en las infecciones en que el tratamiento con fármacos usado haya fracasado y en consecuencia, la parasitemia se haya elevado demasiado. La transfusión sanguínea es sólo una ayuda en el tratamiento de la infección.

Se ha visto que en animales que presentan juntos tanto la infección palúdica como inanición, existe una tendencia a neutralizar los efectos de cada uno.

El hecho de que la inanición ayude a suprimir el paludismo, no se conoce bien todavía, pero se piensa podría deberse a la acción cetogénica que se presenta en la inanición, la cetosis es causada por el excesivo metabolismo lipídico y además presenta un desbalance hormonal. El alto nivel de cuerpos cetónicos podría provocar condiciones inhóspitas para los parásitos. (166)

3).- Tratamientos en los programas de erradicación del paludismo.

En los programas de erradicación del paludismo los medicamentos se em--

plean con dos fines: la interrupción de la transmisión y la eliminación completa del reservorio de los parásitos.

Las indicaciones principales de la quimioterapia en los programas de erradicación son:

- A).- Tratamiento presuntivo.
- B).- Tratamiento radical en los casos confirmados.
- C).- Administración de medicamentos en masa.

A).- El tratamiento presuntivo es el que se administra a los casos probables de paludismo, al mismo tiempo que se toma una muestra de sangre para examinarla. Suele consistir en la administración de una sola dosis de un esquizontocida, a menudo asociado con un esporontocida con el fin de atenuar los síntomas de un posible ataque palúdico y evitar que un posible caso de paludismo infecte a los mosquitos, antes de que se administre el tratamiento radical, lo que se hace si se confirma la infección palúdica.

El tratamiento presuntivo es por tanto una medida de precaución especialmente indicada durante la fase de consolidación, cuando ha cesado la acción de los insecticidas sobre el vector. Su administración se limita a las personas en las que se sospecha la existencia de una infección palúdica.

Durante esta etapa vigilante y en la fase de consolidación, se recomienda el uso de:

- Cloroquina o Amodiaquina, la última en cepas resistentes a la Cloroquina.
- Proguanil o Pirimetamina o Primaquina.- se recomienda por su efecto esporontocida, sobre todo en los casos en que el servicio de diagnóstico es inadecuado. (18)

En los casos de cepas resistentes a la Cloroquina, se han usado compuestos nuevos como la Mefloquina o el derivado Diformilo de la Dapsona y a veces combinados con Pirimetamina. (144)

B).- El tratamiento radical.- en los casos de paludismo confirmados - es una medida de gran importancia en las fases de consolidación y mantenimiento y tiene por objeto eliminar todas las infecciones residuales o importadas y prevenir que se reanude la transmisión de la enfermedad en las zonas que no están protegidas por los rociamientos de insecticidas.

Con este tratamiento se trata de obtener la curación permanente de los enfermos y evitar las recidivas.

El tratamiento estandar con síntomas clínicos combina una 4-aminoquinolina con una 8-aminoquinolina; ejemplo: Cloroquina y Primaquina.

Para infecciones con *P. falciparum* se usa un régimen con una 4-aminoquinolina; Cloroquina, o si existe resistencia a este fármaco, la Amodiaquina es recomendable. También en caso de resistencia a la Cloroquina por *P. falciparum* se usan combinaciones como:

- Pirimetamina--Sulfadoxina; Fansidar, solo o combinado con Quinina.
- Pirimetamina-Dapsona. (10)

Estos programas como se dijo antes, se desarrollan solos o juntos con el uso de insecticidas por rociamiento, para que los resultados sean más rápidos o satisfactorios.

El insecticida usado en los últimos programas es el fenitrotión. (18)

C).- La administración de medicamentos en masa.- se aplica principalmente en la fase de ataque de los programas de erradicación, también -- puede ser útil en la fase de consolidación para eliminar los pequeños - focos residuales de transmisión.

Los tipos de medicamento empleado, su dosificación, las pautas de tratamiento y la amplitud de la cobertura del programa dependerán de las condiciones epidemiológicas locales, de la finalidad concreta que se persiga y de la fase en que se encuentre el programa que puede ser: de ataque, de consolidación, de mantenimiento.

En la fase de ataque, la administración de medicamentos en masa puede hacerse con los siguientes fines:

- Como coadyuvante de la erradicación en zonas donde los rociamientos de insecticidas basten para interrumpir la transmisión.
- Como medida complementaria de los rociamientos de insecticidas en las zonas donde éstos no basten para interrumpir enteramente la transmisión.
- Como única medida de ataque en las zonas donde el rociamiento con insecticidas sea ineficaz o impracticable. (139)

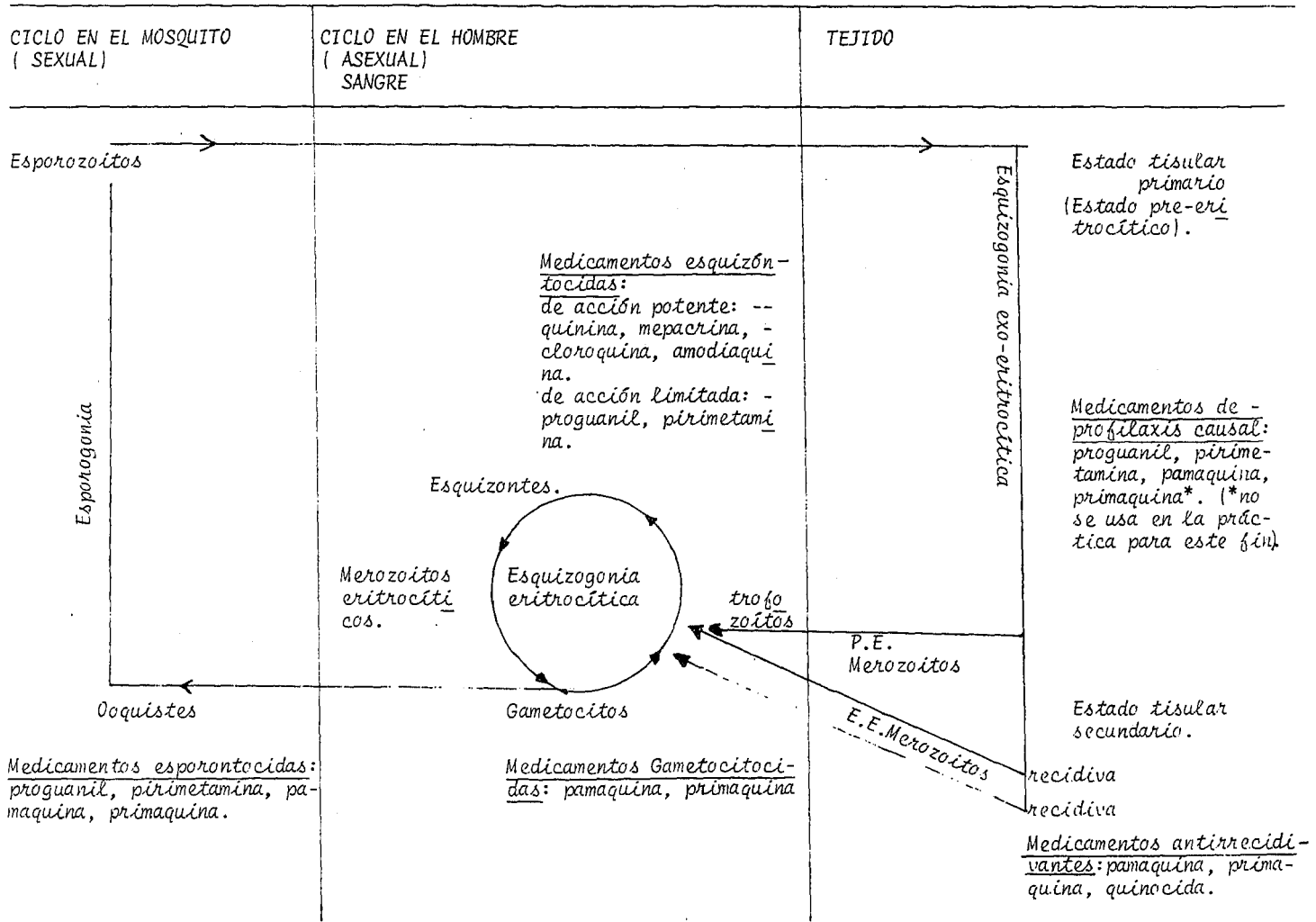
En la fase de consolidación los medicamentos tienen por objeto el obtener una completa erradicación del paludismo después de tener controlada la infección.

En la fase de mantenimiento, los medicamentos se usan solo en los casos esporádicos que se presentan en la zona, para de esta manera evitar una dispersión de la infección.

Se usan combinaciones de una 4-aminoquinolina como: Cloroquina o Amodiaquina con Primaquina proporcionando un alivio clínico y curación radical. A veces se usa Pirimetamina.

Se toma especial cuidado en no proporcionar drogas de fácil desarrollo de resistencia, sobre todo cuando se usan solas.

Cuando hay resistencia a algún fármaco, se pueden usar las combinaciones ya mencionadas para estos casos.



2.8 EPIDEMIOLOGIA.

Los epidemiólogos estudian la aparición, dispersión, disminución o desaparición del paludismo de una comunidad.

Dentro de la epidemiología del paludismo se toma en cuenta factores como el clima, la topografía del terreno, la susceptibilidad de la población y el estado socioeconómico de las comunidades. (24)

La enfermedad es epidémica cuando el número de casos se eleva en un grupo de individuos, debido a condiciones especiales que se presentan. La enfermedad se considera endémica donde la incidencia de casos en una área se eleva rápida y notablemente por encima de lo normal, o bien, -- allí donde la enfermedad aparece de modo inesperado en una área no palúdica. Cuando una epidemia se dispersa más allá de sus límites usuales, se convierte en pandemia.

El paludismo se considera estable cuando su presencia es relativamente regular año tras año y estación tras estación, pero cuando hay amplias variaciones en la incidencia de un año a otro o de una estación a otra el paludismo es inestable.

El paludismo deja de ser endémico en cualquier país o región donde no se presentan casos autóctonos durante tres años consecutivos, considerando que se hayan tomado medidas para determinar este hecho.

Por el contrario, si se introduce la enfermedad en una área no palúdica, transmitiéndose en forma natural durante dos años consecutivos, al tercer año y siguiente de la transmisión natural, se puede decir apropiadamente que se trata de una área endémica.

El paludismo endémico y epidémico resulta de la compleja interrelación de numerosos factores, los más importantes de los cuales son: el hombre

como portador de gametocitos, el mosquito anófeles como transmisor, - el hombre como receptor de la transmisión; otros factores aparte de - la cadena hombre-mosquito-hombre son: especie y cepa del plasmodio, - inmunidad en el hombre y en el mosquito, características o hábitos -- del hombre y del mosquito, condiciones del medio ambiente como tempe- ratura, humedad relativa, precipitaciones, topografía, suelo, flora y fauna; medidas de control aplicadas al hombre y al mosquito y el tra- tamiento del hombre con fármacos antipalúdicos profilácticos o tera- péuticos. (139)

Otros factores epidemiológicos son: la virulencia de las cepas, la -- sensibilidad y resistencia. (185)

Las investigaciones epidemiológicas del paludismo en una zona se reali- za por medio del índice parasitario de los habitantes que comprenden - la investigación del parásito en la sangre y también por medio del --- índice esplénico de Ross, que comprende a niños entre dos a diez años de edad en los cuales se mide el grado de esplenomegalia, por la palpa- ción del borde inferior del bazo, a uno, dos, tres o cuatro centíme- -- tros del borde costal y finalmente cuando pasa la línea umbilical.

Según el índice endémico, que resulta de la valoración conjunta del --- índice parasitario y el índice esplenomegálico, se considera sana la re- gión que proporcione menos del 10% de los casos positivos, moderadamen- te endémico aquellos que presenten entre el 20% y el 40% de casos posi- tivos, como endémica elevada a la que registre del 40% al 60% de los ca- sos positivos y como hiperendémica a la que muestre más del 60% de ca- sos positivos. (187) (139)

2.9.- INMUNIDAD.

La inmunidad al paludismo es el fenómeno que tiende a prevenir la infección, reinfección o superinfección y que destruye los plasmidios o limita su multiplicación, que modifica sus efectos sobre el cuerpo y contribuye específicamente a la reparación del tejido. (46) (101)

La inmunidad tiene por lo tanto un papel muy importante en la infección palúdica, aún cuando no se puede considerar una protección completa como sucede con otras enfermedades infecciosas, la inmunidad, sin embargo disminuye la severidad del ataque palúdico, haciéndolo menos severo y más susceptible al tratamiento quimioterapéutico. (187)

Esta inmunidad puede ser natural o adquirida. La inmunidad natural es innata o genética, independiente de infecciones previas, como por ejemplo: la inmunidad del hombre a los plasmidios de las aves, o la inmunidad que presentan las personas de raza negra a P. vivax, aún cuando nunca hayan estado en contacto con la infección. La inmunidad adquirida es el resultado de estimulaciones antigénicas por el parásito o sus productos. Puede ser pasiva; por ejemplo, conferida por transferencia placentaria o por inyección de anticuerpos, o activa; por ejemplo, debido a la infección palúdica. La inmunidad activa puede ser concomitante, es decir, presente mientras existe la parasitemia, o residual, que persiste después de la erradicación de los parásitos.

La inmunidad del paludismo es específica para parásitos de la misma especie, e ineficaz contra cepas y especies diferentes. (45)

La inmunidad en las infecciones por P. falciparum no altera significativamente la infección, la cual aunque exista un grado de inmunidad, puede causar defunción en los casos no tratados; cuando se aplica un tratamiento adecuado, la inmunidad controla el ataque primario y los medicamentos controlan completamente la infección.

En los casos provocados por *P. vivax*, la inmunidad en el hospedador controla rápidamente la infección al hacer desaparecer las formas esquizonticas del torrente sanguíneo, las formas del hígado no se ven afectadas por lo que continúan dividiéndose y reinvasen el torrente sanguíneo. --- cuando la inmunidad ha disminuido, lo que trae como consecuencia recaídas en por lo menos 2 años después de la primera infección.

En el estudio de la respuesta inmune se consideran tres aspectos:

- 1.- Los mecanismos relacionados con la respuesta inmune.
- 2.- La posibilidad de lograr diferentes niveles de protección.
- 3.- Métodos serológicos para medir la respuesta inmune, ya sea en forma activa o pasiva.

1.- Las bases celulares o histológicas de la inmunidad contra el paludismo están en el sistema reticulo endotelial, que se hiperplasia en - infecciones palúdicas. Los monocitos y especialmente las células libres del hígado, bazo, médula ósea y de la circulación general; originadas como linfocitos, aumentan de tamaño y se vuelven móviles y fagocitarias. Fagocitan ávidamente los merozoitos, pigmento, restos celulares y a veces, células parasitadas completas. Por desgracia, con el desarrollo continuo de la enfermedad, estos macrófagos, por una razón hasta --- ahora desconocida, fagocitan también los eritrocitos no infectados y aparentemente normales, sumándose a la anemia causada por los plasmodios.

Las bases humorales o serológicas de la inmunidad en el paludismo son la formación de anticuerpos protectores. Aunque este fenómeno no está aún bien definido, parece ser que los anticuerpos que se desarrollan durante la infección están íntimamente relacionados con la fracción 7S de la gammaglobulina del suero, de la cual se han observado niveles elevados en los habitantes de áreas con paludismo altamente endémico, los experimentos indican que ésta hipergammaglobulinemia es en gran medida el resultado de infecciones palúdicas, especialmente en la IgG y la IgM, encontrán

dose una estrecha relación entre la Igm y el paludismo; esta gammaglobulina inmune ha demostrado tener acción terapéutica y preventiva en el paludismo infantil. (46)

Los anticuerpos protectores parecen incluir lisinas, aglutininas, precipitinas, opsoninas, ablastinas, fijadores del complemento y anticuerpos modificadores del citoplasma.

La inmunidad al paludismo es un campo muy complejo que merece amplio estudio, especialmente porque puede ser el camino que conduzca al hallazgo de una vacuna efectiva.

2.- En los últimos años la inmunidad contra el paludismo ha sido el tema de numerosas investigaciones. Casi todas las formas de desarrollo de los plasmidios han sido usadas como fuente de antígenos: esporozoitos, fases exoeritrocíticas, trofozoitos, esquizontes, merozoitos, así como gametocitos y gametos.

Los esporozoitos han producido una buena protección en ratones con *P. berghei*, cuando se aplican tres dosis de refuerzos y después un inóculo de esporozoitos viables obteniéndose una protección en el 80% de casos, al trabajar con monos Rhesus y *P. cynomolgi* no se logró la misma efectividad y últimamente con *Aotus Trivirgatus* y *P. falciparum* se obtuvieron mejores resultados, también se ha ensayado con voluntarios humanos haciendo inoculaciones con esporozoitos por medio de mosquitos en varias ocasiones, al confrontarse con los esporozoitos de *P. falciparum* unos, y otros con *P. vivax*, la inmunidad que se produjo fue irregular, ya que en algunos casos de *P. vivax* se produjo la infección, la cual se curó finalmente con medicamentos, después de lo cual se inoculó de nuevo esporozoitos de *P. vivax*, encontrándose resistencia a la confrontación, con lo que se puede concluir que es posible una inmunidad esterilizante cuando se inoculan varios cientos o miles de esporozoitos, lo que hace que el ensayo no sea práctico. Por otro lado, la inmunidad se produce solo a una especie determinada, lo que limita aún más su aplicación.

Con la fase exoeritrocítica solo se han hecho experimentos con *P. fallax*. Se ha revelado así que la protección sólo se obtiene contra la confrontación con la misma fase de desarrollo y, por lo tanto, no es posible lograrla contra la confrontación con otras formas eritrocíticas.

Hasta ahora ha sido eficaz el uso de merozoitos como agentes inmunizantes. Se han usado en el modelo de *P. knowlesi* en monos *Rhesus*, los merozoitos liberados se suspendieron y se les agregó un coadyuvante de Freud completo o incompleto y demostró ser un antígeno que produce protección contra la confrontación con formas eritrocíticas de cepas de la misma especie. En unos animales inoculados se observó parasitemia transitoria, pero en otros se observó protección durante casi un año. Se observó cierta protección en la confrontación contra *P. cynomolgi*, pero no fue tan fuerte como con la cepa de la misma especie. (133) (169)

Se han obtenido interesantes resultados usando gametocitos o gametos liberados como antígenos en el modelo de *P. gallinaceum* en pollos. Los mosquitos alimentados en pollos inmunizados con gametos liberados no desarrollaron esporogonia, los resultados indican que los gametocitos de pollos inmunizados están atenuados, hasta el grado de que no pueden desarrollar oocitos, o bien que se degeneran antes de volverse esporozoitos. (114)

Las investigaciones realizadas hasta la fecha revelan que la inmunización contra el paludismo es una proposición factible, por lo que se deben de seguir las investigaciones y deben de resolverse los problemas técnicos.

3.- Métodos serológicos para medir la respuesta inmune.- No se ha encontrado una técnica que sola pueda cuantificar la protección inmune, solo usando dos o tres técnicas simultáneamente se ha podido saber algo de la respuesta inmune; se usan: la inmunofluorescencia, la hemaglutinación indirecta, la técnica de precipitación en gel y la de inmunoadsorción vinculada a la enzima. Estas pruebas se usan para investigación de

títulos positivos, duración de títulos después de la curación radical o desaparición de la parasitemia, la sensibilidad, la especificidad o la reactividad cruzada, para explicar el papel de los diferentes anticuerpos determinando el tipo de inmunoglobulina; se usa la prueba --- indirecta de anticuerpos fluorescentes.

La prueba de hemaglutinación indirecta también se usa para determinar los sueros positivos, primero se usó con *P. knowlesi* como antígeno y recientemente a *P. falciparum* con eritrocitos sensibilizados en forma liofilizada.

Las técnicas para la difusión en gel son sensibles para detectar cambios en la respuesta inmune después de la administración de fármacos. (133)

Los factores genéticos son evidentes debido a la marcada especificidad de cada especie en las infecciones por plasmodios.

La capacidad de una especie dada de plasmodio a infectar a sólo ciertos mamíferos y no a otros, se puede deber a diferencias genéticas -- entre dos tipos de hospedadores.

Esto trae como consecuencia las variaciones en la producción de anticuerpos humorales contra esporozoitos o merozoitos, en este caso, los mecanismos genéticos determinan la producción, ya sea en calidad o en cantidad de anticuerpos, así como la susceptibilidad a algún órgano - específico, aunque haya algunos argumentos en contra de esta teoría.

Raza del individuo:

Este es también un factor importante que hay que considerar, ya que - los negros no expuestos anteriormente al paludismo son menos susceptibles a las infecciones por *P. vivax* que los blancos, 15% de negros --

están propensas a padecer hemólisis aguda cuando son tratados con primaquina.

Ciertos factores genéticos se han mantenido en las poblaciones de áreas palúdicas para conferir resistencia o tolerancia a P. falciparum como: la heterocigocidad para el gen drepanocítico, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la enfermedad por hemoglobina C, la enfermedad por hemoglobina E y la beta-talasemia. (122)

Estos trastornos genéticos del sistema hematopoyético que se manifiestan en hemoglobinopatías o deficiencias enzimáticas del eritrocito, como la deficiencia de G6PD, en cierto modo protegen a las personas contra infecciones palúdicas probablemente se deba a que el eritrocito con alteraciones en su metabolismo no puede tolerar el crecimiento y la multiplicación de los parásitos, ya que como en el caso de la G6PD los plasmodios la necesitan para su propio metabolismo y en consecuencia de su deficiencia el eritrocito no es apropiado para el parasitismo.

Con respecto a las hemoglobinopatías, el mecanismo es diferente, ya que los eritrocitos defectuosos son eliminados rápidamente de la circulación, incluso los que llevan parásitos. (133) (195)

2.10.- DISTRIBUCION Y ESTADISTICAS.

El paludismo ha sido uno de los principales azotes de algunos países - de clima tropical, cálido y húmedo, ya que son los lugares que reúnen las condiciones favorables a la existencia de los vectores de los plasmodios.

Sin embargo, en 1920 se vio la propagación del paludismo en un punto - septentrional; norte, como el río Duina cerca de Arkangel, en la Unión Soviética; 64° de latitud norte y en un punto tan meridional; sur, como Córdoba, en la Argentina; 32° de latitud sur.

Se ha presentado también a una altitud de hasta 2,770 m. en la región de Cochabamba en Bolivia y a 2,591 m. cerca de Londiani; en Kenya; --- Africa. En contraste, la enfermedad también se ha conocido en la cuenca del Mar Muerto, a 400 m. bajo el nivel del mar.

Naturalmente, dentro de estos límites de altitud y latitud, existen muchas zonas que no están infectadas; por ejemplo, en la región del Pacífico Central y Meridional, islas como las Galápagos, las Marquesas, -- las Viti, Las Marshall y las Carolinas, están completamente libres de Anopheles y no presentan paludismo.

El paludismo alcanzó su máxima distribución mundial entre 1855 y 1923 en que se encontró al sur de Canadá y llegó al Círculo Ártico en Rusia. A partir de esta fecha se observó la tendencia a decrecer en su distribución, en algunos países más que en otros. Sin embargo, en ciertas - partes de América, en Indonesia, en el Pacífico Sudoccidental y en --- Africa, entre los 15° de latitud norte y 15° de latitud sur, todavía se encuentra un intenso paludismo. (46) (73)

PANORAMA EN LA REPUBLICA MEXICANA

El paludismo es un padecimiento que si no es dominado, puede afectar - la salud y la economía en amplias zonas del país, incluyendo a las que son objeto de explotación petrolera. En la actualidad se registran - un promedio de 20,500 casos anuales de esta enfermedad.

Hasta la fecha se considera erradicado en los estados de Aguascalientes, Baja California, Coahuila, Guanajuato, Nuevo León, Tamaulipas y - Tlaxcala.

Como consecuencia de trabajos previos, en el mes de Abril de 1978, se efectuó una evaluación externa al programa, por técnicos nacionales e internacionales, estos últimos de la OPS/OMS, mediante esta evaluación se concluyó lo siguiente:

Conservar la división ecológica del país en las tres grandes regiones:

- 1.- Vertiente del Golfo de México y Península de Yucatán.
- 2.- Región del Sur del Océano Pacífico.
- 3.- Región Noroeste.

Pasar a la fase de mantenimiento, considerada ésta como de paludismo - erradicado, el área palúdica de los estados de Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Guanajuato, Aguascalientes y Baja California, que comprende una extensión territorial de 190,952 Km² y una población de ----- 5 156,538 habitantes que representan el 16.6 % del total del área palú dica del país y el 15.4% de la población que habita en ella.

Las actividades que se realizan en el área en fase de mantenimiento -- están encaminadas a mantenerla libre de transmisión y padecimiento, me diante una estrecha vigilancia epidemiológica.

Dejar clasificadas en fase de consolidación, con transmisión interrumpida, todas las entidades federativas de la región de la vertiente del Golfo de México, con excepción de pequeñas porciones de los estados de Campeche, Quintana Roo y Tabasco, que corresponden a municipios situados en nuestra región fronteriza al sur.

Asimismo, en las otras dos regiones de la Vertiente Sur del Pacífico y Noroeste del país, se tienen clasificadas en fase de consolidación parte de los estados de Oaxaca, Puebla, Michoacán, Jalisco, Colima, Nayarit, Durango, Sonora y Zacatecas. Su extensión territorial es de ---- 449,798 Km², con 19'122,980 habitantes que corresponden al 39.1% del territorio palúdico y al 57.1% de la población del área palúdica del país.

Mantener solamente clasificada en fase de ataque, con transmisión local, el área localizada en su mayor parte en la región de la Vertiente del Sur del Océano Pacífico, en las entidades de Chiapas, Oaxaca, Guerrero y Michoacán y en menor grado en la región del Noroeste del país.

La distribución del paludismo en la República Mexicana en orden decreciente de frecuencia es la siguiente:

Oaxaca, Chiapas, Sinaloa, Michoacán, Guerrero, Puebla, Sonora, Morelos, Chihuahua, Nayarit, Durango, Campeche, Quintana Roo, Veracruz, Jalisco, Zacatecas, Tabasco, Edo. de México, Yucatán, Colima, San Luis Potosí, - Distrito Federal, Hidalgo. (188)



CLASIFICACION EPIDEMIOLOGICA DEL AREA PALUDICA POR REGIONES, DE LA
REPUBLICA MEXICANA

(MAPA 1)

REGION

ZONA Y SEDE

Vertiente del Golfo de
México y la Península
de Yucatán.

- 1.- Campeche, Camp.
- 2.- Villahermosa, Tab.
- 3.- Jalapa, Ver.
- 6.-Cd. Valles, S. L. P.
- 7.- San Andrés Tuxtla, Ver.

Vertiente Sur del
Océano Pacífico.

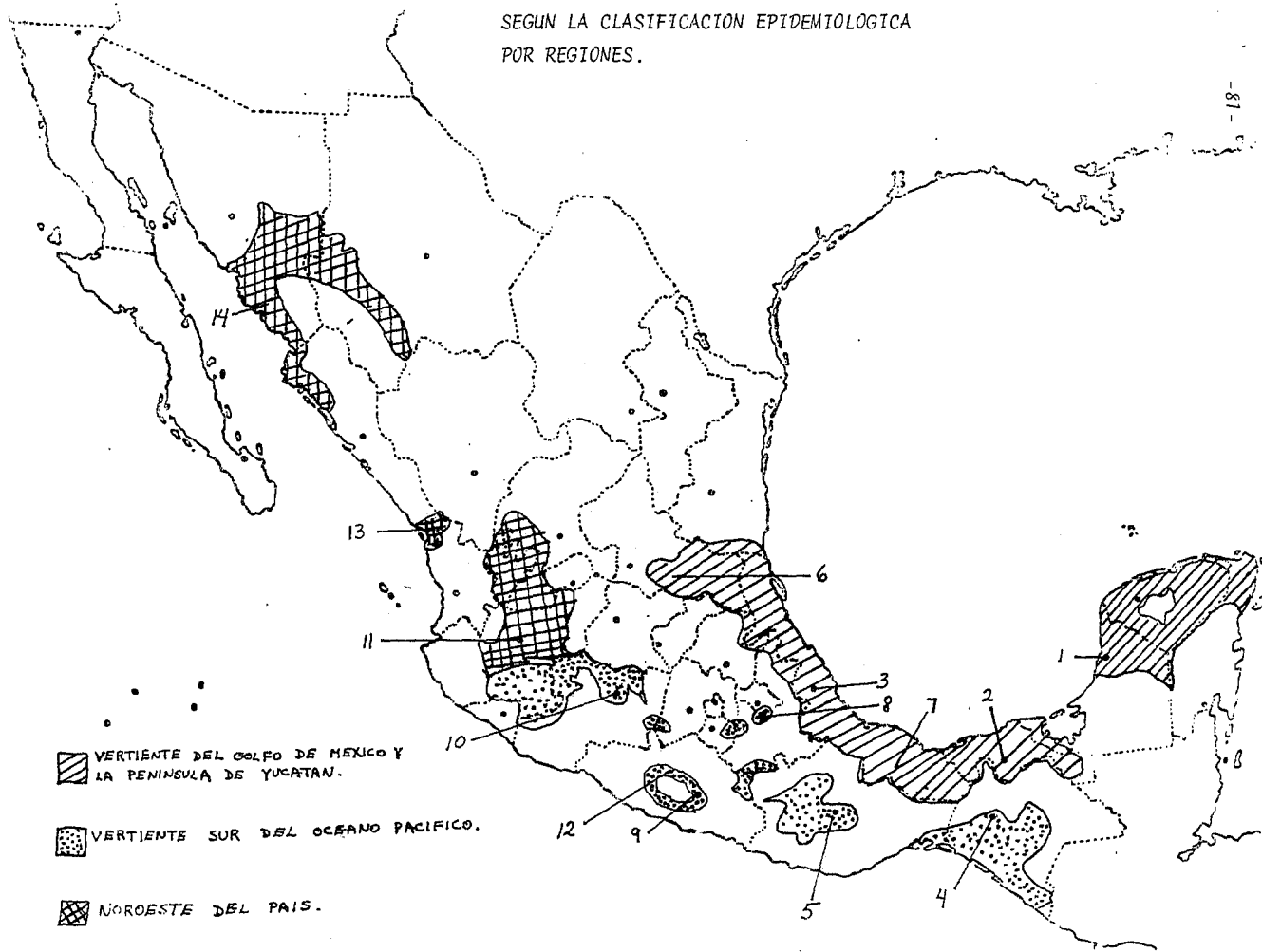
- 4.- Tuxtla Gutiérrez, Chis.
- 5.- Oaxaca, Oax.
- 8.- Puebla, Pue.
- 9.- Chilpancingo, Gro.
- 10.-Morelia, Mich.
- 12.-Iguala, Gro.

Noroeste del País

- 11.- Guadalajara, Jal.
- 13.- Mazatlán, Sin.
- 14.- Navojoa, Son.

M A P A 1

AREAS PALUDICAS EN LA REPUBLICA MEXICANA
SEGUN LA CLASIFICACION EPIDEMIOLOGICA
POR REGIONES.



Referencia (188)

CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO EN LA REPUBLICA MEXICANA EN EL PERIODO 1969 - 1978.

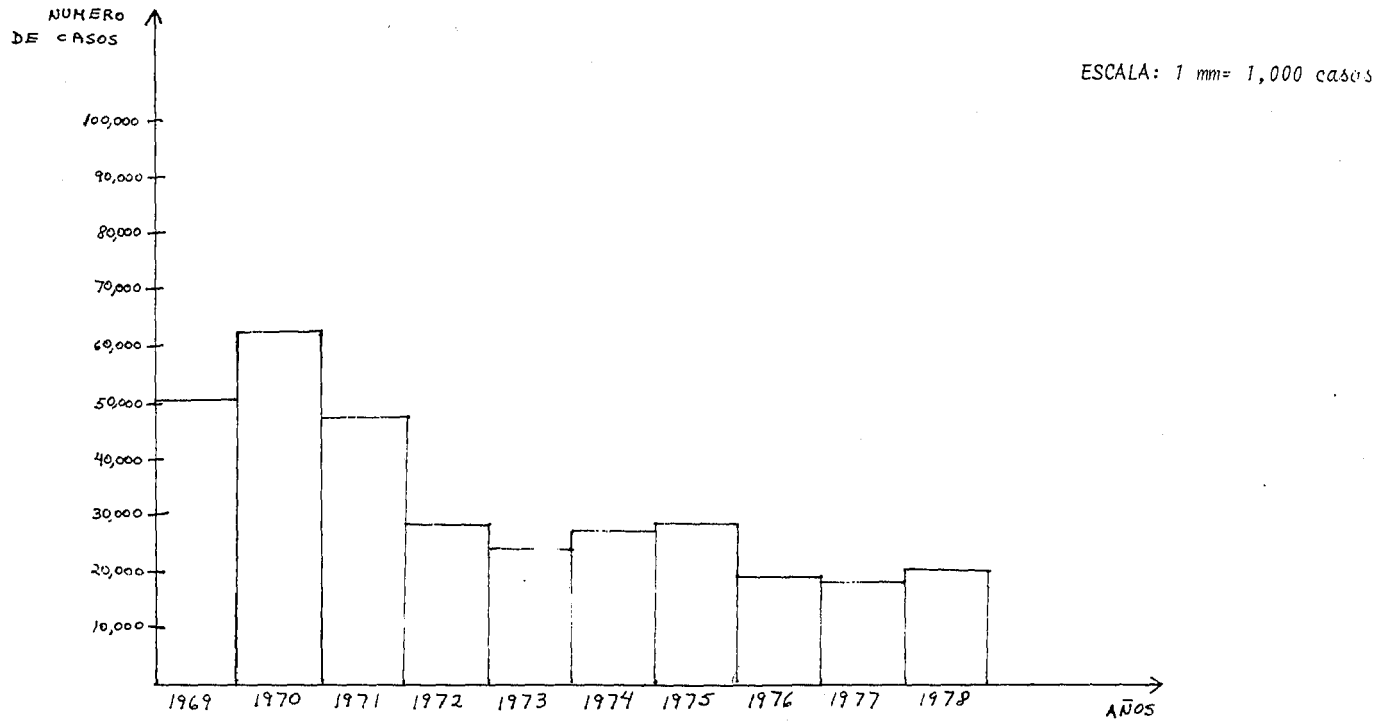
E S T A D O S :	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978
Aguascalientes	3	2	-	-	2	17	21	4	-	1
Baja California N	-	-	1	-	3	1	2	1	1	2
Baja California S	35	13	4	2	2	3	6	-	-	2
Campeche	280	619	262	37	19	40	10	6	47	229
Coahuila	114	3	6	2	2	1	1	1	2	-
Colima	162	361	192	119	63	13	9	2	5	9
Chiapas	4,478	4,707	4,173	3,195	2,612	2,252	3,092	1,741	2,176	3,013
Chihuahua	552	744	782	709	1,030	1,427	916	527	642	456
Distrito Federal	97	33	39	24	11	14	6	-	1	6
Durango	387	356	365	262	402	535	345	288	210	277
Guanajuato	45	299	147	185	16	27	4	10	-	6
Guerrero	8,518	10,974	9,324	3,900	2,743	2,915	4,627	3,025	3,432	1,922
Hidalgo	162	427	313	829	338	153	85	38	47	4
Jalisco	577	808	595	464	352	258	176	99	68	117
Edo. de México	639	1,053	415	126	69	48	24	59	32	37
Michoacán	3,678	5,853	4,300	3,589	3,646	3,360	2,438	1,589	2,280	2,258
Morelos	417	1,087	473	156	157	305	326	334	382	522
Nayarit	860	932	899	708	1,107	870	623	612	627	425
Nuevo León	-	2	6	-	3	1	1	3	3	7
Oaxaca	18,456	20,212	15,790	7,932	5,736	7,451	8,016	5,246	5,252	5,861
Puebla	2,129	3,165	1,858	1,125	547	344	312	413	696	628

E S T A D O S :	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978
<i>Querétaro</i>	166	199	214	247	204	104	21	10	11	-
<i>Quintana Roo</i>	84	1,217	651	91	17	3	1	37	72	214
<i>San Luis Potosí</i>	55	525	400	110	11	11	14	365	-	6
<i>Sinaloa</i>	4,868	5,319	3,973	3,297	4,026	6,371	6,596	3,653	2,920	2,836
<i>Sonora</i>	785	806	617	417	364	635	821	333	331	574
<i>Tabasco</i>	486	119	101	67	36	35	10	12	6	54
<i>Tamaulipas</i>	100	9	1	25	11	9	1	-	1	2
<i>Tlaxcala</i>	2	-	1	1	-	-	13	14	1	-
<i>Veracruz</i>	1,932	1,982	1,351	681	396	299	155	112	71	122
<i>Yucatán</i>	245	657	244	16	-	3	21	1	16	22
<i>Zacatecas</i>	74	103	89	68	63	97	26	33	29	81
TOTAL.	50,386	62,586	47,550	28,384	24,088	27,602	28,722	18,568	19,361	19,693

GRAFICA 1

Referencia: (157)

GRAFICA No. 1
CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO
EN LA REPUBLICA MEXICANA EN EL
PERIODO 1969 - 1978



PANORAMA MUNDIAL.

Según la última estadística mundial global en 1973, alrededor de ----- 787,000,000 de personas que viven originalmente en áreas palúdicas se han visto ya libres del riesgo del paludismo y 596,000,000 se han protegido por los programas activos: Cuadro 3 .

C U A D R O 3

PROGRAMAS DE ERRADICACION DEL PALUDISMO

F A S E S	P O B L A C I O N (M I L L O N E S)				
	ANOS:	1957	1962	1967	1973
Mantenimiento		220	329	654	787
Consolidación		-	243	355	286
Ataque		569	461	277	306
Preparatorio		-	33	42	4

Por otro lado, de 517 millones que permanecen en estudio, 241 millones viven en áreas donde alguna medida antipalúdica se ha aplicado y 276 millones viven en áreas; la mayoría en países del Sur del Africa en el Sahara, donde no se han aplicado medidas específicas antipalúdicas: Cuadro 4 -- (114)

C U A D R O 4

	P O B L A C I O N (M I L L O N E S)			
ANOS:	1957	1962	1967	1973
Medidas de control	-	-	-	241
Medidas no específicas	421	406	364	276
TOTAL	421	406	364	517

Después de diez años de grandes progresos en la erradicación del paludismo, en los últimos años éstos han sido lentos, debido a diversos factores como resistencia a fármacos o insecticidas, por lo que es urgente seguir estudiando estos factores. (114)

La distribución del paludismo en el mundo es como sigue:

ASIA.- El mayor incremento de paludismo en el mundo se ha notificado en Asia; la enfermedad prácticamente ha vuelto a su nivel endémico y ha --
llegado a abarcar extensas zonas. La situación empeoró en Tailandia, --
pero las condiciones son aún más graves en la India y Sri Lanka. Con --
excepción de la República Democrática Popular Lao, la República Socia--
lista de Viet Nam y Malasia Peninsular, las actividades en otros países
de la zona están paralizadas. Hay probabilidades de brotes en Kampu--
chea Democrática, Timor del Este, República Democrática Popular de Lao,
Malasia Sabah, Malasia Sarauak, Nuevas Hébridias, Filipinas, República --
Socialista de Viet Nam y las Islas Salomón. En el área del Mediterrá--
neo Oriental, el riesgo es moderado y en ocasiones alto, sobre todo en
países como Afganistán, Bahreín, Yemen Democrático, Jibuti, Etiopía, --
Irán, Irak, Paquistán, Katar, Arabia Saudita, Somalia, Sudán, Emiratos
Arabes Unidos, Yemen, Indonesia, Oman, Singapur, Kuwait, Nepal, Repúbli--
ca de Korea, Chipre y Macao.

EUROPA.- Los países en donde se encuentra distribuido el paludismo son:
Portugal, Grecia, Bulgaria, Suecia, Escocia, Yugoslavia, Dinamarca, ---
Austria, Checoslovaquia, Rumania, República Democrática Alemana, Hungría,
Finlandia y Bélgica.

AMERICA.- En muchos países del Continente existe el riesgo de que se -
presenten: resistencia a los insecticidas y resistencia por P. falcipa-
rium a los medicamentos de uso más corriente. Los países en donde ----
existe paludismo son: Colombia, Honduras, Perú, El Salvador, México, Ni--
caragua, Guayana, Belice, República Dominicana, Panamá, Estados Unidos,
Guayana Francesa, Argentina, Costa Rica, Cuba, Paraguay, Canadá, Trini--
dad Tobago, Zona del Canal de Panamá, Antigua y Barbados.

OCEANIA.- Australia, Brunei, Hong Kong y Japón se consideran libres de
paludismo. Los países en los que existe el paludismo son: Nueva Guinea,

Nueva Papua, Nueva Zelanda, Polinesia Francesa, Guam, Islas Gilbert y - Nueva Caledonia.

Desafortunadamente, poco se ha hecho en el control del paludismo en el Sur de Africa. La Comunidad Internacional no debería permanecer indife-
rente a la alta mortalidad causada por el paludismo entre los niños y -
jóvenes en esta parte del mundo (114)

AFRICA.- Así el paludismo continúa siendo endémico en la mayoría de --
los países africanos. Los principales países en los cuales se encuen--
tra el paludismo son: Mali, Niger, Togo, Alto Volta, Africa Central, --
Uganda, Rwanda, Benin, Guinea-Bissau, Mauritania, Walawi, Saotome y Prin-
ciple, Mauritius-Maurice. (136) (73) (138)

No obstante, a pesar de las dificultades, hay buenas perspectivas para
progresos adicionales, particularmente en países del Mediterráneo, Oeste
de Asia y algunas regiones del Sureste de Asia, Oeste del Pacífico y Sur
de América. (114)

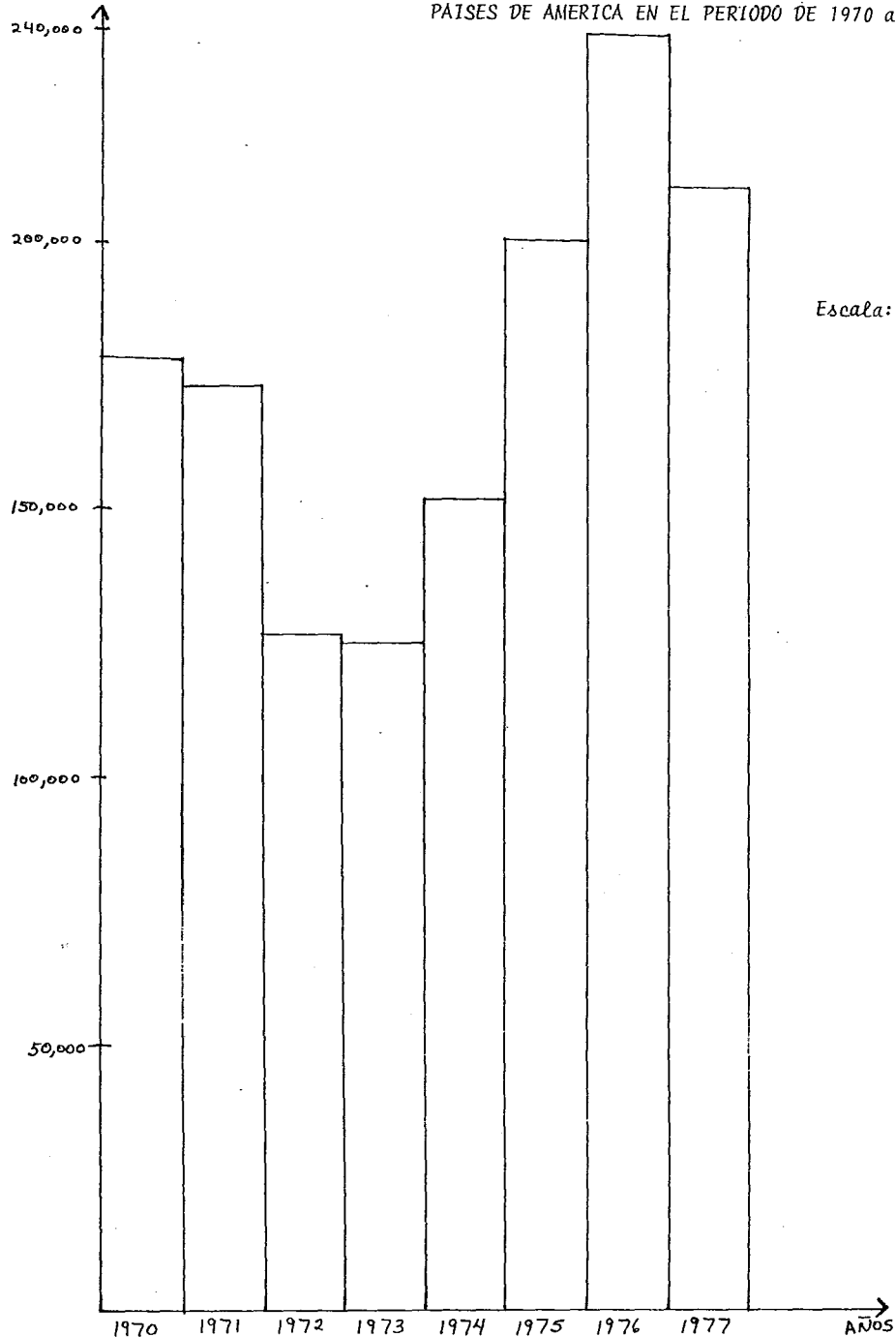
TABLA DE CASOS REPORTADOS EN LOS PRINCIPALES PAISES DONDE EXISTE PALUDISMO EN AMERICA, EN EL PERIODO
1970 - 1977 referencia (136)

P A I S :	ANOS:	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
N U M E R O D E C A S O S :									
Argentina		83	518	349	720	150	100	64	476
Canada		5	7	7	25	24	52	86	108
Colombia		19,455	17,585	24,994	36,284	27,125	32,690	37,306	63,888
Costa Rica		351	263	160	161	169	304	492	217
Cuba		1	7	34	8	53	87	185	168
República Dominicana		134	187	261	569	362	159	583	743
El Salvador		45,436	46,858	38,335	35,095	66,988	83,100	83,289	32,243
Haití		3,923	4,232	4,000	5,863	7,007	10,272	24,106	37,705
Guayana		18	27	266	42	72	1,116	4,715	1,654
Honduras		34,537	48,432	18,651	8,859	7,503	27,532	48,804	39,413
México		62,586	47,550	28,384	24,088	27,602	28,722	18,568	19,361
Panamá		4,807	1,416	913	1,659	1,240	837	727	674
Perú		4,546	4,137	10,036	12,033	13,572	14,338	18,463	32,410
Estados Unidos		3,051	2,375	742	237	293	372	471	516
T O T A L :		178,933	173,594	127,132	125,643	152,160	199,681	237,859	209,541

GRAFICA No. 2

GRAFICA No. 2
CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO EN LOS PRINCIPALES
PAISES DE AMERICA EN EL PERIODO DE 1970 a 1977.

NUMERO
DE
CASOS



Escala: 1 mm = 1,000 casos

TABLAS DE LOS CASOS REPORTADOS EN LOS PRINCIPALES PAISES DONDE EXISTE PALUDISMO: AFRICA Y ASIA EN LOS AÑOS 1970 - 1977.

PAIS:	N U M E R O D E C A S O S :							
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
Mali	517,744	473,941	345,307	371,564	353,275	362,521	383,663	324,619
Mauritius-Maurice	11	18	14	13	18	55	86	50
Reunión	1	1	8	13	2	3	2	2
Rwanda	34,274	33,876	67,667	53,453	53,240	66,441	85,129	128,048
Senegal	472,461	499,130	473,048	521,181	555,925	483,773	443,741	402,202
TOTAL	1'024,491	1'006,966	886,044	946,224	962,460	912,793	912,621	854,921

Gráfica 3

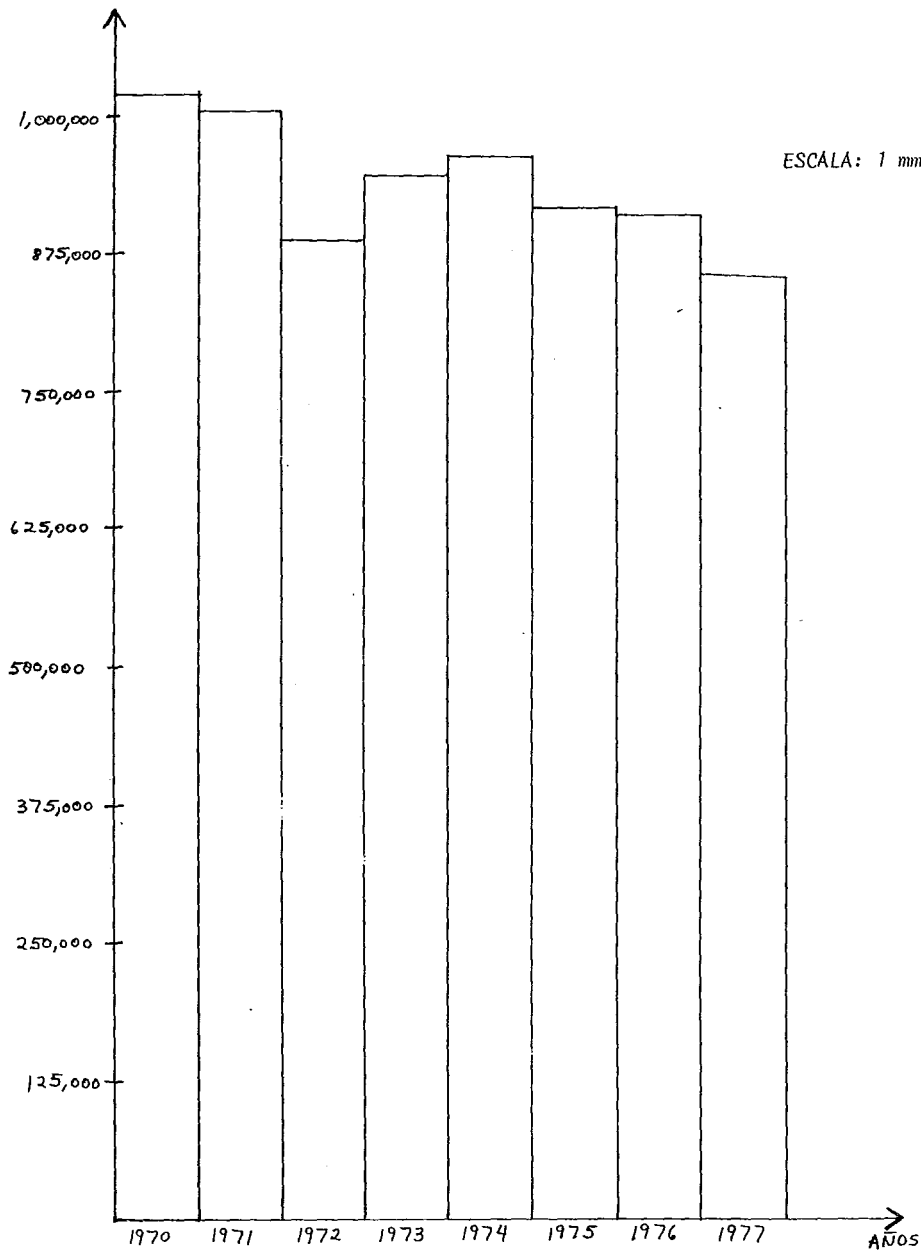
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
Brunei	15	14	15	13	12	11	10	10
Irak	14,211	6,970	6,347	3,792	5,595	6,312	8,109	5,051
Japón	17	13	23	42	33	28	24	37
Rep. de Korea	15,926	9,917	4,275	1,354	1,827	872	294	11
Kuwait	94	102	177	194	103	153	172	159
Malasia Sarawak	164	90	129	187	2,044	1,312	388	1,133
Singapur	473	357	302	347	417	357	251	184
T O T A L	30,900	17,463	11,268	5,929	10,031	9,045	9,248	6,585

Gráfica 4

Referencia (136)

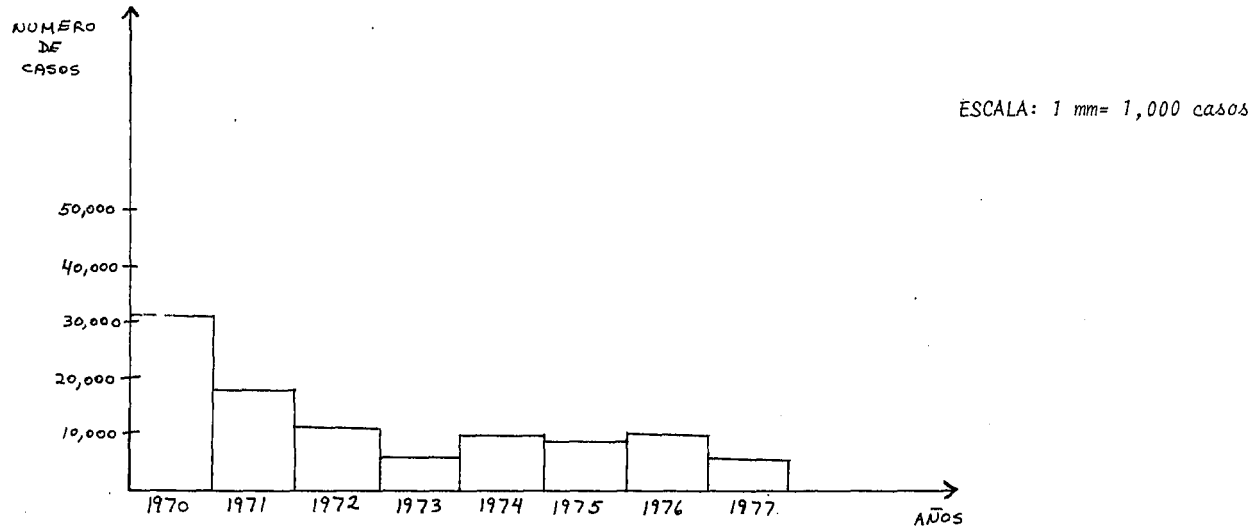
GRÁFICA No. 3
CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO EN LOS PRINCIPALES
PAISES DE AFRICA EN EL PERIODO DE 1970 - 1977.

NUMERO
DE
CASOS



GRAFICA No. 4

CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO EN LOS PRINCIPALES
PAISES DE ASIA EN EL PERIODO DE 1970 - 1977 .



Referencia (136)

TABLAS DE LOS CASOS REPORTADOS EN LOS PRINCIPALES PAISES EN DONDE EXISTE PALUDISMO: EUROPA Y OCEANIA EN LOS AÑOS DE 1970 - 1977.

- 94 -

PAIS :	AÑOS:	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
	N U M E R O D E C A S O S :								
<i>Austria</i>		5	4	14	7	9	10	23	34
<i>Bulgaria</i>		9	12	11	14	34	46	63	82
<i>Dinamarca</i>		16	13	30	48	53	66	47	51
<i>Finlandia</i>		3	8	4	3	12	17	22	3
<i>Grecia</i>		26	60	55	35	54	69	66	83
<i>Hungría</i>		8	4	4	6	5	8	1	5
<i>Portugal</i>		3,113	4,664	590	603	513	422	484	138
<i>Escocia</i>		21	30	22	24	27	48	81	77
<i>Yugoslavia</i>		16	15	14	15	13	27	42	66
T O T A L		3,217	4,810	744	755	720	713	829	539

Gráfica 5

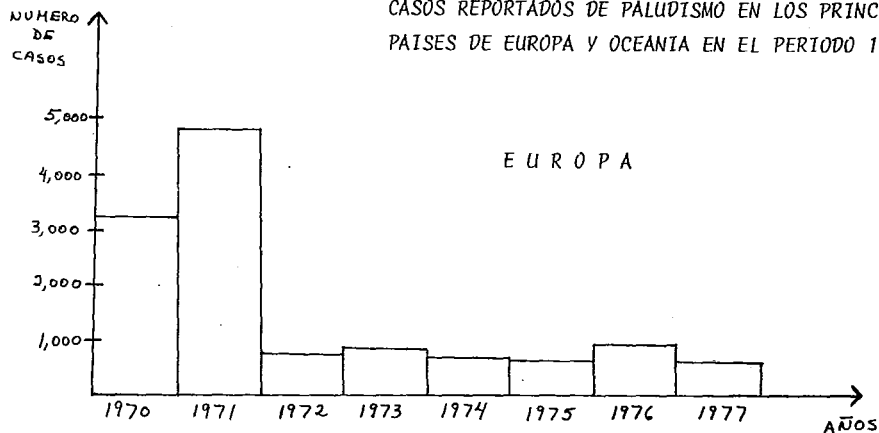
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977
<i>Australia</i>	234	215	189	203	216	249	238	253
<i>Nueva Caledonia</i>	8	32	5	27	5	3	-	-
<i>Nueva Zelanda</i>	18	24	11	12	15	17	28	22
T O T A L :	260	271	205	242	236	269	266	275

Gráfica 6

Referencia (136)

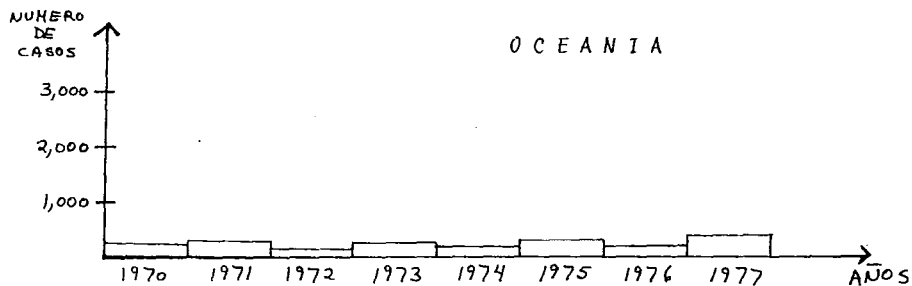
GRAFICA No. 5

CASOS REPORTADOS DE PALUDISMO EN LOS PRINCIPALES
PAISES DE EUROPA Y OCEANIA EN EL PERIODO 1970-1977

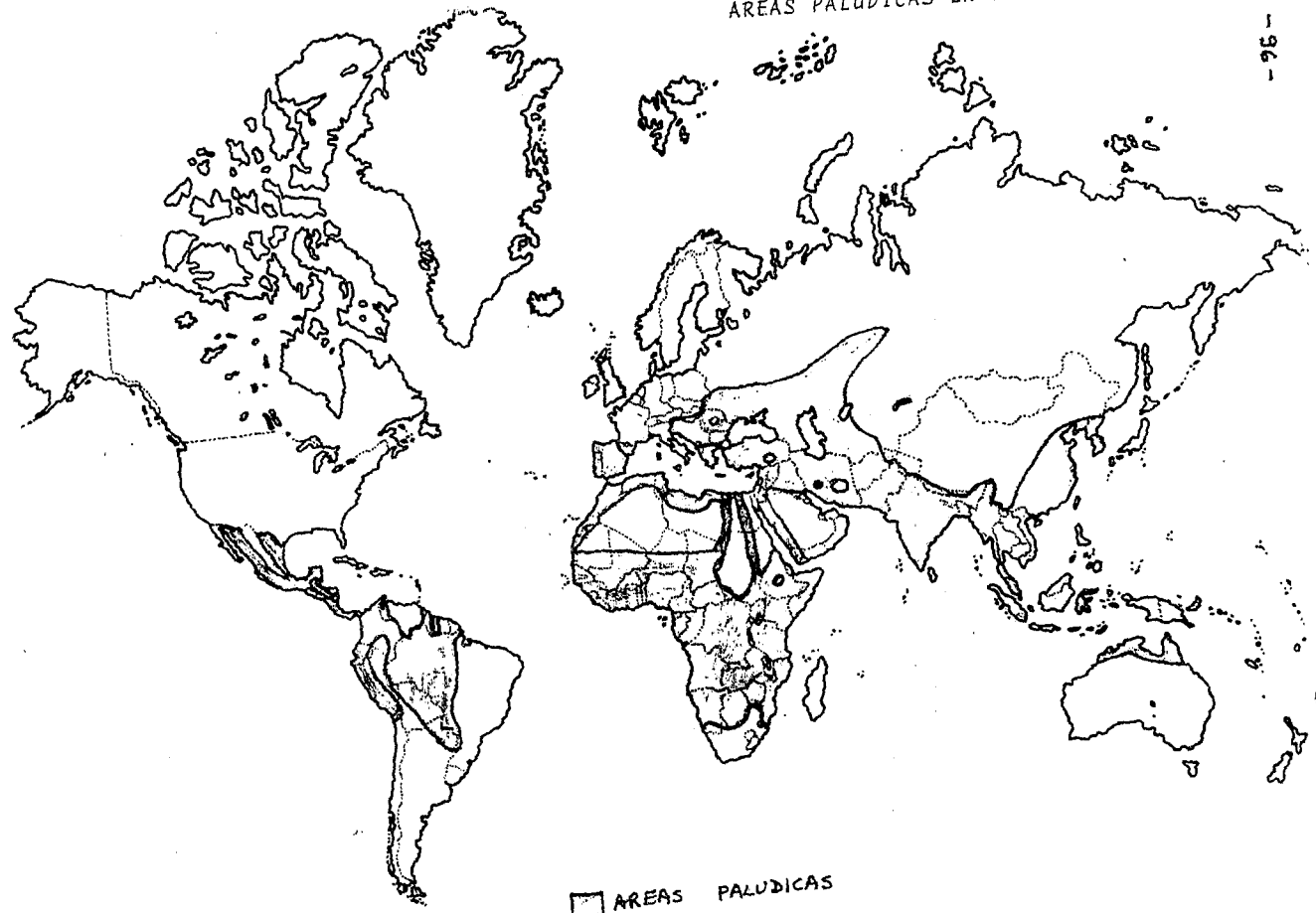


Escala: 1mm = 1,000 casos

GRAFICA No. 6



Referencia (136)



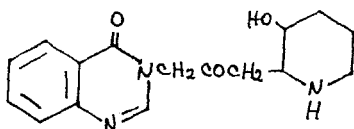
Referencia (73)

3. - ANTIPALUDICOS.

3.1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Los antecedentes del paludismo son muy remotos, pero no fue sino hasta 1880 que Alfonso Laveran estableció al plasmodio como agente causal de dicha infección. (118)

Desde el principio el hombre encontró remedios entre los productos naturales; una de las preparaciones más antiguas fue el medicamento chino: "Chang shan" que es un polvo de las raíces de la planta "Dichroa Febrífuga, cuyo principio activo es el alcaloide; febrifugina (1). --- (177)

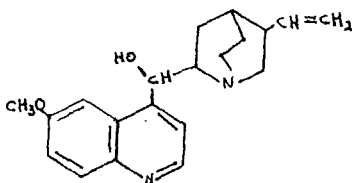


(1)

No se sabe cuando se descubrieron las propiedades antifebriles de la corteza de la quina, en 1630 se recomendó como tratamiento para la condesa de Chinchón, alrededor de 1639 se introduce a Europa por los Jesuitas América. (40)

Fue usada ampliamente por los charlatanes, el primer reconocimiento oficial fue en 1677 al enlistarla en la Farmacopea de Londres como "Corteza Peruana", que fue el nombre que se le aplicó en ese tiempo. (45) --- (192)

En 1820 se aislaron los alcaloides de la corteza del quino, encontrando como principal alcaloide antipalúdico a la Quinina (2). (21)

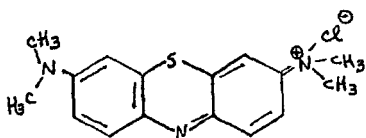


(2)

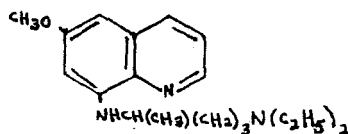
Desde 1866 el árbol del quino se introdujo en la República Mexicana. - Las primeras experiencias no tuvieron mucho éxito y fue hasta 1940 que se renovó el interés por el cultivo de este árbol. (40)

Durante 300 años la corteza pulverizada fue el único medicamento que - podía suprimir efectivamente los síntomas del paludismo; después de -- esta dependencia de la corteza de la quina y de la quinina, el desarro - llo de los antipalúdicos sintéticos fue iniciado con los trabajos efec - tuados en 1891, su punto de partida fue el azul de metileno (3), el --- cual había demostrado tener propiedades antipalúdicas. La búsqueda de medicamentos antipalúdicos sintéticos se intensificó al principio de - la primera guerra mundial. (122)

Al variar la molécula del azul de metileno, se demostró que una cadena lateral, dialquil-aminoalquilamino es esencial para la actividad, de - estos estudios se obtuvo el primer antipalúdico sintético, se reempla - zó el anillo de acridina del Azul de Metileno por un anillo quinolíni - co como el de la Quinina para crear así una 8-aminoquinolina: la Plas - moquina conocida como Pamaquina (4) alrededor de 1925, aunque más poten - te que la Quinina, debido a su toxicidad se usó poco. (21)

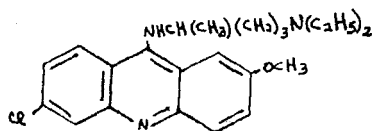


(3)



(4)

Al cambiar la cadena lateral básica, dialquilaminoalquilamino, a un --- sistema heterocíclico como el anillo de Acridina del Azul de Metileno, dio como resultado el Atebrin o Quinacrina o Mepacrina (5), alrededor de 1930, (45) (122) fue el primer fármaco usado para la supresión del - paludismo en masa, por ser poco tóxico. (45) (122)

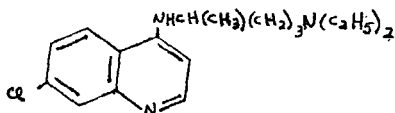


(5)

En 1934 fue sintetizada en Alemania la Resochina o Cloroquina (6), la que se probó y evaluó como una sustancia con gran actividad antipalúdica, pero en 1935 se comunicó que era demasiado tóxica para su uso humano. -- (80)

El valor antipalúdico de las 4-aminoquinolinas se reconoció hasta 1940. A fines de 1944 investigadores americanos sintetizaron un compuesto designado como SN 7618 llamado después Cloroquina, más adelante descubrieron que era el mismo que había sido patentado como Resochina.

Por 1946, la Cloroquina se había convertido en el medicamento de elección para el tratamiento de paludismo en el mundo, a pesar de su toxicidad.

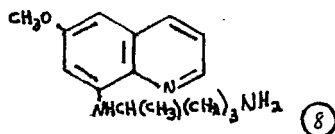
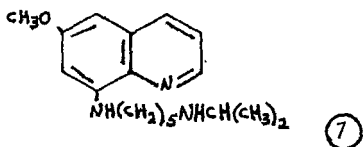


(6)

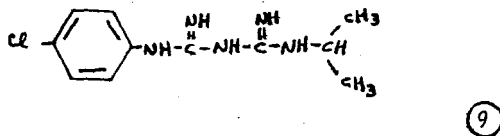
La Sontoquina fue sintetizada alrededor de 1939 con el objeto de disminuir la toxicidad que presenta la Cloroquina. Se reportó que su actividad antipalúdica es alta y que puede ser tolerada. Basados en esta información, se sintetizaron varios derivados de estas 4-aminoquinolinas; de las cuales se obtuvieron: la oxiclороquina y la Amodiaquina, que presentaron buena actividad antipalúdica. (45)

Al mismo tiempo, se vio que las 4-aminoquinolinas así como la Quinina y Quinacrina son inadecuadas para prevenir recaídas e infecciones por P. - vivax.

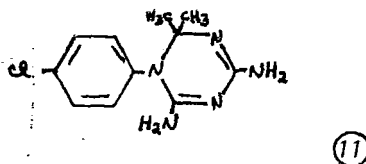
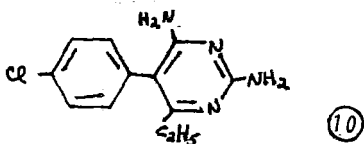
Con el objeto de disminuir la toxicidad e incrementar la efectividad de la Pamaquina (4), así como para resolver el problema de recaídas por P. vivax, al final de la Segunda Guerra Mundial se desarrolló la Pentaquina (7), la Isopentaquina y finalmente en 1945 la Primaquina entre (8) otras. (122)



Durante la Segunda Guerra Mundial las investigaciones se apartaron de las estructuras típicas; la Quinolina y la Acridina, descubriéndose la actividad de la serie de las Biguanidas; la primera y más importante de ellas fue la Cloroguanida o Proguanil (9), obtenida en 1946. (106)



La Pirimetamina o Daraprim (10), una diaminopirimidina semejante al metabolismo activo de la Cloroguanida (11) fue ensayada, encontrándose -- que es un antipalúdico altamente efectivo.



En los últimos años de la década de los 50s declinaron las investigaciones hacia nuevos antipalúdicos, debido a la gran cantidad de fármacos -- de que se disponía; sin embargo, se desató gran inquietud sobre los reportes de resistencia de ciertas cepas a los principales fármacos como a la Cloroguanida, Pirimetamina y recientemente a la Cloroquina, por lo que recurrió de nuevo a la Quinina; así como a la síntesis de nuevos -- antipalúdicos.

Así también, se estudian las posibles combinaciones de fármacos que --
presentan potencialización sinérgica y que puedan ayudar a resolver el
tratamiento del paludismo. (45)

Los antipalúdicos para su estudio se han dividido en tres grupos de --
compuestos:

- 1.- El grupo de las quinolino-acridinas; este grupo se divide a su --
vez en tres:
 - a).- Las 8-aminoquinolinas, es un conjunto de compuestos que pre
sentan un mecanismo de acción similar, además de que presen
tan similitud en su estructura.
 - b).- Las 4-aminoquinolinas, los alcaloides de la quina, sus com-
puestos relacionados y las acridinas. Todos estos compues-
tos presentan un mecanismo de acción parecido, aunque su --
estructura difiere de un compuesto a otro.
 - c).- Los quinolinometanoles y los compuestos relacionados como:
los fenantrenometanoles y los piridinometanoles. Este grupo
de compuestos no han sido todavía ampliamente estudiados, -
son de las últimas investigaciones efectuadas y al parecer
tienen grandes posibilidades como antipalúdicos, su mecanis
mo de acción está en estudio.
- 2.- El grupo de los antifólicos; en este grupo entran gran variedad -
de compuestos, los cuales tienen un mecanismo de acción común.
- 3.- En este grupo se encuentran todos los compuestos que no entran en --
los dos anteriores y que presentan actividad antipalúdica, su estruc
tura es variada.

3.2

GRUPO 1.- QUINOLINO-ACRIDINAS.

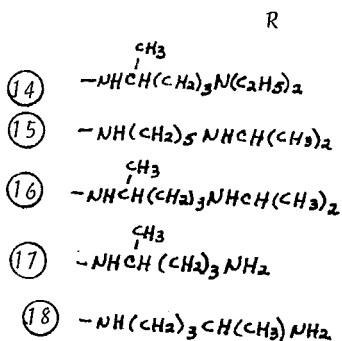
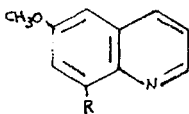
a.- 8-aminoquinolinas

Se preparó un número de derivados relacionados con el azul de metileno - (12) encontrándose, que al reemplazar un grupo metileno por una cadena lateral dialquilaminoalquilamino, se obtiene el compuesto (13), el cual tuvo mayor actividad comparado con el compuesto (12), pero también su toxicidad fue mayor. Después de este trabajo se considera la cadena lateral como esencial para la actividad antipalúdica. (45).



De los estudios realizados, se concluyó que las 8-aminoquinolinas con una cadena lateral no ramificada, son más activas que aquellas que están ramificadas, que el grupo 6-metoxilo es benéfico, pero no esencial para la actividad antipalúdica, cuando este grupo se reemplaza por un grupo etoxilo o metilo, la actividad disminuye. (21)

Las 8-aminoquinolinas más importantes son: la 8-[4-(dietilamino)-1-metilbutil] amino } -6-metoxiquinolína; Pamaquina (14) la pentaquina (15) - la isopentaquina (16) la primaquina (17); la más usada clínicamente y - la quinocida (18) que es un isómero de la primaquina, pero con un índice terapéutico menor. (45)



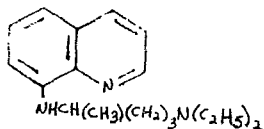
Las 8-aminoquinolinas son muy activas contra las formas exoeritrocíticas de *P. vivax* y de *P. falciparum*, no son satisfactorias para el tratamiento de ataques agudos, a menos de que se use en combinación con un esquizonticida de acción rápida.

La desventaja que presentan este tipo de compuestos es su toxicidad, el grado de ésta, está relacionada con el tipo de sustitución del grupo amino terminal, así la pamaquina con un grupo amino terciario es más tóxica que la primaquina que contiene un grupo amino primario, mientras que la pentaquina y la isopentaquina con un grupo amino secundario terminal tienen una toxicidad moderada. La resistencia a esta serie de compuestos no parece ser problema, ya que es muy difícil que la desarrollen, aún así debe usarse con precaución. (21) (4)

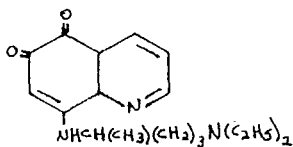
Se estudió por medio de la síntesis de una gran variedad de análogos de las principales 8-aminoquinolinas, el efecto de la longitud de la cadena lateral básica sobre la actividad, de estos estudios se concluyó que se tiene una buena actividad cuando la cadena lateral tiene alrededor de 9 grupos metileno.

Se ha visto que el análogo de la pamaquina 6-hidroxi (19) es más activo que la pamaquina misma contra las formas sexuales de *P. vivax* y de *P. falciparum*, además la actividad se incrementa cuando se adiciona un segundo grupo hidroxilo en la posición 5 en el núcleo de quinolina (20).

Otro análogo de la pamaquina es el 5,6-quinolina-quinona (21) es aún más activo que los otros compuestos y que la pamaquina *in vitro*. Los tres compuestos antes mencionados se han aislado de la orina de conejos y del hombre que han sido tratados con el medicamento pamaquina.



(19) 6-OH

(20) 5,6-(OH)₂

(21)

Este tipo de estudios también se han efectuado con otras 8-aminoquinolinas; como la primaquina. Se ha concluido que estos compuestos no son activos por sí mismos, sino que lo son por las transformaciones que sufren a metabolitos activos. (45)

Se ha probado que entre las 8-aminoquinolinas monosustituídas, los derivados 6-metoxi son los más activos, pero también las más tóxicas. (21)

Cuando se colocan grupos halógenos en las posiciones 3,4 y 6, la actividad disminuye y en las otras posiciones también disminuye la actividad, pero en menor grado.

Los compuestos que tienen grupos metilo en las posiciones 5,6 y 7 tienen actividad baja, el grupo metilo en posición 4 tiende a disminuir la toxicidad más que la actividad.

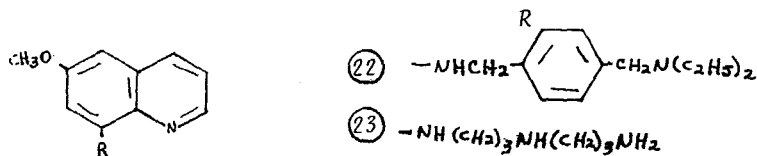
El grupo metoxi en posición 2,4 y 5 también disminuye la actividad. Un grupo amino o un grupo anilino en posición 5 de una 6-metoxi-8-aminoquinolina reduce más la toxicidad que la actividad.

El número de carbonos entre los dos átomos de nitrógeno en la cadena lateral parece ser más importante que la naturaleza de la amina terminal, con 4 o 6 carbonos la actividad antipalúdica es óptima en los derivados 6-metoxi, en esta serie la máxima toxicidad es cuando hay 3 átomos de carbono.

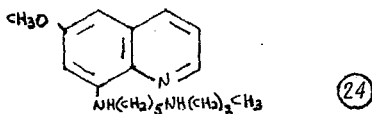
Al reemplazar un grupo metileno de la cadena lateral por un grupo carbinol por ejemplo: R= NHCH₂CÓN(C₂H₅)₂ la actividad desaparece, pero cuando se coloca un átomo de azufre entre la cadena lateral como en -----

$R = \text{NH}(\text{CH}_2)_3 \text{S} - (\text{CH}_2)_3 \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ la actividad se conserva.

La cadena lateral puede ser alicíclica o alifática. El compuesto (22), por ejemplo presentó un buen grado de actividad antipalúdica y al colocar otro átomo de nitrógeno en la cadena lateral, la actividad no se ve afectada como en el compuesto (23), una cadena lateral ramificada tiene efectos destructores en la actividad.



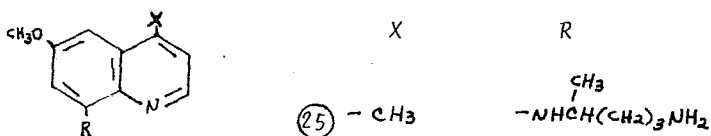
Un compuesto que parece muy prometedor en esta serie es el 8- $\{$ 5-(propil-amino)pentil $\}$ amino $\}$ -6-metoxiquinolina (24), este compuesto presentó actividad profiláctica en animales, superior a la pentaquina, posee actividad esquizonticida tisular, así como también esquizonticida hemática, este compuesto continúa en estudio. (181) (45)



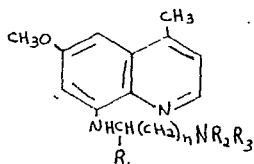
Derivados de la Primaquina.

Durante la segunda guerra mundial, casi al mismo tiempo de que se preparó la primaquina, también se sintetizó la metil-primaquina (25), la cual al ser probada contra *P. cynomolgi* en monos *Rhesus* presentó mayor actividad curativa que la primaquina y al ser evaluada contra *P. berghei* en ratones, la toxicidad fue menor que la de aquella.

La mayor desventaja de la primaquina es su toxicidad y su rápida excreción, una revisión de la literatura indica que el tipo de toxicidad de las 8-aminoquinolinas depende en gran parte de la estructura de la cadena lateral 8-amino, sin embargo, también los sustituyentes nucleares -- son importantes (107). Para analizar el efecto de la sustitución en posición 4, dentro de la serie de las 8-aminoquinolinas y relacionarla -- con la actividad antipalúdica se desarrollaron varios análogos de la -- 4-metilprimaquina, variando también la cadena lateral en posición 8 como:

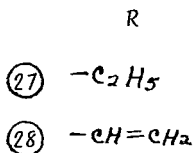
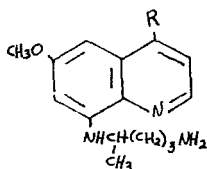


Varias 8- { [(dialquilamino)alquil] amino } -6-metoxi-4-metilquinolinas -- (26), la 8- { [(4'-amino-1'-metil-butil)amino] -4-etil} -6-metoxiquinolinas; 4-etil-primaquina (27),

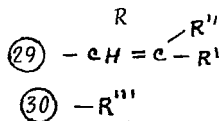
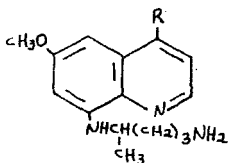


(26)

La 8-[(4'-amino-1'-metilbutil)-amino]-6-metoxi-4-vinilquinolina; 4-vinil-primaquina (28) y la serie 4-[ϕ -(ariltio)etil]-8-aminoquinolina. (30)



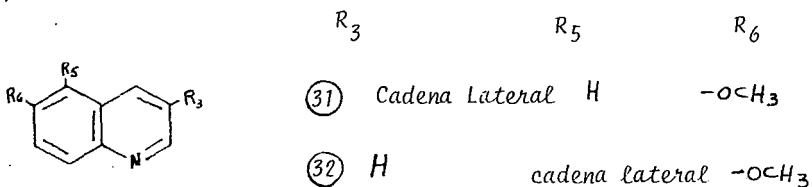
Continuando con el estudio de los compuestos 4-sustituídos, se sintetizaron varios derivados de la serie 4-(alquilvinil) (29) y 4-alquil-8-[(4'-amino-1'-metilbutil)amino]-6-metoxiquinolinas (30).



Ninguno de los compuestos sintetizados mostró actividad significativa. - (29) (104)

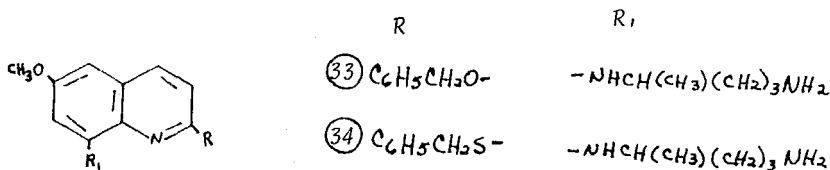
Después de probar cientos de análogos de las 8-aminoquinolinas, se vio que al modificar la cadena lateral 8-amino no se obtiene gran mejoría en la cadena lateral, ni tampoco al colocar un sustituyentes en la posición 4; ni al hacer variaciones de este sustituyentes combinado con variaciones en la cadena lateral. (163). Se puede concluir que al reemplazar el átomo de H de la posición 4 de la molécula de la primaquina por una gran variedad de sustituyentes, la actividad antipalúdica curativa radical se pierde, por lo que la posibilidad de aumentar la actividad de las 8-aminoquinolinas por medio de la sustitución en la posición 4- tiene muchas limitaciones. (112) (30)

Otra serie estudiada, relacionada con la primaquina fue la 3-amino (31) y 5-amino-quinolinas (32), pero ningún compuesto presentó actividad antipalúdica significativa. También se probaron contra *L. donovani* en hamster pero no presentaron actividad tampoco contra este parásito. (104)

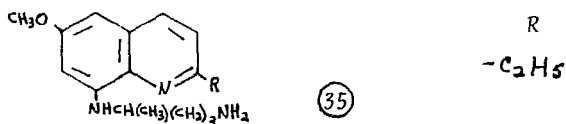


Debido a la aparición de la resistencia a las 8-aminoquinolinas, aunque no se trata de un problema grande, se están haciendo esfuerzos por mejorar la potencia antipalúdica de estos compuestos, así como también de disminuir su toxicidad.

Se investigó la actividad curativa radical de las 2-benciloxi-primaquina como el compuesto (33) y las 2-benciltio-6-metoxi-8-aminoquinolinas como el (34), sintetizando gran número de estos derivados y evaluándolos contra *P. berghei* en ratones. La actividad que presentaron no se consideró suficiente como para seguir con estudios adicionales en esta serie de compuestos. (167)

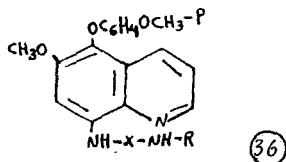


Sin embargo, los análogos 2-benciloxi son menos tóxicos que la primaquina. Esto sugirió que las 8-aminoquinolinas 2-sustituídas pudieran ser menos tóxicas y más efectivas que la primaquina, por lo que se estudiaron los derivados 2-sustituídos. Las variaciones de la posición 2 fueron con los grupos $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-Cl$, $-C_2H_5$ y $-CH=CH_2$.



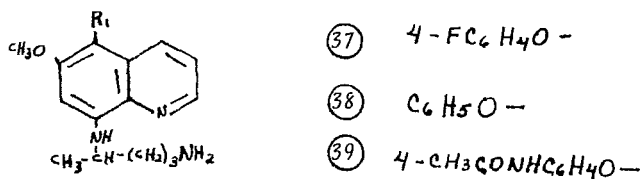
Aunque el compuesto (35) presentó actividad significativa, no fue suficiente como para desarrollar con él más estudios. (168)

Se estudió la serie de los 5-ariloxi-6-metoxi-8-aminoquinolinas (36), - probando diversos tipos de sustituyentes en posición 5, combinando también la variación con la cadena lateral básica, ninguno de los compuestos estudiados presentó actividad alta, pero sí la suficiente como para seguir los estudios con esta serie. (142)

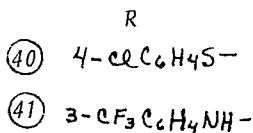
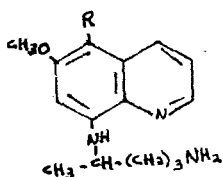


Se prepararon entonces varios derivados de la 5-fenoxi-primaquina, los cuales se probaron como antipalúdicos. Los resultados obtenidos fueron: que su toxicidad es menor que la de la primaquina, que presentan actividad curativa sobre todo, el compuesto (37), pero no como la primaquina. Los compuestos halogenados presentaron mayor actividad que los no halogenados como el compuesto (38).

Cuando el grupo halógeno se reemplaza por un grupo acetamido como en el compuesto (39) la actividad desaparece. (50)

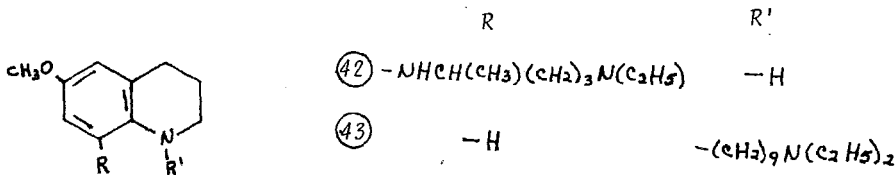


Otros estudios se realizaron en la serie de los 5-feniltio y 5-anilino derivados de la primaquina. De la serie de las 5-feniltio-primaquinas todos los compuestos presentaron actividad, como el compuesto (40), pero fue menos activo que la primaquina. De los derivados 5-anilino, - el mejor fue el compuesto (41), pero permitió el desarrollo de recaídas. La toxicidad de los compuestos anteriores fue mínima.



De lo anterior se concluye que la toxicidad de la primaquina se puede disminuir con la introducción de un grupo feniltio, anilino, o fenoxi, sin embargo, la posibilidad de tener también una buena actividad no parece recidir en esta serie de compuestos (180)

Un análogo de la pamaquina, el 8-(5-dietilamino-2-pentilamino)-6-metoxi, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina: tetrahidropamaquina (42).

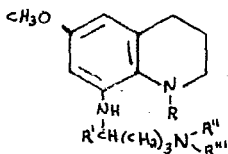


Se reportó en las pruebas clínicas menos activa, aunque también menos tóxica que la primaquina contra *P. falciparum*.

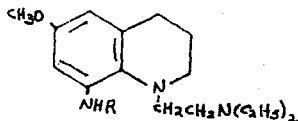
El análogo 1-sustituido, el 1-(9-dietilaminononil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (43), es activo contra *P. lophurae* en patos en la prueba profiláctica.

Se prepararon varios compuestos de las series: 1-alkil-8-[amino-alkil amino]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (44), la 8-[alkilamino]-

1-(2-dietilalminoetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (45) , 1-alquil-8-(aminoalquilamino)-6-metoxi-1,2-dihidroquinolina (46) y de las 8-metoxi-5,6-dihidro-4-imidazo [i, j] quinolinas 2-sustituidas (47) .

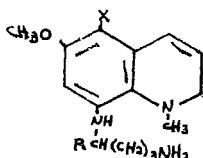


(44)

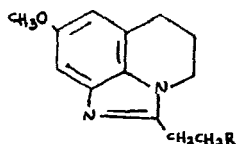


(45)

De los datos obtenidos se concluyó que la reducción total o parcial del anillo heterocíclico de las 8-aminoquinolinas combinado con la adición - de un grupo alquílico en el N heterocíclico, elimina o disminuye la actividad antipalúdica contra *P. berghei* en ratones y contra *P. cynomolgi* en monos Rhesus. (27)



(46)

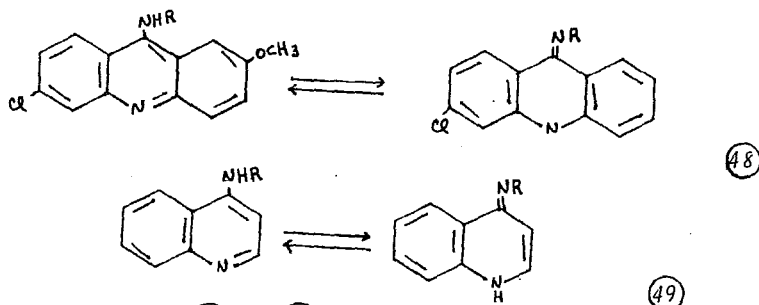


(47)

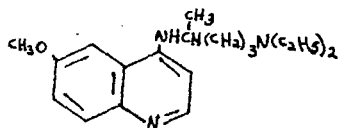
b.-4— AMINOQUINOLINAS.

La presencia del núcleo de quinolina en la molécula de la quinina y de la quinacrina, junto con el conocimiento de la actividad de las 8-aminoquinolinas fue la razón por la cual el núcleo de quinacrina se partió a fin de investigar más compuestos con actividad antipalúdica importante. (45)

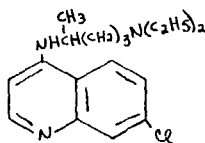
Se sabe que las posibles posiciones de la cadena lateral en el núcleo de quinolina para que se presente la actividad son las 4-, 6- y 8-. Además el tautomerismo que presentan las moléculas de: la quinacrina (48) y las 4-aminoquinolinas (49) parece ser necesario para la actividad antipalúdica. (21) (153)



Las 4-aminoquinolinas (50) y (51) que son respectivamente la 6-metoxi y la 7-cloro-4- (4-dietilamino-1-metilbutilamino) quinolina, cloroquina, corresponden a los dos posibles juegos de anillos que se pueden formar con los tres anillos de la molécula de Quinacrina, resultaron ser activos contra infecciones palúdicas en aves. (80) (181).

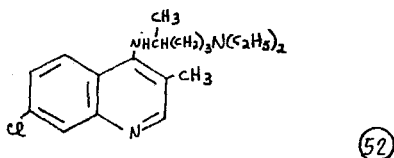


(50)

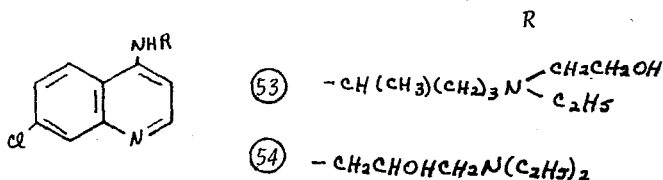


(51)

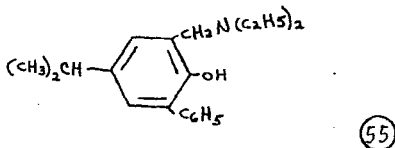
A partir de estas pruebas se desarrolló gran número de 4-aminoquinolinas (37) de las que surgió la 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-1-metilbutilamino)-3-metilquinolina; Sontoquina (52). La actividad del compuesto (50), es similar a la de la quinina, pero inferior a la Quinacrina, la Cloroquina probó ser más activa y menos tóxica que la Quinina o la Quinacrina en infecciones de aves y humanos. (45)

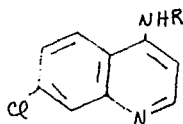


Posteriores variaciones en la cadena lateral básica condujo a la 7-cloro-4-[4-(N-etil-N-2-hidroxietyl)-1-metilbutilamino]quinolina; Hidroxicloroquina (53) y la 7-cloro-4-(3-dietilamino-2-hidroxiopropilamino)quinolina; Oxicloroquina (54) que presentan actividad parecida a la de la cloroquina, ya se han usado clínicamente. (119)

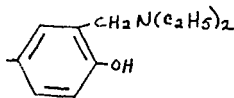


La actividad antipalúdica se descubrió entre ciertas α-dialquilamino-0-cresoles como el compuesto (55), modificando esta molécula para tomarla como cadena lateral básica 3-dietilaminometil-4-hidroxianilino y combinándola con el núcleo 7-cloroquinolina, se obtuvo así la Amodiaquina - que es la 7-cloro-4-(3'-dietilaminometil-4-hidroxianilino) quinolina. (56) que es un buen antipalúdico, así como también la Amopiroquina (57) que se formó por la ciclización de la porción dietilamino en un anillo de piperolidina. Otros trabajos reportan una significativa actividad en la 7-cloro-4-[3,5-bis-(dietilaminometil)-4-hidroxianilina] quinolina; Cicloquina (58). (21) (181) (127)

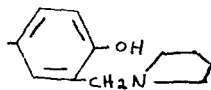




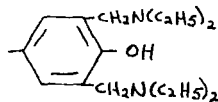
(56)



(57)



(58)



Al estudiar las variaciones estructurales de las mejores 4-aminoquinolinas se llegó a las siguientes conclusiones generales:

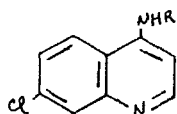
Los compuestos 7-haluro-4-aminoquinolinas son los más activos (21) y -- también los más tóxicos, el halógeno en posición diferente de la 7-6 -- una sustitución dihaluro reduce la actividad antipalúdica más que la to -- xicidad. Al variar la cadena lateral básica, se vio que la actividad -- se conversa cuando la longitud de la cadena es de 2 a 5 carbonos y dis -- minuye cuando la longitud de la cadena es más grande y la toxicidad --- aumenta en este último caso. Los sustituyentes alquilos grandes sobre el nitrógeno terminal o amina terminal como el C_6H_{13} o mayores, disminu -- yen la actividad y tienden a incrementar la toxicidad.

La cadena lateral de la cloroquina introduce un centro de actividad --- óptica en la molécula, al estudiar por separado sus isómeros ópticos -- ninguno presentó diferencia en la actividad antipalúdica en pájaros, -- comparado con el racemato.

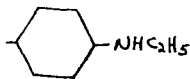
Al sustituir grupos hidroxí o alcoxi en uno de los carbonos metileno de la cadena lateral, se conserva la actividad como en el caso de la Oxi-- cloroquina, al compararla con la cloroquina, no presentó ventajas sobre ésta, por lo que no se ha usado mucho clínicamente.

Las 6-metoxi-4-aminoquinolinas no son tan activas como las 7-cloro-4-a--minoquinolinas. (181)

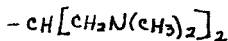
La ramificación en la cadena lateral puede ser muy variada sin notable pérdida de la actividad como los derivados ciclohexano, (59) alquilico (60) y el piperidino (61). (7)



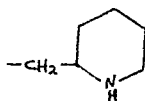
(59)



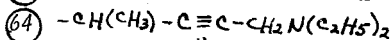
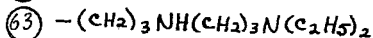
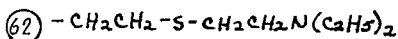
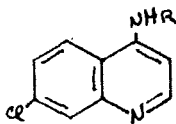
(60)



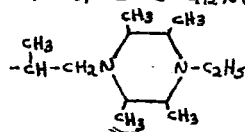
(61)



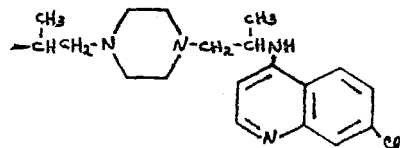
La introducción de un azufre en la cadena lateral retiene la actividad como en compuestos (62) y lo contrario sucede al introducir un nitrógeno como en (63). Aunque probablemente se deba a la gran longitud de la cadena lateral.



(65)



(66)



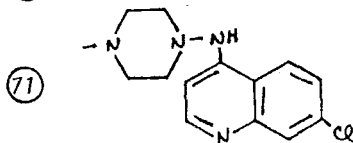
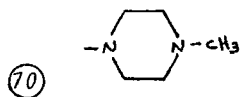
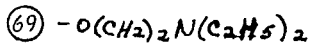
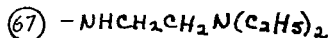
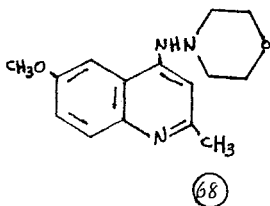
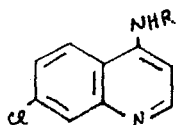
Entre las aminas terminales, se encontró que las aminas primarias y secundarias presentan buena actividad, pero las aminas terciarias son superiores a ellas. (181)

Se investigó el efecto de la insaturación de la cadena lateral como el análogo acetilénico (64) que parece ser más activo que el compuesto original saturado contra *P. berghei* en ratones. (171)

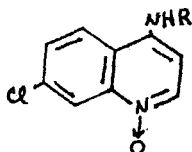
Otra variación de la cadena lateral se presenta en el compuesto 1-etil-2,3,5,6-tetrametil-4-[1-7-cloro-4-quinolil]-2-amino-1-etil] piperazina (65) que presenta actividad antipalúdica y la modificación de este compuesto el [1,4-piperazinadilbis (1-metiletilenoimino)] bis-7-cloroquinolina; (66) el cual mostró propiedades de almacén contra *P. berghei* en ratones por 8 semanas, pero presenta resistencia cruzada contra cepas resistentes a la Cloroquina. (21)

Al reemplazar el grupo 4-amino por una porción hidrazina como en el 7-cloro-4-[2-(2-dietilaminoetil)hidrazino] quinolina (67) presentaron una actividad mínima. Otras hidrazinas e hidroxilaminas con actividad antipalúdica son la 6-metoxi-4-(morfolinoamino)quinolina (68) que presentó moderada actividad contra *P. berghei*, pero mucho menos comparada con la Cloroquina lo mismo que la 7-cloro-4-2-(dietilamino)etoxi amino quinolina 69.

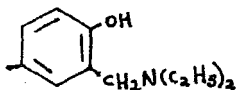
La 7-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)amino-quinolina (70) y la 4,4'-(1,4-piperazinediildimino)bis(7-cloroquinolina) (71) presentaron actividad parecida a la de la cloroquina, pero presentaron resistencia cruzada con ésta, en cepas de *P. berghei*. (181)



Se han hecho variaciones en la estructura de la Amodiaquina, encontrándose que la Amodiaquina-1-óxido (72) es 3 veces tan activa como la amodiaquina contra *P. berghei* en ratones por la vía subcutánea, también en los compuestos relacionados con la cloroquina como la cloroquina-1-óxido (73), fue 5 veces más activa que la cloroquina. (21) (70)

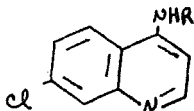


(72)



(73) $-(C_2H_5)_2N(C_2H_5)_2$

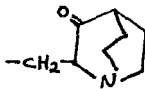
Se intentó obtener compuestos sensibles a las cepas resistentes a la cloroquina, introduciendo un carbono cuaternario en la cadena lateral con el objeto de prevenir la degradación como en el compuesto (74), pero no fue activo contra las cepas resistentes.



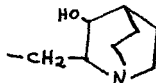
(74)

$-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$

(75)

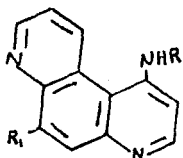


(76)



En la serie de análogos quinuclidínicos de la cloroquina, los compuestos (75) y (76) presentaron actividad curativa contra *P. berghei*. (172)

En un intento por hacer modificaciones en el anillo básico de la cloroquina se han obtenido los derivados 1-amino-4,7-fenantrolinas (77) y (78).



(77) $-(C_2H_5)_2N(C_2H_5)_2$

(78) $-CH(CH_3)(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$

R,

R,

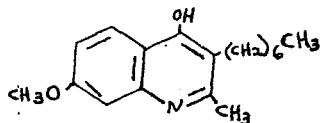
Cl

H

Se han ensayado los pamoatos de las principales 4-aminoquinolinas, pero ninguna ha ofrecido buenos resultados cuando se prueban contra *P. cynomolgi* en monos. (181)

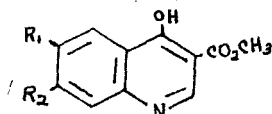
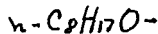
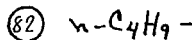
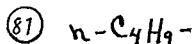
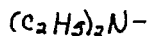
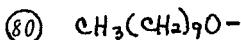
De un número de 4-hidroxiquinolinas y compuestos relacionados, la endoquina (79) fue la más sobresaliente, sin embargo, en las pruebas de actividad supresiva y profiláctica en el hombre, no fueron favorables los resultados.

La relación estructura-actividad de esta serie de compuestos es: el grupo 7-metoxi aumenta la actividad y otro grupo diferente a éste la disminuye o el grupo metoxi en otra posición del anillo, un grupo alcoxi grande en posición 7-elimina la actividad como: el etoxi, butoxi y hexiloxi. Al cambiar el grupo 4-hidroxi por otro grupo, excepto por el $-SCH_3$, causa pérdida de la actividad. En la cadena lateral se puede introducir un átomo de azufre u oxígeno sin pérdida de la actividad.



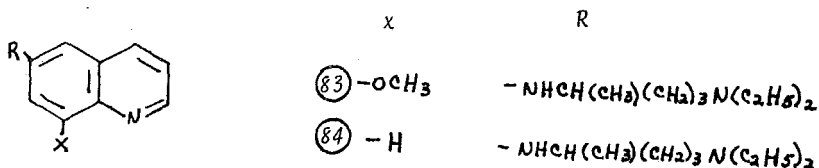
(79)

Recientemente se han reportado otras 4-hidroxiquinolinas que poseen actividad antipalúdica como los compuestos (80), (81) y (82); en donde estos últimos compuestos probaron ser activos como supresores contra infecciones de *P. berghei* en ratones, administrándola subcutáneamente, sin embargo desarrollan rápidamente resistencia por lo que no se deben usar solas, sino combinadas con alguna sulfonamida, se encuentran en estudio todavía. (181)

 R_1 R_2 

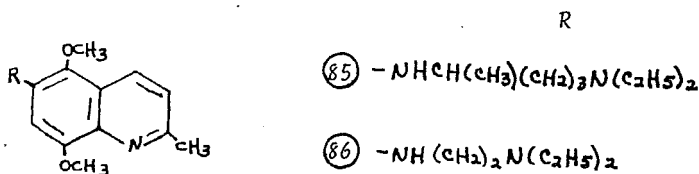
6-aminoquinolinas.

Las 6-amino-8-metoxiquinolinas que contienen una cadena lateral dialquilaminoalquil como en (83) se reportaron activas, pero menos activas que los isómeros 8-amino-6-metoxiquinolina. El compuesto desmetilado (84) -- fue un poco menos activo que la quinina contra *P. gallinaceum* en pollos. (21)

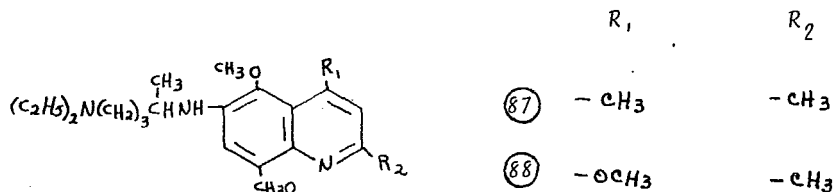


Los derivados 6-(aminoalquilamino) quinolinas que contienen grupos eter en la posición 5- y 8- en el anillo, se han reportado como antipalúdicos tan activos como la cloroquina, como el compuesto (85) que es el 2-metil 5,8-dimetil-6-(dietilamino-1-metilbutil)aminoquinolina; el cual produjo curación radical, pero presenta toxicidad. (138) (20)

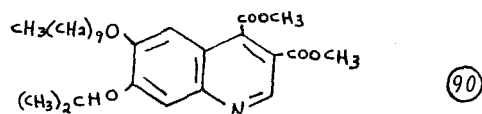
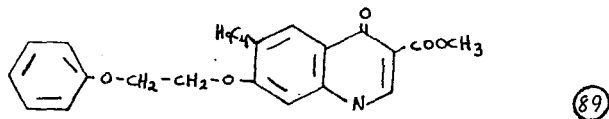
En un esfuerzo para reducir la toxicidad se desarrollaron varios compuestos como el (86), los cuales fueron activos y tóxicos a dosis baja. --- (71) (181)



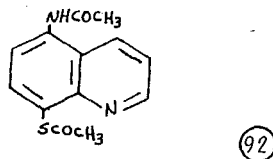
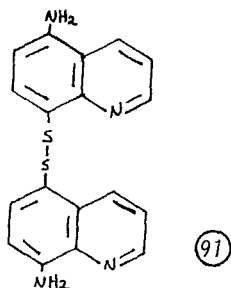
Otros compuestos de esta serie son el 2,4-dimetil-5,8-dimetoxi-6-(dietilamino-1-metilbutil)-aminoquinolina; (87) y el 2-metil-4,5,8-trimetoxi-6-(dietilamino-1-metilbutil)-aminoquinolina; (88), pero ninguno de los dos compuestos presentó actividad apreciable a dosis tolerables. -- (138)



Se han efectuado estudios sobre la actividad antipalúdica de cierto número de quinolonas y ésteres de quinolona. Los compuestos más importantes encontrados en estas series son el IGI 56780 (89) y el M&B 21509 (90), pero presentaron baja actividad y rápido desarrollo de resistencia. (138) (143)



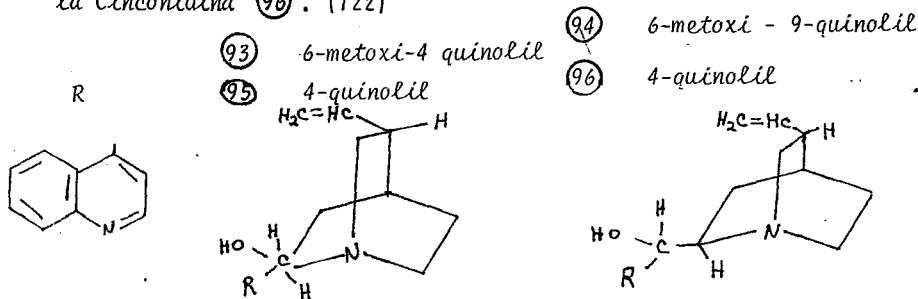
Otros estudios realizados en la serie de las quinolinas son con el objeto de obtener disulfitos de quinolina, como el compuesto (91) y el derivado 8-quinolinetiol (92), su actividad es moderada. (181)



ALCALOIDES.

LA QUININA Y LOS ALCALOIDES RELACIONADOS.

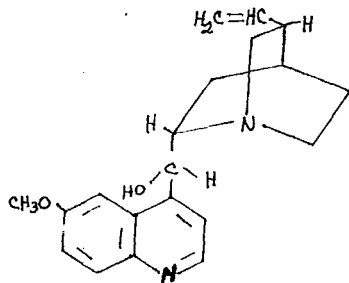
Alrededor de veinte alcaloides diferentes se han aislado de la corteza de la Quina. Solo cuatro alcaloides son los que se han considerado --- importantes, la Quinina, (93) la Quinidina (94), la Cinconina (95) y la Cinconidina (96). (122)

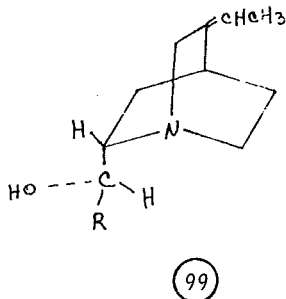
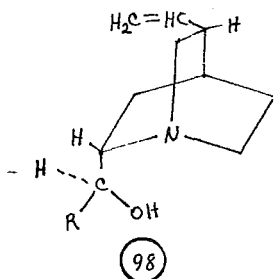


Dependiendo de la infección que se trate, las actividades de estos cuatro alcaloides difieren, aunque esta diferencia es mínima, pero la Quinina es la única que se usa en el tratamiento del paludismo, debido a que su absorción es mejor. (22)

Las investigaciones sobre los compuestos relacionados con la Quinina (97) no han desarrollado ningún fármaco útil clínicamente como antipalúdico, pero sí se han descubierto varios compuestos activos. (45)

La Epiquinina (98) es un isómero de la Quinina que difiere de ésta, solo en la orientación del grupo hidroxilo del carbono 9; este compuesto carece de actividad. Al remover el centro asimétrico en C-3, obteniéndose la α y β -isoquinina (99) se presentó una disminución pequeña en la actividad. (23)





La saturación del grupo vinilo en C-3 tiene poco efecto sobre la actividad antipalúdica, mientras que la oxidación del grupo vinilo al ácido -- carboxílico; Quinetidina destruye la actividad, el compuesto 3-aldehído; quininal, también presenta actividad, pero al reducirlo al alcohol correspondiente; Quininal, se elimina, así también en la cetona correspondiente. [82]

La halogenación en el C-9 en el grupo hidroxilo y los derivados C-9 cetona y la C-9 acetoxi, todos perdieron la actividad biológica. (14)

Al reemplazar el grupo 6-metoxi de la Quinina por un grupo hidroxilo se obtiene la Cupreína que presentó poca actividad.

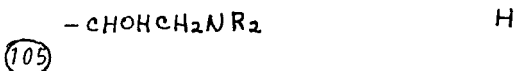
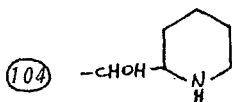
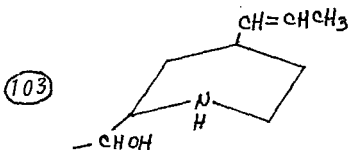
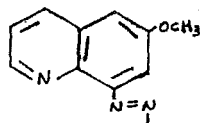
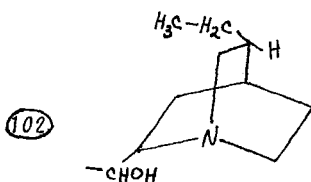
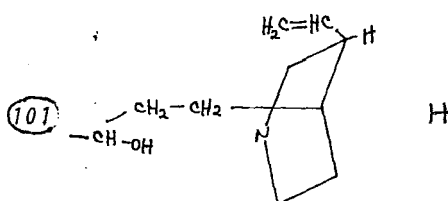
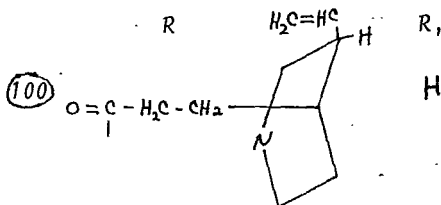
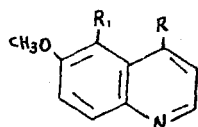
El enlace C-8-N-1 de la Quinina es esencial para la actividad antipalúdica, los compuestos en los cuales este enlace se rompe como en la Quinicina (100) y el dihidroquinicínol (101) son inactivos.

Un compuesto azo; el 6'-metoxiquinolína-8'axodihidrocupreína (102) presentó actividad similar a la de la Quinina contra *P. falciparum* y *P. malariae*. (174)

Al sustituir el núcleo de Quinina por ejemplo por un núcleo naftilcarbanol destruye la actividad.

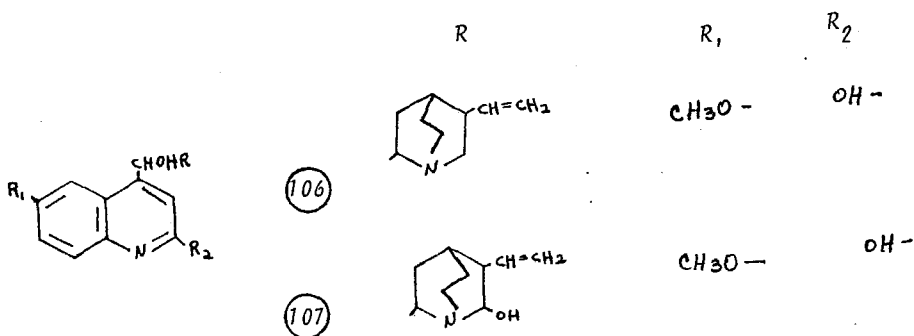
Se ha intentado obtener una sal que proporcione a la Quinina propiedades de depósito, pero hasta ahora ninguna ha dado buenos resultados.

La importancia de la porción aminometil-4-quinolinometanol en la actividad antipalúdica se ejemplifica con el compuesto Niquina (103) el cual no perdió su actividad, con estas bases se sintetizó el 6'-metoxi quinolil-2-piperidil-carbinol (104), el cual también presentó actividad, mientras que el compuesto que carece del grupo 6'-metoxi fue inactivo.



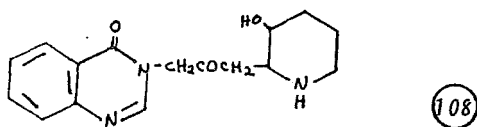
Los compuestos del tipo de (105) en los que el grupo R_2 butilo, amilo o hexilo ; presentaron poca actividad.

Se sabe que la Quinina es biotransformada rápidamente, primero al 2'-hidróxilo; carbostirilo (106) y después al derivado 2,2'-dihidro (107) que es menos activo. (21)

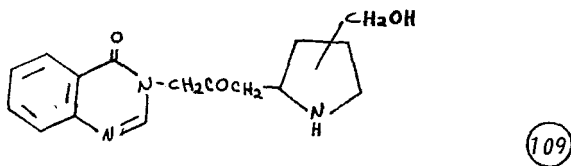


La Febri-fugina y otros alcaloides derivados.

Solo se conoce otro medicamento de origen natural que tiene buena actividad antipalúdica, es la Ch'ang Shan obtenida de las raíces de la Dichroa febrifuga, conocida en China por siglos; de los alcaloides que se han aislado de esta planta, la febrifugina (108) presenta actividad --- antipalúdica significativa, pero debido a su propiedad hemética no se usa clínicamente, aunque mostró actividad contra infecciones por P. fal-ciparum y por P. vivax. (45)



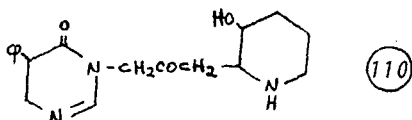
De los estudios sobre la relación estructura-actividad se sabe que: al quitar el grupo 3-hidroxilo del anillo de piperidina se reduce la actividad en 1/100 del compuesto original, al colocar el grupo hidroxilo-3 a la posición 4-ó 5-da por resultado un compuesto casi inactivo, los --- análogos 3- y 4- hidroximetilpirrolidinas (109) son poco activos. (21)



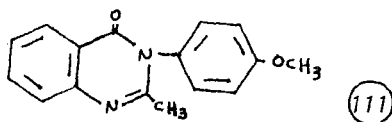
La sustitución en el anillo de quinazolona y en la posición 5-con grupos como Cl; Br; CH_3O ; ó CF_3 aumentan la actividad, en la posición 6-también la aumenta, pero en menor grado y la sustitución en 7- y 8-la disminuye.

La disustitución en el anillo aromático no incrementa la actividad del compuesto original, excepto en los análogos 5,6-dimetil, 5,6-dicloro y - el 5-cloro-6-metilo los que muestran un ligero aumento en la actividad.

En un estudio realizado para modificar el núcleo de la febrifugina se obtuvo poco éxito, el compuesto más activo que se encontró fue el (110) que es un derivado de la serie 5-fenil-pirimidonas.



Una gran variedad de compuestos 2-alkil-3-arylquinazolonas y 3-heterociclicoquinazolonas se prepararon encontrándose el compuesto (111) como el más activo, casi tanto como la quinina contra *P. gallinaceum* en pollos. (45)

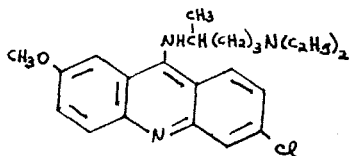


En un estudio efectuado sobre la actividad de cientos de plantas, se encontró que algunas de ellas presentaban actividad antipalúdica como: la *Cornus florida*, *Hymenocallis caribaea* y *Caoperia pedunculata*. La actividad de los extractos de estas plantas se asocia a la fracción alcaloide, pero es muy escasa y no permite hacer un estudio completo de los principales activos.

Ninguna de las plantas presentó una actividad importante como para usarse contra las infecciones palúdicas en el hombre, sin embargo con estudios adicionales al aislamiento; la determinación estructural, síntesis y modificaciones junto con un estudio farmacológico podrían obtenerse fármacos útiles contra infecciones por plasmodios en los humanos. (177)

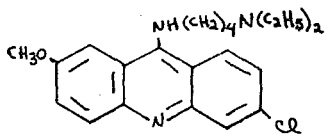
ACRIDINAS.

Al hacer la consideración de que la cadena lateral básica era esencial - para la actividad antipalúdica, ésta se colocó en una gran variedad de - sistemas heterocíclicos sin éxito, hasta que fue combinado con el núcleo de acridina, obteniéndose así la quinacrina (112) que es la 3-cloro-7-metoxi-9-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)acridina, aunque ya ha sido desplazado por otros compuestos más activos, tiene gran importancia como base de estudios de nuevos fármacos. (122) (182)



(112)

Se han hecho muchas modificaciones a la estructura de la quinacrina sin - poder obtener resultados más satisfactorios que ésta. De estas modificaciones se obtuvo la Acricuina (113) . (45)



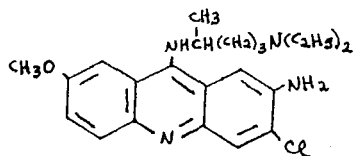
(113)

Los datos obtenidos sobre la relación estructura-actividad son: La presencia del grupo Cl y metoxi es esencial para una actividad óptima, al reemplazar el grupo Cl por un grupo metilo, Br o F; la actividad disminuye y con el I- la actividad casi desaparece.

El grupo metoxi en la quinacrina tiene la función de disminuir la toxicidad antes que la de incrementar la actividad.

La presencia de más de un átomo de Cl- en el núcleo se ha visto que incrementa la toxicidad y disminuye la actividad, excepto el análogo 3,6-dicloro que se reportó con significativa actividad. (176) (55)

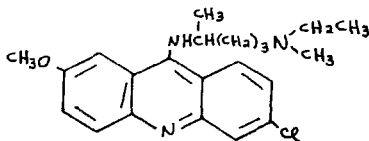
Las variaciones efectuadas en la acridina también fueron desventajosas. El derivado de la quinacrina 2-amino (114) se ha reportado en la Unión - Soviética como un esquizonticida efectivo y menos tóxico que la quinacrina, se ha usado en el hombre.



(114)

Todas las acridinas que presentan actividad antipalúdica tienen una cadena lateral diamino en posición 9; la cadena lateral que más se ha estudiado por su gran actividad es la 4-diethylamino-1-metilbutilamino. La cadena lateral no debe ser ramificada y puede contener de 3 a 9 carbonos entre los dos nitrógenos para que no se vea afectada la actividad, sin embargo se ha notado que la toxicidad se incrementa en los compuestos -- con más de 3 a 4 grupos metileno separados de los nitrógenos.

Las aminas terminales también se estudiaron, siendo mejores las aminas terciarias que las secundarias o las primarias y grupos alquílicos mayores que el grupo etilo tiende a reducir la actividad. De la serie de -- las 9-alquilaminoalquilaminoacridina el compuesto (115) presentó actividad como la quinacrina, pero fue dos veces más tóxico que ella. (44)



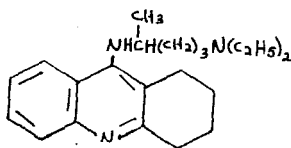
(115)

Al introducir un grupo hidroxilo en la cadena lateral se retiene la actividad, la cadena ligada a la cadena lateral nitrogenada no necesita ser exclusivamente de carbono, sino que átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno pueden reemplazar los grupos metileno, reteniendo la actividad aunque ésta puede reducirse.

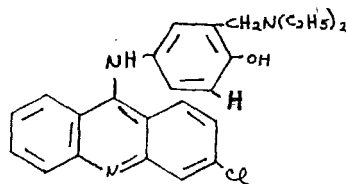
Los análogos de la quinacrina con la cadena lateral básica en posición 4-ó 2, no presentaron ventajas sobre la quinacrina.

Los análogos de la quinacrina en los que un anillo fenólico está saturado (116) son inactivos. (156)

El derivado fenólico (117) fue dos veces más activo que la quinacrina, - pero fue 5 veces más tóxico. (181)

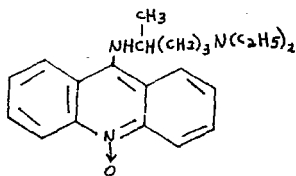


(116)



(117)

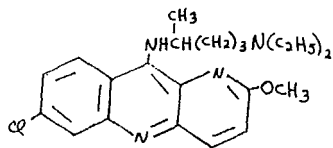
Una reciente investigación fue la del N-óxido-9-[[4-(diethylamino)-1-metilbutil] amino] acridina; PAM 922 (118), el cual no tiene la propiedad de teñir la piel que presenta la quinacrina y se reportó más activa que la quinacrina o la amodiaquina contra *P. cynomolgi* en monos, fue activa contra cepas de *P. falciparum* normales y poco activas contra cepas resistentes a la cloroquina. (66)



(118)

La azacrina (119) se ha probado en el hombre y parece ser efectiva como -

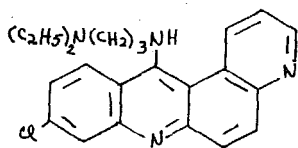
esquizotónica, menos activa que la cloroquina contra *P. vivax*. (21)



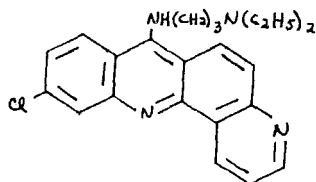
(119)

Una modificación más completa de la estructura de la quinacrina condujo a la preparación del 9-cloro-12-[[3-(dietilamino)propil] amino] benzo [b] [4,7] fenantrolina (120), este compuesto fue activo.

El 10-cloro-7-[[3-(dietilamino)propil] amino] benzo [b] [1,7] fenantrolina (121), se encontró muy tóxico. (181)



(120)

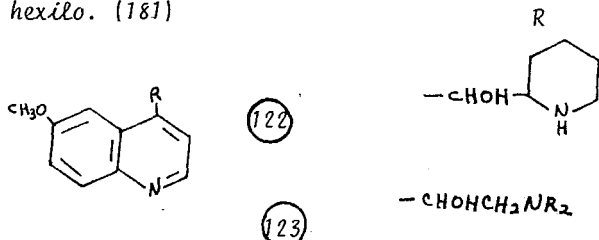


(121)

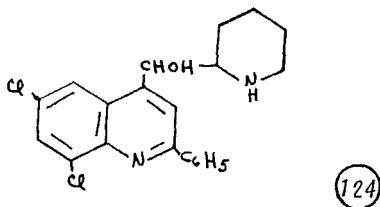
c.- Quinolinometanoles.

Estos compuestos están relacionados con la estructura de la quinina.

El primer miembro activo de este tipo de compuestos fue el 6-metoxi- α -(2-piperidil)-4-quinolinometanol (122), el análogo no metilado de este compuesto fue inactivo. El (123) tuvo actividad baja cuando R=butilo, amilo o hexilo. (181)

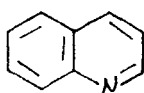


Uno de los compuestos más activos es el 6,8-dicloro-2-fenil- α -(2-piperidil)-4-quinolinometanol; WR 7930 o SN- 10275 (124), fue solo un poco más activo que la quinina contra *P. vivax*. Su utilidad clínica está -- limitada por la severa fototoxicidad que presenta en el hombre. El grupo fenilo en posición 2-incrementa la actividad. (179) (61) (10) (184) -- (26) (21)

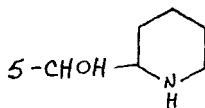


Los compuestos con la cadena lateral aminoalcohol en posición 2-u 8-en - el anillo quinolinico no presentaron actividad antipalúdica. Los sustituyentes piridinocarbinoles en posición 4 y 5-del anillo de quinolina, - como en los compuestos (125) y (126) , bajaron ligeramente su actividad comparada con la de la quinina, pero en las posiciones 6- y 7-del anillo de quinolina la pérdida de la actividad es mayor.

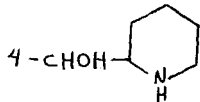
SUSTITUYENTE



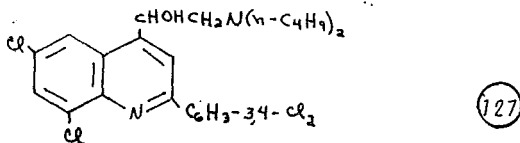
(125)



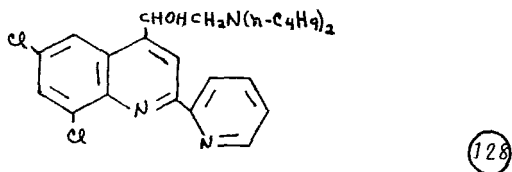
(126)



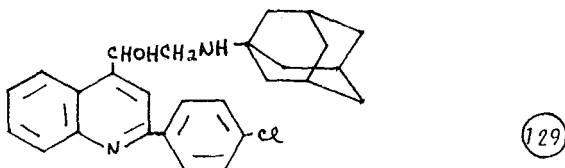
Al reemplazar el grupo piperidino por un grupo más simple dialquilamino metilo produjo una actividad variable. De los compuestos obtenidos, el más activo es el compuesto (127) que es el α - [(dibutilamino)metil] -6, 8-dicloro-2-(3',4'-dicloro)fenil-4-hidroxi metilquinolina; Wr 30090, es activo contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la pirimetamina o a la cloroquina a dosis relativamente baja, tiene efectos esquizotónicas. No se han registrado efectos fototóxicos ni secundarios apreciables, solo en casos muy raros efectos gastrointestinales. (10) (184). En algunos casos con *P. falciparum* se logró la curación radical, no así con *P. vivax*. (138). Al parecer actúa de manera similar a la quinina.



Los compuestos 2-piridilquinolinometanoles también presentan actividad como el compuesto (128).

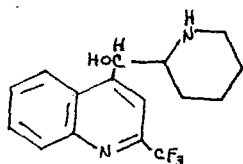


Un grupo de quinolinometanoles se examinaron para evaluar la acción del Fluor o el Cloro, ya sea en el 2-fenilo y/o en el anillo de quinolina. En general la actividad se mantuvo así como también la fototoxicidad, como por ejemplo el compuesto con la cadena lateral 1-adamantilo (129) -- (181)



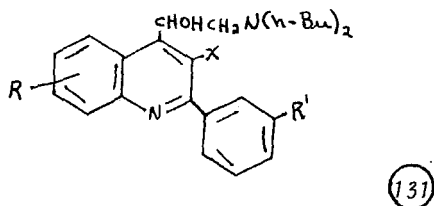
En la serie de los α -(2-piperidil)-2-trifluorometil-4-quinolinometanol, el compuesto más activo encontrado fue el α -(2-piperidil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinometanol; WR 142 490 ó Mefloquina (130), el cual ha sido objeto de muchos estudios, mostró actividad contra cepas de *P. falciparum* resistentes y sensibles a la cloroquina, a la pirimetamina o a ambas, así como también a la quinina, también actúa contra *P. vivax*, a dosis relativamente bajas. Actúa contra las formas asexuales sanguíneas. No se han visto reacciones secundarias a las dosis administradas para el tratamiento. Usado en el campo, no se ha visto desarrollo de resistencia a este compuesto, pero en el laboratorio sí se ha logrado desarrollarla.

Todo parece indicar que este compuesto se puede usar con amplio margen de confianza en la clínica, hasta el momento ha sido usado con muchas reservas. (85) (61).

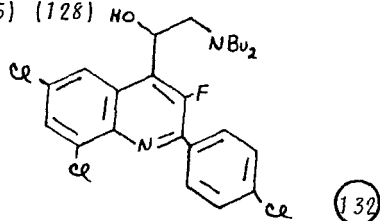


(130)

De la serie de los 3-metil-2-aril-4-quinolin(di-n-butilaminometil)meta-
noles (131) y de los análogos 3-haluro se sintetizaron varios compues-
tos. Se sabe de los estudios anteriores que la fototoxicidad disminu-
ye de acuerdo con los efectos inductivos de los sustituyentes en 4' que
va de $\text{Cl} > \text{CH}_3 > \text{OCH}_3$ y disminuye también cuando existe un sustituyente -
3-Me y 2'-Cl. Además la actividad disminuye al aumentar el tamaño del
sustituyente en 3-



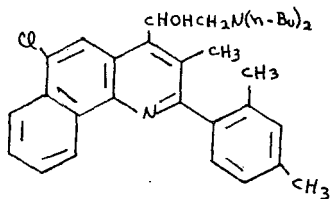
El compuesto más activo de esta serie fue el 3-fluor-4',6,8-tricloro-2-
fenil-4-quinolin-(di-n-butilaminometil)metanoles; WR 149105 (132) presen-
ta mínima fototoxicidad y es un posible candidato a pruebas adicionales
en la selección de antipalúdicos. (125) (128)



La fototoxicidad que presentan muchos compuestos que tienen actividad -
antipalúdica es el principal problema para no ser usados clínicamente -
por lo que han sido objeto de numerosos estudios, con el fin de separar
un efecto del otro.

Varios compuestos de la serie 2-arilbenzo[h]quinolino-4-metanoles ---
se encontraron con gran actividad antipalúdica, así como también varios
derivados trifluoro-metilo, desafortunadamente los derivados 2-arilo y
los 2-trifluorometilo fueron fototóxicos.

El compuesto más importante de esta serie fue el α -dibutilaminometil -
-2-(2',4'-dimetilfenil)-3-metil-6-clorobenzo [h] quinolino-4-metanol --
(133), este compuesto resultó ser poco fototóxico, la sustitución Cl -
en posición 6- parece ser importante para la actividad antipalúdica. --
Aparentemente la sustitución en 2- no tiene mucha importancia para la --
actividad. Es necesario efectuar más estudios para obtener resultados
concluyentes. (149)



(133)

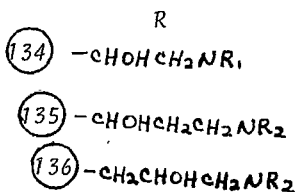
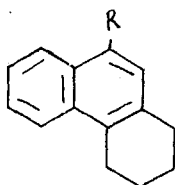
Al parecer los quinolinometanoles actúan de forma similar a la quinacri-
na, quinina y cloroquina, y compuestos relacionados; intercalándose en-
tre las bases del DNA del parásito, por lo que se considera esencial la
presencia de la cadena lateral aminoalcohol. (179). Además ya se ha de-
mostrado que la mefloquina, el compuesto hasta ahora más estudiado de -
esta serie de compuesto sufre un equilibrio tautomérico característico
de los compuestos que se unen al DNA, como lo hace la quinacrina. (12)

9-fenantrenometanoles

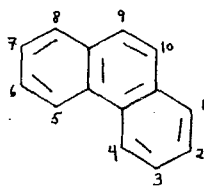
Basados en que el núcleo de quinolina no es el único sistema que puede contribuir a la actividad antipalúdica se estimularon los estudios sobre otros sistemas.

La serie de los 1,2,3,4-tetrahidrofenantreno-9-metanoles (134) presentó actividad antipalúdica; cuando NR₁ está entre el dietilo y el dodecilo, pero desafortunadamente produjeron efectos tóxicos en el tratamiento. Al reemplazar el grupo hidroxilo por un grupo cloro, la actividad se conserva, pero al reemplazar el grupo hidroxilo por un átomo de hidrógeno, la actividad desaparece.

Cuando se introduce un grupo metileno entre el carbono carbinol y el carbono unido a la amina como en el compuesto (135), la actividad disminuye y al colocarlo entre el carbono carbinol y el anillo aromático, la actividad desaparece como en el compuesto (136). (181)



La actividad antipalúdica también se observó entre algunos 4-aminoalcoholes como el compuesto (137), en los 6-aminoalcoholes como el compuesto (138), en los 10-aminoalcoholes como el compuesto (139) y en los 1-aminoalcoholes como el compuesto (140). Todos ellos presentaron moderada toxicidad. (76)

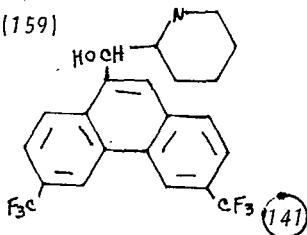


SUSTITUYENTES		X
(137)	4-CHOHCH ₂ N(n-C ₇ H ₁₅) ₂	6-cl
(138)	6-CHOHCH ₂ NR ₂	3-cl
(139)	10-CHOHCH ₂ NR ₂	3-cl
(140)	1-CHOHCH ₂ N(n-C ₅ H ₁₁) ₂	9-Br

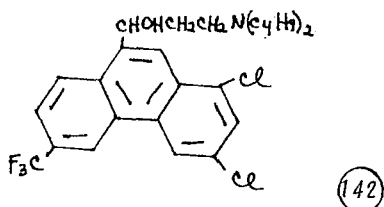
En los últimos estudios efectuados a esta serie de compuestos, se prepararon un gran número de ellos, obteniéndose 17 que presentaron una actividad al menos igual a la de la cloroquina, pero la mayoría de ellos -- presentó efectos fototóxicos. De entre esos 17 compuestos se seleccionaron 3, que presentaban mayores probabilidades de ser buenos antipalúdicos: el WR 122455 fue el más activo de todos los compuestos, el WR -- 171 669 fue el sexto en actividad y el WR 33 063 fue el menos activo -- de los 17 compuestos. (179)

El compuesto WR 122 455 es el 3,6-trifluorometil- α -(2-piperidil)-9-fenantrenometanol (141) presentó actividad contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la pirimetamina, a la cloroquina o a la quinina o a los 3 compuestos juntos, también contra cepas de *P. vivax* resistentes y sensibles a la pirimetamina, presenta buen grado de tolerancia por los mononucleótidos y su dosis efectiva es relativamente baja, tiene ligera -- acción prolongada, ya que ofrece protección por casi 7 días.

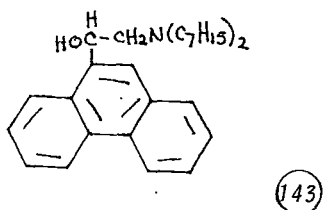
Según los datos obtenidos, este compuesto tiene efectos esquizontocidas sanguíneos y comparado con la cloroquina es más activo que ella. Hasta el momento no se ha podido producir resistencia hacia este compuesto -- experimentalmente. (138) (159)



El compuesto WR 171699 es el 1,3-dicloro-6-trifluorometil-9-fenantreno-9-ylmetanol (142) se ha visto, es activo contra cepas de *P. falciparum* resistentes y sensibles a la cloroquina, el nivel de toxicidad del ----- WR 171699 es aceptable, se absorbe rápidamente, localizándose en concentraciones significativas en algunos órganos y tejidos que lo van liberando poco a poco. A dosis altas produce náuseas, diarreas, dolor --- abdominal sin producir fototoxicidad. (159)

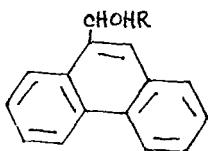


El compuesto WR 33063 es el 6-bromo- α -(diheptilaminometil)-9-fenantrenometanol (143), se sabe que es un poco más activo que la cloroquina, que actúa contra *P. falciparum* y contra *P. vivax* como esquizonticida -- sanguíneo, no presenta efectos fototóxicos y tampoco toxicidad a dosis terapéuticas. Comparado con el WR 122455 y el WR 171699, este compuesto tiene la ventaja de ser menos tóxico que los dos compuestos mencionados. Tiene acción contra las cepas resistentes y sensibles de *P. falciparum* a la cloroquina, a la pirimetamina y al cicloguanilo. (138) --- (159)



Los 9-fenantrenometanoles más activos son aquellos que tienen cloro o bromo en el núcleo fenantreno. Los compuestos fluorados mejoran su actividad cuando se cambia el átomo de fluor por cloro o bromo. Se hizo un estudio comparativo entre los derivados clorados y bromados obteniéndose los siguientes resultados: Los compuestos monoclorados presentaron actividad solo a dosis altas como el compuesto (144), los compuestos monobromados fueron activos a dosis media como el compuesto (145). Los compuestos que no contienen un grupo halógeno son poco atractivos como el compuesto (146). Al introducir otro átomo de halógeno se mejora la actividad, siendo las posiciones más favorables la 2,4- y 2,6, los compuestos dibromados fueron mejores que los compuestos diclorados como el (147). La máxima actividad se encontró entre los derivados trisustituidos clorados en la posición 2,4,6- y 2,5,7- como los compuestos (148). Los derivados tetraclorados tuvieron actividad pa--

recida a la de los derivados dihalogenados como el compuesto (149). En resumen se puede decir que los compuestos más activos son los polisustituídos con cloro o combinado cloro y CF_3 , además que tengan sustituyente en la posición 2-ó 2,4-, también que tengan un sustituyente en 6-ó en 7, además los sustituyentes en R que conducen a compuestos con actividad son: el grupo piperidilo y en menor grado el CH_2NPR_2 (129)

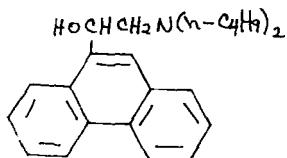


SUSTITUYENTE	R
(144) 2-Cl	CH_2NBu_2
(145) 2-Br	CH_2NBu_2
(146) 6- CH_3	Pip
(147) 2,6- Br_2	CH_2NPr_2
(148) 2,4,6- Cl_3	Pip
(149) 2,3,6,7- Cl_4	CH_2NBu_2

Al introducir un átomo de nitrógeno en el anillo fenantreno, la actividad se elimina. (179)

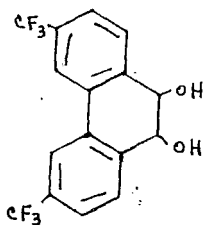
En esta serie también se analizó el efecto al introducir un sustituyente que contenga un átomo de azufre al núcleo fenantreno. En este tipo de compuesto se vio que se obtiene buena actividad cuando se colocan 2 átomos de cloro en diferentes posiciones y un grupo metiltiol como en el compuesto (150).

El grupo metiltiol fue superior al grado metilsulfonilo al hacer las comparaciones correspondientes con cada uno de los compuestos como el (151) y (152) (117)

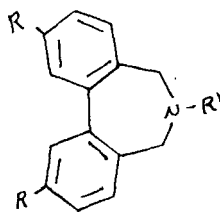


SUSTITUYENTES
(150) 2- SCH_3 , 5,6- Cl_2
(151) 2,6- $(SCH_3)_2$
(152) 2,6- $(SO_2CH_3)_2$

Otra serie estudiada fue la de los 9,10-dihidrofenantrenoaminoalcoholes, 3- y 6- trifluorometilo (153), ningún compuesto presentó actividad --- antipalúdica. En forma comparativa se estudió algunos derivados de las 6-alkil-2,10-bis (trifluorometil)-5H-dibenzo [c,e] -azepinas (154), - pero tampoco se vio actividad en este tipo de compuestos. (189)



(153)



(154)

4-piridinometanoles.

La serie de los 4-piridinometanoles es una de las tres mejores series - de aminoalcoholes examinadas. Los compuestos WR-172 435, WR-180 117 y WR-180 409 presentaron actividad sobresaliente en las pruebas realizadas.

Estos compuestos tienen efecto curativo en infecciones con cepas resistentes a la cloroquina y al parecer no presenta resistencia cruzada con la pirimetamina. (148)

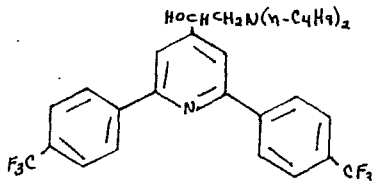
El compuesto WR 180 117 es el esteroisómero; forma eritro, del WR-180 - 409; forma treo, la actividad de los dos isómeros es similar, pero el -- primero es difícil de sintetizar, por lo que solo se siguieron estudiando los otros dos compuestos.

El compuesto WR 172 435 es el α -dibutilaminometil-2,6-bis(trifluorometilfenil)-4-piridinometanol (155) y el WR 180 409 es el α -piperidina 2-(4'-trifluorometil)fenil-6-trifluorometil-piridinometanol (156) .

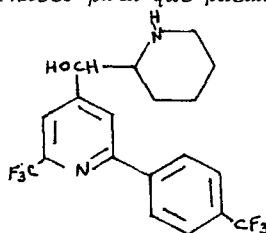
Los dos compuestos presentan actividad similar a la de la mefloquina, un poco mayor que la del WR 122455 y mayor actividad que la del WR 171669.

El compuesto WR 172435 es menos tóxico que el WR 180409, ninguno de los dos presentó toxicidad específica: No afectan el sistema nervioso autónomo como los 9-fenetrenometanoles, ni producen fototoxicidad como los - 4-quinolinometanoles. Se sabe que a dosis altas producen náuseas y vómitos.

Estos compuestos necesitan estudios adicionales para que puedan ser usados clínicamente. (138) (12)



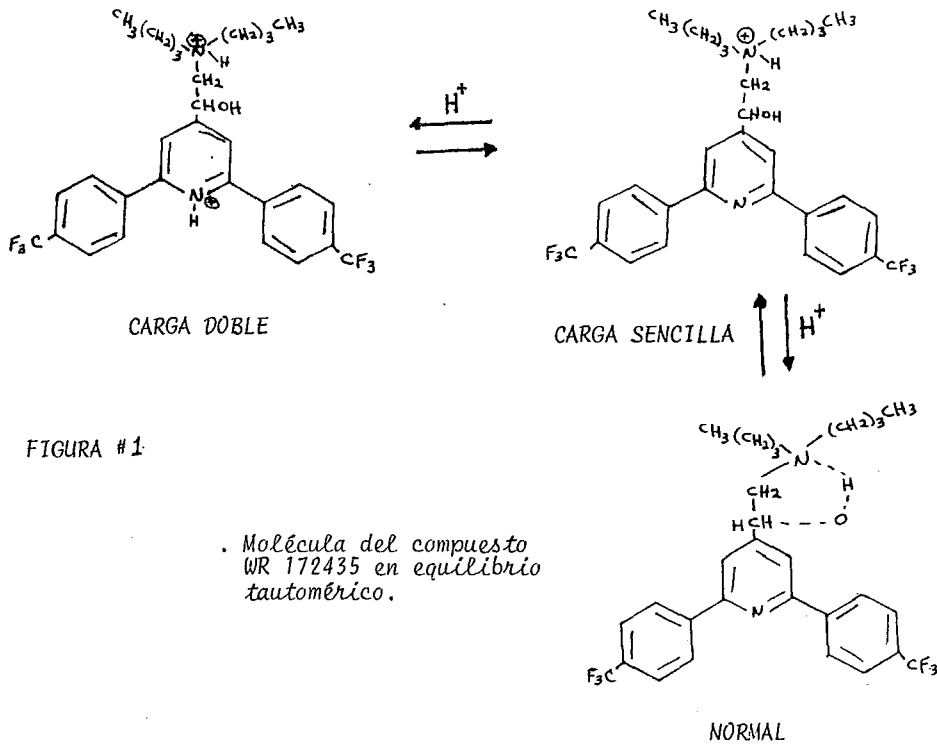
(155)



(156)

Poco se sabe del mecanismo de acción de los piridinometanoles; solo que la molécula puede existir en equilibrio tautomérico, además que dicha molécula en forma natural puede formar un anillo de 5 miembros que se piensa puede ser importante para la actividad antipalúdica. Figura 1

Aunque nada se ha demostrado, se propone que el mecanismo de acción de los piridinometanoles puede ser similar al de la cloroquina. (158) (12) (130)



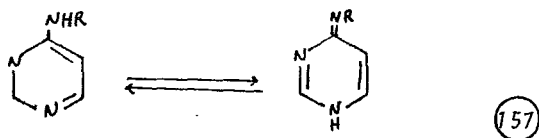
3.3

Grupo 2-Antifolicos.

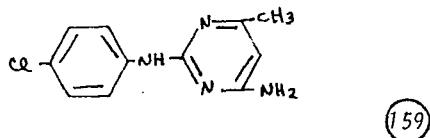
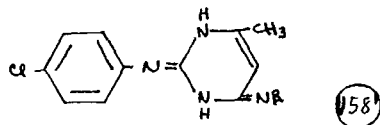
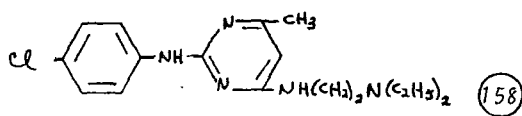
Cloroguanida y sus derivados:

La historia del desarrollo de la cloroguanida es uno de los ejemplos -- clásicos de la aplicación de los principios de la química en medicina.

Debido a que se conocía la actividad antipalúdica de ciertas sulfonamidas; pirimidinas sustituidas y que la molécula de pirimidina también -- presenta el tautomerismo de schönhofer (157) como la quinacrina, las -- investigaciones se centraron sobre este anillo de pirimidina (21) (81)

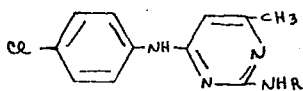


La actividad antipalúdica se encontró en el derivado p-cloro-2-anilino-4-dietilaminoetil-6-metilpirimidina (158), no así en el compuesto sin la cadena lateral el 4-amino-2-(p-cloroanilino)-6metilpirimidina (159) -- que fue inactivo, lo que indica la importancia de dicha cadena lateral básica. (45)

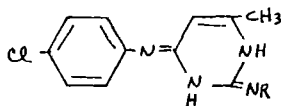


En los compuestos en los cuales se intercambia la cadena lateral básica y el grupo anilino como en el 4-(p-cloroanilino)-2-dialquilaminoalquilaminopirimidina (160), se encontró actividad, pero no en el 4-(p-cloroa-

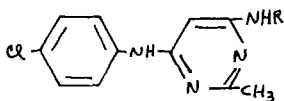
nilino)-6-dialquilaminoalquilaminopirimidina (161). Los compuestos -- (158) y (160) difieren del tipo (161) en que tienen grupos NH capaces de sufrir un cambio prototrópico simultáneo con el nitrógeno del anillo de pirimidina como se puede ver en las estructuras (158), (160') y --- (161'') y (161''') (21)



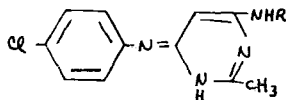
(160)



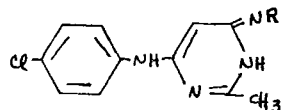
(160')



(161)

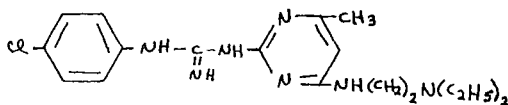


(161'')



(161''')

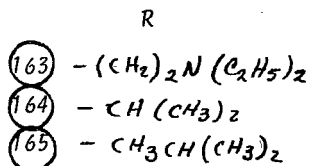
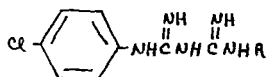
Este tipo de taumerismo se consideró esencial para la actividad anti-palúdica y permitió la síntesis de un derivado de la guanidina, el ---- N¹-(p-clorofenil)-N²-(4-dietilaminoetilamino-6-metil-2-pirimidil)guanidina (162), el cual presentó cierto grado de actividad contra todos los tipos de paludismo en el hombre.



(162)

En un intento por librar la molécula de material que no sirviera para la actividad, el anillo de pirimidina se consideró solo como fuente de dos átomos de nitrógeno terciarios con una orientación apropiada y capaces de sufrir el prototropismo esencial. El anillo de pirimidina se --

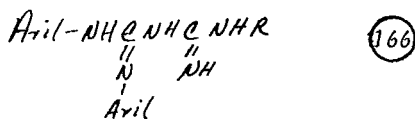
abrió, obteniéndose un compuesto con actividad antipalúdica; el N¹-(p-clorofenil)-N⁵-dietilbiguanidina (163), así la cadena lateral se descartó reemplazándola por grupos como el dietilamino o piperidilo. El compuesto más activo encontrado en estas variaciones fue el N¹-(p-clorofenil)-N⁵-isopropilbiguanidina; Cloroguanida (164). (81) (182) (120)



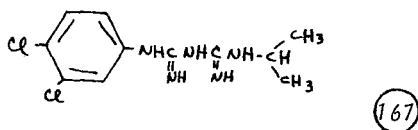
Dos derivados de la cloroguanida; el p-bromo y el 3,4-dicloro también son buenos antipalúdicos, pero ninguno tiene ventaja sobre la cloroguanida. (81)

Se hicieron variaciones en la estructura de la cloroguanida, el grupo isopropilo sobre el N⁵ terminal siempre proporcionó compuestos activos, el grupo n-propilo fue casi tan bueno como el grupo anterior, los homólogos metilo son inactivos. Se puede adicionar un grupo pequeño alquílico, como un metilo sobre el grupo isopropilo terminal para formar una amina terciaria terminal sin una pérdida de la actividad como en el compuesto (165), sin embargo, estos compuestos son más tóxicos que los que tienen una amina secundaria.

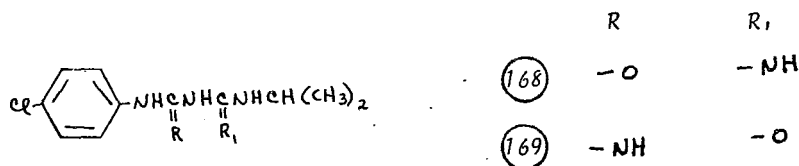
La presencia de un grupo arilo sobre el átomo N¹ es importante para la actividad, pero un segundo grupo arilo como en el compuesto (166) la disminuye. (181)



El efecto de la sustitución del anillo arilo, también es importante, -- así la cloración en la posición para es la mejor, los análogos p-bromo y p-iodo, fueron tan activos como el compuesto p-cloro. El compuesto - N^1 -(3,4-diclorofenil)- N^5 - isopropilbiguanidina; Clorproguanil (167) es muy activo, pero también muy tóxico, la sustitución dihaluro en otra posición disminuye la actividad o la destruye por completo. (138) Los análogos azufrados son inactivos.



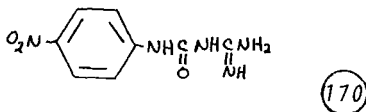
La guanilurea (168) es activa pero no su isómero. (169)



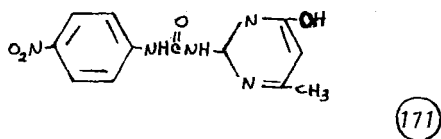
Con la simplificación de la estructura de las biguanidas no se obtuvieron buenos resultados.

Un compuesto que ha despertado mucho interés es el nitroguanilo que es el 1-(p-nitrofenil)-2-amidinurea (170). Se encontró activo contra *P. gallinaceum* en pollos (181)

Presentó poca actividad contra *P. berghei* en ratones, su toxicidad es reducida y presenta mayor actividad cuando se administra por vía oral -- que cuando se hace por vía intraperitoneal. (21)



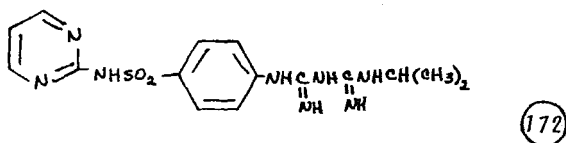
En el nitroguanilo se reemplazó el grupo imino por un anillo de pirimidina, obteniéndose el compuesto (171), en el que la actividad desapareció. (186)



Algunos análogos del nitroguanilo con sustitución en el anillo como: 4-Cl, 3-CF₃, 2-Cl, 4-CN, 3,4-Cl₂, 4-CF₃ y 3-CN se han reportado más activos que el nitroguanilo contra cepas de *P. gallinaceum* resistentes a la pirimetamina o al cicloguanilo.

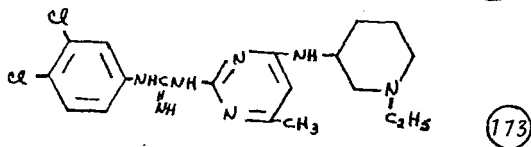
Al reemplazar el grupo p-clorofenilo de la cloroguanida, por otros sistemas aromáticos como el fenantreno o la quinolina, la actividad desaparece.

Al reemplazar el grupo halógeno con un grupo sulfonamida en la molécula de la cloroguanida, se obtuvo el compuesto (172), el cual presenta buena actividad.



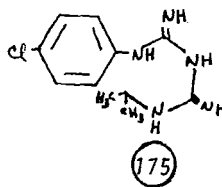
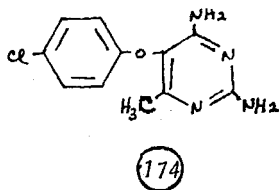
Un alargamiento de la cadena nitrogenada disminuye la actividad, mientras que una cadena corta la elimina completamente. (181)

Otra serie de compuestos relacionados son las pirimidinilguanidinas. En esta serie el compuesto más activo fue el 1-(3,4-diclorofenil)-3-(N-etil-3-piperidilamino)-6-metil-2-pirimidinil)guanidina (173). (138)



Las 2,4-diaminopirimidinas y los compuestos derivados.

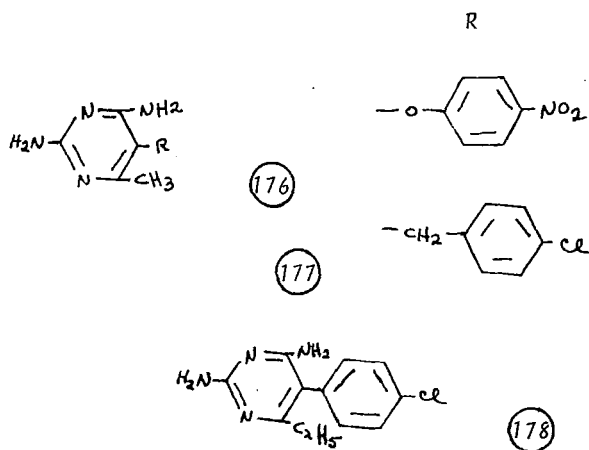
La molécula de la 2,4-diamino-5-p-clorofenoxipirimidina (174) presenta semejanza estructural con la cloroguanida. (175) . (93)



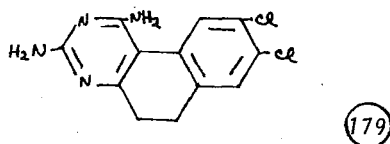
Esta relación permitió el estudio de las 2,4-diaminopirimidinas como -- antipalúdicos con buenos resultados, ya que el compuesto (174) es tan activo como la quinina. (155) [149]

Se sintetizaron un gran número de compuestos variando la estructura del compuesto (174) .

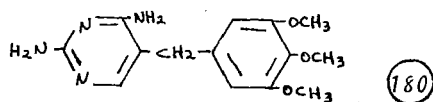
Se vio que los compuestos con mayor actividad son los que tienen como -- sustituyente en 5 un anillo bencénico y que la actividad se incrementa de fenoxi, bencilo a fenilo. La sustitución de un grupo halógeno o nitró en la posición para del grupo fenilo incrementan la actividad antipalúdica, el grupo 4-amino parece ser esencial. Los compuestos más activos fueron: en la serie de los 5-fenoxi, el 2,4-diamino-5-(p-nitrofenoxi)-6-metilpirimidina (176) , en la serie 5-bencilo, el 2,4-diamino-5-(p-clorobencilo)-6-metilpirimidina (177) y en la serie 5-fenilo, el --- 2,4-diamino-5-(p-clorofenilo)-6-etilpirimidina: Pirimetamina o Daraprim (178) , éste último se seleccionó para estudios posteriores en los que se probó es más activo que la cloroguanida. [21] [181]



Un grupo de análogos tricíclicos planares de la pirimetamina representadas por la 1,3-diamino-8,9-dicloro-5,6-dihidrobenzo [f]quinazolina -- (179) se reportaron tiene actividad antipalúdica contra infecciones por *P. berghei* a dosis altas.

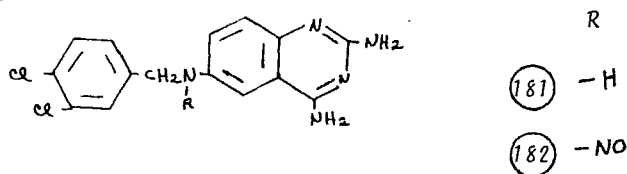


Modificaciones adicionales efectuadas en la estructura de la 2,4-diamino-5-bencilpirimidina condujo al derivado 2,4-diamino-5-(3,4,5'-trimetoxibencil)pirimidina (180); Trimetoprim, el cual mostró actividad contra *P. falciparum* resistente a la cloroquina. (181)



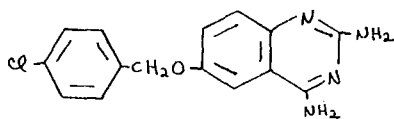
2,4,6-triaminoquinazolinas.

Numerosos compuestos de la serie de las 6- [(fenilmetil)amino] -2,4---diaminoquinazolinas han presentado actividad antipalúdica, sobresaliendo el compuesto, 6- { [3,4-diclorofenil]metil}amino} -2,4-diaminoquinazolina (181), que es efectivo contra cepas de *P. berghei* resistente a la cloroquina, al cicloguanilo, a la pirimetamina o a la dapsona. --- (196) (181)

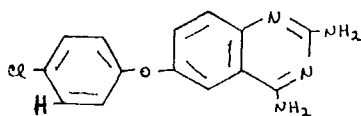


El análogo 2,4-diamino-6- [(3,4-diclorobencil)nitrosoamino] quinazolina (182) mostró mayor actividad que el compuesto (181) con débil actividad de depósito. Es activa contra cepas resistentes a la pirimetamina, al cicloguanilo o a la dapsona y presenta sinergismo combinada con la dapsona.

La actividad antipalúdica de los bioisómeros oxigenados como el 2,4---diamino-6- [(p-clorobencil)oxi] quinazolina (183) fue muy reducida, pero al quitar el enlace metileno del compuesto anterior, la actividad antipalúdica se incrementa como en la 2,4-diamino-6-(p-clorofenoxi)quinazolina (184) que presenta actividad antipalúdica parecida al compuesto (181).

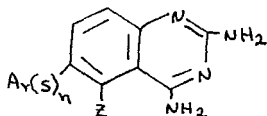


(183)



(184)

Se prepararon varios compuestos de la serie de las 2,4-diamino-6-[(aralquil y alicíclico)tio, sulfinil y sulfonyl] quinazolinas (185), (186) y (187). Los compuestos se evaluaron y ninguno de ellos resultó ser más activos que el compuesto (181), sin embargo algunos fueron menos tóxicos. (68) (21)

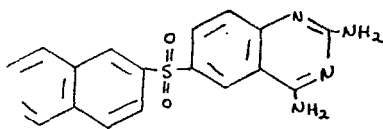


	n
(185)	0
(186)	1
(187)	2

La serie más analizada fue la 2,4-diamino-6-[(fenil- y naftil-)tio] quinazolininas (185) donde Ar = fenil o naftil.

En esta serie la actividad se conserva en una amplia variedad de sustituyentes sobre el grupo arilo en posición 6 como: los grupos; halógeno, alcoxi o amino. Un grupo metilo o cloruro en posición 5 del anillo de quinazolinina no deteriora la actividad, pero tampoco ofrece ninguna ventaja. (42)

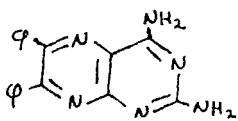
La oxidación de los derivados 2,4-diamino-6-[(aralquil)tio] quinazolininas (185) a las correspondientes sulfinil (186) y sulfonyl (187) derivados, trajo como consecuencia elevación de la actividad. El compuesto más activo encontrado fue el 2,4-diamino-6-(2-naftilsulfonyl)-quinazolinina. (188), el cual presentó efectos esquizotóxicas hemáticas, pero su actividad disminuye cuando existe una previa resistencia a la pirimetamina. (138) Combinando este compuesto con sulfadiazina se mejora la actividad contra *P. vivax* y contra *P. falciparum*, (67) (68).



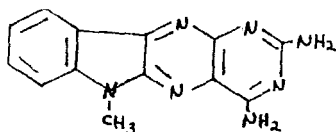
(188)

Pteridinas y estructuras relacionadas

El compuesto 2,4-diamino-6,7-difenilpteridina (189) fue el primero que se encontró interesante en esta serie de compuestos, fue casi tan activo como la quinina contra *P. gallinaceum* en pollo. El compuesto relacionado, el indolpteridina (190) no fue activo.

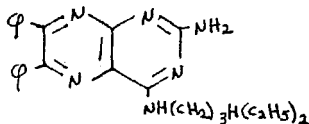


(189)

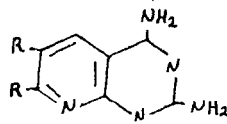


(190)

Al introducir una cadena lateral básica en la posición 4-dio como resultado el compuesto (191), con una ligera actividad, lo mismo que el 2,4-diamino-pirido [2,3-d]-pirimidina (192).

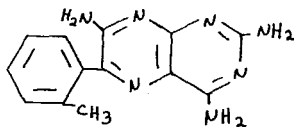


(191)



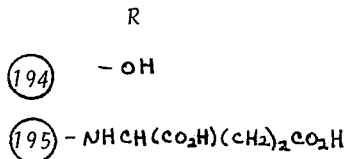
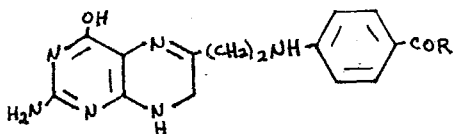
(192)

De la serie de las 2,4,7-triamino-6-arylpteridinas, el derivado *o*-tolil (193) es el compuesto más activo presentando efectos curativos por vía subcutánea contra *P. falciparum* y contra *P. vivax*, pero fue inefectivo contra cepas de *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos, su actividad se potencializa con las sulfonas. (21) (181)

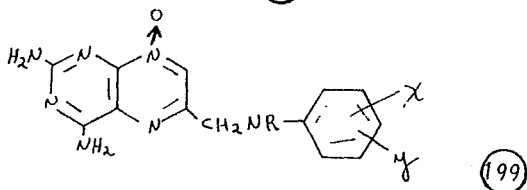
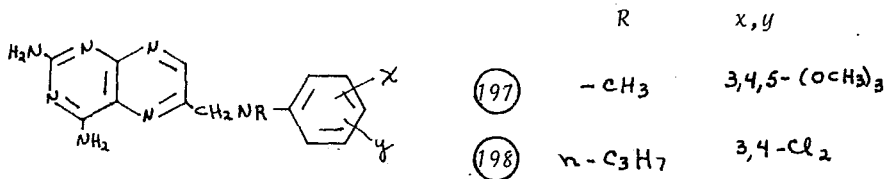
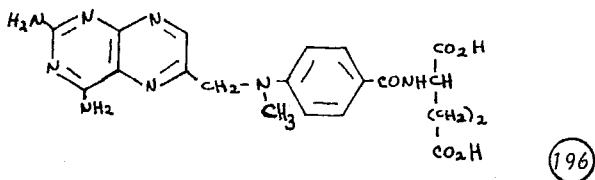


(193)

El ácido tetrahidrohóptérico (194), se ha reportado es activo contra ambas cepas resistentes y sensibles a la pirimetamina de *P. falciparum*, por vía intravenosa. El compuesto (195), tetrahidrohófolato no tuvo efecto contra *P. cynomolgi* cuando se administró la preparación purificada, pero en forma cruda tuvo efectos contra cepas de *P. cynomolgi* resistentes a la pirimetamina. (196) (181)



De la serie 6- { [(aril y aralquil)amino] metil } -2,4-diaminopteridinas- el compuesto clásico es el metotrexate (196), otros compuestos activos fueron el 3,4,5 trimetoxifenil (197) y el 1-naftalenil (198) cuya actividad fue media. (196) Los derivados N-oxidados fueron inactivos (199).

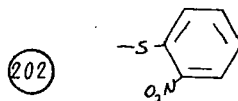
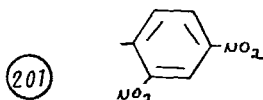
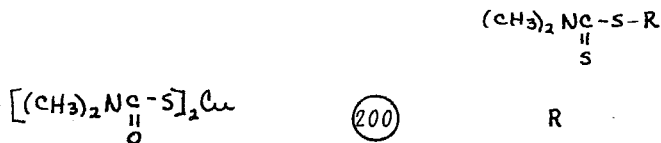


Se prepararon compuestos ariloxi y ariltio de las 6- [(arilamino)metil]
-2,4-pteridinodiaminas, estos compuestos carecen de actividad aún a do-
sis altas. (190)

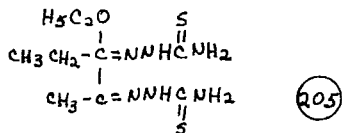
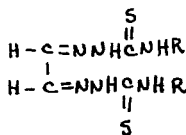
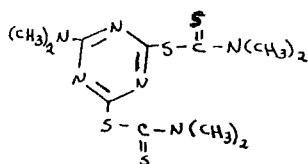
Ditiocarbamatos.

Una gran variedad de derivados del ácido ditiocarbámico se han reportado tienen actividad contra especies de plasmodios de aves como: la sal cúprica del ácido dimetilditiocarbámico. (200), el compuesto (201), el derivado (202) y el derivado triazino del ácido ditiocarbámico. --- (203).

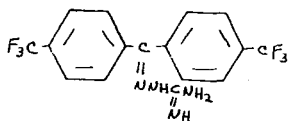
Ninguno de los compuestos anteriores fue activo contra *P. vivax* en el hombre.



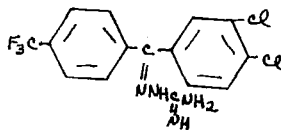
Varios derivados de la serie de las α -ditiosemicarbazonas se probaron -- contra *P. gallinaceum* en pollos, el que mayor actividad presentó fue el glioxal; ditiosemicarbazona (204), pero fue menos activo contra *P. berghei* en ratones, no se han hecho todavía pruebas en el humano. (21). El compuesto relacionado (205), presentó actividad, pero solo a dosis alta. (181)



De la serie de las guanilhidrazonas que se probaron, el compuesto (206) - con sustituyentes trifluorometilo parece tener buena actividad, el compuesto (207) se ha reportado recientemente como con alta actividad -- contra *P. knowlesi*, pero contra *P. falciparum* solo mostró poco efecto a dosis alta, este compuesto es el 3,4-dicloro-4'-trifluorometil-benzofeno na guanilhidrazina.

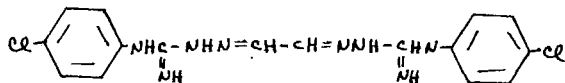


(206)



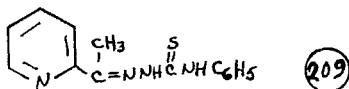
(207)

El compuesto (208) de la serie de las bisguanilhidrazonas, se reportó - con actividad antipalúdica. (138) (181)



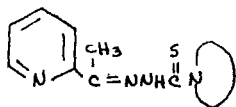
(208)

Otras tiosemicarbazonas que han presentado actividad antipalúdica son: - en la serie monosustituída alquilica o cíclica, el compuesto más importante encontrado fue el 2-acetilpiridina-4-fenil-3-tiosemicarbazona (209), otro sustituyente importante en 4-es el cicloalquilo. (105)



(209)

Dentro de la serie de los compuestos disustituídos está el grupo de las N^4, n^4 -disustituídos-2-acetil-piridinas tiosemicarbazonas (210), en -- donde los compuestos de mayor actividad tienen en el átomo N^4 un anillo de 6 ó 7 miembros como la piperazina o la piridina, obteniéndose así un compuesto de gran actividad.



(210)

En general, en este tipo de compuestos para que se presente una óptima - actividad antipalúdica deben tener: una porción 2-piridiletiliden, el gru po tiocarbonilo y un cierto tamaño en la estructura cíclica en N⁴.

Diaminoquinazolininas.

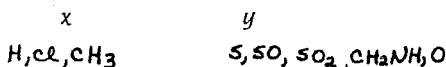
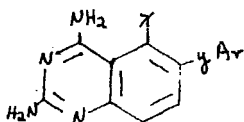
A partir del desarrollo de resistencia a la cloroquina por P. falciparum se volvió la atención hacia los compuestos antifólicos y en especial a los compuestos quinazolínicos, basándose en las estructuras de los sistemas que han presentado actividad antipalúdica como:

1.- En el caso de las pirimidinas y pteridinas, la configuración 2,4-diamino ofrece una actividad óptima.

2.- Un sustituyente aromático generalmente es necesario para una actividad alta y este debe ir en posición 6-antes que en la 5,7-u 8-en el anillo de quinazolina.

3.- En algunos casos se mejora la actividad al introducir un grupo pequeño hidrofóbico: $x = Cl \text{ ó } CH_3$, en la posición 5:

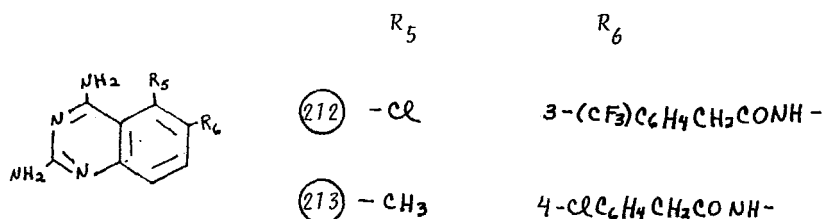
4.- Una gran variedad de espacios se pueden usar para la unión del grupo arilo al núcleo de quinazolina como se ejemplifica en la siguiente estructura.



(211)

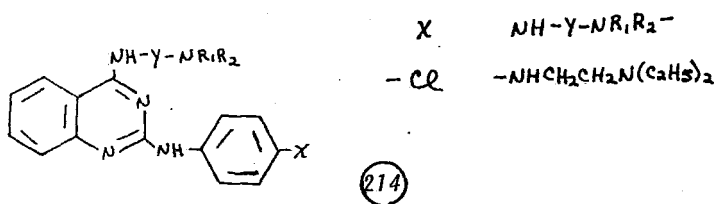
Se estudió la serie de las 6-arylcarboxiamido-2,4-diaminoquinazolininas - 6-sustituídas (211) .

Todos los compuestos preparados se evaluaron como antipalúdicos supresivos contra P. berghei en ratones y como agentes curativos contra P. gallinaceum en pollos. Ninguno de los compuestos presentó toxicidad alta, los compuestos más activos fueron: el (212) y (213) , que son compuestos del tipo 6-arylacetamido con un grupo $Cl \text{ ó } CH_3$ en posición 5: (96)

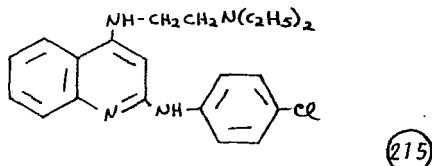


En la serie de las 2-amilamino-4-dialquilaminoalquilaminoquinazolinonas algunos compuestos mostraron actividad contra *P. gallinaceum* en pollos.

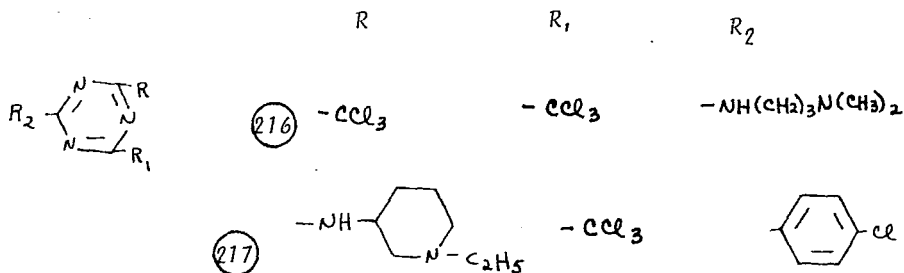
Se encontró que el compuesto (214) presentó la mayor actividad.



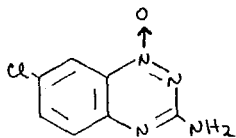
Dentro de los derivados quinolínicos relacionados, se encontró que el compuesto (215) presentó actividad significativa. (181)



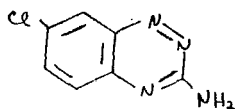
Alrededor de 1950, ciertos compuestos de la serie de las triclorometil-triazinas se reportaron como compuestos con actividad antipalúdica. Debido a la aparición de cepas resistentes a fármacos, estos compuestos se han vuelto a examinar, los compuestos (216) y (217) entre otros han presentado actividad contra *P. berghei* en ratones. El compuesto (217) presentó actividad contra cepas de *P. berghei* resistentes al cicloguanil, a la cloroquina o a la DDS en ratones. (181)



El compuesto 3-amino-7-cloro-1,2,4-benzotriazina-1-óxido (218) y los compuestos no oxidados (219), se reportaron activos contra *P. gallinaceum* en pollos, la actividad no se presenta cuando el átomo de cloro está en otra posición en el anillo aromático, al reemplazar el grupo amino por un hidroxilo o por un grupo alquilo, arilo, bencilo o dialquilaminoalquil, la actividad disminuye. Los dos compuestos presentaron actividad moderada contra *P. berghei* por vía oral.



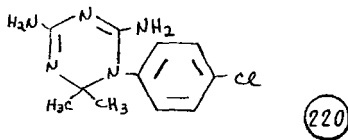
(218)



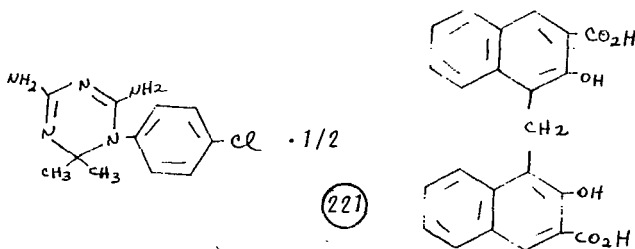
(219)

Dihidrotiazinas.

Se sabe que la actividad de la cloroguanida se debe a la transformación que sufre a un metabolito activo que se pudo aislar de la orina de conejos tratados con cloroguanida, es el 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina; Cicloguanilo (220).



En el hombre se han usado poco las dihidrotiazinas, debido principalmente a la rapidez con que son excretadas del organismo. Los últimos estudios sobre estos compuestos se han orientado hacia la obtención de fármacos que presenten propiedades de depósito. Así se desarrolló el embonato o pamoato de cicloguanilo que presenta efectos prolongados, el inconveniente que presenta es que se debe administrar por vía intramuscular y es muy dolorosa su aplicación, por vía oral no es efectivo. -- Este compuesto es el 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina con 4,4'-metilen-bis(ácido 3-hidroxi-2-naftoico) 2:1 -- (221), proporciona protección por semanas contra *P. berghei* a los ratones y contra *P. cynomolgi* a monos *Rhesus*, también se ha probado contra cepas de *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. ovale*. (21) (181). -- Esta acción prolongada probablemente se deba a que al absorberse por el organismo se difunde a los tejidos y de ahí se va desprendiendo lentamente, como compuesto activo o cicloguanilo por medio de una previa hidrólisis. Este compuesto desarrolla en forma relativamente rápida, resistencia; sobre todo en cepas que ya tienen resistencia al cicloguanilo. (145)

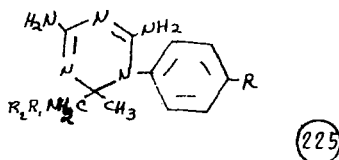


Se han desarrollado muchos derivados de la serie de las 1-aril-4,6-diamino-1,2-dihidro-*s*-triazinas (222), de los estudios realizados se sabe que los compuestos 4-cloro y 3,4-diclorofenil derivados son los que han presentado mayor actividad sobre todo cuando R_1 y R_2 son grupos metilo.

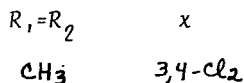
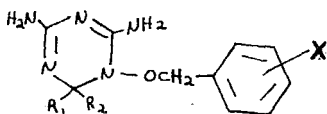
En otras estructuras similares el 3,5-diamino-6-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-*s*-triazina (223) y el análogo 2,6-diamino-5-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-4,4-dimetilpirimidina (224), se encontraron activos contra *P. berghei* y contra *P. gallinaceum*.



Algunas modificaciones que se han realizado condujeron a los compuestos 2,2-alkil sustituidos como el compuesto (225) que presentó buena actividad antipalúdica. (181)

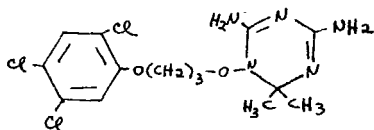


Se han preparado análogos benciloxi, el compuesto más importante de este tipo es la 4,6-diamino-1- [(3,4-diclorobencil)oxi]-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina; Clociguamil (226), que es muy similar al metabolito de la cloroguanida. Presenta efectos esquizotomicidas sanguíneos que se potencializan con una sulfonamida, actúa contra cepas de *P. falciparum* -- resistentes a fármacos, esta combinación y el compuesto solo siguen en estudio. (138)



(226)

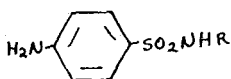
Otro compuesto relacionado es la 4,6-diamino-1- [(3,4,6-triclorofenoxi)propoxi]-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1,3,5-triazina (227), el cual presentó menor actividad que el compuesto anterior. (138)



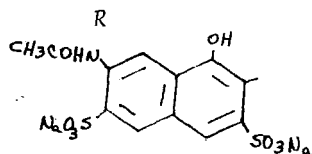
(227)

Sulfonamidas.

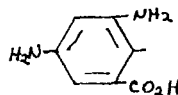
El interés en las sulfonamidas empezó con el descubrimiento de que los colorantes azo que contienen el grupo sulfonamida tienen actividad anti-palúdica; como el Prontosil (228) y el Rubiazol (229). (143) (138) --- (170)



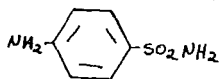
(228)



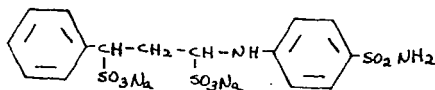
(229)



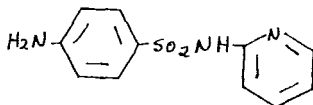
El metabolito común de estos colorantes azo es la p-aminobenzenosulfonamida; sulfanilamida, (230) la cual mostró actividad por sí sola contra infecciones plasmocitales de pollos y ratones. Debido a la poca seguridad que presenta este compuesto para su uso clínico, se hicieron modificaciones en la estructura, encontrándose que la soluseptazina (231) y la sulfapiridina (232) son activas contra *P. falciparum*.



(230)

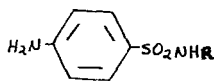


(231)

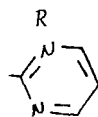


(232)

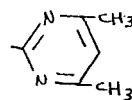
Pocos años después se encontraron activas otras sulfanilamidas sustituidas; la sulfadiazina (233) (144) (182) (120), sulfametazina (234), -- sulfamerazina (235), sulfapirazina (236) y la succinilsulfatiazol --- (237) (115) (60) (61) (62) (145)



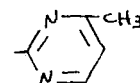
(233)



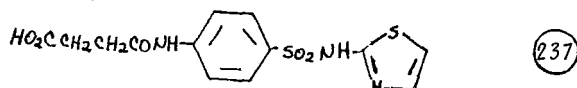
(234)



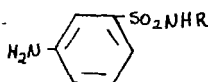
(235)



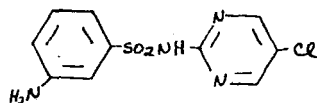
(236)



También se descubrió la actividad de las metanilamidas; m-aminobencenosulfonamidas. (238) La metacloridina (239) se encontró más activa que la -sulfadiazina contra *P. gallinaceum*, pero no presentó incremento en la -- actividad contra *P. vivax*. (122) (181)

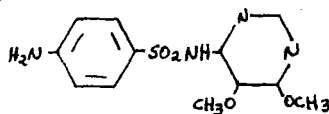


(237)

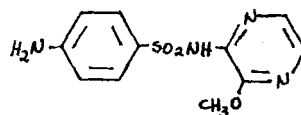


(239)

Los estudios se han enfocado hacia las sulfonamidas de acción prolongada como la sulfadoxina (240) N'-(5,6 dimetoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida y el sulfaleno (241) N'-(3-metoxi-2-piracilinil)Sulfanilamida . - Estos fármacos son efectivos contra *P. falciparum* y se potencializan - combinándose con otros compuestas como la pirimetamina, el trimetoprim o la cloroguanida de esta manera pueden actuar contra *P. falciparum* resistente a la cloroquina. (143) (83)



(240)



(241)

Ciertas generalizaciones se pueden desprender del estudio de la variación estructural relacionada con la actividad en las sulfanilamidas: - El sustituyente alquilo y arilo sobre el nitrógeno de la sulfonamida reduce la toxicidad y la actividad antipalúdica. Los sustituyentes heterocíclicos fueron la excepción y en un gran número de ellos decreció la toxicidad, mientras que se incrementó la actividad débilmente.

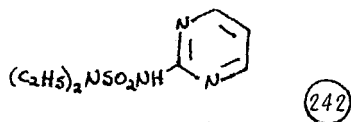
La sustitución de un halógeno en el anillo de pirimidina incrementa la toxicidad y la actividad.

Al reemplazar la amina aromática con un grupo hidroxilamino, nitroso, -nitro, hidroxilo, metilo, alifático o aromático, disminuye o elimina la actividad. Al separar esta amina del anillo fenólico por uno o dos grupos metileno se disminuye la actividad.

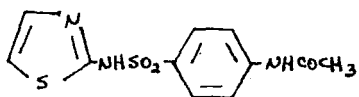
El ácido p-aminobencensulfónico retiene débilmente la actividad contra P. gallinaceum.

Las O-aminosulfanilamidas sustituidas con una porción heterocíclica carecen de actividad antipalúdica.

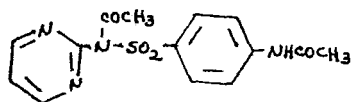
Debido a que el compuesto (242) no presentó actividad, se sugiere que el anillo fenólico es un requisito para que dicha actividad se presente.



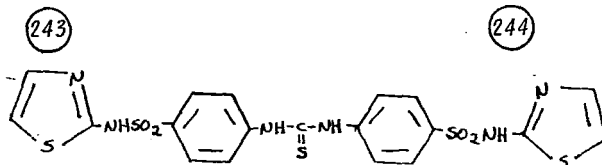
Una gran variedad de derivados acetilados de las sulfonamidas se analizaron en un intento por desarrollar sulfonamidas de larga acción como la 4'-(2-tiazolilsulfamoil)acetanilida (243), la N^1, N^4 -diacetil- N^1 -(2-pirimidil)sulfanilamida (244) y el 4,4'-bis-(2-tiazolilsulfamoil)tiocarbanilida (245).



(243)



(244)

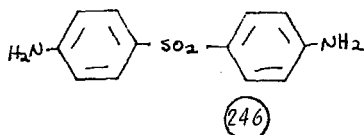


(245)

Ninguno de ellos tiene apreciable actividad contra infecciones de *P. berghei* en ratones, cuando se aplica subcutáneamente a dosis altas. --
(181)

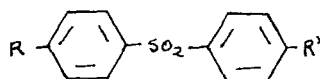
Sulfonas.

La actividad antipalúdica de la dapsona; DDS; 4,4'-diamino-difenil-Sulfona (246) fue reportada primero contra *P. cathemerium* en canarios y después contra *P. falciparum*. A partir del desarrollo de cepas resistentes a la cloroquina de *P. falciparum* el interés en las sulfonas se incrementó. (122) (143) (18)



Los derivados monoalquílicos de la DDS como el p-propilamino-p'-aminodifenilsulfona (247) y el p-etilamino-p'-aminodifenilsulfona (248), se reportaron activos contra *P. berghei*.

El derivado diformilo de la DDS (249) mostró actividad contra paludismo de aves y de ratones, así como también el derivado diacetilo (250). ---- (34) (138) (145)

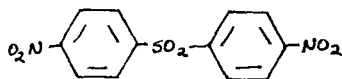


R	R'
(247) -NH ₂ C ₃ H ₇	-NH ₂
(248) -NH ₂ C ₂ H ₅	-NH ₂
(249) -NHCHO	-NHCHO
(250) -CH ₃ CONH	-CH ₃ CONH
(251) -NHCH ₂ CH ₂ OH	MORFOLINA
(252) -NHNH ₂	-NHNH ₂

Al reemplazar la amina aromática por otro grupo, la actividad se pierde, lo que significa que es importante. El compuesto (251) presentó actividad contra *P. berghei* en ratones.

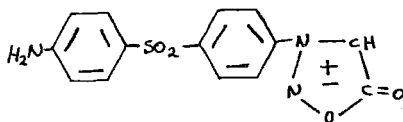
La actividad se pierde en los análogos de la hidrazina como el (252) .

La introducción de un grupo 3,3'-nitro en la DDS; (253) eliminó la actividad.



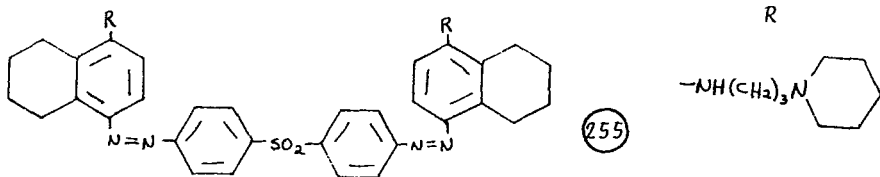
(253)

El derivado *siinona* de la DDS (254) mostró propiedades curativas contra *P. berghei* en ratones.



(254)

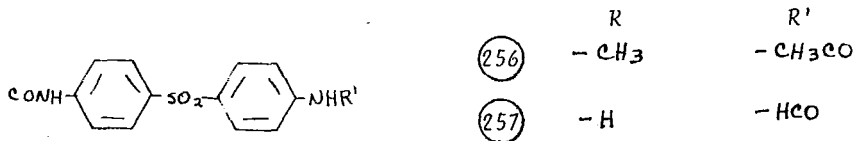
Los derivados en los cuales a los grupos amino de la DDS se les ha incorporado un colorante azo presentaron mayor actividad que la quinina - contra *P. berghei* en ratones como en (255) . [181]



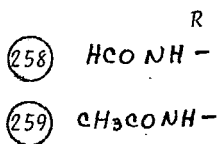
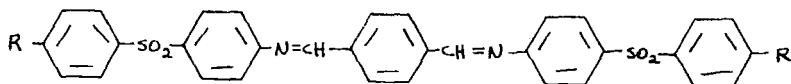
(255)

Recientemente se han desarrollado un gran número de sulfonas con propiedades de depósito, varias presentaron actividad contra *P. berghei* . En general, protegen por 4 a 10 semanas contra la infección palúdica. La 4',4''-sulfonildiacetanilida (256) Acedapsona o DADDS fue el compuesto que produjo mayor protección de esta serie. [143] (34)

El 4',4''-sulfonilbisformanilida (257) se seleccionó para posteriores estudios, pero no presentó muchas ventajas. (175) (138)



La 4',4'''- p-[fenilenbis (metilidenamino-p-fenilensulfonil) bisformanilida (258) protege por más de 9 semanas contra infecciones por *P. ber--ghei*, la 4',4''''-[p-fenilen-bis(metilidenimino-p-fenilensulfonil)] bisacetanilida (259) protege por 5 a 7 semanas contra la misma infección.



Las amidas de cadenas ácidas grandes no proporcionan actividad de depósito. (181)

GRUPO 3.- DIVERSOS TIPOS DE COMPUESTOS ANTIPALUDICOS:

Existen gran número de compuestos que pertenecen a diversas series químicas que presentan actividad antipalúdica, entre los cuales se pueden mencionar:

Los antibióticos.

Los derivados del benceno y del ciclohexano.

Cresoles.

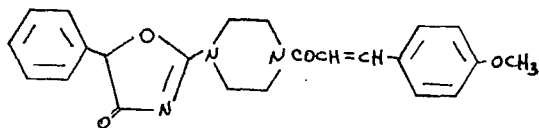
Diaminas.

Derivados Difenilos.

Colorantes.

Naftalenos, etc.

Se ha publicado que los compuestos que contienen la porción (4-oxo-2-oxazolin-2-il)piperazina como el 2-amino-5-fenil-4-oxo-2-oxazolin-2-il)piperazina (260) poseen actividad antipalúdica.

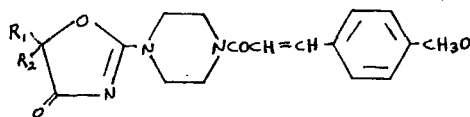


(260)

Se sintetizaron compuestos variando la estructura original, obteniéndose algunos compuestos activos en la prueba contra *P. berghei* en ratones. Los compuestos más activos fueron el (261) y el (262).

Al cambiar el O por S y el -OCH₃ por -OCH₂CH₃, los compuestos resultantes fueron inactivos. Al reemplazar el hidrógeno por bromo o cloro en la posición -4 del grupo fenilo en (260) se mejora la actividad, la sustitución de 4-CF₃O por 4-Cl en el grupo 5-fenilo de la piridina disminuye la actividad.

En resumen, la actividad biológica del compuesto (260) y sus derivados indican que la porción (5-fenil-4-oxo-2-oxazolin-2-il)piperazina es un grupo sensible farmacofórico para la actividad antipalúdica, no se descubrió nada significativo para mejorar la actividad. (92)



R₁ y R₂

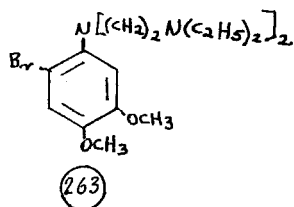
(261)

4-Cl C₆H₄

(262)

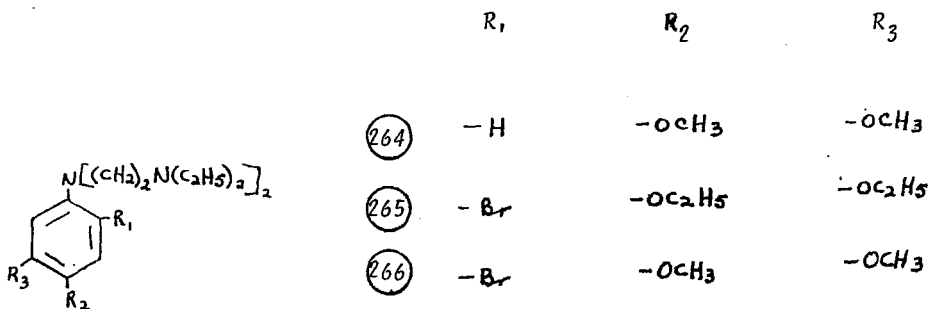
4-Br C₆H₄

El compuesto 4-bromo-5- [bis(dietilaminoetil)-amino] veratrol (263) , tiene muchas posibilidades como agente curativo radical y con menor toxicidad de la que presentan las 8-aminoquinolinas, las pruebas clínicas se encuentran en desarrollo. (21)



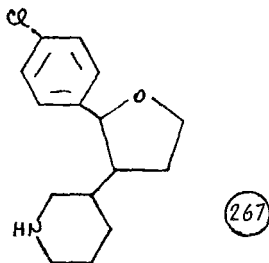
Se han reportado algunas pirocatecolaminas como posibles antipalúdicos: la dimeplastina (264) es poco activa en el hombre contra *P. falciparum*, el diapromin (265) también presentó cierta actividad, pero el compuesto más activo reportado es el 1,2-dimetil-4-(bis-dietilaminoetil)-amino-5-bromobenceno; RC-12 (266) . Tiene propiedades profilácticas y supresivas, a dosis bajas se tolera bien y a dosis altas desarrolla cierta toxicidad. Es activo también contra cepas de *P. falciparum* resistente a la cloroquina. (138) (133) (143)

Se han hecho modificaciones en la estructura de este compuesto sin mejorar la actividad original. (181)



Se han analizado varios derivados de la serie tetrahydrofuranos, los cu les presentaron actividad antipalúdica, siendo el compuesto más activo -- el 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano (267). presenta -- actividad contra cepas de *P. berghei* resistentes a la cloroquina, a la quinacrina, a la primaquina, al cicloguanilo o a la dapsona. También -- tiene actividad contra *P. cynomolgi* en monos Rhesus. (138)

Algunas cepas han presentado resistencia cruzada con este compuesto, por lo que se ha combinado con la sulfadiazina potencializando así su acción. (181) (143)

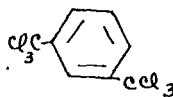


La relación estructura-actividad de estos compuestos es: la actividad -- antipalúdica disminuye cuando el átomo de nitrógeno piperidilo está sustituido, al cambiar de posición el átomo de nitrógeno del grupo piperidilo de 4 a 3 la actividad disminuye, la actividad desaparece cuando el -- anillo de piperidina se reemplaza por un anillo de piridina y la actividad también disminuye cuando el átomo de cloro del anillo bencénico se -- sustituye por un grupo hidrógeno, metilo o metoxi. (51) (45).

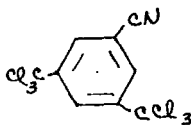
El compuesto 1,4-bis(triclorometil)benceno; Hetol (268) reportó que posee actividad antipalúdica supresiva y de depósito. Una serie de compuestos relacionados como el (269) y (270) han presentado actividad curativa con tra *P. berghei* en ratones también por vía subcutánea, pero no son tan -- activos como el primer compuesto, la desventaja de este tipo de compuestos es que producen cambios patológicos importantes en el hígado y en el riñón. (181) (21)



(268)

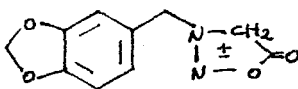


(269)



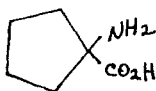
(270)

La 3-piperonilsidnona (271) fue reportada como activa contra *P. berghei* a dosis bajas, en esta serie de compuestos la actividad se asoció a la porción $-CH_2-N-N-$ unida al grupo piperonil, se han hecho modificaciones pero sin ninguna ventaja hasta ahora. (21)



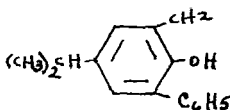
(271)

El ácido aminociclopentano carboxílico (272) se han reportado activo contra cepas sensibles y resistentes a la cloroquina de *P. berghei* en ratones, pero fue inactiva contra *P. falciparum* en hombres. (45)



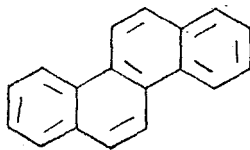
(272)

Otro compuesto que ha presentado actividad es el compuesto (273) de la serie de los α -dialquilamino-o-cresol. (21)



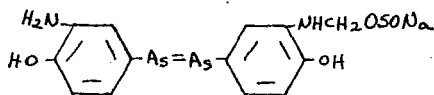
(273)

Se piensa que los crisenilaminoalcoholes (274) podrían ser activos si tienen una cadena lateral aminoalcohol que presentan muchas nuevas series actualmente en estudio y dentro de las que se encuentran compuestos activos, tomando en cuenta las propiedades estéricas adecuadas para que se desarrolle la actividad. Lo que limita esta serie es que presentan dificultad de síntesis. (179)

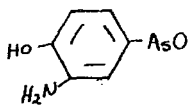
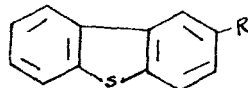


(274)

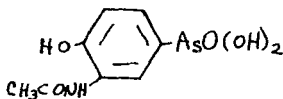
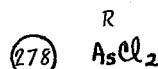
Compuestos reportados como antipalúdicos, pero poco estudiados son los organometálicos. En especial los compuestos con arsénico como el ----- Neoarsfenamina (275) que al parecer es útil contra los ataques crónicos de paludismo, aunque no se ha comprobado nada todavía, la Oxofenarsina (276), según reportes actúa contra *P. vivax*, la Acetarsona (277) se reportó suprimir infecciones de *P. malariae* y *P. vivax*, ya sea por vía oral o parenteral. Se ha combinado la acetarsona con quinina, obteniéndose en la mayoría de los casos curación radical de infecciones por *P. vivax*, lo que no sucede dando el fármaco solo. Otros compuestos que han presentado actividad antipalúdica son el compuesto (278) y (279) contra *P. gallinaceum* en pollos.



(275)

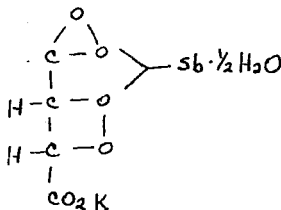


(276)

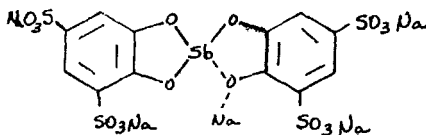


(277)

El emético tartar se cree actúa contra los gametocitos (280) y el Stibofen (281) que mostró efectos supresivos contra *P. berghei* en ratones. - (45) (181)



(280)



(281)

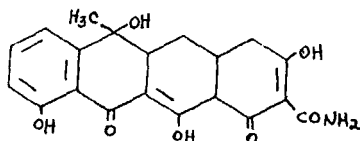
Antibióticos.

La acción antipalúdica de ciertos antibióticos se conoce hace más de 20 años. Los antibióticos que mayor actividad presentan son: la tetraciclina, la doxiciclina, la minociclina, algunos derivados de la lincomicina como la clindamicina, la U-24 729A, la terramicina y el cloranfenicol, estos últimos dos compuestos tienen poca actividad en el hombre, - por lo que no se usan clínicamente. (181) (143) (102)

En general, la desaparición de la fiebre y de la parasitemia en las --- infecciones antipalúdicas es más lenta que cuando se usan los compues-- tos clásicos contra el paludismo como la cloroquina, sin embargo, debi-- do a la aparición de resistencia por parte de los plasmodios a diversos fármacos, el interés por los antibióticos se ha renovado. (150) (145)

Para obtener mejores efectos es necesario asociar los antibióticos a un esquizonticida hemático de acción rápida en los accesos agudos de palu-- dismo. (34) (191) Además de aumentar la acción antipalúdica en la ---- combinación, se impide el pronto desarrollo de resistencia a cualquiera de los compuestos que forman la combinación. (33) (39)

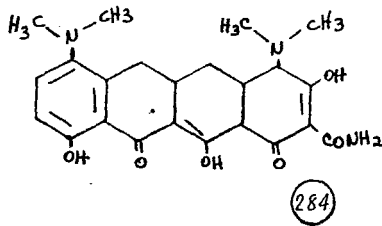
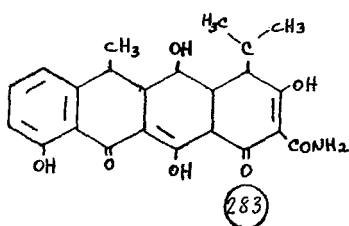
La tetraciclina es la 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3, 6,10,12,12a-pentahidroxi 6-metil-1,11-dioxo-2-naftogenocarboxiamida --- (282). Este compuesto ha demostrado actividad contra los esquizontes - tisulares primarios y cuando se administra por tiempo prolongado, se -- puede lograr una curación radical en el caso de infecciones por P. fal- ciparium (133) (33)



El empleo de las tetraciclinas así como también de los otros antibióticos se ve limitado por el riesgo de provocar además de resistencia en los plasmidios, resistencia bacteriana, sobre todo porque el tratamiento con estos compuestos es muy prolongado. (138) (34)

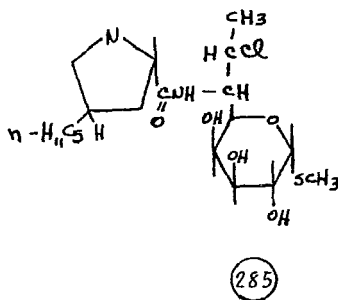
Por lo anterior, se recomienda que los antibióticos se usen en caso necesario, sobre todo en personas inmunes o parcialmente inmunes, en infecciones moderadas y cuando no se cuente con otro medicamento que pueda usarse para el tratamiento. (160) (150)

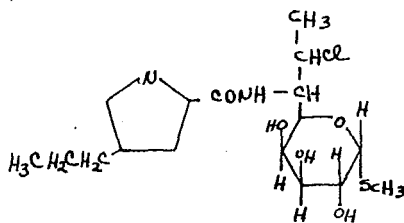
La doxiciclina que es la α -6-deoxi-tetraciclina (283) y la minociclina que es la 7-dimetilamino-6-deoxi-dimetiltetraciclina (284). (143)



Son dos compuestos que se usan clínicamente, sobre todo en combinación con otros compuestos. (32), se usan contra cepas de *P. falciparum* resistente a la cloroquina. (88) (98)

La clindamicina que es la 7-clorolincomicina; metil-7-cloro-6,7,8-tri-deoxi-6-trans-(1-metil-4-propil-L-2-pirrolidín-carboxiamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranosido, (285) y la U-24 729A que es el N-dimetil-4'-pentil-7-clorolincomicina (286) (143) (63), son dos derivados clorados de la lincomicina. (41)





(286)

Son dos compuestos activos contra cepas de *P. berghei* resistentes a la cloroquina o a la dapsona. En estudios de infecciones por *P. cynomolgi* se ha visto que ambos compuestos son activos contra los esquizontes tisulares primarios y secundarios. Ambos compuestos administrados en dosis tolerables no causan toxicidad. El U- 24729A es más efectivo que la clindamicina como esquizonticida tisular o hemático, ciertos estudios -- han reportado que este compuesto puede curar infecciones causadas por cepas de *P. falciparum* muy resistentes a la cloroquina en monos noctipitecos. Actualmente se ensayan los estudios clínicos preliminares de este compuesto. (138) (181)

La clindamicina necesita una dosificación diaria para una buena acción, este compuesto comparado con otros antibióticos es el más activo estudiado hasta ahora y comparado con los antipalúdicos clásicos, es parcialmente activo y con poca toxicidad. Se usa sobre todo para infecciones de *P. falciparum* resistente a la cloroquina en combinación con otro fármaco como con la quinina. (88) (98)

Los efectos secundarios de la clindamicina en el hombre son: intolerancia gástrica, diarrea y a veces colitis. (32)

Va se ha visto el desarrollo de resistencia a la clindamicina por algunas cepas de *P. falciparum*, no se ha detectado resistencia cruzada con otro antibiótico. (98)

Mecanismo de acción de los antibióticos:

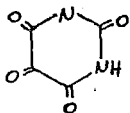
Se cree que la clindamicina, la minociclina al igual que la tetraciclina y los derivados de la lincomicina actúan de forma similar, pero no igual, en el mismo punto, ya que entre ellos no se ha visto desarrollo de resistencia cruzada. (98)

La clindamicina, la minociclina, la tetraciclina y los derivados clorados de la lincomicina, se cree actúan inhibiendo la síntesis de proteínas.

Debido a la cadena de fenómenos que tienen lugar durante la síntesis de proteínas en la célula, es evidente que ésta puede alterarse en muchos puntos. Por ejemplo la síntesis de proteínas podría estar afectada por agentes que actuarán sobre el DNA, la transcripción del DNA, el mRNA, los ribosomas y los ácidos aminados y su metabolismo.

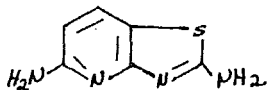
Se sabe que las tetraciclinas interfieren la síntesis de proteínas después de la formación de aminoacilo-sRNA; probablemente impidiendo la fijación de éste último en el ribosoma. La inhibición que ejerce sobre varias enzimas podría estar relacionada con un poder quelante sobre los metales pesados como el Mg^{++} . (122)

El aloxan (287) presentó actividad antipalúdica contra *P. berghei* en ratones.

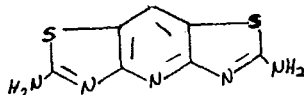


(287)

El 2,5-diaminotiazol (4,5-b)piridina (288) y el 2,6-diaminopirido(2,3,6,5)-bistiazol (289) tienen actividad similar y comparada con la quinina, es la mitad de ésta cuando se prueban contra *P. cathemerium* en patos.

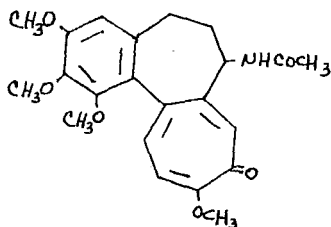


(288)



(289)

La colchicina se probó clínicamente contra el paludismo durante la segunda guerra mundial con poco éxito, combinada con quinina reduce la infección por *P. falciparum*. Se cree que puede ejercer su efecto antipalúdico por el camino del ácido fólico, (290).



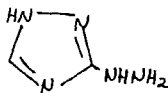
(290)

La etilenimina (291) fue más activa que la quinina contra *P. cathemerium* en patos. Con modificaciones simples de la estructura de este compuesto la actividad se pierde.



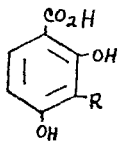
(291)

El 3-hidrazino-1H-1,2,4-triazol (292) es activo contra *P. cathemerium* en canarios.



(292)

En una serie de derivados del ácido benzoico, el ácido α -resorcíclico -- (293) presentó actividad contra *P. lophurae* en patos, su actividad fue menor que la de la quinina, el análogo amino (294) tiene actividad parecida.



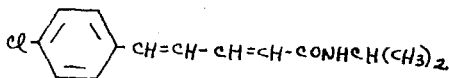
(293)

R
- H

(294)

-NH₂

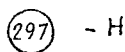
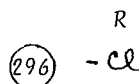
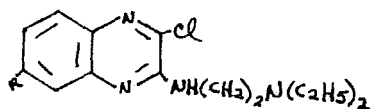
La 5-(p-clorofenil)-N-isopropil-2,4-pentadienamina (295) se ha reportado más activa que la quinina contra *P. gallinaceum* en pollos. (181)



(295)

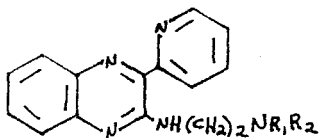
Quinoxalinas.

Dentro de este tipo de compuestos se han encontrado derivados con poca actividad como la serie; 2,6-dicloro-3- $\{ [2-(\text{dietilamino})\text{etil}] \text{ amino} \}$ -- quinoxalinas (296) que mostraron una leve actividad antipalúdica contra P. gallinaceum en pollos.



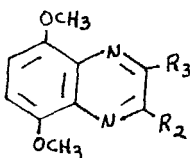
El compuesto (297) también presentó actividad, pero en menor grado. Los derivados 6-MeO y 6-Me solo presentaron una leve actividad. Generalmente los sustituyentes en posición 6 como el: metilo, metoxi o nitro presentan poco efecto sobre la actividad antipalúdica, comparados con los compuestos no sustituidos.

Se analizó la serie de los 2- $\{ [(\text{dialquilamino})\text{alquil}] \text{ amino} \}$ -3-(2-piridil)quinoxalina (298), pero ningún compuesto mostró actividad que se -- considerara significativa. (181)



(298)

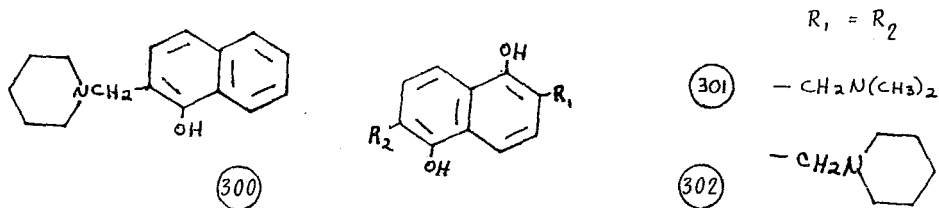
Otra serie examinada fue la de los 5,8-dimetoxiquinoxalina con sustituyentes en posición 2 y 3, (299), pero ninguno presentó actividad antipalúdica. (76)



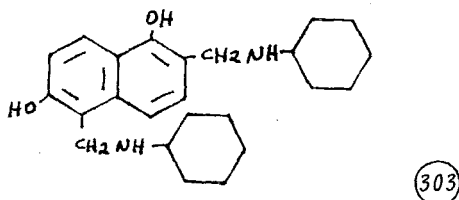
(299)

Naftalenos y sus derivados:

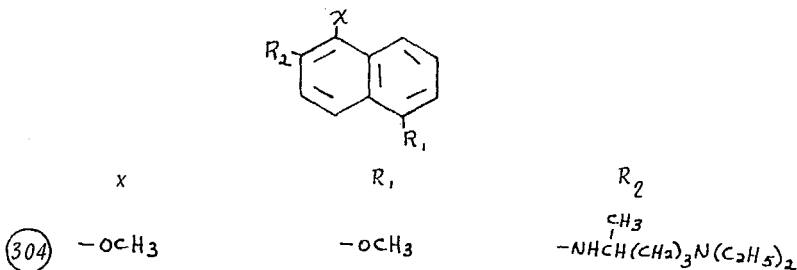
Al probar la actividad antipalúdica de los compuestos (300), (301) y (302) contra *P. lophurae* se encontraron inactivos contra paludismo en -- aves.



Al continuar los estudios en esta serie de compuestos, se encontró actividad significativa en el compuesto bis (alquilaminometil)dihidroxinaftaleno (303), contra *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. vivax* en el hombre, pero en menor grado que la cloroquina. También se vio que en cepas de *P. berghei* resistentes a la cloroquina, este compuesto presenta resistencia cruzada, por lo que no ofrece muchas ventajas. (181)

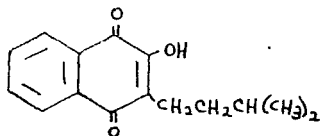


Otros derivados del naftaleno se han evaluado como antipalúdicos, solo el 2-(4-dietilamino-1-metilbutilamino-1,4-dimetoxinaftaleno (304), presentó actividad significativa, los otros compuestos no fueron interesantes. (130)



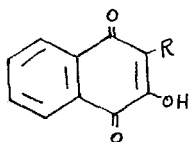
Naftoquinonas.

Desde hace tiempo el hidrolapachol (305) y algunos compuestos relacionados se encontraron con propiedades antipalúdicas. (45)

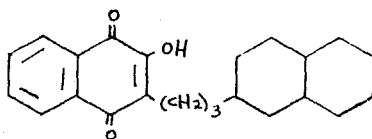


(305)

El interés por la serie de las 2-alkil-3-hidroxi-1,4-naftoquinonas -- (306), a partir del desarrollo de cepas resistentes a la cloroquina, -- se debe a que se piensa que la resistencia que presentan los parásitos al nitrógeno heterocíclico no implica resistencia a los compuestos que contienen solamente C, O e H. (74) (126)



(306)



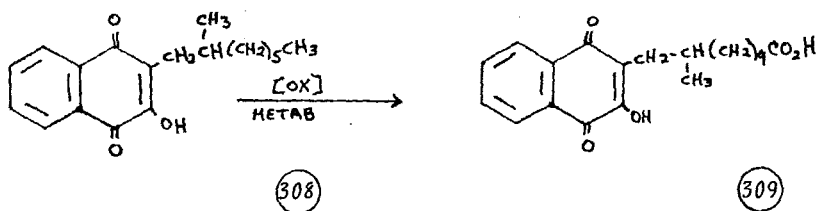
(307)

Por ello se ha desarrollado un gran número de derivados de las naftoquinonas, obteniéndose una actividad variable: el α -decanil (307) por -- ejemplo es débilmente curativo en infecciones por *P. lophurae* en pollos, pero es curativo en infecciones por *P. cathemerium* en canarios.

La relación estructura-actividad de las naftoquinonas está basada en la estructura del hidrolapachol. Respecto a la longitud de la cadena alquímica, la actividad llega a un máximo cuando hay 9 átomos de carbono en la cadena y disminuye al aumentar el número de estos átomos. La presencia de un grupo alicíclico o un grupo arilo en la cadena lateral hace variable la actividad sin llegar a un máximo. Al reemplazar el grupo 2-hidroxi por un grupo metoxi, hidrógeno, metilo, cloruro o acetamido, disminuye la actividad. Un grupo sustituyente en el anillo benzoico como un

metilo, bromo o metoxi eliminan la actividad. Al insertar un halógeno, un oxígeno, un nitrógeno o un doble enlace en la cadena lateral hidrocarburo también disminuye la actividad. (181)

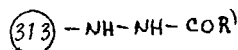
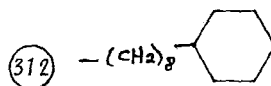
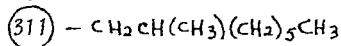
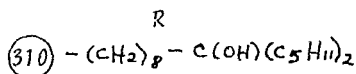
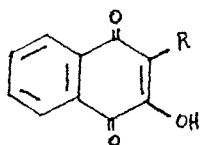
Este tipo de compuestos inhiben fuertemente la respiración de los plasmodios, principalmente como resultado de la inhibición de la enzima --- succinato deshidrogenasa. Varios compuestos han presentado gran actividad contra infecciones en aves, pero presentan poca actividad contra el paludismo en el hombre. Al parecer las quinonas son rápidamente metabolizadas en el organismo humano por una oxidación del grupo metilo terminal de la cadena lateral alquílica, lo que no sucede en las aves y por ello presentan en estos últimos organismos mayor actividad que en el --- hombre. Por ejemplo el compuesto (308) de la serie 2-hidroxí-3-alkil-1,4-naftoquinonas, se ha probado contra *P. gallinaceum* en pollos, presentando gran actividad, pero en el hombre no, debido a que es degradado al compuesto (309); un ácido carboxílico, que no presentan igual actividad al probarlo solo contra *P. gallinaceum*.



Basados en lo anterior, se sintetizó un compuesto interesante: la Lapinona (310) que tiene en la cadena lateral un grupo hidroxilo, que hace que el compuesto presente resistencia a la degradación metabólica en el organismo humano. Es un buen agente antipalúdico contra *P. vivax*, pero tiene la desventaja de que debe ser administrado por vía parenteral. (174) (21) (45). Otros compuestos sintetizados de esta misma serie y que presentaron actividad antipalúdica significativa, son los compuestos (311) y (312).

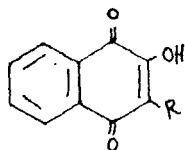
Cuando se introduce un grupo amino en posición 3 como el compuesto ----

(313) la actividad desaparece. (147)

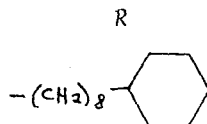


Otras naftoquinonas han mostrado efectos curativos, pero a dosis altas como el compuesto (314), cuyo nombre genérico es Menectona. Tiene efecto profiláctico contra *P. berghei* en ratones superior al de la primaquina y es menos tóxico. La menectona combinada con cicloguanilo tiene un efecto supresivo apreciable, (181) la poca absorción intestinal que presenta este compuesto quizá sea la explicación de su bajo efecto al aplicarlo solo. (138)

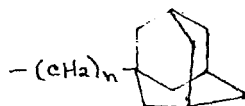
Con el objeto de desarrollar un compuesto que pueda soportar la degradación metabólica en el organismo humano, se estudió la serie de las 2-hidroxi-3-[-n-(1-adamantil)alquil]-1,4-naftoquinonas (315). Los compuestos encontrados más activos fueron los derivados adamantano donde n=2 y n=3, los demás compuestos fueron inactivos y el compuesto n=5 fue muy tóxico. (5)



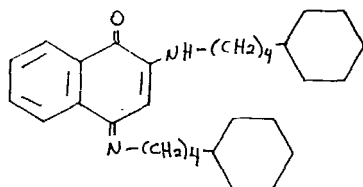
(314)



(315)

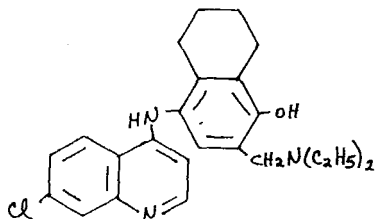


Algunas amino-quinonas presentaron actividad antipalúdica como el compuesto (316), el cual presentó efectos profilácticos en las pruebas realizadas con el. [130]



(316)

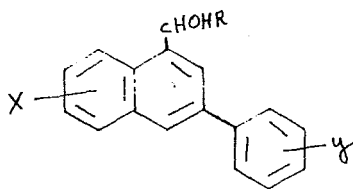
De la serie de compuestos 4-amino-1-naftol y sus formas reducidas tetrahidro, el compuesto 4-(cloro-4-aminoquinolin)-2-dietilaminometil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (317) se seleccionó para estudios posteriores y se encontró que presenta efectos curativos y profilácticos. Este compuesto relaciona dos estructuras antipalúdicas; las que deben ser más investigadas. [126]



(317)

En la serie de los naftalenometanoles se encontró que los 1- y 2-naftalenometanoles son poco activos. En los 1-naftalenometanoles 3-sustituídos, el compuesto (318) fue el mejor de la serie, ya que presentó actividad a dosis baja, contiene 3 átomos de cloro en su molécula, el compuesto (319) tiene actividad a dosis media y contiene 2 átomos de cloro en su molécula y el compuesto (320) presentó actividad a dosis más alta y tiene un átomo de cloro.

En esta serie al parecer los átomos de cloro mejoran la actividad antipalúdica. Por otro lado, al colocar un grupo metoxi en posición 7 en el compuesto (320) aumentó su actividad, no así en los compuestos multiclorados en los cuales la disminuyó.

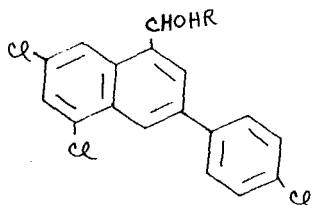


	x	y	R
(318)	6-cl	3,4-cl ₂	-CH ₂ N(C ₄ H ₉) ₂
(319)	6-cl	4-cl	-CH ₂ N(C ₄ H ₉) ₂
(320)	-H	4-cl	-CH ₂ N(C ₄ H ₉) ₂

existe cierto efecto en la sustitución de la cadena lateral sobre la actividad, los compuestos más activos que se obtuvieron fueron los que tenían la sustitución dibutilamino y piperidilo en la cadena lateral. El compuesto (320) presentó fototoxicidad. (79)

Al comparar esta serie con la de los quinolinometanoles, se vio que la actividad de los mejores 1-naftalenometanoles 3-sustituídos es parecida a la de los mejores 4-quinolinometanoles.

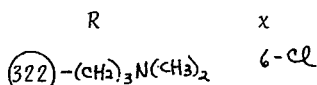
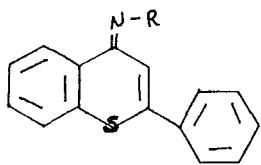
Al sintetizar y probar varios 3-fenil-dicloronaftalenometanoles, el compuesto más activo fue el (321) que es el 1-[3-(4-clorofenil)-5,7-dicloro-1-naftil]-3-(di-n-butilamino)propanol, pero no fue tan activo como el compuesto (318) que es el 6-cloro α-[dibutilamino]metil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-naftalenometanol. (164)



	R
(321)	CH ₂ CH ₂ N(C ₄ H ₉) ₂

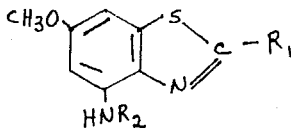
Se han reportado que algunos derivados benzotiopiranos tienen propiedades antipalúdicas como el compuesto (322), sin embargo, ésta no ha sido significativa. Al hacer variaciones en el compuesto anterior y analizar los datos se concluyó que:

- 1.- Es necesario pero no suficiente para una actividad prometedora la presencia de un átomo de nitrógeno fuertemente básico separado -- por 3 ó 4 átomos de carbono del átomo de nitrógeno del grupo imido en la posición 4: La naturaleza de los grupos alquilo que atacan el átomo de nitrógeno terminal no son importantes, ni la presencia de un segundo átomo de nitrógeno fuertemente básico, como en los compuestos que contienen un grupo piperazina.
- 2.- Un sustituyente arilo en el C-2 es importante para la actividad, - Esta se pierde cuando el grupo 2-arilo se sustituye por un grupo -adamantilo.
- 3.- Un átomo de cloro o uno de bromo o ambos en la posición 4¹ y 6-es necesaria, pero no suficiente para la actividad antipalúdica. El átomo de fluor en posición 6-produjo pérdida de la actividad.
- 4.- El Cl o Br en posición 6 contribuye más a la actividad que en la - posición 4¹, el compuesto dihalogenado en 4¹,4-es menos activo que el análogo monohalogenado, excepto en el caso en que el compuesto dihalogenado tiene un grupo piperazina en su cadena lateral que es más activo que el análogo monohalogenado.
- 5.- Cuando los compuestos activos se modifican colocando un átomo de - cloro en ambas posiciones 3¹ y 4¹ la actividad disminuye.
- 6.- Al sustituir el azufre por oxígeno se retiene la actividad. (147)



Los compuestos de la serie aminobenzotiazoles se empezaron a estudiar - por la gran analogía estructural que presentan las quinolinas y los benzotiazoles.

De los estudios realizados se sabe que los benzotiazoles-aminoalcoholes que tienen la cadena lateral en posición 6; no son curativos y son tóxicos. Otros compuestos reportados como inactivos fueron los 2-amino y 2-mercaptobenzotiazoles.



(323)

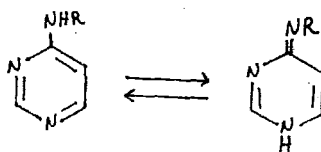
Se prepararon varios análogos mono y dialquil-4-aminobenzotiazoles --- (323), ningún compuesto se consideró como posible antipalúdico.

En la serie de las benzotiazolquinonas, se ha encontrado ligera actividad contra P. gallinaceum en pollos. (16)

3.5 Hipótesis generales sobre la relación estructura-actividad.

Al estudiar y analizar la relación estructura-actividad de algunos compuestos se han desarrollado dos hipótesis importantes, que de ser aprobadas serían de gran utilidad para la síntesis y selección de nuevos -- compuestos antipalúdicos.

- 1.- Esta hipótesis dice que para que exista la actividad antipalúdica es esencial que la molécula del medicamento sea capaz de desarrollar el tautomerismo de Schönhofer como sucede con el anillo de pirimidina (324), el cual contiene una cadena lateral básica que ayuda a que se efectúe dicho tautomerismo. (21)

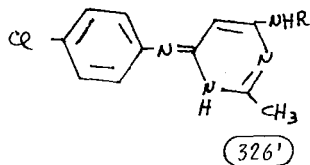
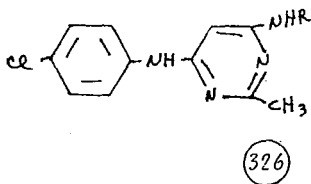
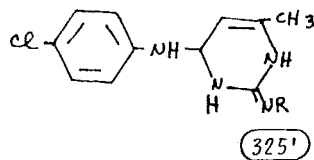
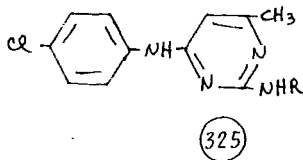


(324)

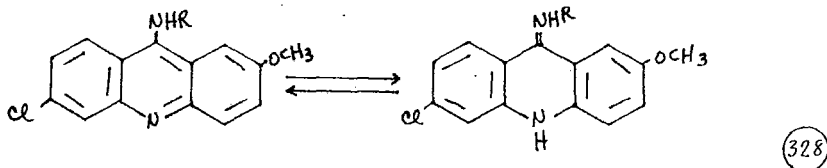
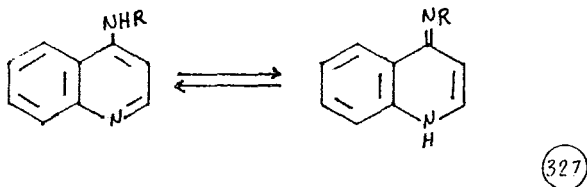
Con esta hipótesis se explica por qué solo los derivados 4-, 6- y 8-aminoquinolina presentan actividad antipalúdica.

Se requiere de un sistema que contenga el átomo de nitrógeno en un anillo y una amina como cadena lateral [45] para que se puedan desarrollar el tautomerismo de Schönhofer, las tres posiciones anteriores lo pueden hacer. (181)

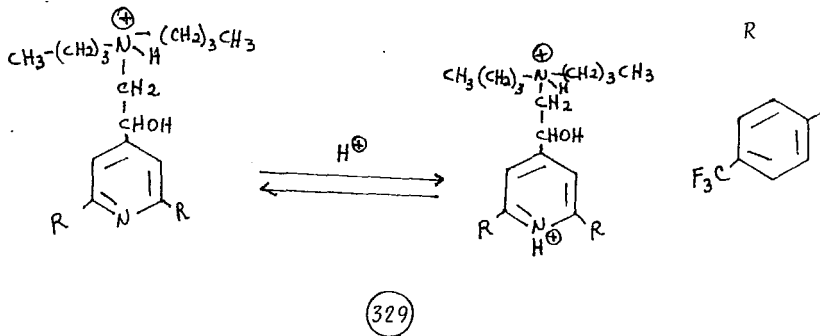
Se vio que el compuesto 4-(p-cloroanilino)-2-dialquilamino alquilaminopirimidina (325) fue activo, pero el compuesto 4-(p-cloroanilino)-6-dialquilaminoalquilaminopirimidina (326) no presentó actividad; el compuesto (325) difiere del (326) en que tiene dos grupos NH capaces de sufrir una carga prototrópica simultánea con el nitrógeno del anillo de pirimidina como se puede observar en el compuesto (325'), lo que no sucede en el (326'). (137)



Lo mismo que el anillo de quinolina (327), el anillo de acridina sufre este tautomerismo. (21)



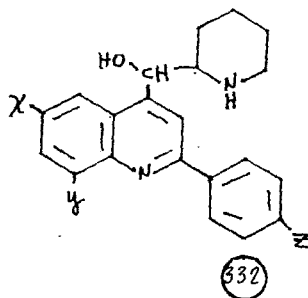
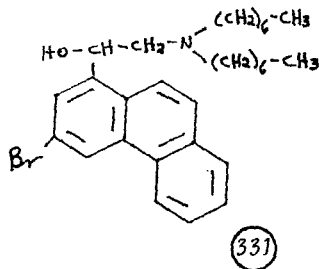
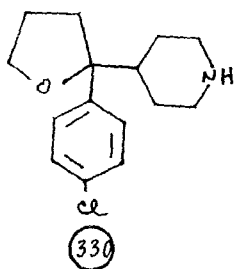
De los últimos compuestos estudiados; el α -dibutilaminometil-2,6-Bis, (trifluorometilfenil)-4-piridinometanol (329), se ha visto se encuentra presente en las dos formas tautoméricas. (12)



Sin embargo, hay compuestos que no presentan el anterior tautomerismo y si la actividad antipalúdica, por lo que la anterior hipótesis no se puede tomar como verdadera y debe ser más estudiada, ya que es importante tener bases para poder predecir cuando un compuesto va a tener actividad antipalúdica o no.

2.- La otra hipótesis recientemente postulada es como respecto a la característica triangular que presentan algunos compuestos antipalúdicos.

El compuesto (330) de la serie de los tetrahidrofuranos tiene mucha semejanza con los de otras series de antipalúdicos como los fenantrenometanoles compuestos (331) y de los quinolinometanoles compuestos (332).



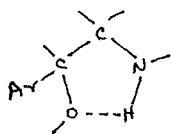
Cada serie de compuesto está formada por tres partes esenciales:- un anillo planar aromático o heteroaromático, una porción que contiene oxígeno y una parte no planar que contiene nitrógeno.

Al examinar y comparar los modelos moleculares de estos compuestos se vio que las distancias entre el átomo de O, N y el anillo aromático al cual va unida la cadena lateral, son aproximadamente las mismas en estas series, además se vio que guardan una relación similar entre la posición que presenta el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno y el anillo central.

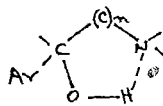
Se puede pensar que los antipalúdicos que contienen sistemas de anillos planares en su molécula pueden intercalarse con el DNA de

los parásitos como sucede con la cloroquina.

Los estudios moleculares revelaron que el átomo de O y el de N -- están tan próximos unos a otros en estas moléculas que pueden --- unirse por enlaces hidrógeno; como en (333) y (334) para formar - un anillo de 5 miembros.

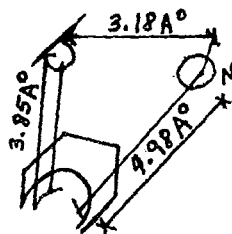


(333)



(334)

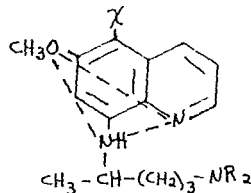
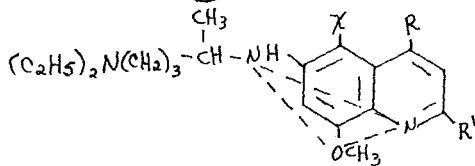
Las distancias interatómicas entre el átomo de O y el de N y la distancia de cada átomo al anillo central al cual la cara lateral está unida se presenta en el esquema 1, lo que se puede considerar como una porción farmacofórica de la molécula.

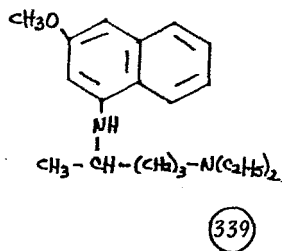
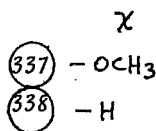
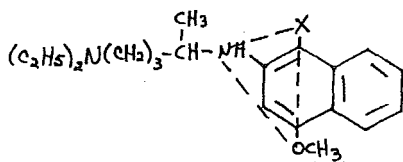


ESQUEMA 1

Todo lo expuesto anteriormente se puede relacionar también con la quina y los alcaloides de la quina, esto se encuentra en estudio. (51)

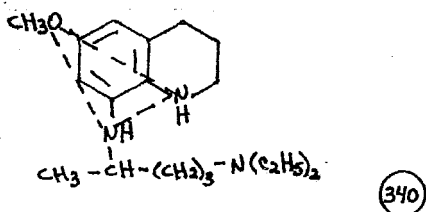
Se estudió comparativamente la estructura de los compuestos activos contra los no activos y se vio que éstos últimos presentan un patrón interesante. Los compuestos activos son: las 6-aminoquinolinas (335), (336) las 8-aminoquinolinas y el 2-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-1,4-dimetoxinaftaleno (337),



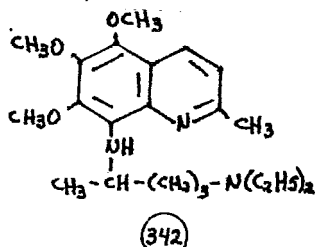
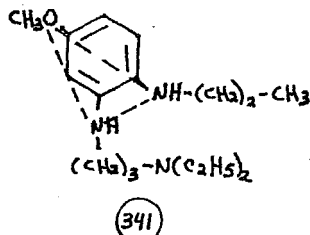


tienen tres elementos electronegativos, cada uno con uno o dos pares de electrones libres como N, O, etc., sobre el anillo de benceno planar y una cadena lateral aminoalquilamino.

Los compuestos inactivos son: (338); 3-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-1-metoxinaftaleno y el (339) 1-(4-dietil-amino-1-metilbutilamino)-3-metoxinaftaleno carecen de este arreglo.



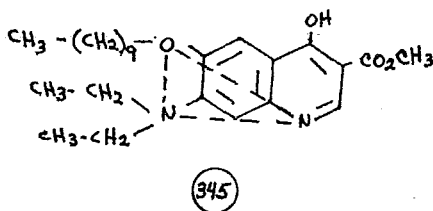
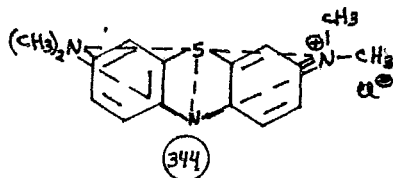
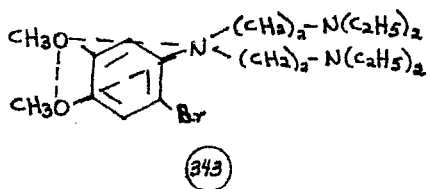
El mismo patrón se puede extender a la 1,2,3,4-tetrahidro-8-aminoquinolina como (340) y a las o-fenilendiaminas como (341), las cuales también presentan actividad antipalúdica.



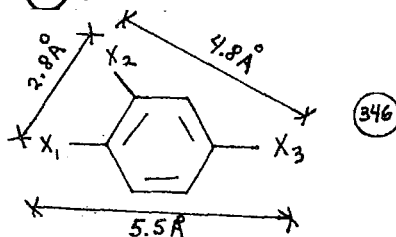
Aparentemente un grupo adicional donador de electrones como el metoxilo, en la posición 5 del núcleo de benceno no destruye y puede mejorar la actividad antipalúdica, sin embargo la sustitución del anillo de benceno

en posición 3 por un grupo donador de electrones fue perjudicial, como en (342) que carece de actividad.

Ciertos antipalúdicos aminopirocatecoles representados por el 1,2-dimexi-4-[bis(dietilaminoetil)amino]-5-bromobenceno (343) poseen esta característica estructural, también se puede visualizar en el azul de metileno y sus compuestos relacionados (344), aunque la cadena lateral dibásica está ausente en este compuesto, así como también en el 6-metil-deciloxi-7-dietilamino-4-hidroxi-3-quinolinocarboxilato (345). La cadena lateral puede ser un requerimiento secundario para la actividad.



En consecuencia se ha propuesto una característica triangular para los compuestos antes mencionados esquematizada como sigue: los sustituyentes X_1, X_2, X_3 representan átomos electronegativos que contienen pares de electrones libres como por ejemplo el N, S u O, con una determinada distancia entre cada átomo (346).



Las 4-aminoquinolinas como la cloroquina y las 9-aminoacridinas como la quinacrina contiene grupos funcionales similares a los de las 6- y 8-aminoquinolinas, pero no presentan la característica triangular, esto se podría explicar porque actúan por diferente mecanismo de acción y por lo tanto, rara vez se presenta resistencia cruzada entre ellos.

Los compuestos que presentan la característica estructural postulada podrían participar en reacciones biológicas de oxidación-reducción como en la fosforilación oxidativa y el sistema de transporte de electrones, nada se ha comprobado hasta ahora.

La característica estructural propuesta sirve solo como hipótesis de trabajo para la clasificación de ciertos tipos de antipalúdicos, sin considerar el transporte del fármaco, el metabolismo o la distribución. [149]

3.6.- MECANISMOS DE ACCION DE LOS FARMACOS MAS IMPORTANTES.

Mecanismo de acción del grupo de las quinolino-acridinas.

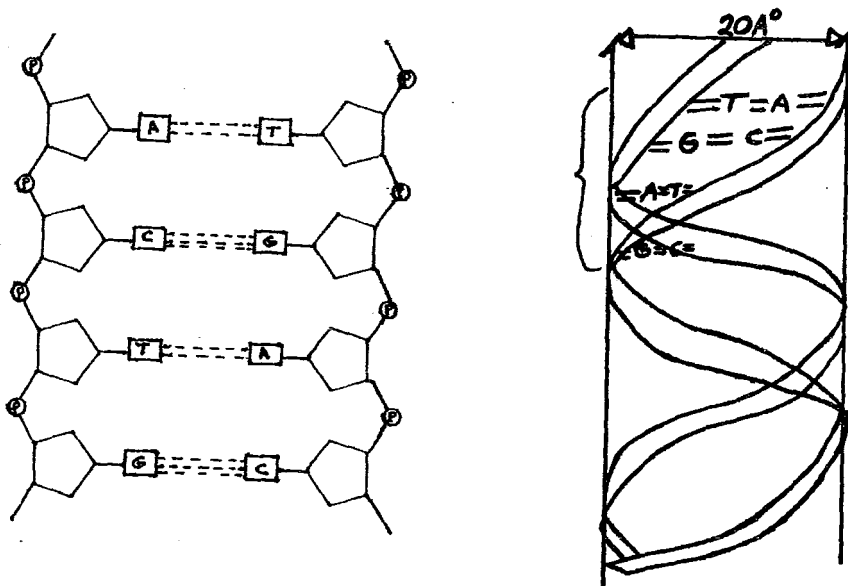
Este grupo se subdivide en dos subgrupos:

- 1.- El de los alcaloides de la quina, las acridinas y las 4-aminoquinolinas, todos los cuales actúan de forma similar.*
 - 2.- El de las 8-aminoquinolinas y compuestos derivados.*
-
- 1.- El mecanismo de acción de la acridina, las 4-aminoquinolinas y los alcaloides de la quina es al parecer formando complejos moleculares con el DNA, lo que impide que el DNA sirva de plantilla para su propia autoduplicación o para la transcripción del RNA, esto trae como consecuencia el bloqueo de la síntesis enzimática y la reproducción celular.*

El medicamento que más ha sido estudiado en su mecanismo de acción es la cloroquina, debido a la gran importancia que tienen en la quimioterapia del paludismo, por lo que la explicación de la formación del complejo se hace basándose en la cloroquina, pero al parecer los otros compuestos de este grupo actúan de igual forma. Se ha postulado que la formación del complejo, se debe a que el anillo quinolinico de la cloroquina se inserta entre pares de bases de la doble hélice del DNA, de manera que el átomo de cloro: electronegativo, en posición 7 del anillo de quinolina se encuentre en íntima proximidad al grupo 2-amino; electropositivo, de la guanina, en un par de bases guanina-citocina.

La cadena lateral diaminoalifática de la cloroquina se extiende a través del surco menor de la hélice del DNA, mantiene juntas a las dos tiras, actuando iónicamente de manera recíproca con los dos grupos de aci

do fosfórico de las dos tiras. (109) (146) La electronegatividad del -- sustituyente en posición 7 del anillo de quinolina, parece ser crítica para la estabilidad del complejo. La longitud de la cadena lateral que forma el puente en el surco menor de la hélice del DNA también es importante; la actividad antipalúdica es máxima cuando hay 4 átomos de carbono entre los 2 átomos de N de la cadena lateral, cuya distancia es aproximadamente de 7.5 \AA , mientras que una de 3 a 5 átomos de carbono solo tiene 2/3 partes de la actividad de la cloroquina y una cadena de 2 ó 6 átomos de carbono presenta una actividad de 1/3 parte de la mayor actividad. (81) (82) (24) (120) (157). Figura 2



El enlace de este tipo de compuestos al DNA involucra dos tipos de ---- interacciones electrostáticas; una entre la carga positiva de la molécula de cloroquina y el grupo aniónico fosfato del DNA, que son enlaces débilmente reactivos y otra interacción más específica entre la porción del anillo de los compuestos y las bases nucleotídicas, que son enlaces fuertemente reaccionantes. Figura 3

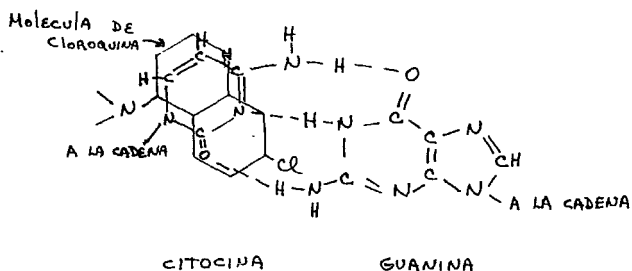


FIGURA 3

La formación del complejo está relacionado con el pH. Es bien conocido que la quinacrina, la cloroquina y los compuestos relacionados existen en forma ionizada como cationes simples o dobles a pH fisiológico.

Figura 2

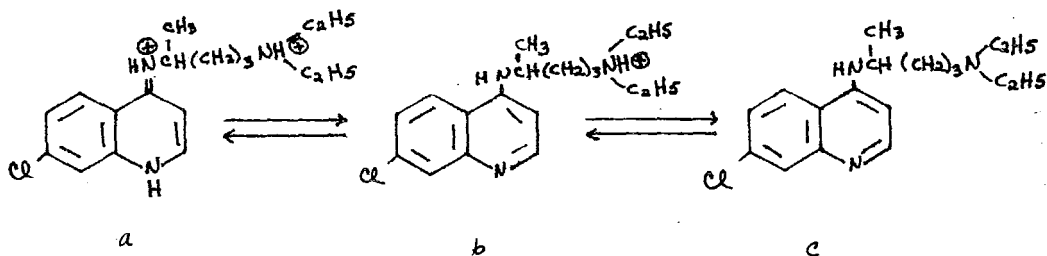


FIGURA 4

Figura 4 Esquema del equilibrio tautomérico que sufre la molécula de la cloroquina a pH fisiológico; a=dicación, b=monocación y c=molécula neutra.

Así el catión doblemente cargado forma el complejo con el DNA natural, su actividad biológica deriva de esta interacción, no se sabe nada de la importancia biológica del catión con carga simple, pero no puede -- descartarse la posibilidad de que contribuya a la actividad antipalúdica, por ejemplo: interviniendo en el transporte de la molécula; en consecuencia la existencia del equilibrio tautomérico es esencial. (136)

La protonación de la molécula no se presenta a pH bajo, por lo que en estas condiciones no existe actividad antipalúdica.

Al estudiar otros factores que pueden contribuir al enlace de estos compuestos con el DNA se vio que el agua como disolvente es importante, -- también la temperatura influye en la actividad, a la temperatura corporal la actividad se desarrolla completamente, lo que no sucede a temperatura baja. (153)

El mecanismo de acción de la quinina es formando complejos mediante ligaduras de hidrógeno con el DNA, con lo cual la inhibición de la separación de las tiras del DNA es similar a la de la cloroquina. Además se ha observado que la quinina inhibe múltiples sistemas enzimáticos, por lo que en el pasado se le describió como "veneno protoplásmico general", inhibe la oxidación del piruvato, la acción de la hexoquinasa y de la fosfogliceraldehido deshidrogenasa, así como también de la deshidrogenasa láctica en P. gallinaceum.

La quinina también actúa sobre el metabolismo de los carbohidratos en -- los parásitos. (21)

La quinacrina inhibe también enzimas que tienen como grupos prostéticos o como coenzimas al flavin según se han visto en estudios efectuados con P. berghei. (21)

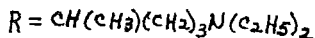
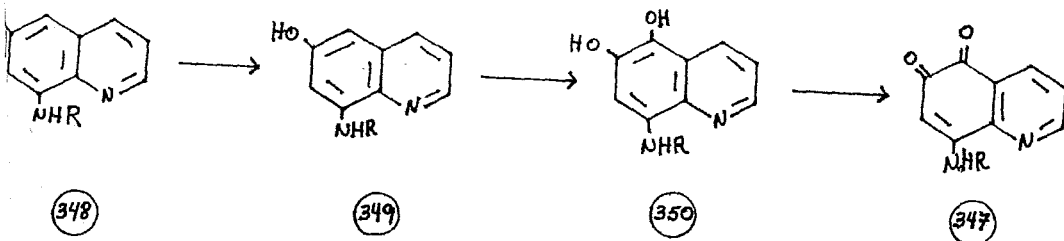
Un fenómeno que se presenta en la cloroquina y otras 4-aminoquinolinas es la formación de acúmulos de pigmento palúdico, los que se forman al parecer porque se inhibe la digestión parasitaria de la hemoglobina en -- los glóbulos rojos, se piensa que estos acúmulos están relacionados con la deficiencia en la producción de aminoácidos que lleva a la muerte de los parásitos. (57). Puede ser también por la formación de vacuolas digestivas autofagocíticas o citolisosomas que se encuentran principalmente en las formas parasitarias inmaduras asexuales. (174)

La aglutinación del pigmento palúdico o hemozoina depende de la concentración del medicamento. La relación de estos hechos con el mecanismo de acción no se conoce aún. (138) (181)

2.- MECANISMO DE ACCION DE LAS 8-AMINOQUINOLINAS.

Los efectos hemolíticos y antipalúdicos de las 8-aminoquinolinas parecen estar íntimamente relacionados, ambos efectos probablemente dependan de intermediarios de oxidoreducción irreversibles que se forman durante la biotransformación de las 8-aminoquinolinas en el hospedador.

De conejos tratados con pamaquina se logró aislar el análogo 5,6-quinolinoquinona (347) que es más activo que la pamaquina (348). Se preparó otro análogo de la pamaquina; el 6-hidroxi (349) que fue más activo que la pamaquina, pero menos que el compuesto (347), la actividad del compuesto (349) se incrementó con la adición de un segundo grupo hidroxilo en posición 5 del núcleo de quinolina, obteniéndose el derivado 5,6-dihidro (350), de la oxidación de este último compuesto se obtuvo el prmero. (21)



La pentaquina al parecer en su transformación se desmetila en la posición 6 y luego se hidroxila hasta llegar al derivado 5,6-dihidroxi, el cual se oxida fuertemente a la 5,6-quinolinoquinona que es el derivado más activo de la pentaquina. (181)

Los compuestos como el azul de metileno, la primaquina, la quinocida, la pamaquina y la pentaquina presentan efectos similares contra los esquizontes tisulares de *P. vivax* junto con efectos hemolíticos y al pa

recer todos se transforman a otros productos por el metabolismo humano.

Se han desarrollado muchos estudios con las 8-aminoquinolinas para ---- aclarar el mecanismo de acción de estos compuestos y ver la relación -- que existe con el efecto hemolítico que presentan.

Se sabe que los eritrocitos de personas susceptibles a la hemólisis son deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; G6PD, que es la enzima que cataliza el paso inicial oxidativo del ciclo de las pentosas en el metabolismo de la glucosa, esta ruta metabólica proporciona fosfato de nicotiaminadeninucleótido reducido: NADPH.

El NADPH es importante en muchos procesos reductivos, incluyendo la reducción del glutatión oxidado; GSSG y la metahemoglobina. El glutatión reducido; GSH, sirve para proteger los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina y de las enzimas que los contienen, contra la destrucción oxidativa. [113] [109]

Las células deficientes de G6PD tienen bajo contenido de GSH, el cual - disminuye aún más cuando se administra alguna 8-aminoquinolina, lo cual acelera la transferencia del hidrógeno del NADPH, de la hemoglobina, de los grupos sulfhidrilo de las proteínas y de otros donadores.

Al parecer la deficiencia de compuestos sulfhidrilo como el GSH en los - glóbulos rojos causan hemólisis porque los agentes donadores se unen a - otros o se oxidan, los grupos SH son hemolíticos para ambas células: nor males o sensibles a hemólisis.



glucosa-6-fosfato + NADP^+ $\xrightarrow{\text{G6PD}}$ 6-fosfogluconico + NADPH . Referencia (65) (81)

Bajo una presión de oxidación, los eritrocitos normales pueden elevar -

La velocidad de regeneración del NADPH al incrementar la cantidad de glucosa metabolizada por la vía de las pentosas. Los eritrocitos deficientes de G6PD son incapaces de una rápida regeneración de NADPH y así junto con la disminución del contenido y la relativa inestabilidad del GSH, los eritrocitos presentan marcada susceptibilidad al daño oxidativo. -- (21)

En resumen el mecanismo de acción que se ha postulado para este tipo de compuestos es que: experimentan biotransformaciones hasta intermediarios quinolínicos-quinólicos que son compuestos óxido-reductores, transportadores de electrones capaces de actuar como oxidantes, (138) de sustancias esenciales en los eritrocitos como el NADPH, su deficiencia ocasiona que el crecimiento de los parásitos se detenga, ya que el NADPH sirve entre otros procesos reductivos para la formación de GSH, el cual protege a la hemoglobina y otros compuestos del glóbulo rojo de la oxidación. Las personas con susceptibilidad a la hemólisis y que se les ha administrado una 8-aminoquinolina presentan un bajo contenido de G6PD, de GSH y por lo tanto de NADPH, por lo que son vulnerables a un mayor daño oxidativo. Según todas las evidencias obtenidas, los metabolitos de las --- 8-aminoquinolinas son los responsables de ambas propiedades; antipalúdicas y hemolíticas. (181) (46)

Recientemente se ha demostrado que varias 8-aminoquinolinas, incluyendo la pamaquina, la pentaquina y la primaquina se enlazan al DNA por interacciones electrostáticas del nitrógeno terminal protonado, el anillo de quinolina y los anillos de las bases nucleotídicas así como también por los enlaces de hidrógeno. (181) con lo que se semejarían a la formación de complejos como las 4-aminoquinolina; podría ser que la actividad --- antipalúdica de las 8-aminoquinolinas se deba entonces a: la formación de intermediarios de óxido-reducción y a la inhibición de la función del DNA.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIFOLICOS.

Existen muchas evidencias de que la cloroguanida y sus derivados, las 2,4-diaminopirimidinas y sus derivados, las biguanidas, las dihidrotriazinas, las sulfonamidas y las sulfonas ejercen su efecto antipalúdico por mecanismos similares. (93)

Los plasmodios a diferencia de otros organismos no han perdido las enzimas necesarias para la síntesis del ácido fólico, a partir del ácido paraaminobenzoico; PABA. No pueden usar el folato preformado, Esta es la causa por la cual son vulnerables a ciertos medicamentos que antagonizan el uso del PABA como es el caso de las sulfonamidas, las sulfonas y de los compuestos inhibidores de la enzima dehidrofolato reductasa; DHFR. (138) Diagrama 4.

Las sulfonamidas y las sulfonas actúan directamente sobre el PABA entrando en su lugar en la reacción de formación del ácido fólico. (120) (182) produciendo así análogos no funcionales, como resultado el crecimiento de los microorganismos se ve afectado, principalmente en la etapa de maduración de los esquizontes sanguíneos. A su vez la acción antipalúdica de las sulfonamidas se antagoniza al suministrar PABA al parásito, por lo que la acción de estos fármacos es bacteriostática y reversible, ya que al retirar el medicamento o en presencia de un exceso de PABA, la acción antipalúdica se inhibe. (122)

Los inhibidores de la DHFR como la pirimetamina, la cloroguanida y el trimetoprim entre otros, actúan fijándose selectivamente a dicha enzima esencial para los parásitos, la modalidad de fijación varía según que la enzima se encuentre en los tejidos del huésped, en los plasmodios o en otros organismos, como en el caso del trimetoprim que inhibe la enzima DHFR de los plasmodios más eficazmente que la misma enzima en la célula de los mamíferos. (138)

Las DHFR son enzimas que convierten el ácido dehidrofolico en tetrahydrofolico, etapa que conduce a la síntesis de purinas y en último término del DNA, los efectos plasmidiales de los inhibidores de esta enzima se deben a la deficiencia en tetrahydrofolato que da como resultado la inhibición de la división celular y en consecuencia de la esquizogonia. (9)

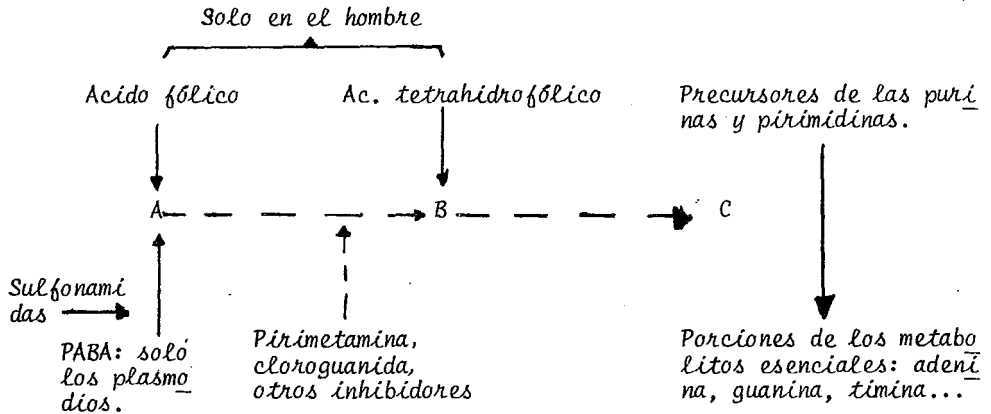
Según lo anteriormente expuesto, es comprensible porque la cloroguanida, la pirimetamina, (94) el trimetoprim, las sulfonas y las sulfonamidas: entre otros compuestos de este tipo, actúan sobre el mismo ciclo metabólico, pero en diferentes puntos de dicho ciclo y también porque la acción de la cloroguanida, la pirimetamina y el trimetoprim se potencializan al combinarlos con una sulfonamida o una sulfona. (122) (181)

La cloroguanida y la pirimetamina no se potencializan una con la otra, porque al parecer estos dos fármacos actúan en el mismo punto del ciclo, pero en diferente punto que las sulfonamidas.

Al estudiar la resistencia cruzada de estos compuestos se vio que las cepas resistentes a la cloroguanida son generalmente resistentes a la pirimetamina y viceversa, las cepas resistentes a las sulfonamidas son generalmente resistentes a la cloroguanida y a la pirimetamina, pero las cepas resistentes a la cloroguanida y a la pirimetamina no son resistentes a las sulfonamidas. (35)

Esquema del mecanismo de acción de los antifólicos:

A y B representan las formas intracelulares del ácido fólico y ácido tetrahidrofólico respectivamente y C es el cofactor enzimático para la síntesis de las purinas y pirimidinas.



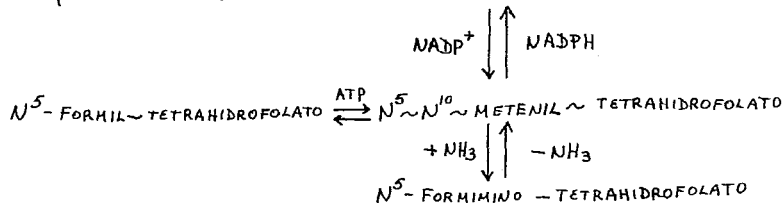
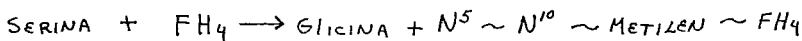
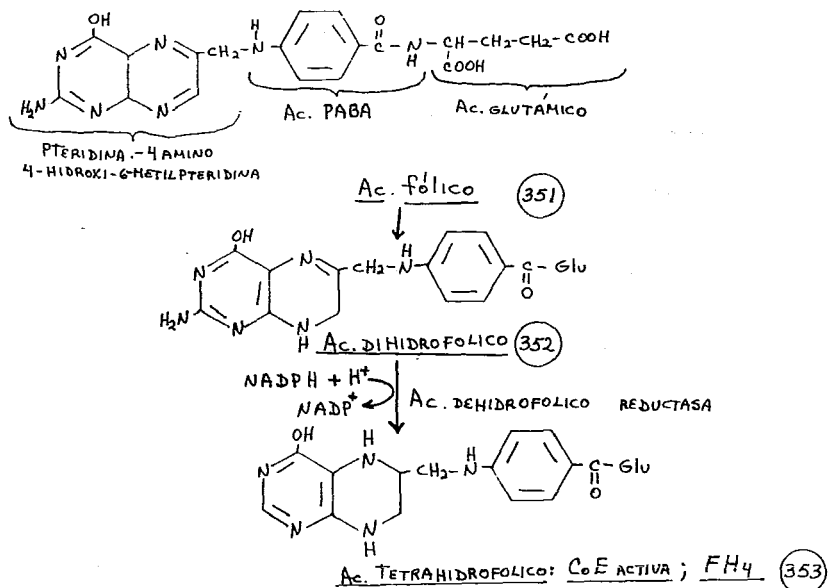
Las sulfonamidas actúan como antimetabolitos del PABA y así bloquean la síntesis de A, muchos microorganismos sintetizan el compuesto A vía PABA, pero los organismos superiores no completan esta síntesis y requieren de la vitamina preformada. Organismos que pueden sintetizar A no pueden usar ácido fólico o tetrahidrofólico preformado y por lo tanto las sulfonamidas tienen un buen efecto inhibitorio en los parásitos, pero esta acción no opera en el hospedador, lo que lo hace un buen antiparasitario.

La cloroguanida y la pirimetamina bloquean la reducción enzimática de A a B, es una reacción común del hospedador y el parásito, presumiblemente se enlaza más fuertemente a la enzima DHFR del parásito que a la del hospedador. (21) (162)

Las 8-aminoquinolinas inhiben o actúan sobre el DNA, a diferencia de -- las 4-aminoquinolinas y compuestos relacionados que actúan sobre el DNA y el RNA. (181)

En base al mecanismo de acción, los antifolicos se usan frecuentemente como asociaciones medicamentosas, ya que pueden producir combinados con venientemente bloqueo en ilación, dando por resultado un marcado efecto sinérgico. (138) (162)

DIAGRAMA 4



CICLO DEL ACIDO FOLICO.

El ácido fólico (351), ácido pteroilglutámico, se compone de un núcleo de pteridina, ácido para-aminobenzoico y ácido glutámico.

El ácido fólico es el precursor inactivo de varias coenzimas y el principal paso en la formación de ellas es la reducción al ácido tetrahidrofólico (353) por la enzima dehidrofolato reductasa. Varios derivados del ácido tetrahidrofólico aceptan y donan unidades de un átomo de carbono. Se forman derivados de metilen, metenil, formilo o forminino en las posiciones N^{10} o N^5 y N^{10} .

Las unidades de un solo carbono son utilizadas en varias reacciones, de las cuales, las más importantes son: la síntesis de purinas, la síntesis de pirimidín-nucleótido.

La diferencia de las coenzimas de ácido fólico limita la producción del DNA en esta etapa y en la conversión recíproca de aminoácidos. (122) ---
(109)

3.7.- EVALUACION DE LOS NUEVOS ANTIPALUDICOS.

El famoso científico inglés Davey en 1963 dijo: "Quizás se haya escrito ya la última palabra sobre la prevención y tratamiento del paludismo y es posible que la enfermedad desaparezca antes de que la química actual contribuya con algo significativo".

Lo anterior es comprensible si se sabe que en ese tiempo se contaba con 50,000 compuestos para estudiar y que de ahí surgieron la cloroquina, mepacrina, primaquina y pirimetamina.

Después de 10 años, se conoció el desarrollo de resistencia a la cloroquina y a otros fármacos, así como la consecuencia de este fenómeno, -- por lo que se han apoyado los programas de investigación y desarrollo -- de nuevos antipalúdicos, sobre todo orientados contra cepas resistentes a la cloroquina.

El proceso de selección de los antipalúdicos es igual para cualquier -- compuesto que presente posibilidades de tener actividad; dicho compuesto puede actuar en una o en varias etapas del ciclo biológico del plasmodio:

- 1.- Contra los parásitos eritrocíticos asecuales.
- 2.- Contra los gametocitos.
- 3.- Contra los parásitos exoeritrocíticos.
- 4.- Contra los esporozoítos

Para efectuar la selección de antipalúdicos entre cientos o miles de compuestos se han desarrollado y perfeccionado sistemas y programas.

El desarrollo de las técnicas para la evaluación de antipalúdicos empieza con el estudio del efecto de la quinina contra el paludismo en cana--rios alrededor de 1911, el primer procedimiento de selección fue propues

to por Roehl, en ella se usaba *P. relictum* o *P. cathemerium* en canarios; el retraso en la aparición de los parásitos en los pájaros tratados se consideraba como indicativo de actividad.

En 1945 se usaron otras dos técnicas en aves con *P. gallinaceum* en pollos y a *P. lophurae* en patos. (3) (81) Debido a las grandes diferencias entre las infecciones en aves y mamíferos se estudiaron sistemas de infecciones de mamíferos que semejaran más a la infección en el hombre, así surgió el modelo que usa *P. cynomolgi* y *P. knowlesi* en monos.

Recientemente se ha demostrado que el gibón esplenectomizado puede ser contagiado rápidamente con sangre infectada, lo que dio lugar a un modelo apropiado para el laboratorio. (21) (161).

En 1950 el sistema más usado era el de *P. berghei* en ratones, este sistema se perfeccionó hasta el grado en que se puede reconocer la actividad antipalúdica con exactitud, aunque tiene sus limitaciones. (87) --- (138)

Otro modelo usado recientemente es el de *P. knowlesi* en monos *Rhesus*, pero no es apropiado para infecciones severas y además el parásito tiene gran susceptibilidad a los fármacos antifólicos. En este modelo se cambió el parásito por *P. cynomolgi*, lo que mejoró bastante el sistema.

El sistema de más éxito actualmente en el que se usa el mono nictipiteco; *Aotus trivirgatus*, con *P. vivax*, *P. falciparum*, aunque tiene desventajas es el modelo que se semeja más a las infecciones humanas, sobre todo, -- considerando que usa parásitos de humanos (161) (56) (133)

Basados en los siguientes puntos se ha desarrollado un programa completo de selección:

1.- Ninguna técnica es aplicable en más de una o dos fases del proceso total de selección.

2.- El proceso de selección es continuo y exige la comunicación constante de los datos obtenidos en todas las fases.

3.- El proceso solo termina cuando los productos finales de la selección, uno o más medicamentos específicos, puedan administrarse al hombre con el máximo posible de seguridad. (138) (25) (145)

LAS ETAPAS DE SELECCION DE ANTIPALUDICOS;

ETAPA I.- SELECCION PRIMARIA.

Esta etapa tiene por objeto determinar si un compuesto tiene actividad o no sobre los parásitos del paludismo.

Como no se conoce ningún fármaco que presente la misma eficacia contra todas las fases evolutivas de una especie determinada de plasmodio o que sea igualmente activo contra distintas especies, no es posible que un solo sistema de selección identifique todos los productos activos.

Selección de esquizonticidas hemáticos.- Se usa el sistema de paludismo en ratón con P. berghei. Para este tipo de evaluación se usan 2 grupos de pruebas.

- a).- Las pruebas en las que la actividad se evalúa por recuento parasitario.
- b).- Pruebas basadas en el registro del tiempo de supervivencia; el inóculo es proporcional al tiempo de supervivencia. (179) (138)

Se induce la infección con un donante infectado y se empieza a tratar -- desde el día cero.

Selección de Esquizonticidas tisulares.- Se emplean 2 tipos de modelos aviares:

- 1).- P. gallinaceum - Aedes-aegypti-pollo, ampliamente usado.
- 2).- P. cathemerium - Culex pipiens - canario.

Aquí se usan a los mosquitos para que piquen a pollos infectados. Después se disecan las glándulas salivales de los mosquitos, se confirman la presencia de esporozoitos y se recogen, se trituran en sangre de pollo heparinizadas y se centrifuga. Se inyecta a cada pollo receptor -- por vía intravenosa.

La actividad del medicamento se manifiesta con el retraso en la aparición de parasitemia, el aumento del tiempo de supervivencia o la prevención total de la infección. [145] [138] [25]. }

Selección de Esporontocidas. - Esta actividad se puede descubrir --- administrando los compuestos en estudio al huésped vertebrado antes de que le pique el mosquito, o aplicando directamente los medicamentos al mosquito; la segunda opción es la más usada.

El modelo que se usa es el de A. aegypti-P. gallinaceum, ya que es sencillo, rápido y de bajo costo.

Se investigan en los mosquitos el desarrollo de ooquistes en el intestino y de esporozoitos en las glándulas salivales.

ETAPA II. - SELECCION SECUNDARIA.

Esta selección tiene por objeto identificar los compuestos que valdría - la pena someter a ensayo clínico y evaluar cuantitativa y cualitativamente su actividad, a fin de orientar las futuras investigaciones.

La selección secundaria comprende 3 operaciones:

1).- Estudios sobre la actividad antiparasitaria, destinados a obtener datos cualitativos y cuantitativos acerca del efecto del compuesto en modelos basados en animales distintos de los primates. [25] [45] [138].

2).- Estudios toxicológicos preliminares para obtener una indicación inicial de la inocuidad relativa del compuesto.

3).- Estudios químicos para determinar comparativamente la actividad con la toxicidad de sustancias químicas análogas.

La primera operación: en estudios cuantitativos se efectúa con una sola dosis o con una gama de dosis muy limitada; en los estudios cualitativos se determina: la actividad de las distintas vías de administración, solubilidad y disponibilidad en el fármaco según la vía de administración, el solvente, la presentación del compuesto y la forma o tipo de sal. (34)

La segunda operación de estudios toxicológicos puede ofrecer información sobre el índice terapéutico; para toxicidad se debe ver todo: estado físico, temperatura, signos de intoxicación, cortes de autopsia - examinados micro y macroscópicamente.

Estudios Químicos.- todo compuesto que manifieste actividad antipalúdica en la selección primaria pertenece a un grupo de compuestos químicos afines; en esta etapa hay que obtener y comparar a que miembro pertenece. (25) (145) (138)

ETAPA III.- SELECCIÓN TERCIARIA.

Los compuestos que pasan a esta selección son los que se les comprueba - que poseen una actividad antipalúdica superior en ciertos aspectos a la de otros medicamentos en uso o en ensayo, así como un grado de inocuidad aparentemente satisfactorio; esta selección tiene un doble objetivo:

1).- Precisar la acción del compuesto en modelos que se semejan a la infección del hombre, es decir, en infecciones de primates subhuma

nos por parásitos del paludismo humano y animal.

2).- Determinar si el compuesto es suficientemente inocuo para poder ensayarlo en el hombre. (28) (138) (145)

También se puede evaluar el paludismo humano en primates no subhumanos.

a).- Con *P. falciparum* en el laboratorio se puede usar el nictipiteco de cara rayada; *Aotus tribungatus*, se usa sobre todo para evaluar fármacos con cepas resistentes a la cloroquina.

b).- El mismo sistema anterior, pero con *P. vivax* se usa para evaluar medicamentos resistentes a este plasmodio.

Estudios farmacológicos preclínicos:

Estos estudios incluyen la toxicidad que se puede llevar a cabo al menos en dos especies diferentes de animales que no sean roedores, de ser posible en monos *Rhesus*. Comprende el empleo de una dosis tóxica del medicamento; después de administrado éste se debe vigilar el cuadro que presente, tomando en cuenta todas las alteraciones que se desarrollen.

ETAPA IV. - SELECCION CLINICA.

Tiene por objeto primero determinar la inocuidad y en segundo lugar la eficacia en el hombre de los compuestos previamente seleccionados.

Cuando un nuevo fármaco se administra por vez primera al hombre, es necesario que antes haya pasado un proceso de selección que garantice en lo posible, su inocuidad en el humano. Esta etapa se realiza en voluntarios humanos, que son convenientemente seleccionados, ya que van a estar expuestos a una enfermedad en algunos casos peligrosa, consta de:

- 1.- Estudios farmacológicos clínicos; son estudios de tolerancia al -- aumentar poco a poco la dosis y en períodos largos, haciendo exá-- menes hematológicos, biológicos y morfológicos con electrocardio-- grama y análisis de orina; viendo los signos y síntomas de toleran-- cia, en un grupo de personas, de preferencia jóvenes.
- 2.- Ensayos clínicos preliminares en sujetos infectados. Se infectan con esporozoitos o esquizontes de *P. falciparum* o *P. vivax*, expo-- niéndose a las personas sanas a la picadura del mosquito infectivo, mientras se les administra el fármaco en estudio.

En esta prueba se puede determinar la actividad contra recidivas, la -- actividad gametocida y esporontocida usando *P. vivax*. Para evaluar la actividad contra recidivas, se administra el compuesto a voluntarios con una infección patente, la actividad se manifiesta si ya no hay récaldas. Para evaluar la actividad gametocida y esporontocida se administra el -- fármaco después de que se presente un recuento sanguíneo de 100 gametoci-- tos/ mm³ mínimo. Esta actividad se manifiesta por el retraso de la apa-- rición de los ooquistes o su degeneración, por la ausencia de esporozoi-- tos y por la imposibilidad del mosquito para transmitir la infección a -- voluntarios.

- 3.- Ensayos sobre el terreno en sujetos parcialmente inmunes, para de-- mostrar la eficacia y la buena tolerancia de un compuesto en volun-- tarios sanos no inmunes; se evalúa la actividad esquizonticida hemá-- tica en grupos de sujetos naturalmente infectados y parcialmente -- inmunes.
- 4.- Tratamiento a enfermos hospitalizados que contrajeron la enfermedad naturalmente, se debe de hacer con personas que presentan algún gra-- do de inmunidad.
- 5.- Ensayos prolongados sobre el terreno para evaluar si el fármaco es bien tolerado en una gran diversidad de huéspedes humanos y con di-- ferentes parásitos.

6.- Observaciones sobre la administración en masa del medicamento. --
(25) (145) (138)

De este tipo de estudios se han obtenido compuestos como algunas sulfonas, Sulfonamidas, el pamoato de Cicloguanilo y el trimetoprim.

En los últimos trabajos se expresa la actividad de los antipalúdicos en función del índice quimioterapéutico, el cual se define como la relación de la dosis máxima tolerada a la dosis mínima efectiva; este índice tiene varias desventajas, debido a que hay poca relación entre la toxicidad que presentan los diferentes sistemas de evaluación y la toxicidad en humanos.

El índice terapéutico tiene más valor cuando se comparan estructuras análogas y los fármacos tienen similar destino metabólico, su valor se limita cuando se comparan compuestos con diferente estructura y/o diferente mecanismo de acción. Esto ha permitido el uso del coeficiente de quinina; (Q), el cual es la relación de la dosis mínima efectiva de la quinina a la dosis mínima efectiva del agente, la toxicidad se determina en experimentos separados.

Si la actividad de la quinina es muchas veces mayor o menor que la del compuesto en investigación, cualquier antipalúdico estandar se puede usar como referencia; así se han usado los índices de clorguanida y de sulfadiazina. (21) (138)

3.8.- RESISTENCIA DE LOS PARASITOS DEL PALUDISMO A LOS FARMACOS.

Una de las limitaciones en el progreso de la quimioterapia del paludismo que ha surgido en los últimos 10 años es el desarrollo de resistencia a los medicamentos por los plasmodios.

La resistencia a los medicamentos se define como: "La aptitud de los -- parásitos de una cepa a multiplicarse o a sobrevivir en presencia de -- una concentración del medicamento que normalmente destruye los parásitos de la misma especie o previene su multiplicación, dicha concentración - está comprendida entre los límites de tolerancia del paciente." (34)

La resistencia a los medicamentos antipalúdicos presenta varios grados que van desde la disminución de la actividad solo visible por las recaídas ocasionales hasta una resistencia tan notable que el medicamento no parece actuar en las infecciones graves. (138)

Los principales tipos de resistencia en el paludismo humano se dividen en dos grupos según el mecanismo de acción, Estos son:

- 1.- Resistencia a las quinolino-acridinas.
- 2.- Resistencia a los antifólicos.

1.- En este grupo de compuestos, la resistencia a la cloroquina por P. falciparum es la más importante, ya que es uno de los principales - compuestos en que se basa la quimioterapia del paludismo y es el ti - po de resistencia que más se ha extendido en el mundo, además de -- que el paludismo por P. falciparum es la infección más peligrosa, - que en ocasiones llega a ser fatal. (45) (34)

La resistencia a los derivados de la cloroquina como la amodiaquina o a la hidroxicloroquina solo se ha logrado en forma experimental.

La resistencia por *P. falciparum* a la quinina, se ha hallado en algunas regiones, el grado de resistencia reportado es bajo.

La resistencia a la quinacrina se ha desarrollado solo en pocos casos - y éstos no han sido localizados, experimentalmente se ha visto se desarrolla lentamente.

La resistencia a la primaquina tampoco se ha desarrollado, en el campo, en el laboratorio esta ha sido muy difícil; lo que es muy importante.

En las especies de *P. vivax* y *P. malariae* y *P. ovale* no se han observado ningún caso de resistencia a este grupo de compuestos, experimentalmente se han desarrollado cepas resistentes a la primaquina. (181) (138)

Una característica importante de este grupo de compuesto es que la resistencia a algún fármaco se desarrolla lentamente.

2.- Resistencia a los antifólicos.

El desarrollo de resistencia a la pirimetamina o a la cloroguanida por *P. falciparum* se ha registrado en todas las zonas endémicas, incluyendo Africa y en algunas regiones endémicas no localizadas se ha desarrollado resistencia al trimetoprim y al embonato de cicloguanilo, este último cuando se usó en forma experimental.

La resistencia a las sulfonamidas y a las sulfonas no ha sido reportada con seguridad, ya que algunos casos mencionados no saben si se trate de factores metabólicos que en ciertas personas actúan sobre el medicamento y no a las características de resistencia del parásito.

Es importante mencionar que se ha desarrollado resistencia a medicamentos nuevos como a la mefloquina, en forma experimental, aunque con mucha dificultad. Se recomienda que al administrarlo clínicamente se haya tenido en cuenta que puede desarrollar resistencia. (152)

PARASITOS RESISTENTES A LOS MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS.

Nombre del Medicamento.	Parásito con resistencia desarrollada en el campo*o en el laboratorio.	Localizacion geográfica
Amodiaquina	P. <u>falciparum</u> P. <u>berghei</u>	
Cloroquina	P. <u>berghei</u> P. <u>falciparum</u> * P. <u>vinckei</u>	Panamá, Guyana, Surinam, Venezuela, Bolivia, Haití, Nicaragua, Colombia, Brasil, Tailandia, Malasia - Occidental, Rep. Khmer, - Tanasserim, Sabah, Vietnam y Filipinas.
Hidroxicloroquina	P. <u>falciparum</u>	
Quinacrina	P. <u>berghei</u> P. <u>falciparum</u> *	No han sido localizados.
Quinina	P. <u>berghei</u> P. <u>gallinaceum</u> P. <u>falciparum</u> *	Se ha localizado en Tailandia y Vietnam
Cloroguanida	P. <u>gallinaceum</u> P. <u>lophurae</u> P. <u>berghei</u> P. <u>cynomolgi</u> P. <u>knowlesi</u> P. <u>falciparum</u> * P. <u>vivax</u> P. <u>malariae</u>	La resistencia de P. <u>falciparum</u> a la cloroguanida se localiza en todas las zonas endémicas, principalmente en el sureste de Asia.
Cicloguanilo	P. <u>berghei</u>	
Pirimetamina	P. <u>gallinaceum</u> P. <u>berghei</u> P. <u>cynomolgi</u> P. <u>knowlesi</u> P. <u>falciparum</u> * P. <u>vivax</u> P. <u>malariae</u> P. <u>vinckei</u>	Se distribuye también en todas las zonas endémicas como en la cloroguanida.
Pamaquina	P. <u>gallinaceum</u>	
Primaquina	P. <u>berghei</u> P. <u>vivax</u>	

Resistencia cruzada.

Además del problema que se presenta con la aparición de resistencia a los medicamentos, existe otro; el de la resistencia cruzada que se desarrolla entre los medicamentos de cada grupo, como en el grupo de las quinolino-acridinas, se ha visto existe resistencia cruzada entre la cloroquina y la amodiaquina en algunas cepas de *P. falciparum*, pero en otras no.

También en la resistencia cruzada se presentan diversos grados de resistencia.

No todos los compuestos de este grupo tienen resistencia cruzada con los otros compuestos.

En el grupo de los antifólicos la resistencia cruzada se desarrolla con mayor frecuencia entre la pirimetamina, la cloroguanida y las sulfonamidas. (45) (181) (9)

No existe resistencia cruzada entre los compuestos de un grupo a otro grupo de compuestos.

Mecanismos de resistencia a los medicamentos.

Se sabe que los fármacos actúan por inhibición de la síntesis o por la utilización de un metabolito esencial. Los parásitos pueden evadir -- esta acción por muchos mecanismos como: incrementando la producción del metabolito deficiente, por el desarrollo de su síntesis por otro camino diferente al bloqueado, por la capacidad de crecimiento en su ausencia, por la mutación de alguna enzima dañada o la disminución de la afinidad a dicha enzima, entre otras causas. Las teorías de los mecanismos de resistencia a los fármacos son muy complejas y ninguna ha sido comprobada, solo se sabe que para el desarrollo de resistencia es importante que exista una presión de fármaco por un tiempo determinado.

(34) (162)

Se han propuesto varias teorías para explicar la resistencia de los parásitos a la cloroquina; una de ellas propone que la resistencia depende de la capacidad disminuida de los glóbulos rojos parasitados con cepas resistentes para adquirir una determinada concentración de cloroquina, lo que no sucede con las cepas sensibles. Para que la cloroquina actúe necesita que su concentración sea elevada. (181)

Tomando en cuenta los cambios metabólicos se ha propuesto otra teoría en la que el metabolismo de la hemoglobina se ha alterado. Se ha demostrado que el ácido ferrihémico; que es un intermediario de la conversión de hemina a hematina por el parásito del paludismo, antagoniza la acción

antipalúdica de la cloroquina, debido a la formación de un complejo; -- ferrihemato-cloroquina. Los parásitos resistentes a la cloroquina parecen tener una gran velocidad de conversión de hemina a ácido ferrinémico, permitiendo una gran formación de complejos y en consecuencia inactividad del antipalúdico. (21) (181)

Resistencia de los antifólicos; se ha propuesto que en este tipo de fármacos puede existir una menor afinidad para la unión con la enzima dehidrofolato reductasa, o que la cantidad de enzima producida por los parásitos resistentes sea tan grande que el efecto del medicamento sobre dichos parásitos, ya no se pueda desarrollar.

Ninguna de las teorías propuestas han tenido resultados concluyentes en los estudios efectuados por lo que en este campo todavía hay mucho que investigar, sobre todo si se piensa que al conocer el mecanismo de resistencia de los parásitos a determinado fármaco se tendría más idea de como atacar este gran problema. (130)

3.9.- PROBLEMAS Y PERSPECTIVAS EN MATERIA DE MEDICAMENTOS ANTIPALUDICOS.

1.- *Importancia futura de los medicamentos antipalúdicos y de la resistencia medicamentosa.-*

La importancia que puedan adquirir en el porvenir los medicamentos antipalúdicos y la resistencia a los mismos ha de evaluarse en función de las necesidades previsibles de medicamentos; a su vez de las posibilidades de eliminar el parásito por métodos distintos de los actuales y la índole y alcance de la farmacorresistencia en los próximos años.

Lo ideal sería que los fármacos empleados para el tratamiento del paludismo fueran activos contra todas las cepas del parásito.

La gran expansión del tráfico internacional ha acarreado un aumento del número de casos importados de paludismo, muchos de los cuales pueden proceder de países donde existen parásitos resistentes a los medicamentos. Esta situación trae consecuencias importantes, tanto para los países receptores como para los no receptores. En los primeros existe el riesgo de que se establezca la transmisión de alguna cepa importada resistente a la cloroquina. En los otros, el problema estriba en que el paludismo aparece casi siempre inesperadamente y resulta por ello difícil de diagnosticar, con el consiguiente riesgo para la vida del enfermo si no se inicia a tiempo el tratamiento adecuado.

El que no haya resistencia a la cloroquina en Africa no garantiza, que no pueda aparecer, si las circunstancias son favorables. La aparición de resistencia impondría la difícil tarea de encontrar otro medicamento --- inocuo y eficaz para tratar estos casos de paludismo.

Como la resistencia a la cloroquina puede obligar a emplear otros medica

mentos convendría conocer los resultados de asociaciones medicamentosas.

Siempre hay que tener en cuenta la posible aparición de farmacorresistencia en la población general como resultado de la exposición masiva de -- los parásitos a los medicamentos, sobre todo al emplear en gran escala - el Proguanil y la Pirimetamina. La administración en masa de sulfamidas y sulfonas puede provocar resistencia en las bacterias al mismo tiempo - en los parásitos del paludismo.

Así pues, aunque los insecticidas de acción residual sigan siendo uno de los instrumentos de lucha antipalúdica, la utilidad de los medicamentos aumenta sin cesar y es de preveer que seguirá haciéndolo en el futuro, - de ahí que se necesiten con urgencia otros fármacos inocuos y eficaces - para combatir las especies parásitas resistentes a los medicamentos usuales. Los medicamentos fabricados en los últimos años deberían caracterizarse lo antes posible, a fin de poder evaluar su utilidad sobre el terreno.

2.- Fomento de las investigaciones sobre quimioterapia del paludismo.

La aparición de plasmidios resistentes al proguanil y a la pirimetamina provocó en su día, un desaliento comprensible. En el pasado decenio el desarrollo de resistencia a 4-aminoquinolinas; que hasta hace poco eran los antipalúdicos más seguros contra P. falciparum agudizó la inquietud al revelar la inesperada escasez de los medios disponibles para la quimioterapia antipalúdica y el estrecho margen de seguridad que éstos ofrecen para el tratamiento de casos aislados y para la protección de grandes grupos de población. La gravedad latente de tal situación ha sido plenamente apreciada por la OMS, por los gobiernos de los países y por diversos - laboratorios de investigación, tanto universitarios como industriales.

Pocos períodos habrá habido en la historia de la quimioterapia antipalúdica en que las actividades de investigación hayan sido tan intensas y prometedoras como las actuales. Sin embargo, nunca tanto como ahora ha habi

do tan urgente necesidad de estímulo y de apoyo generoso a este conjunto de actividades especializadas y de esfuerzos aunados; síntesis química, evaluaciones experimentales, pruebas toxicológicas, evaluaciones clínicas y ensayos sobre el terreno.

En todo programa de investigación quimioterápica han de tenerse en cuenta tres factores:

- 1.- Las necesidades en materia de tratamiento preventivo y curativo.
- 2.- La justificación económica.
- 3.- La viabilidad científica.

La viabilidad científica depende de la existencia de un buen programa de investigaciones que permita aprovechar y aplicar los descubrimientos más recientes. En la búsqueda de un producto quimioterapéutico se halla primero una sustancia que mate al agente patógeno o que impida su proliferación, el requisito siguiente es el de que el fármaco ejerza acción selectiva, lo que obliga a buscar un agente capaz de influir en los procesos metabólicos específicos esenciales para la supervivencia del parásito.

El descubrimiento de que el mono nictipiteco: Aotus trivirgatus, es susceptible a las infecciones por P. vivax y P. falciparum ha facilitado la labor de determinar si un compuesto dado actúa específicamente contra los parásitos palúdicos del hombre. En última instancia, sin embargo, la utilidad definitiva de los nuevos medicamentos que han pasado las pruebas toxicológicas solo pueden evaluarse en función de la acción que ejercen contra la infección palúdica en el hombre. Por varias razones, es probable que esos estudios en el hombre resulten cada vez más difíciles de organizar, por lo que urge encontrar otra solución. Convendría idear un nuevo tipo de prueba sobre el terreno en grupos de poblaciones que hayan contraído naturalmente el paludismo. Tales ensayos sobre el terreno, cuidadosamente proyectados y ejecutados, llenarían el vacío

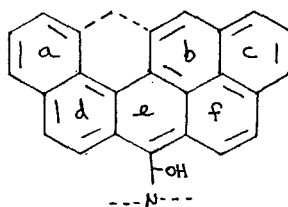
actual y facilitarían la obtención de nuevos agentes quimioterápicos antipalúdicos.

El éxito de toda futura investigación depende de que se preste suficiente apoyo a los programas en colaboración, sobre los siguientes aspectos del problema:

- 1.- Investigaciones fundamentales sobre la bioquímica de los parásitos.
- 2.- Investigaciones sobre el mecanismo de acción de los medicamentos y sobre los factores que intervienen en la farmacorresistencia.
- 3.- Obtención de nuevos medicamentos y estudios de su actividad en modo los animales.
- 4.- Estudio de las posibilidades de utilizar más las pruebas *in vitro* para predecir la eficacia probable de los nuevos compuestos sobre el terreno.
- 5.- Estudios detallados sobre la toxicidad de los nuevos medicamentos en los animales y de sus efectos secundarios en el hombre.
- 6.- Nuevos estudios de quimioterapia antipalúdica en voluntarios infectados.
- 7.- Nuevas posibilidades de ensayo sobre el terreno de medicamentos antipalúdicos prometedores.
- 8.- Vigilancia de la distribución geográfica de los parásitos del paludismo humano según su sensibilidad a los medicamentos.

Las últimas series de compuestos que han sido estudiadas y que han probado ser prometedores antipalúdicos son las: fenantrenometanoles, quinolinometanoles y piridinometanoles, todas ellas tienen en común una cadena

aminoalcohol colocada en alguna posición del anillo básico. Estas series ofrecen un amplio campo de estudio, ya que al parecer su molécula llena los requisitos para una buena actividad antipalúdica, así como también -- otros sistemas de anillos; los cuales se resumen en el siguiente esquema:



donde: d, e, c: fenilnaftil aminoalcoholes, o fenilquinolil aminoalcoholes.

d, e, b: 9-fenantril-aminoalcoholes o 9-fenantrenometanoles.

a, e, c: 2,6-fenil-4-piridil aminoalcoholes o piridinometanoles.

d, e, f: antril-aminoalcoholes.

d, e, b, c: crisenil-aminoalcoholes.

Otro punto que presenta gran interés y que si su hipótesis resulta verdadera será de gran utilidad para la síntesis de nuevos compuestos, es la característica triangular estructural que es común a muchos antipalúdicos clásicos como a la cloroquina, con esto se tiene la posibilidad de poder seleccionar con anticipación los compuestos que se piense tienen más probabilidades como antipalúdicos y así se haría más rápido, económico y práctico el proceso de selección, pero esta hipótesis sigue en estudio.

Aunque ciertos institutos de investigación universitarios y otros cen---

Los científicos andógos han desempeñado un papel importante en la búsqueda de nuevos medicamentos antipalúdicos, no hay duda de que los laboratorios de la industria farmacéutica; que suelen ser de grandes dimensiones, están mejor capacitados y cuentan con mejores medios que los laboratorios universitarios, deben de aportar una contribución mayor al actual desarrollo de la quimioterapia del paludismo.

En resumen, se debe alentar y apoyar en lo posible los estudios de quimioterapia del paludismo.

4.- CONCLUSIONES.

El progreso futuro de la erradicación del paludismo y de la lucha antipalúdica depende cada vez más del empleo correcto de antipalúdicos conocidos y seguros, así como de la obtención y difusión de nuevos compuestos.

Conviene subrayar que la Cloroquina y la Amodiaquina siguen siendo los medicamentos más seguros y deben utilizarse de preferencia a otros para el tratamiento del paludismo en las regiones del mundo donde no hay pruebas de resistencia a los 4-aminoquinolinas.

En los programas de erradicación y de lucha es esencial elegir con mucho cuidado los medicamentos que vayan a utilizarse. En caso de duda, la decisión se basará en un estudio preliminar sobre el terreno de los compuestos seleccionados, seguido de una vigilancia ulterior adecuada.

No se dispone de suficientes datos sobre la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios que puede provocar la Primaquina en ciertos grupos de población, sobre todo en los niños. Convendría informarse mejor sobre esas reacciones adversas mediante estudios apropiados sobre el terreno.

El uso de sulfonamidas y sulfonas debe ser aislado o en asociación potenciadora con antifolícos. En las zonas donde hay cepas de *P. falciparum* sensibles a la Cloroquina, no se justifica su uso, ya que se corre el peligro de suscitar resistencia concomitante en las bacterias patógenas.

Existen varias posibilidades de tratar las infecciones agudas provocadas por cepas de *P. falciparum* resistentes a las 4-aminoquinolinas. La quinina, administrada durante suficiente tiempo, conserva aún su valor tradicional y sus efectos pueden reforzarse asociándole Pirimetamina, Sulfonas o Sulfamidas.

Se ha tomado nota con inquietud de que se ha encontrado la presencia de paludismo por *falciparum* resistente a la Cloroquina fuera de las zonas donde se había observado en 1967, concretamente en Panamá, Surinam y Bolivia, Birmania y en Sabah, así como en las Filipinas. Se debe fomen-

tar la práctica de pruebas de la resistencia, sobre todo en zonas receptoras amenazadas por el paludismo por *falciparum* resistente a la Cloroquina.

Como el uso de métodos para demostrar la respuesta de *P. falciparum* a la Cloroquina y a otros medicamentos contribuye a mejorar los conocimientos sobre la presencia y la difusión del paludismo farmacorresistente, conviene alentar y apoyar los trabajos encaminados a perfeccionar esos métodos.

Durante los 20 últimos años, los estudios realizados por los centros de investigación del paludismo humano han aportado muchos datos sobre la respuesta a la quimioterapia de diversas cepas de parásitos.

Los nuevos métodos de caracterización quimioterápica de diversas cepas de *P. falciparum* basados en el empleo del mono nictipiteco son valiosísimos para seleccionar tratamientos monomedicamentosos o polimedamentosos de posible aplicación en el paludismo humano.

La investigación de compuestos antipalúdicos ha sido muy amplia en cuanto a las series de compuestos que se han estudiado ya que abarca compuestos tan diferentes como los antibióticos, sulfonamidas, compuestos organometálicos, así como estructuras tan complejas como la colchicina y otras tan sencillas como la del ácido carboxílico aminociclopentano; de los datos obtenidos en estos estudios podemos concluir que los compuestos que presentan mayores posibilidades como antipalúdicos son aquellos que contienen un núcleo básico o anillo, ya sea aromático o heterocíclico; entre estos últimos los que contienen: un átomo de nitrógeno en el anillo son los que presentan mejor actividad, además de una cadena lateral básica; la cual debe de tener ciertas propiedades de longitud y de átomos para poder ser útil y por último un grupo electrofílico. Con estas bases se han analizado otras series de compuestos diferentes a las clásicas: 8-aminoquinolinas o 4-aminoquinolinas, obteniéndose series prometedoras como las 9-fenantrenometanoles, 4-quinolinometanoles y los piridinometanoles, las que todavía tienen mucho que estudiar y de las que

se espera mucho. Un compuesto así obtenido es la mefloquina que es un quinolinometanol que ha pasado todas las pruebas de selección y que se encuentra en la etapa de pruebas en el campo, aunque no es un compuesto ideal, ya que tiene sus inconvenientes; sí es de gran ayuda, si se sabe aplicar en la quimioterapia del paludismo.

Los auspicios del US Army Research and Development Command en el Walter Reed Army Institute of Research de los Estados Unidos en el curso de un programa de búsqueda de nuevos antipalúdicos procedió a la selección inicial de más de 214,000 compuestos que se encuentra en desarrollo sistemático, lo que dará lugar a una serie de nuevos e importantes compuestos que podrán someterse a ensayos clínicos.

Los progresos de la quimioterapia del paludismo serían más rápidos si pudiera remediarse la actual escasez de estudios farmacológicos clínicos y si estos estudios pudieran desarrollarse más de cerca en el ensayo terapéutico de antipalúdicos en el hombre.

Se reconoce que cada vez es mayor la necesidad de un nuevo tipo de ensayos sobre el terreno que sustituya a los grupos seleccionados de población que hayan contraído naturalmente la infección palúdica.

Se debe recalcar que las dificultades que han interrumpido el notable adelanto de la erradicación mundial del paludismo, son de carácter socioeconómico y político y que influyen en los problemas para mejorar la salud de los países que no disponen de servicios de salud básica adecuada, ni de suficiente mano de obra capacitada.

5.- APENDICES.

5.1. - DESCRIPCIÓN DE LOS MEJORES ANTIPALUDICOS.

Acedapsona.- DADDS, Hansolar, Rodilone, Sulfadiazine, Vamilar; C1-556, PAM-1165, SN 759.

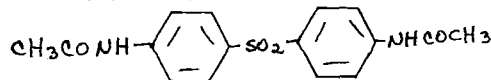
Es la N-N' -diacetil-4,4' -diaminodifenilsulfona.

Acción.- Tiene acción sobre las formas sanguíneas, se usa como agente - profiláctico y curativo potencializado en combinaciones con otros fármacos, es de lenta acción.

Toxicidad.- puede haber alergia, fiebre o erupciones cutáneas.

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria, principalmente. (143) (122)



Amodiaquina.- Basochin, Basoquina, Cam-aqi, Camoquinal, Camoquine, flavoquine, Fluoroquine, Míaquine^R; WR 2977, SN 10751, CAM-1201, 4281 RP.

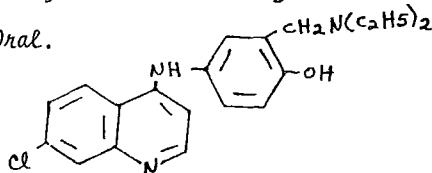
Es la 7-cloro-4-(3'-diethylaminometil-4-hidroxianilino)quinolina.

Acción.- Tiene efectos esquizonticidas sanguíneos, es rápido en su efecto. (145) (10)

Toxicidad.- Produce pigmentación amarilla de la piel y azul-gris en la cara, uñas, manos y paladar y en casos raros agranulocitosis. (161)

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Semanal.



Cloroquina.- Balusil, Bigumal, Biguanida, Chloriguane, Chloroquanil, Diguanyl, Drinupal, Guantol, Lepadina, Palusil, Plasil, Proguanil, Proguanide, Tirión; M4 888, 3359 RP, WR 3091.

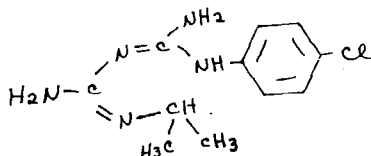
Es la N'-(p-clorofenil).N⁵-isopropil biguanida. (122)

Acción.- Es activa contra las formas asexuales sanguíneas; actúan como agentes supresivos, pero su acción es lenta, tiende a provocar resistencia fácilmente. (21)

Toxicidad.- A dosis terapéuticas la toxicidad es baja, se puede presentar: disturbios abdominales, pérdida del apetito, vómitos, anorexia y diarreas y con dosis altas se puede presentar hematuria. (46)

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria. (45)



Cloroquina.- Aralen, Auloclor, Bemaphate, Chinamine, Delagil, Gontochin, Imagon, Iroquine, Klorokin, Luprochin, Resochin^R, Resoquine, Sanoquin, Tanakan, Tresochin, Trochin; SN 7618, Win 244, 3377RP, WR 1544. (122)

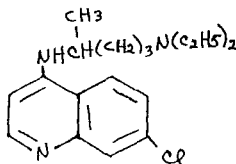
Es la 7-cloro-4-(4'dimetilamino-1-metilbutilamino)quinolina.

Acción.- Es un poderoso esquizonticida, por lo que se usa como agente supresivo de rápida acción. (45)

Toxicidad.- A dosis bajas, la toxicidad es mínima, los efectos secundarios pueden ser: dolor de cabeza, visión borrosa, prurito, vértigo, malestar general, anorexia, diarrea y urticaria. Cuando la dosis es alta, puede haber erupciones macopapulosas, descamación, retinopatías y lesiones exfoliativas. (184) (128) (175)

Vía de administración.- Oral, intramuscular o intravenosa. (45) (3)

Dosificación.- Semanal.



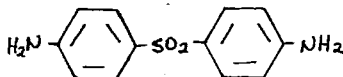
Dapsona.- Aulosulfona, Croysulfona, Damitone, Daphone, Diphenason, -- Diaphenylsulfone, Diatox, Diphone, Disulone, Eporal, Novophone, Sulfadione, Udolac; DDS, DAN-1111, 1358 R, 2466 RP, WR 0448.

Es la 4,4'-diaminodifenil sulfona.

Acción.- Actúa en forma lenta como esquizonticida sanguíneo. (21) ---- (145)

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria.



Embonato de Cicloguanilo.- Camolar, Pamoato de cicloguanilo; Cl-501.

Es la 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-5-triazina con la 4,4'-metileno-bis(ácido-3-hidroxi-2-naftoico) en proporción 2:1.

Acción.- Es un compuesto de almacén que protege por meses.

Vía de administración.- Intramuscular; la reacción es dolorosa, las -- otras vías lo inactivan. (133) (138)

Dosificación.- Mensual.

Nivaquina.- Cantoquine, Disulfato de Sontoquina, Nivaquina C; 3038 RP, Nivaquine M; 3032 RP (metilen-bis-hidroxinaftoato), Nivaquine R (reser_ci-carbonato).

Es la 3-metil-4-(diethylamino-isopentil)amino-7-cloroquina.

Acción.- Es menos tóxico y de actividad un poco menor a la de la cloroquina, actúa como esquizonticida hemático.

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria. (175)

Primetamina.- Cloridin, Darapram, Daraprim Erbaprelina, Malocide, - Tindurín; BW 5063, DR 16056, NSC 3061, 4753 RP, WR 2978.

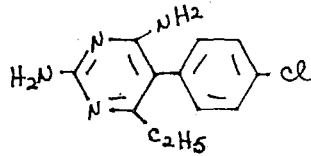
Es la 2,4-diamino-5-p-clorofenil-6-etilpirimidina. (122)

Acción.- Es un agente profiláctico y supresivo lento. (4) (46)

Toxicidad.- Cuando se administra en períodos prolongados puede causar anemia o deficiencias del ácido fólico.

Vía de administración.- Oral.

Dosificación.- Semanal (184) (63) (132)



Primaquina.- Neoquiperil; SN 13272, 4516 RP, WR 2975.

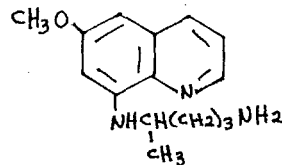
Es la 6-metoxi-8-(4'-amino-1'-metil-butilamino) quinolina. (122)

Acción.- Destruye los gametocitos de todas las especies de parásitos - del hombre, así como también las formas asexuales exoeritrocíticas primarias y secundarias, por lo que produce curación radical.

Toxicidad.- A dosis baja no se presentan síntomas de toxicidad, a dosis mayores, los síntomas pueden ser; náuseas, cefalea, trastornos de acomodamiento visual, prurito, espasmo abdominal, pudiéndose presentar hasta leucopenia, metahemoglobinemia, anemia, cianosis. En personas - con deficiencias de GóPD pueden presentar reacciones hemolíticas. ---- (184) (134)

Vía de Administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria. (45) (46) (165)



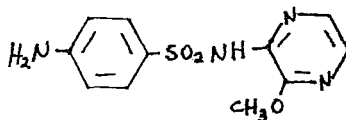
Sulfaleno.- Kelfizina, Sulfametoxipirazina, Sulfametoxipirazine; 11070 RP, Wr 4629.

Es la N'-(3-metoxi-2-piracínil)-sulfanilamida.

Acción.- Tiene acción sobre los esquizontes sanguíneos, pero lentamente.

Toxicidad.- Fiebre, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, náuseas, vómito, diarrea, alteraciones en el aparato urinario, a veces conjuntivitis, artritis, hepatitis, cuando se administra por mucho tiempo. (122) (138).

Vía de administración.- Oral.



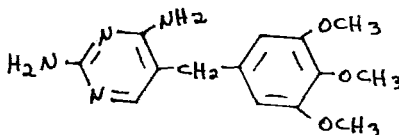
Dosificación.- Semanal.

Trimetoprim.- Synaprim^R, BW 56-72, Ro 5-6846, 20932 RP, WR 5949.

Es la 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil) pirimidina.

Acción.- Es un efectivo esporonticida, pero esta acción varía según la especie que se ataque. (122) (63)

Vía de administración.- Oral.



Dosificación.- Diaria.

Tetraciclina.- Acromicina, Agromicina, Ambramicina, Ciclomycin, Hostacyclin, Omegamycin, Panmycin, Purocyclina, Sanclomycine, Tetrabon, Tetracyn, Tetradecin; 5598 RP, WR 6527.

Es la 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxiamida.

Acción.- Tiene actividad esquizonticida lenta.

Vía de Administración.- Oral.

Dosificación.- Diaria. (150) (138) (133)

Quinacrina.- Acribin, Acriquina, Atebrin, Atebrina, Erion, Mepacrina, Metoquina, Musonato de Atebrina; 3391 RP, SN390, WR 1543.

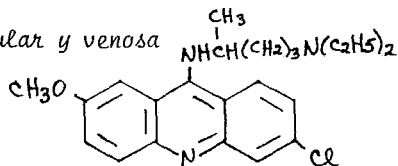
Es la 3-cloro-7-metoxi-9-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) acridina.

Acción.- Es activo contra las formas asexuales sanguíneas.

Toxicidad.- A dosis altas produce disturbios gastrointestinales como - retortijones, náuseas, vómitos y diarreas que van desapareciendo aún - cuando se continúe la medicación. También se pueden presentar disturbios mentales. (175) (46) Produce un tinte amarillo en la piel, a veces coloración azul-gris en las orejas, cartilagos nasales y lechos linguales. (130)

Vía de administración.- Oral, Intramuscular y venosa

Dosificación.- Diaria. (63) (21) (45)



Quinina.- Quinimax, Quinoformo.

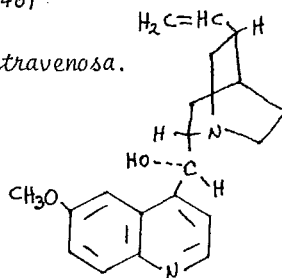
Es la 6-metoxi- α -(5-vinil-2-quinuclidinil)-4-quinolinometanol. (82)

Acción.- Actúa sobre las formas esquizogónicas sanguíneas rápidamente. (21) (138)

Toxicidad.- Sus efectos secundarios son muy característicos: zumbido - de oídos, sordera, mareos, fotofobia, cefalea, malestar gástrico, náuseas, vómitos, diarrea y urticaria. (103) (99) (46)

Vía de administración.- Oral, intramuscular e intravenosa.

Dosificación.- Diaria. (45)



C U A D R O 5

PRINCIPALES ANTIPALUDICOS USADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO.

Nombre del Fármaco	S a l	Intervalo de Administración.	Vía de administración.		
			Intramuscular	Intravenosa	Oral
Quinina	Sulfato Bisulfato Dihidrocloruro, hidroclo- loruro.	Diaria- mente.	Se recomienda en casos agu- dos de palu- dismo.	Se aplica en casos graves.	En todos los casos de infec- ción.
Cloroquina	Disulfato Sulfato Hidroclo- loruro	Semanal- mente.	Se aplica solo en casos agu- dos.	Se aplica en casos gra- ves.	Se aplica en todos los casos
Amodiaquina	Dihidrocloruro, dihi- drato.	Semanal- mente.	-----	-----	Es la úni- ca forma - de adminis- tración.
Quinacrina	Dihidrocloruro, dihi- drato.	Diaria- mente.	Se recomienda en casos gra- ves.	-----	Es la for- ma más usa- da.
Cloroguanida	Monohidro- cloruro.	Diaria- mente.	-----	-----	Es la úni- ca forma - usada.
Pirimetamina	Base	Semanal- mente.	-----	-----	Es la úni- ca usada.
Primaquina	Difosfato	Diaria- mente.	-----	-----	Es la úni- ca usada.

referencia (45)

5.2.- GLOSARIO.

ANEMIA.- Privación de sangre o insuficiencia hemática; se manifiesta por la disminución aparente o real del número de hematíes y el descenso de la cifra de hemoglobina.

ANOFELINO INFECTADO.- Es cuando en la disección del anofelino se comprueba la existencia de ooquistes en su estómago.

ANOFELINO INFECTIVO.- Es cuando se encuentran los esporozoitos en las glándulas salivales del anofelino.

ATAQUE.- Puede consistir en un período de temperatura elevada irregular que dura varios días, durante los accesos se confunden unos con --- otros; este período puede ir o no seguido de una serie de accesos que se pueden más o menos diferenciar.

ATAQUE 1º y 2º.- Se entiende cada período completo de enfermedad aguda, tanto si consiste en varios accesos como si se trata de uno solo o de breves manifestaciones clínicas.

CAQUEXIA PALUDICA.- Estado caquéctico que se presenta en los períodos avanzados del paludismo crónico; mal estado del organismo, adelgazamiento progresivo que puede ser fatal.

CEPA.- Son grupos de microorganismos que se distinguen por sus caracteres inmunológicos particulares de otros grupos de la misma especie.

CRIADEROS.- Son las colecciones de agua donde hay larvas de anofelinos de una especie determinada.

DISPERSION.- Es la diseminación de los anofelinos desde sus criaderos, por lo general en busca de alimento.

ENDEMIAS.- Enfermedad limitada a una región y que reina de una manera permanente o periódica.

ENFERMO INFECCIOSO.- Cuando su sangre contiene gametocitos capaces de proseguir su desarrollo en el vector, siempre que se dan las condiciones para la transmisión.

EPIDEMIA.- Enfermedad que reina transitoriamente en una comarca atacan do al mismo tiempo gran número de individuos.

EPIDEMIOLOGIA.- Estudio o ciencia que trata de las epidemias.

ESPECIES O SUBESPECIES.- Grupo de parásitos diferenciables por caracte rísticas morfológicas; los parásitos de una especie o subespecie pueden sin embargo, presentar diferencias inmunológicas o de otro orden.

ESPLENOMEGALIA.- Hipertrofia del bazo.

ESPOROGONIA.- Es el ciclo de desarrollo que se verifica en el organis mo del mosquito después de la fecundación de los gametos, también se le llama fase extrínseca.

ESQUIZOGONIA.- Proceso de reproducción asexual del que resultan los esquizontes, se conoce también como fase intrínseca.

ESQUIZOGONIA EXOERITROCITICA PRIMARIA.- Corresponde a la evolución del esporozoito.

ESQUIZOGONIA EXOERITROCITICA SECUNDARIA.- Representan formas ulterio res, a las que se debe en parte la persistencia de la infección y son causa de las recaídas.

ESQUIZONTE.- Formas asexuadas cuyo núcleo presenta señales claras de división, las cuales pueden ser con 2, 4 o más núcleos; aún no se han diferenciado de los merozoitos.

ESQUIZONTE MADURO. - Son formas completamente desarrolladas en las que los merozoitos se han diferenciado ya. A estas formas maduras se les llama también formas en roseta, en margarita o esporuladas.

FASES EXOERITROCITICAS O TISULARES DEL PARASITO. - Son las que transcurren en las células del huésped vertebrado distintas del eritrocito. Dichas fases exoeritrocíticas pueden ser primarias o secundarias.

FIEBRE INTERMITENTE. - Es cuando los accesos de un ataque se pueden diferenciar y separar entre sí por intervalos regulares de apirexia.

GAMETOCITOS. - Formas sexuales de los parásitos, se desarrollan en el interior de los glóbulos rojos y maduran en el estómago del mosquito.

GENERACION DE PARASITOS. - Es aquella en que hay un número elevado de trofozoitos aproximadamente en una fase igual del proceso de crecimiento y maduración, es posible que en un momento dado haya en un mismo huésped varias generaciones en distintas etapas de evolución.

HIPERTROFIA. - Aumento de volumen de una parte de órgano o de un órgano.

HUESPED INFECTADO. Cuando los parásitos se han establecido en un huésped.

INFECCION ACTIVA. - Es cuando se dan manifestaciones parasitológicas o clínicas.

INFECCION LATENTE. - Desaparecen por completo las manifestaciones parasitológicas y clínicas o solamente una u otra.

INFECCION MIXTA. - Es cuando la infección se debe a 2 o más especies de parásitos.

INMUNIDAD PALUDICA.- Es el huésped vertebral; es el estado de resistencia resultante de un conjunto de procesos que impiden la infección.

INTERCURRENTE.- Enfermedad que sobreviene en el curso de otra aguda en evolución o de una crónica.

ISODIAGNOSTICO.- Es cuando en la observación microscópica repetida de la sangre de un huésped no permite descubrir la infección y se puede poner ésta de manifiesto inoculando la sangre a otro huésped susceptible.

LARVICIDAS.- Son insecticidas que sirven para matar las formas acuáticas de los mosquitos.

MACROGAMETOCITOS.- Son los gametocitos femeninos.

MEROZOITOS.- Son formas jóvenes producidas directamente por la segmentación de un esquizonte tisular o hemático y pueden estar en libertad o fijados dentro de la célula huésped.

METAMORFOSIS.- Son las formas por las que pasa el mosquito durante su desarrollo y son sucesivamente: huevo, larva, pupa e imago o insecto -- adulto.

MICROGAMETOCITO.- Son los gametocitos masculinos.

PALUDISMO AUTOCTONO.- El paludismo se califica de autóctono cuando se ha contraído en el lugar.

PALUDISMO ESPORADICO.- Es cuando los casos autóctonos son tan escasos y están de tal modo diseminados que no pueden producir un efecto -- apreciable en la colectividad.

PALUDISMO INDUCIDO.- Se entiende por este término el que resulta de una infección producida artificialmente, sea con fines terapéuticos o de manera accidental.

PANDEMIA. - Es cuando una epidemia se dispersa más allá de sus límites usuales.

PARASITEMIA ASINTOMÁTICA. - Se presenta cuando en la infección palúdica hay períodos en que no hay ningún signo o síntoma, durante los cuales se pueden encontrar parásitos en la sangre. Durante estos períodos a los individuos se les denomina portadores sanos.

PARASITEMIA TERMINAL. - Es cuando se trata de la última recidiva clínica, ya que marca el final de la infección.

PERIODO DE INCUBACION. - Período durante el cual no se observan manifestaciones clínicas. Va desde la entrada del parásito en el organismo -- hasta la aparición del ataque primario.

PERIODO PREPATENTE. - Es el tiempo que transcurre entre la penetración del parásito en el organismo y su aparición en la sangre periférica.

PERIODO SUBPATENTE. - Es en el cual el número de parásitos en la sangre es tan pequeño que la observación microscópica ordinaria da resultados negativos, aún observando varias láminas; después aparecen los síntomas clínicos generalmente con parasitemia patente.

PIGMENTO PALUDICO. - Se le da frecuentemente el nombre de Hemozoina; es un compuesto de hematina y de una proteína.

PORTADOR. - Es una persona que aloja al agente de una infección específica en ausencia de enfermedad clínica discernible y que sirve como un reservorio potencial o fuente de infección para el hombre.

PORTADOR ASINTOMÁTICO. - Cuando hay presencia de parásitos en la sangre y no va acompañado de fiebre ni de síntomas característicos, salvo un pequeño aumento de tamaño del bazo.

RECIDIVA.- *Reaparición de la fiebre y de la parasitemia entre la 8a y 24a. semana de la terminación del ataque primario; pueden ser clínicas y parasitológicas. Son periodos de actividad, excepto el ataque primario.*

RECIDIVAS CLINICAS.- *Con manifestaciones clínicas y parasitemia.*

RECIDIVAS PARASITOLÓGICAS.- *Reaparición o intensificación de la parasitemia observable en el examen microscópico.*

RECRUDESCENCIA.- *Reaparición de la fiebre y de la parasitemia dentro de las 8 semanas siguientes a la terminación del ataque primario.*

RECURRENCIA.- *Reaparición de la fiebre y de los parásitos después de transcurridas 24 semanas desde la terminación del ataque primario, es decir, por lo común después de 26 semanas del día de la infección primaria.*

REINFECCION.- *Toda infección nueva posterior a la eliminación de los parásitos de la primera, por un proceso natural de curación o por la -- administración de un tratamiento radical.*

SANGRE INFECTIVA.- *Es la sangre que contiene formas asexuadas del parásito y que administrada en inyección parenteral a una persona susceptible puede infectarla de paludismo.*

SUPERINFECCION.- *Es la infección contraída por un huésped, mientras -- dura una infección anterior.*

TOLERANCIA.- *Es un efecto de la inmunidad caracterizado por la disminución de la respuesta del huésped a una infección de intensidad determinada, quantum de infección; también es la resistencia que presenta -- una persona a la infección por un pequeño número de parásitos y que es vencida cuando ese número es mayor; por lo tanto, tolerancia e inmunidad no son completamente sinónimos, solo en casos como en alto grado de*

tolerancia, debida a la inmunidad adquirida activa que se observa en zonas holoendémicas.

TRATAMIENTO EN MASA.- Es la administración de determinados medicamentos a todos los miembros de un grupo, que puede abarcar toda la población de una zona palúdica o limitarse a ciertos grupos especiales como niños, embarazadas y determinados trabajadores.

TRATAMIENTO RADICAL.- Tiende a eliminar por completo la infección palúdica de modo que al terminarse no se produzcan recaídas. Puede variar el tratamiento según la especie parasitaria implicada.

TROFOZOITOS.- Son formas asexuadas, primero anulares y más tarde ameboides o compactas, con la cromatina todavía indivisa, es decir no ha iniciado la esquizogonia.

XENODIAGNOSTICO DEL PALUDISMO.- Es cuando se alimentan anofelinos de especies vectoras conocidas sobre el presunto huésped y se examinan a los mosquitos para ver si contienen ooquistes o esporozoitos.

ZOONOSIS.- Toda enfermedad que sobreviene en un animal; gr. zoon-animal y nosos-enfermedad.

6.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- S. Agharkar, S. Linderbaum, T. Higuchi, Enhancement of solubility - of drug salts by hidrophilic counterions: properties of organic -- salts of an antimalarial drug. *J. Pharmaceutical Sciences.* 65; - 747, 1976.
- 2.- Alister Voller, Immunopathology of Malaria. *Bull OMS.* 50 ; 177 , 1974.
- 3.- American College of Physicians, Chemoprophylaxis of Malaria. ----- *Annals of Internal Medicine.* 89 ; 417, 1978.
- 4.- American Medical Association, Evaluated by the A.M.A. Council on - Drugs, *New Drugs*; 79, Chicago 1967.
- 5.- Archer, Berberian, Slighter. Naphthoquinone Antimalarials. XXX. - 2-hidroxy-3-(-(1- adamantyl) alkyl)-1,4-naphthoquinones. *J. Med. Chem.* 4 ; 517, 1967.
- 6.- E. R. Atkinson, F. E. Granchelli, Antimalarial V: Aminobenzothia- zoles, *J. Pharmaceutical Sciences.* 65 ; 618, 1976.
- 7.- G.B. Bactiman, G. E. Bennett and R. S. Barker, *J. Org. Chem.*, 15; - 1278, 1950.
- 8.- A.T. Batu, R.H. Nyun, N. Hlaing, F. Tin, T. Myint, K.K. Kyi, Chlo- roquine - resistant malaria in Burma; *Escuela de Salud Pública*; - 186, 1975.
- 9.- A. Bishop; Drug Resistance in Protozoa, *Biol. Rev.*, 34; 445, 1959.

- 10.- R.H. Black, *The prevention and treatment of malaria; The Med. J. of Australia*; 1 ; 929, 1977.
- 11.- J. Bolte, C. Demuynek, J. Lhomme, *Synthetic models of deoxyribonucleic acid complexes with antimalarial compounds. 3. Forces involved in the stacking interaction between aminoquinoline and the --- nucleotide bases*, *J. Med. Chem*, 20 ; 1607, 1977.
- 12.- O.J. Bouwsma, J. T. Stewart, A. C. Capomacchia, *Characterization of pharmacologically important prototropic species derived from a Pyridinemethanol antimalarial by electronic absorption and ----- fluorescence spectroscopy*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 67 ; 1224, 1978.
- 13.- Brian Maegraith, *Other pathological processes in malaria*, *Bull -- OMS*, 50 ; 187, 1974.
- 14.- A. Brossi, M. Uskokovic, J. Gutzwiller, A. U. Krettli, Z. Brener, *Antimalarial activity of racemic 3-epidihydroquinine, 3-epidihydroquinidine and their various racemic analogs in mice infected with Plasmodium berghei*, *Experientia*, 29 ; 367, 1973.
- 15.- C.J. Brown, *Prophylaxis of Malaria*, *Jama*, 242 ; 239, 1979.
- 16.- L.J. Bruce, - Chwatt, J. M. D. Roberts, *Chloroquine - resistant malaria?*, *British Medical Journal*; 2 ; 108, 1972.
- 17.- M.D. Bruce-Chwatt, J.M.D. Roberts, *Dissent on the alleged finding of Chloroquine resistance in East Africa*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 66 ; 377 , 1972.
- 18.- L.J. Bruce-Chwatt, *The role of drugs in a malaria program*, *The Am - Journal Trop Med Hyg*, 21 ; 731, 1972.

- 19.- L.J. Bruce-Chwatt, *Treatment of Falciparum Malaria*, *British Medical Journal*, 2; 390, 1975.
- 20.- L.J. Bruce-Chwatt. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 59; 105, 1965
- 21.- A. Burger, R.M. Pinder, *Antimalarials*, *Medicinal Chemistry*, 1; -- 492. 3ed. Edition, Wiley Interscience, U.S.A. 1970.
- 22.- G.A.H. Buttle, T. A. Henry, W. Solomon, J.W. Trevan, *Biochem. -- J.*, 28; 426, 1934.
- 23.- G.A.H. Buttle, T. A. Henry, W. Solomon, J.W. Trevan and E. M. -- Gibbs., *Biochem. J.* 32; 47, 1938.
- 24.- Calderón Jaimes Ernesto, *Conceptos Clínicos de Infectología*. IMAN 3a. Edición. Ed. Méndez Cervantes, 1976.
- 25.- C.J. Canfield, R. S. Rozman, *Clinical Testing of new antimalarial compounds*, *Bull OMS*, 50; 203, 1974.
- 26.- C.J. Canfield, G.M. Trenholme, *Mefloquine (WR 142, 490) in the - treatment of human malaria*, *Science*, 190; 792, 1975.
- 27.- F.I. Carroll, J.T. Blackwell, A. Phillip, C. E. Twine, *Reduced -- 8-Aminoquinoline analogues as potential antimalarial agents*, ---- *Journal of Medicinal Chemistry*, 19; 1111, 1976.
- 28.- F.I. Carroll, B. Berrang, C.P. Linn, *Resolution of antimalarial - agents via complex formation with α -(2,4,5,7-tetranitro -9- ----- fluorenylideneaminoxy) propionic acid*, *Journal of Medicinal - Chemistry*, 21 ; 326, 1978.
- 29.- F.I. Carroll, B. Berrang, C.P. Linn, *Synthesis of 4-alkyl and --- 4-(β -alkylvinyl)derivates of Primaquine as potential Antimala--*

- rials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 1363, 1979.
- 30.- F.I. Carroll, B. D. Berrang, C. P. Linn, C. E. Twine, *Synthesis of some 4-substituted 8-amino-6-metoxi quinolines as potential antimalarials*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 694, 1979.
- 31.- C. Catarinella, L. Donno, *Treatment of P. falciparum malaria in Cameroon with a single dose of antifolic drugs*, *J. Trop. Med. Hyg*, 74 ; 243, 1971.
- 32.- D.F. Clyde, R. H. Gilman, V. Mc Carthy, *Antimalarial effects of Clindamycin in man*, *Am Journal of Trop Med Hyg*, 24 ; 369, 1975.
- 33.- D.F. Clyde, R.M. Miller, H.L. DuPont, R.B. Hornick, *Antimalarial effects of Tetracyclines in man*, *J. Trop Med. Hyg*, 74; 238, 1971 .
- 34.- D.F. Clyde, *The problem of drug - resistant malaria*, *The Am Journal Trop Med Hyg*, 21 ; 736, 1972.
- 35.- D.F. Clyde, *Treatment of drug - resistant malaria in man*, *Bull -- Who* 50; 243, 1974.
- 36.- D.F. Clyde, R.M. Miller, A. R. Schwartz, M.M. Levine, *Treatment of falciparum malaria with Sulfalene and Trimethoprim*, *Am J. Trop. Med. Hyg*, 20 ; 804, 1971.
- 37.- G.R. Coatney, *Amer. J. Trop. Med. Hyg*, 12; 121. 1963.
- 38.- G.R. Coatney, *The simian malarials: zoonoses, anthroponoses, or -- both?*, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 20 ; 795, 1971.
- 39.- E.J. Colwell, *Tetracycline treatment of malaria: a warning*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*; 612, 1973.

- 40.- Congreso Nacional de Paludismo, Memoria del 2o. Congreso Nacional de Paludismo, México IMSS. 1951.
- 41.- P.G. Contacos, W.E. Collins, F. A. Neva, W.A. Howard, Evaluation of Clindamycin in combination with Quinine against multidrug-resistant strains of Plasmodium Falciparum, Am. J. Trop. Med. Hyg. 23 ; 565, 1974.
- 42.- P. G. Contacos, W. E. Collins, W. Chin, Combined Chloroquine-Primaquine therapy against vivax malaria, Am J. Trop. Med. Hyg, 23; - 310, 1974.
- 43.- P.G. Contacos, G. R. Coatney, W.E. Collins, P. E. Briesch, M.H. Jeter, Five day Primaquine therapy-an evaluation of radical curative activity against vivax malaria infection, The Am. J. Trop. Med. Hyg, 22; 693, 1973.
- 44.- J. Corse, J. T. Bryant, H.A. Shonle, J. Amer. Chem. Soc, 68; 2725, 1946.
- 45.- S.G. Covell, G.R. Coatney, J.W. Field, J. Singh, Chemotherapy of Malária, Monograph series No. 27; 9,OMS Genova, España, 1955.
- 46.- Craig, E. C. Faust, P. F. Russell, R. C. Jung. Parasitología Clínica. 2a. reimpression 1975. Salvat Editores, S. A. Barcelona.
- 47.- Crónica de la Organización Mundial de la Salud. Vol. 9 No. 2-3, - febrero-marzo 1955.
- 48.- F.H.S. Curd, D. G. Davey, F. L. Rose, Ann Trop Med Parasitol, 39; 208, 1945.
- 49.- A. C. Chandler, Parasitology, 9a. Ed. Edit. John Wiley & Asoc. Librería de Congreso, New York, 1958.

- 50.- E.H. Chen, A. J. Saggiomo, K. Tanabe, B.L. Verma, E.A. Nodiff, -
Modifications of Primaquine as antimalarials. 1.5-phenoxy deri-
vates of Primaquine, *Journal of Medicinal Chemistry*, 20; 1107, -
1977.
- 51.- C.C. Cheng, Structure and antimalarial activity o aminoalcohols
and 2-(p-chorophenyl)-2-(4-piperidyl) tetrahydrofuran, *J. Pharma-
ceutical Sciences*, 60; 1596, 1971.
- 52.- W. Chin, G.R. Coatney, Relapse activity in sporozoite-induced ---
infections with a West African strain of *P. ovale*, *Am. J. Trop. -
Med. Hyg*, 20; 825, 1971.
- 53.- E. Dabout, *Diccionario de Medicina*. Editorial Nacional. Mexico, -
D. F. 1959.
- 54.- B.P. Das, D. W. Boykin, Synthesis and antiprotozoal activity of -
2,5-bis (4-guanylphenyl) furans, *Journal of Medicinal Chemistry*, -
20 ; 531, 1977.
- 55.- W. G. Dauben, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70; 2420, 1948.
- 56.- D.E. Davidson, Evaluating new antimalarial drugs against tropho--
zoite induced *P. Cynomolgi* malaria in rhesus monkeys. *Am. J. Trop.
Med. Hyg*, 25; 26, 1976.
- 57.- M. W. Davidson, B.G. Griggs, D. W. Boykin, W.D. Wilson, Molecu--
lar structural effects involved in the interaction of quinoline-
methanolamines with DNA. Implications for antimalarial action, -
Journal of Medicinal Chemistry, 20; 1117, 1977.
- 58.- E.E. Davies, R. E. Howells, W. Peters., The chemotherapy of rodent
malaria, XV, *Ann of Trop Med. and Parasitol*, 65; 461, 1971.

- 59.- K. Dietz, A. Thomas, Further epidemiological evaluation of a malaria model, *Bull OMS*, 56, 565; 1978.
- 60.- E.B. Doberstyn, A.P. Hall, K. Vetvutanapibul, P. Sonkom, Single-dose therapy of *Falciparum Malaria* using Pyrimethamine in combination with Diformyl dapson or Sulfadoxine, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 25, 14; 1976.
- 61.- E.B. Doberstyn, P. Phintuyothin, S. Noeypatimanondh, Single-dose therapy of *Falciparum Malaria* with Mefloquine or Pyrimethamine--Sulfadoxine, *Bull OMS*, 57; 275, 1979.
- 62.- E.B. Doberstyn, C. Teerakiartkamjorn, R.G. Andre, P. Phintuyothin, Treatment of vivax malaria with Sulfadoxine-Pyrimethamine and --- with Pyrimethamine alone, *Trans of Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* -- 73; 15, 1979.
- 63.- L. Donno, Antifolic combinations in the treatment of malaria, *Bull OMS*, 50; 223, 1974.
- 64.- L. Donno, Catarinella, Combination Sulfametopyrazine and Trimethoprim, *J. Trop. Med. Hyg*, 74; 246, 1971.
- 65.- J.R. Eckman, J.W. Eaton, Dependence of plasmodial glutathione metabolism on the host cell, *Nature*, 278; 754, 1979.
- 66.- Elslager, R.E. Bowman, F.H. Tendick, D.J. Tivey, D. F. Worth, J. - *Med. Chem*, 5; 1159, 1962.
- 67.- E.F. Elslager, M.P. Hutl, P. Jacob, J. Johnson, B. Temporelli, -- L.M. Welbel, D. F. Worth, Folate antagonists. 2,4- diamino-6 --- (2-naphthylsulfonyl) quinazoline and relatives 2,4-diamino-6- --- [(phenyl and naphthyl) sulfinyl and sulfonyl] quinazolines, a -

- potent new class of antimetabolites with phenomenal antimalarial activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 1247, 1979.
- 68.- E.F. Elslager, J. Davoll, P. Jacob, A. M. Johnson, L.M. Werbel. - Folate antagonists. 12. Antimalarial and antibacterial effects of 2,4-diamino-6- [(aralkyl and alicyclic) thio-, sulfinyl-, and --sulfonyl] quinazolines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21 (7); 639-642, 1978.
- 69.- E.F. Elslager, P. Jacob, J. Johnson, L.M. Werbel, D. F. Worth, -- Folate antagonists. 13. 2,4-diamino-6- [(α, α, α -trifluoro-m---tolyl)thio] quinazoline and related 2,4-diamino-6- [(phenyl-and naphthyl) thio] quinazolines, a unique class of antimetabolites with extraordinary antimalarial and antibacterial effects, *Journal of Medicinal Chemistry*, 21; 1059, 1978.
- 70.- E.F. Elslager, E.H. Gold, F.H. Tendick, L.M. Werbel, D. F. Worth, *J. Heterocyclic Chem*, 1; 6, 1964.
- 71.- E.F. Elslager, M.P. Hutt, L.M. Werbel, *J. Heterocyclic. Chem*, 6; - 99, 1969.
- 72.- J. Falisevac, Early diagnosis and clinical picture of malaria, *Bull OMS*, 50; 159, 1974.
- 73.- Faust, Craig. *Clinical Parasitology*. Seventy edition. Ed. Lea and Febiger, 1964. Philadelphia.
- 74.- L.F. Fieser, J.P. Schirmer, Naphthoquinone antimalarials. XXIX. --- 2-hidroxy-3- (β -cyclohexyl-alkyl)- naphthoquinones, *Journal of - Medicinal Chemistry*, 4; 513, 1967 .
- 75.- E. Fink, Assessment of causal prophylactic activity in *Plasmodium berghei yoelii* and its value for the development of new antimalarial drugs, *Bull Who*, 50; 213, 1974.

- 76.- G.H. Fisher, H. R. Moreno, J. E. Oatis, H.P. Schultz, *Quinoxaline studies. 23. Potential antimalarials. Substituted 5,8-Dimethoxy quinoxalines*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 746, 1975.
- 77.- R. E. Fontaine, J.H. Pull, D. Payne, J.D. Pradhan, G. P. Joshi, - J.A. Pearson, M.K. Thymakis, M.E. Ramos Camacho, *Evaluation of fenitrothion for the control of Malaria*, *Bulletin of the World Health Organization*, 56; 445, 1978.
- 78.- H. Gershon, I.S. Krull. *Dipeptides of o-methyl-L-threonine as potential antimalarials*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 877, - 1979.
- 79.- G.S. Gillespie, S.P. Acharya, D. A. Shamblee, R. Davis, *Antimalarials. 3. 3-Substituted 1-Naphthalene-methanols*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 1223, 1975.
- 80.- H. Gilman and S.M. Spatz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66; 621, 1944.
- 81.- Goldstein, Aronow, Kalman. *Principles of Drug Action*. Hoeber Medical Division. New York. 1968.
- 82.- J. A. Goodson, T. A. Henry, J.W.S. Mac Fie, *Biochem J.* 24; 874. - 1930.
- 83.- M.T. Gordon, R.L. Williams, H. Frischer, *Host Failure in treatment of Malaria with Sulfalene and Pyrimethamine*, *Annals of Internal Medicine*, 82; 219, 1975.
- 84.- T.R. Grimmond, *Maloprim prophylaxis inadequate Plasmodium vivax cover*, *The Medical Journal of Australia*, 1; 343, 1979.
- 85.- J.M. Grindel, P.F. Tilton, R.D. Shaffer, *Quantitation of the anti-malarial agent, Mefloquine, in blood, plasma, and urine. Using high-pressure liquid chromatography*, *J. Pharmaceutical Sciences*, -

66; 834, 1977.

- 86.- V.K. Gupta, A.K. Rathi, K. Gupta, B.N. Tripathi, The Chloroquine resistant chronic vivax malaria presenting as malarial cachexia - and secondary hypersplenism: (A case report), *Indian Pediatrics*, 15; 171, 1978.
- 87.- A.P. Hall, E.B. Doberstyn, V. Mettaprakong, Falciparum Malaria cured by Quinine followed by Sulfadoxine-Pyrimethamine, *British Medical Journal*, 2; 15, 1975.
- 88.- A.P. Hall, E.B. Doberstyn, A. Nanakorn, P. Sonkom, Falciparum Malaria semi-resistant to Clindamycin, *British Med. Journal*, 2; 12, 1975.
- 89.- C. Hansch, J.V. Fukunaga, P.V.C. Jow, Quantitative structure-activity relationships of antimalarial and dihydrofolate reductase --- inhibition by quinazolines and 5-substituted benzyl-2,4-diaminopyrimidines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 20; 96, 1977.
- 90.- Harrison, Nintrobe, Thorn, Adams, Bennett, Braunwald, Isselbacher, Petersdore. *Medicina Interna. Reimpresión 1979. La Prensa Médica.*
- 91.- W.B. Hennesy, S. Kellner, Chloroquine-resistant falciparum malaria, *The Medical Journal of Australia*, 2; 434, 1978.
- 92.- T. R. Herrin, J.M. Pawlik, E.B. Schuber, A. O. Geiszler, Antimalarials. Synthesis and Antimalarial Activity of 1-(4-methoxycinnamoyl) - 4-(5-phenyl-4-oxo-2-oxazolin-2-yl) piperazine and Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 1216, 1975.
- 93.- G.H. Hitchings, E.A. Falco, H. Vanderwerff, P.B. Russell, G.B. -- Elion. Antagonists of nucleic acid derivatives. VII. 2,4-Diaminopyrimidines. *J. Biol. Chem.* 199; 43, 1952.

- 94.- G.H. Hitchings and P. C. Wood. Effect of Pyrimethamine of Folic Acid Metabolism in *Streptococcus faecalis* and *Escherichia coli*. *J. Biol Chem.* 234; 2377, 1959.
- 95.- J. Huys, J. Kayihigi, P. Freyens, Treatment of Malaria with RO - 6-2580, *East African Medical Journal*, 49; 254, 1972.
- 96.- J. B. Hynes, W. T. Ashton, Synthesis and evaluation of 6-arylace tamido-2, 4-diaminoquinazolines and related compounds as folic acid antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 263, 1975.
- 97.- International Union of Pure and Applied Chemistry. Definitive - Rules for Nomenclature of Organic Chemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, 82; 5545, 1976.
- 98.- R. L. Jacobs, *Plasmodium berghei*: development of resistance to - Clindamycin and Minocycline in mice, *Experimental Parasitology*, 40; 116, 1976.
- 99.- M.S. Karawya, A.M. Diab, Colorimetric assay of Quinine and Quini dine in raw materials, formulations, and biological fluids, *J. - Pharmaceutical Sciences*, 66; 1317, 1977.
- 100.- B.H. Kean, Chloroquine-resistant falciparum malaria from Africa, *Jama* 241; 395, 1979.
- 101.- C.R. Kennedy, *Ecological Aspects of Parasitology*, Ed. North-Ho-- llan Co Publishing. Amsterdam/Oxford; 387, 1976.
- 102.- A.S. Khadem, T. D. Audichya, Synthesis of 8-(3'-deoxy- α -D ----- threo-pentofuranosyl)adenine, *Jornal of Medicinal Chemistry*, 18; 438, 1975.

- 103.- A.H. Khalil, Effect of Chloroquine Adsorption on acid reactivity of magnesium trisilicate, *J. Pharmaceutical Sciences*, 66; 289, - 1977.
- 104.- M.S. Khan, M.P. LaMontagne, Antimalarials II. Synthesis of 3- and 5- aminoquinolines as potential antimalarials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 1005, 1979.
- 105.- D.L. Klayman, J. F. Bertosevich, T. S. Griffin, C. J. Mason, J.-- P. Scovill, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 855, 1979.
- 106.- K.H. Kim, C. Hansch, J.V. Fukunaga, E. E. Steller, P.V.C. Jow, -- Quantitative structure-activity relationship in 1- aryl-2- (alkyl amino)-ethanol antimalarials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 366, 1979.
- 107.- M.E. Kingston, Experience with urea in invert sugar for the treatment of cerebral malaria, *J. Trop. Med. Hyg*, 74; 249, 1971.
- 108.- D.L. Klayman, J.P. Scovill, J. F. Barlosevich and Mason, 2-Acetyl pyridine thiosemicarbazones 2. N⁴, N⁴-disubstituted derivatives - as potential Antimalarial agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 1367, 1979.
- 109.- J. Laguna, *Bioquímica*, 2a. Edición, la Prensa Médica Mexicana, -- 4a. reimpression, México, 1970.
- 110.- A.B.G. Laing, Combinations of 4-aminobenzoic acid competitors and dihydrofolate dehydrogenase inhibitors in the chemotherapy of malaria, *Bull WHO*, 50; 231, 1974.
- 111.- A.B.G. Laing, Methotrexate in malaria, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 66; 518, 1972.

- 112.- LaMontagne, A. Markovac, J. R. Menke, *Antimalarials*. 10. Synthesis of 4-substituted Primaquine analogues as candidate antimalarials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 20; 1122, 1977.
- 113.- A. L. Lehninger, *Bioquímica*, Editorial Omega, S. A. Barcelona, - España. 1976.
- 114.- T. Lipes, *Review of research on malaria*, *Bull OMS*, 50; 151, 1974.
- 115.- A.N. Lewis, J. T. Ponnampalam, *Suppression of Malaria with monthly administration of combined Sulphadoxine and pyrimethamine*, -- *Annals of Trop. Medicine and Parasitology*, 69; 1, 1975.
- 116.- L. Luzzatto, *Genetic factors in Malaria*, *Bull OMS*, 50; 195, 1974.
- 117.- A. Markovac, M.P. LaMontagne, *Antimalarials*. 9: methethio- and -methylsulfonyl- substituted 9-phenanthrenemethanols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 19; 978, 1976.
- 118.- Martínez Baez.- *Manual de Parasitología Médica*. 2a. Edición. --- 1967.
- 119.- R. W. Mc Chesney and J. P. McAuliffe, *Antibiot Chemother*, ---- Washington, D. C. 11; 800, 1961.
- 120.- J. A. Mc Fadzean. *Morphological changes in Plasmodium cynomolgi following Proguanil, Sulphadiazine and Mepacrine therapy*. *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. Hyg.* 44; 707, 1951.
- 121.- R.L. Metcalf, *Organic Insecticides*, Ed. Interscience Inc. New --- York. 1955.
- 122.- F.H. Meyers, E. Jawetz, A. Goldfien *Manual de Farmacología --- Clínica*, 2a. Edición, Editorial El Manual Moderno; 661, 1975.

- 123.- L. H. Miller, H.N. Fremount, S. A. Luse, Deep vascular schizogony of *P. knowlesi* in *macaca mulata*, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 20; -- 816, 1971.
- 124.- A. S. A. Mitchell, *Malaria Epidemic*, *S. Afri. Med. J*, 46; 632, 1972.
- 125.- A. S. A. Munson, R. E. Johnson, J. M. Sanders, C. J. Ohnmacht, - R. E. Lutz, *Antimalarials*. 10. Substituted 3-halo and 3-methoxy-2-aryl-4-quinoline (di-n-butyl-aminomethyl) methanols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 1232, 1975.
- 126.- I. Nabih, New anti-malarial agent with potential repository ---- effect, *Experientia*; 28; 1114 , 1972.
- 127.- H.J. Nicholas and J.H. Burckhalter, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74; 271, 1952.
- 128.- R.L. Nielsen, R. B. Kohler, W. Chin, L.J. Mc Carthy, F. C. Luft., The use of exchange transfusions: a potentially useful adjunct in the treatment of fulminant falciparum malaria, *The American Journal of the Medical Sciences*, 277; 325, 1979.
- 129.- E.A. Nodiff, A. J. Saggiomo, K. Tanabe, E. H. Chen, M. Shinbo, -- M.P. Tyagi, A. Kozuka, H. Otomasu, B. L. Verma, D. Goff, *Antimalarial Phenanthrene Amino Alcohols*. 3. Halogen-containing 9-phenanthrene- methanols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18; 1011, 1975.
- 130.- Novel common structural feature among several classes of antimalarial agents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63; 307, 1974.
- 131.- F. Nowell, Sulphonamide resistance induced in malaria parasites by milk diet given to host animals, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, -- 66; 376, 1972.

- 132.- W. O'Brien, *The treatment of Malaria, The Practitioner*; 487, London 1975.
- 133.- Oficina Sanitaria Panamericana, *Lucha contra la Malaria*, 85; -- 377, 1978.
- 134.- M.S. Omar, W. E. Collins, P.G. Contacos, *Gametocytocidal and Sporontocidal effects of antimalarial drugs on malaria parasites, Experimental Parasitology*, 34; 229, 1973.
- 135.- E. Onori, *Experience with mass drug administration as a supplementary attack measure in areas of vivax malaria, Bull OMS*, 47; 543, 1972.
- 136.- Organización Mundial de la Salud, *Estadísticas*.
- 137.- Organización Mundial de la Salud, *Malaria Terminology*; 11, 1955.
- 138.- Organización Mundial de la Salud, *Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos*, 1973.
- 139.- Organización Mundial de la Salud, *Terminología del Paludismo y de la Erradicación del Paludismo, ISEB*; 10, 1964.
- 140.- E. Pampana, *Erradicación de la Malaria*, Ed. Limusa Wiley, S. A. - 1966.
- 141.- A. Patwari, A. M. Berry, S. Ghosh, *Neonatal Malaria - A clínico - Hematological profile, Indian Pediatrics*, 15; 847, 1978.
- 142.- K. Paul, C. D. Blanton, *5-aryloxy-6-methoxy-8-aminoquinolines as potential prophylactic antimalarials, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65; 1527, 1976.

- 143.- W. Peters, Recent advance in antimalarial chemotherapy and drug - resistance, *Advanced Parasitology*, 12; 69, 1974.
- 144.- R. D. Powell, R. L. DeGowin, J. V. McNamara, Clinical experience with Sulphadiazine and Pyrimethamine in the treatment of persons experimentally infected with Chloroquine-resistant *P. falciparum*; 396, 1967.
- 145.- R. D. Powell, Development of New Antimalarial drugs, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 21; 744, 1972.
- 146.- Rafelson, Binkley, *Basic Biochemistry*, Second Printing, The Mc - Millan Company. New York. E. U. A., 1966.
- 147.- R.K. Razdan, R. J. Bruni, A. C. Mehta, K.K. Weinhardt, Z. B. Papanastassiou, A new class of antimalarial drugs: derivatives of benzothiazine *Journal of Medicinal Chemistry*, 21; 643, 1978.
- 148.- H.A. Reid, Injectable quinine for *falciparum* malaria, *British Medical Journal*, 4; 44, 1975.
- 149.- K.C. Rice, B.J. Boone, A. B. Rubin, T.J. Rauls, Synthesis, anti-malarial activity, and phototoxicity of some benzo[h]quinoline-4-methanols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 19; 887, 1976.
- 150.- K.H. Rieckmann, R. D. Powell, J.V. McNamara, D. Willerson, L. --- Kass, H. Frischer, Effects of Tetracycline against Chloroquine -- resistant and Chloroquine - sensitive *P. falciparum*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20; 811, 1971.
- 151.- A. J. Roncoroni, O.A. Martino, Therapeutic use of exchange transfusion in malaria, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28; 440. 1979.

- 152.- V.E. Rosario, D. Walliker, R. Hall, G.B. Beale, Persistence of drug - resistant malaria parasites, *The Lancet*, 1; 185, 1978.
- 153.- L. S. Rosenberg and S. G. Schulman, Tautomerism of singly protonated Chloroquine and Quinacrine, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67; 170, 1978.
- 154.- R.G. Roy, Presumptive treatment of *P. vivax* and *P. falciparum* cases with 600 mg. Chloroquine base in Tamil Nadu, *Indian J. Med. Res.*, 68; 741, 1978.
- 155.- I.F.M. Saint - Yves, The chemotherapy and prophylaxis of malaria, *The Medical Journal of Australia*, 2; 1052, 1973.
- 156.- L.J. Sargent and L. Small, *J. Org. Chem.* 11; 359, 1962.
- 157.- Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección de Bioestadística, Estadísticas vitales de los Estados Unidos Mexicanos, México 1969 - 1978.
- 158.- L.H. Schmidt, R. Crosby, J. Rasco, D. Vaughan, Antimalarial activities of various 4-Pyridinemethanols with special attention to WR - 172, 435 and WR - 180, 409, *Antimicrob Agent Chemoter*, 14; - 420, 1978.
- 159.- L.H. Schmidt, R. Crosby, J. Rasco, D. Vaughan, Antimalarial activities of various 9-Phenanthrenemethanols with special attention to WR - 122, 455 and WR - 171, 669, *Antimicrob Agent Chemoter*, - 14; 292, 1978.
- 160.- L.H. Schmidt, S. Alexander, L. Allen, J. Rasco, Comparison of the curative antimalarial activities and toxicities of Primaquine and Its δ and λ Isomers, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 12; 51, 1977.

- 161.- L.H. Schmidt, *Infections with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax in the owl monkey-model systems for basic biological and chemotherapeutic studies*, *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. & Hyg.*, 67; 446, 1973.
- 162.- Schnitzer and Grunberg, *Drug resistance of microorganisms*; 324, -
Edit. Academic Press inc Publishers. New York, 1957.
- 163.- J.P. Scovill, D. L. Klayman, T. S. Woods and T. R. Sweeney, *Primaquine analogues: derivatives of 4-amino-2-metoxi acridine*, ---
Journal of Medicinal Chemistry, 22; 1164, 1979.
- 164.- D. A. Shamblee, J.S. Gillespie, *Antimalarials. 4-trichloronaphthalene amino alcohols*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22; 86, -
1979.
- 165.- C.A.K. Shanmugham, R. G. Roy, R.B. Ghosh, *Results of treatment - of P. falciparum infection with Chloroquine in some parts of Tamil Nadu*, *Indian J. Med. Res.*, 67; 926, 1978.
- 166.- O.P. Sharma, R.P. Shukla, Chsingh, A.B. Sen, *Suppression of malaria infection by starvation a biochemical study*, *Indian J. Med. - Res.*, 69; 251, 1979.
- 167.- R.V. Shetty, W. P. Wetter, C. D. Blanton, *Synthesis of 2-benzyloxy and 2-benzylthio analogues of Primaquine as potential antimala---rials*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 20; 1349, 1977.
- 168.- R.V. Shetty, C. D. Blanton, *Synthesis of 2-sustituted Primaquine - analogues as potential antimalarials*, *Journal of Medicinal Chemis-try*, 21; 995, 1978.

- 169.- W. A. Siddiqui, D. W. Taylor, S. Kan, K. Kramer, Vaccination of experimental monkeys against *Plasmodium falciparum*: A possible safe adjuvant, *Science*, 201; 1237, 1978.
- 170.- B. Simpson, W. S. Jamieson, A.H. Dimond, Sulphadoxine and Pyrimethamine as treatment for acute *Plasmodium falciparum* malaria, *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. Hyg.*, 66; 222, 1972.
- 171.- T. Singh, R. G. Stein and J. H. Biel, *J. Med. Chem.* 12; 368, --- 1969.
- 172.- T. Singh, R. G. Stein, H.H. Koelling, J. F. Hoops and J.H. Biel, *J. Med. Chem.*, 12; 524, 1969.
- 173.- P.H.L. Siu, Malaria: the effect of Iron and Chloroquine on the erythrocytic forms of *Plasmodium berghei*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139; 799, 1972.
- 174.- M.E. Smalley, *P. falciparum* gametocytes: the effect of Chloroquine on their development, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 71; 526, 1977.
- 175.- Soberón y Parra, D. Peláez Fernández, *Parasitología Médica*, Editorial Librería de Medicina, México, D. F. 1964.
- 176.- D.P. Spalding, G. W. Moerseh, H. S. Morsher and F. C. Whitmore, - *J. Amer. Chem. Soc.*, 68; 1596, 1946.
- 177.- C. F. Spencer F. R. Koniuszy, E. F. Rogers, N. Shavel, N.R. --- Easton, R. F. Phillips, A. Walti, K. Folders, Survey of plants -- for antimalarial activity, *Journal of Biological Science*, 10; -- 145, 1947.
- 178.- V. Stella, J. Haslam, N. Yata, H. Okada, S. Lindenbaum, T. Higuchi, Enhancement of bioavailability of a hydrophobic amine anti-

- malarial by formulation with oleic acid in a soft gelatin capsule, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67; 1375, 1978.
- 179.- R. E. Strube, *The search for New Antimalarial Drugs*, *J. Trop. Med. Hyg.*, 78; 167, 1975.
- 180.- K. Tanabe, E. H. Chen, B.L. Verma, A. J. Saggiomo, E. A. Nodiff, *Modifications of Primaquine as antimalarials. 2. 5-phenylthio- and 5-anilino derivatives of Primaquine*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 21; 133, 1978.
- 181.- P.E. Thompson and L.M. Werbel, *Antimalarial agents, Chemistry -- and Pharmacology*, Academic Press. New York and London 1972.
- 182.- J.P. Thurston, *Morphological changes in Plasmodium berghei following Proguanil, Sulphadiazine and Mepacrine therapy*, *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. Hyg.*, 44; 703, 1951.
- 183.- M.A. Toama, H.M. Fatatry, B. E. Falaha, *In vitro studies on drug-antibiotic interactions I: analgesics, antipyretics, antimalarials, and tranquilizers*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67; 23, 1978.
- 184.- G.M. Trenhome, P.E. Carson, *Therapy and Prophylaxis of Malaria*, *Jama*, 240; 2293, 1978.
- 185.- Universidad Nacional Autónoma de México, *Manual de Laboratorio de Parasitología*; 39.
- 186.- T. Urbanski, B. Serafin, *Potential antimalarial compounds. IX. Pyrimidine derivatives of urea and guanidine*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 4; 521, 1967.
- 187.- R. H. Valenzuela, J.L. Bartels, L.M. Santillán, *Manual de Pediatría*, 9ª. edición, Ed. Interamericana; 516, 1975.

- 188.- *Vocalía Ejecutiva. Reporte de la Comisión Nacional para la ---
Erradicación del Paludismo. México, D. F. 1978.*
- 189.- A. M. Warner, J.L. Newmeyer, *Synthesis and antimalarial activity
of dibenz [c,e] azepine derivatives, Journal of Pharmaceutical
Sciences, 65; 928, 1976.*
- 190.- L.M. Werbel, J. Johnson, E. F. Elslager, D. F. Worth, *Folate ---
antagonists II. Synthesis and antimalarial effects of 6- -----
[(aryloxy - and arylthio-) methyl] -2,4- pteridinediamines and
-pteridinediamine 8-oxides, Journal of Medicinal Chemistry, 21;
377, 1978.*
- 191.- T. Wilson, *Tetracyclines for malaria, British Medical Journal; -
176, 1972.*
- 192.- *Winthrop. Tratamiento del Paludismo. Products inc. New York ---
E.U.A. 1951.*
- 193.- F.J. Wolf, K. Pfister, R. M. Wilson, C. A. Robinson, *3-Amino -1,
2,4,-benzotriazines, Amer, Chem. Soc., 76; 3551, 1954.*
- 194.- H.R. Wolfensberger, *Suppressive and curative trials in Plasmo---
dium malariae infection with Fansidar, East African Medical ----
Journal, 49; 338, 1972.*
- 195.- Woodruff Luicicome, *International Review of Tropical Medicine, -
Academic Press. New York and London. 7; 3, 1971.*
- 196.- D. F. Worth, J. Johnson, E. F. Elslager, L.M. Werbel, *Folate ---
antagonist. 10. Synthesis and antimalarial effects of -----
6- { [(aryl and aralkyl) amino] methyl } -2,4- pteridinediami-
nes and-pteridinediamines and -pteridinediamine 8- oxides, Jour-
nal of Medicinal Chemistry, 21; 331, 1978.*