

QUIMIOTERÁPIA DE LA ONCOCERCOSIS CON METRIFONATO

Mario SALAZAR-MALLÉN⁽¹⁾, Dolores GONZÁLEZ-BARRANCO⁽²⁾
y Ma. del CARMEN MONTES H.⁽³⁾

RESUMEN

Conocida la actividad del "Metrifonato" *in vitro* e *in vivo* contra *O. volvulus*, procedimos a su empleo buscando la desaparición de las microfilarias de la piel en siete enfermos oncocercosos y con biopsias positivas.

Para tener un efecto antifilariásico máximo y un mínimo de reacciones indeseables se administró el medicamento en dosis diaria de 10 mg/kg, con sulfato de atropina y durante seis días consecutivos. Mediante el uso de esta combinación, el choque terapéutico, en comparación con el que produce la administración de dietilcarbamazina fue muy discreto, y los síntomas colinérgicos en el trayecto digestivo se redujeron considerablemente.

En cuatro de los enfermos, cuya observación continuó durante tres semanas contadas a partir de la última dosis de droga, el resultado de las biopsias permaneció negativo; en el quinto la negativización fue transitoria y hubo de administrarse nuevamente el "Metrifonato" a favor de lo cual y durante el tiempo de observación de un mes las biopsias de piel permanecieron negativas; en el sexto la negativización fue transitoria, no pudiéndose repetir el tratamiento y en el séptimo y último, en fin, no obstante la administración de tres series de dosis de "Metrifonato" no se logró la negativización de la piel y si la reducción del número de microfilarias en ésta.

INTRODUCCIÓN

La lucha contra la oncocercosis se plantea diferentemente según se trate del caso de un enfermo parasitado al que hay que curar, o del problema de una endemia cuyo control es asunto de salud pública. En ambos casos, sin embargo, precisa la lucha contra el parásito en el hombre, bien por el riesgo que la parasitación supone para el órgano de la vista y para la piel, bien porque el humano sea el huésped definitivo y el reservorio de la filaria, o por ambas razones.

En nuestro País, severamente flagelado en los estados de Oaxaca y Chiapas por el padecimiento que nos ocupa, se acostumbra atacar al parásito mediante la extirpación de los nódulos, procedimiento que si bien se justificaría tomando en cuenta la relación entre el número de los últimos y la invasión

ocular¹² no resulta en una disminución de la prevalencia de la parasitación⁸.

Al mismo tiempo que la desnodulización se procura el tratamiento quimioterápico con dietilcarbamazina, medicamento cuya acción microfilaricida se conoce desde los trabajos de MAZZOTTI & HEWITT¹¹, pero en la práctica los enfermos, sabedores de la severa reacción que les causa su administración lo rechazan, a lo cual se añade que aquellos que desearían tomarlo no lo tienen al alcance, pues su abastecimiento falla⁵.

Fijándonos precisamente en lo dicho y sabedores de que los ensayos de quimioterapia con "Bayer 205" y con "Mel W" han demostrado que estas sustancias son más peligrosas para el paciente que la parasitosis

(1-2-3) Del Laboratório de Investigaciones Inmunológicas. Secretaria de Salubridad y Asistencia. México 10-D.F.

propriadamente dicha^{4, 10}, emprendimos desde hace años la búsqueda de un medicamento lo menos tóxico posible, que fuera bien tolerado y que tuviera doble acción sobre los parásitos adultos y las microfilarias y de esta manera llegamos en 1968 al fosfato del dimetil-tricloro-hidroxiethyl (Bayer 2349 o "Metrifonato"), parasiticida recomendado en medicina veterinaria desde 1956, utilizado con éxito en las helmintiasis del caballo por CONTRERAS AVILA² y cuyo empleo en la esquistosomiasis y en la anquilostomiasis en el hombre ha sido realizado sin contratiempo por CERF & col.¹, por HANNA & BASMY⁹, por FORSYTH & CAROLE RASHID⁷ y por CRUZ FERREIRA & col.³, respectivamente.

El "Metrifonato", según lo comprobamos, inmoviliza *in vitro* a las microfilarias y a los gusanos adultos de *Onchocerca volvulus* en diluciones hasta del 1×10^7 y del 1×10^5 según el caso y se tolera bien hasta en dosis de 15 mg/kg de peso^{14, 15}. Su efecto es relacionable con el que tiene como inhibidor de la acetilcolinesterasa (A.C.E.), con la cual se combina. Esta sustancia es electivamente tóxica para los insectos, pero los mamíferos la hidrolizan prontamente, excretando su fracción triclorada por la orina como tricloroetil-glucurónido; CONTRERAS AVILA² no produjo la muerte administrándola a caballos en dosis hasta de 250 mg/kg y TALAAT & col.¹⁷ dieron a sus enfermos con efectos colaterales "aceptables" hasta seis dosis de 20 mg/kg en días alternos.

En nuestras comunicaciones anteriores dijimos haberlo administrado a enfermos oncocercosos en dosis de hasta 15 mg/kg de peso, repetidas cada dos semanas con mínima toxicidad, reacción de Mazzotti positiva pero muy discreta, aumento transitorio de la transaminasa glutámica-pirúvica, disminución constante de las microfilarias de la piel y signos de muerte y de destrucción de los parásitos adultos intranodulares¹⁵, pero solo en uno de los 19 pacientes así tratados desaparecieron los parásitos de la piel, razón por la cual nos propusimos investigar la posibilidad de obtener este último efecto mediante la administración repetida del medicamento, asunto que motiva el presente trabajo.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron en la ciudad de México siete enfermos provenientes de la zona endémica del Soconusco (Estado de Chiapas). Para seguir de cerca los resultados del tratamiento y tener una mejor vigilancia sobre la evolución del experimento, se mantuvo a los pacientes asilados en el Instituto de Enfermedades Tropicales, a cuyo director, Prof. Gerardo Varela damos las gracias, recordando su muy estimable ayuda.

Seis de los siete pacientes fueron del sexo masculino y su edad osciló entre los 27 y los 51 años, con un promedio de 38.

El diagnóstico de oncocercosis se hizo mediante la biopsia, que resultó positiva en todos y la presencia de nódulos, verificada en tres.

En otro lugar habremos de ocuparnos de las manifestaciones clínicas que presentaban estos enfermos, baste por ahora decir que en todos ellos había antecedentes de colitis y que en ninguno faltaron huevecillos de nemátodos en el excremento.

El medicamento (*) se administró por la vía oral, en cápsulas conteniendo como polvo la dosis individual de 10 mg/kg de peso, la cual fue suministrada en una sola vez, después del alimento principal y durante seis días seguidos. Dado el conocimiento obtenido de la literatura y de nuestra propia experiencia, y sabiendo mediante experimentos hechos previamente *in vitro* que la atropina no estorba el efecto filaricida¹⁶ suministramos con el deseo de reducir los efectos colinérgicos indeseables del "Metrifonato" un miligramo de ese alcaloide tres horas antes de la primera dosis y, después y durante los seis días, la misma dosis después de cada alimento.

Previamente a la administración de la droga se hizo en cada caso un examen general de orina y determinaciones en la sangre de la actividad A.C.E., según el método de FLEISHER & POPE⁶ y de la transaminasa glutámico-pirúvica (TSGP) de acuerdo con REITMAN & FRANKEL¹³.

Una vez iniciado el tratamiento se tomó nota de los síntomas de toxicidad imputables al medicamento y de las manifestaciones que caracterizan a la reacción de Mazzotti positiva.

(*) Obsequiado por Bayer

La determinación de la actividad A.C.E. se repitió a las 24 y a las 72 horas y a los 6, los 15 y a los 25 días y la dosificación de TSGP se hizo a los 6 y a los 25 días de iniciados los tratamientos. Los exámenes general de orina y el coproparasitológico se repitieron una vez terminada la administración de la medicina.

Las biopsias de la piel se hicieron tomando un fragmento comparable en tamaño y profundidad y en cada vez, de ambos hombros y ambas caderas sobre la cresta iliaca.

RESULTADOS

1) *Fenómenos tóxicos originados por el tratamiento:*

Tienen las características del efecto musculínico, pues no observamos los nicotínicos, ni sobre el sistema nervioso central. En orden de frecuencia registramos: cólico en 4, náusea en 3 y anorexia y tos en dos de los 7 casos. Estas manifestaciones fue-

ron absolutamente benignas y en ningún momento hicieron que los pacientes solicitaran la suspensión del tratamiento o que consideráramos conveniente interrumpirlo o añadir más atropina. En uno de nuestros enfermos se presentó inicialmente adinamia moderada, que cedió después y que no impidió que el paciente continuara medicándose y desplegando su actividad normal.

La reacción de Mazzotti positiva se presentó en todos los enfermos, pero contrastó su poca intensidad y su carácter fugaz con la experimentada por los propios pacientes cuando antes habían tomado dietilcarbamazina, según puede verse en la Tabla I, que enseña lo moderado del picor en quienes lo tuvieron, lo discreto del edema (que no se presentó en 3 pacientes), la poca reacción conjuntival, lo fugaz de la fiebre y, sobre todo, la ausencia de postración, asunto este último de suma importancia cuando se reflexiona sobre el posible empleo del medicamento del que hablamos en masa y en el campo.

TABLA I

Choque terapéutico por dietil-carbamazina y por metrifonato

Caso	Dietil-carbamazina				Metrifonato			
	Picor	Edema	Fiebre	Postración	Picor	Edema	Fiebre **	Postración
1	+++	+++	si	si	++	no	37.5	no
2	+++	++	si	si	+	no	38.9	no
3	++	++	si	si	+	+	37.5	no
4	++++	+++	si	si	++	+	37.5	no
5	+++	+++	si	si	+	+	39.0	no
6 *	—	—	—	—	++	no	37.7	no
7 *	—	—	—	—	±	+	no	no

* Los enfermos nos. 6 y 7 no habían empleado la dietil-carbamazina

** Temperatura axilar máxima

La determinación de la inhibición de la A.C.E., con valores normales antes del tratamiento (los valores de los promedios de las diferencias fueron respectivamente de 1.93 y D. S. 0.128 y de 1.92, respectivamente en 12 sujetos normales y en nuestros oncocercosos), enseñó el descenso esperan-

do de la actividad enzimática desde las primeras 24 horas después de la primera dosis, el cual se acentuó a partir de las 72 y hasta el sexto día, para tender a volver a la normalidad, sin alcanzarla, a los 25 días de iniciado el tratamiento (el promedio fue entonces de 1.20), véase la Fig. 1.

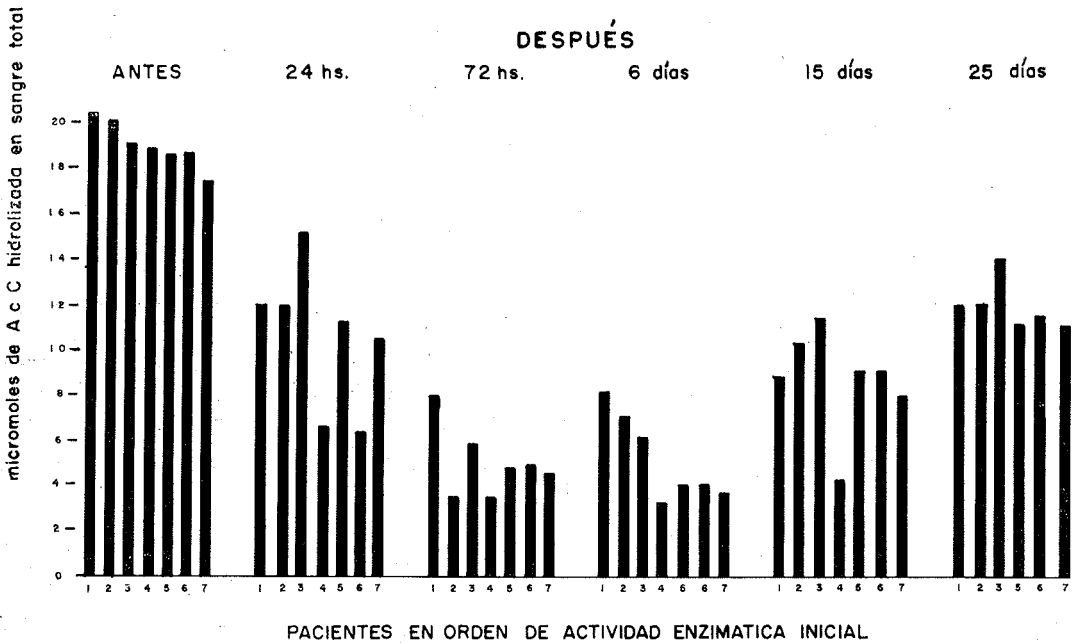


Fig. 1 — Inhibición de la Ac. C.E.

Los niveles en el suero de la TSGP, normales antes del tratamiento (promedio 12.7 U), subieron uniformemente a los 6 días (promedio de 50.7 U), para regresar a la normalidad a los 25 días (promedio de 15.3 U) de iniciado el tratamiento (Tabla II).

TABLA II

Determinación de TSGP (*) en enfermos tratados con metrifonato

Casos	No. dosis	Antes	Después	
			6 días	25 días
1	1	5 u	72 u	15 u
2	1	14 u	62 u	13 u
3	1	5 u	53 u	16 u
4	1	14 u	32 u	21 u
5	1	12 u	32 u	5 u
	2	15 u	62 u	15 u
	3	15 u	33 u	—
6	1	17 u	72 u	19 u
7	1	22 u	32 u	18 u
	2	18 u	62 u	30 u
	3	30 u	43 u	13 u

(*) Transaminasa Glutámico — Píruvica: Límites normales 31 a 45 unidades

La observación de las biopsias de la piel se resume en la Tabla III. Véase la disminución constante, registrada ya en nuestros otros enfermos, del número de microfilarias. En los cuatro primeros casos las biopsias se hicieron negativas, desde el tercer día después de terminado el tratamiento en uno, y en los otros tres desde la segunda semana y permanecieron así hasta cumplida la tercera, momento en que hubo de darse por terminada nuestra observación. En el caso número 5 las biopsias se hicieron negativas a las dos semanas de terminado el tratamiento, pero las microfilarias reaparecieron (aunque muy poco numerosas) dos semanas más tarde, visto lo cual y sabiendo que se habían normalizado los niveles de TSGP en la sangre, se administró nuevamente la droga, con lo cual se obtuvo la negativización de la piel, misma que persistió durante el mes que pudo prolongarse el tiempo de observación. En el caso número 6 las microfilarias desaparecieron a las dos semanas de terminado el tratamiento para reaparecer después en un número comparable al de antes de hacer el último, y en el caso número 7, en fin, se obtuvo una reducción importante y duradera del número de microfilarias, sin lograr, pese a la repetición dos veces más del suministro de la droga,

su desaparición; queremos hacer constar que las larvas obtenidas de este último enfermo conservan su sensibilidad *in vitro* frente al "Metrifonato" y hacer ver que en este caso la única particularidad que notamos es la de la tendencia a conservar elevado el nivel de actividad de la A.C.E., pese a la medicación.

TABLA III

Biopsias antes y después de los tratamientos.
Número de microfilarias en 4 muestras

Casos	Antes	Después
1	17	0
2	61	0
3	11	0
4	1	0
5 (1)	157	0
6 (2)	12	14
7 (3)	106	10

(1) Desaparición de las microfilarias después de 3 series de tratamientos. (2) Desaparición inicial del número de microfilarias y después reaparición. (3) Tres series de tratamientos sin desaparición de microfilarias.

La orina permaneció sin presentar elementos anormales, salvo en un caso: se trataba de un enfermo con el diagnóstico de intoxicación por arsénico (se encontraron indicios de arsénico en el cabello) y que conservó el mismo grado de albuminuria antes y después de haber sido tratado.

DISCUSION

El presente estudio confirma nuestros trabajos anteriores en lo tocante a la benignidad del choque terapéutico obtenido mediante la administración de "Metrifonato", en comparación con el que habían sufrido los mismos enfermos después de tomar dietilcarbamazina y ofrece datos en lo tocante

a la utilidad de acompañar al tratamiento sulfato de atropina, a favor de lo cual se reducen al mínimo los síntomas colinérgicos como son la tos espasmódica y la náusea, y se eliminan el vómito y la diarrea.

La administración del "Metrifonato" en dosis diarias como las que dimos fue bien soportada, el ataque sobre el hígado atestado por el aumento de TSGP fue tan discreto y reversible como en el caso de la administración de una dosis de 15 mg/kg. No podemos comparar, pues empleamos métodos de determinación distintos, nuestros resultados anteriores de medida del poder inhibidor de la acetilcolinesterasa en la sangre con los que ahora obtuvimos, indudablemente estos últimos son mas de confiar que los primeros, pues el procedimiento de FLEISHER & POPE⁶ elimina la apreciación subjetiva del cambio de color y proporciona datos cuantitativos precisos, por lo cual estamos en condiciones de afirmar que con la dosificación administrada a nuestros siete enfermos la inhibición enzimática persiste cuando menos 20 días después de la ingestión de la última dosis, información que importa estudiar mejor, prolongando el tiempo de observación, pues convendrá saber con que intervalos puede readministrarse la droga sin producir un efecto acumulativo.

El efecto quimioterápico buscado, la negativización de las biopsias, ocurrió en seis de siete de los enfermos, resultado que es muy favorable, pero que debe aquilatarse tomando en cuenta que en uno de ellos (el número seis) las larvas reaparecieron después y que en otro (el número siete) no ha sido posible, pese a la repetición del tratamiento y por motivos que bien podrían resolverse en la presencia de un metabolismo acelerado de la droga con pronta recuperación del efecto de la actividad A.C.E. y que habremos de investigar (en la Gráfica barra no. 3), obtener otra cosa que el descenso del número de microfilarias de la piel.

En realidad y para juzgar la utilidad del "Metrifonato" como medicamento quimioterápico de la oncocercosis se hace indispensable realizar estudios como los que ahora reportamos, pero con un tiempo de observación mucho más largo y manteniendo a los pacientes fuera de la zona de endemia.

SUMMARY

Metrifonate chemotherapy of Onchocerciasis

After the demonstration of the *in vitro* and *in vivo* filaricide activity of "Metrifonate" against *Onchocerca volvulus*, it was decided to try this drug so as to produce a maximal microfilaricidal effect with a minimum of side and undesirable effects.

Seven *Onchocerca* carriers, all with skin snips positive for microfilarias, were given during six consecutive days a daily dose of 10 mg/kg b.w. of "Metrifonate", associated with atropine sulfate. The treatment was well tolerated and the skin biopsies became negative in six, remaining so during an observation period of one month in five. In the seventh patient, however, three series of the drug given with proper intervals only diminished the number of skin microfilarias, without making the skin negative for the juvenile parasites.

REFERENCIAS

1. CERF, J.; LEBRUN, A. & DIERICHX, J. — A new approach to helminthiasis control. The use of an organo-phosphorous compound. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 11:514-517, 1962.
2. CONTRERAS AVILA, F. — *Efecto del Neguvón sobre los parásitos intestinales del caballo*. Tesis profesional, U.N.A.M. México, 1962.
3. CRUZ FERREIRA, F. S. da; CUNHA, C. A. L. da & GUEDES de CARVALHO, C. R. F. — Ensaíos Terapêuticos com o "Bayer 2349" na ancilostomíase. *An. Inst. Med. Trop. (Portugal)* 30:655-668, 1960.
4. DÍAS, A. F. — Notes and observations on onchocerciasis in Guatemala. *Bull. W.H.O.* 16: 676-681, 1957.
5. FERNÁNDEZ de CASTRO, J. — *La oncocercosis y la campaña antioncocercosa en el Estado de Chiapas*. Tesis. Esc. Salud Pública. Méx., p. 65, 1967.
6. FLEISHER, J. H. & POPE, E. J. — Colorimetric method for determination of red blood cell cholinesterase activity in whole blood. *A.M.A. Arch. Industr. Hyg.* 9:323-332, 1954.
7. FORSYTH, F. R. & CAROLE RASHID, S. R. N. — Treatment of urinary schistosomiasis with Trichlorophone. *Lancet* 2:909-912, 1967.
8. GARCÍA GILLIOLI, C. & FIGUEROA MARROQUÍN, H. — Estado actual de la enfermedad de Robles en Guatemala. Reimpreso de la *Rev. Colegio Méd. (Guatemala)* 21:52-58, 1970.
9. HANNA, S. BASMY, K. — Effects of administration of an organophosphorous compound as an antibilharzial agent, with special reference to plasma cholinesterase. *Brit. Med. J.* 1:1390-1396, 1966.
10. JOPLING, W. H. — The treatment of Tropical Diseases. 2nd. Ed. Bristol, John Wright and Sons Ltd., p. 16, 1968.
11. MAZZOTTI, L. & HEWITT, R. I. — Tratamiento de la oncocercosis por el cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina (Hetrázán). *Medicina Méx.* 28:39-42, 1948.
12. PUIG SOLANES, M. & RIVEROLL, B. — Oncocercosis. *Prensa Méd. Mexicana (México)* p. 81, 1948.
13. REITMAN, S. & FRANKEL, S. — A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Amer. J. Clin. Path.* 28:56-63, 1957.
14. SALAZAR MALLÉN, M.; GONZÁLEZ BARRANCO, D. & MITRANI LEVY, D. — Tratamiento experimental de la oncocercosis con triclorofón. *Rev. Invest. Salud Públ. (Méx.)* 28:231-246, 1968.
15. SALAZAR MALLÉN, M.; GONZÁLEZ BARRANCO, D. & JURADO MENDONZA, J. — Trichlorophone treatment in onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.* En prensa (1970).
16. SALAZAR MALLÉN, M. & GONZÁLEZ BARRANCO, D. — Experimentos no publicados. (1970).
17. TALAAT, S. M. — *The treatment of schistosomiasis and other intestinal parasites with Diptereax*. Ed. Universitaires D'Egypte, Alaa Eddin El Shlaty & Co., pp. 1-21, 1962.

Recebido para publicação em 23/11/1970.