

B

LA QUININA ES UN VIEJO FARMACO QUE NO CABE RELEGAR AL OLVIDO

B. RODRIGUEZ ARIAS y

M.^a CRISTINA ARMENTER FERRANDO (Licenciado en Farmacia)

HISTORIA

Durante la colonización de Sudamérica los españoles descubrieron la corteza de quina, la corteza de las cortezas, que según algunos autores era ya conocida por los indígenas, sin embargo parece ser que los nativos ocultaron a nuestros compatriotas las virtudes medicinales de la droga.

La primera vez que se cita la corteza de quina en la bibliografía médica es en el año 1638. La Condesa de Chinchón esposa del Virrey del Perú, fué curada de las fiebres mediante el uso de dicha corteza. Cuando los Condes de Chinchón regresaron a España, fueron portadores de la droga, administrándose ésta por vez primera en nuestra Patria en Alcalá de Henares, con éxito extraordinario.

La quina adquirió pronto verdadera fama, si bien se la creyó fantásticamente como invención del diablo. Para deshacer estas creencias absurdas, los padres Jesuitas se esforzaron en divulgar sus propieda-

des medicamentosas. Por esta razón recibió el nombre de «polvo de los Jesuitas».

En el año 1655 fué introducida en Inglaterra por Talbor, médico de Carlos II de Inglaterra, utilizándola como remedio secreto. Con este preparado sanó al Delfín de Francia Luis XIV, el cual le compró el secreto para ser divulgado, pero a condición de que ello no se hiciera hasta después de su muerte. Al acaecer ésta en 1661, fué publicada por el Rey de Francia, la medicina de Talbor, que llamó poderosamente la atención de los galenos al comprobar que la quina era el principal componente del remedio secreto. Desde este momento puede decirse que la droga queda introducida en terapéutica.

En el curso del siglo XVII fué conocida en toda Europa, pero sólo en el siglo XVIII se tuvieron noticias fundadas, ampliándose el estudio de las plantas que la proporcionaban, gracias a varias expediciones como

la de Condomine y Ruíz y Pavón. A mediados del siglo XIX, y tras vencer grandes dificultades, los holandeses y los ingleses lograron cultivar, casi a un mismo tiempo, especies del género *Chinchona*, en sus colonias asiáticas de Java e Indias Orientales, pudiendo obtener por hibridación de las especies más ricas en alcaloides y con el empleo de abonos apropiados, las ricas cortezas que figuran en casi todas las Farmacopeas.

Con la corteza de quina se conoció en Europa un medicamento que obraba como un milagro en el paludismo, sin embargo, no era compatible con la doctrina patológica entonces dominante, de la degeneración de los jugos, es decir, los disdiscrasios. Según estas doctrinas, las fiebres sólo podían curarse con métodos que produjeran evacuación, por ejemplo, por vomitivos, purgantes y diaforéticos. Al no poseer la corteza ninguna de estas propiedades, fué condenada por la medicina, siendo una prueba de lo peligroso que es para la terapéutica todo razonamiento dogmático. A pesar de todo, su triunfo no se hizo esperar y se ha comparado la revolución que la corteza de quina produjo en medicina, con la que provocó la introducción de la pólvora en el arte de la guerra.

El aislamiento de la quinina por Pelletier y Caventou en 1820 significó un gran paso hacia delante, lo mismo que el descubrimiento del plasmodio malárico por Laveran en

1880 y la demostración del mosquito como agente transmisor de la enfermedad por Ronald Ross en 1898.

CORTEZA DE QUINA

En la actualidad se designan con el nombre de quinas a varias especies arbóreas del género *Chinchona* de la familia de las Rubiaceas, que contienen quinina. Antiguamente se denominaban genéricamente como quinas, todas las especies, que, procedentes de América eran de sabor amargo y se utilizaban para combatir fiebres intermitentes.

El país de origen de las *Chinchonas* es la región de las vertientes orientales de toda la parte norte de las Cordilleras sudamericanas de Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia.

Actualmente la mayor parte de la quina consumida en el mercado mundial procede de las plantaciones de la República de Indonesia y principalmente de Java.

Las especies más cultivadas con la *Chinchona officinalis* o quina de Loja designada posteriormente como *C. Condominea* por Humboldt y Bonpland para inmortalizar a Condomine, su descubridor, la *C. succirubra*, la *C. calisaya* y la *C. michrantha*. También una especie particular, la *C. Ledgeriana*, que el inglés Ledger importó de Bolivia y que para unos es una variedad de la *C. calisaya* y para otros es un híbrido de la misma especie de la *C. mi-*

chrantha. Su corteza puede dar hasta 15 % de alcaloides totales.

La altitud media para el cultivo de estos árboles es de 1.600 a 2.000 metros, pudiendo alcanzar hasta más de 3.000 metros. Las Chinchonas que se desarrollan en estado salvaje poseen de 10 a 30 metros de altura; algunos son arbustos con hojas opuestas, enteras, pecioladas y penninervias. Las flores son de color blanco o cárneo y hermafroditas.

El descortezado se realiza por incisiones longitudinales y transversales. La desecación se efectúa al sol o en grandes estufas, manteniéndolas durante 12 a 24 horas a unos 80° C. como máximo.

Los alcaloides se encuentran en los diversos parénquimas del árbol, pero especialmente en el cortical secundario, al estado de quinatos y quinoquinatos. En la quina existen hasta 25 alcaloides distintos, pero los principales son los pares estereoisómeros quinina-quinidina y cinconina-cinconidina. Derivan de un anillo quinoleínico unido a otro quinúclido por intermedio de un grupo alcohólico secundario. Existen además dos cadenas laterales; un grupo metoxilo en quinina y quinidina, que no se presenta en cinconina-cinconidina, y un radical vinilo, común en los cuatro alcaloides.

Desde el punto de vista práctico, además de la quinidina empleada en la actualidad como fármaco antifebrilante, solamente presenta interés la quinina como antipalúdico.

La quina considerada como oficial en la farmacopea española es la Chinchona succirubra Pavón, que contiene como mínimo 6,5 % del alcaloides. Los países de origen de la C. succirubra o quina roja son Perú y Ecuador, particularmente de la provincia de Quito.

En el primer cuarto de siglo esta quina procedía de la India, de Ceylán y de Java, donde se cultivaba y llegaba al comercio vía Londres, Amsterdam y Hamburgo.

La corteza de C. Calisaya o quina amarilla se presenta en el comercio en forma enrollada y en plancha. El alcaloide más abundante es la quinina, constituyendo el 50-75 % de los alcaloides totales. En los demás, sólo llega a ser del 20 al 30 %. Entraba al comercio vía Singapur.

La C. officinalis o quina de Loja, constaba como oficial en la farmacopea española ed. VIII. El alcaloide más abundante es la cinconina.

La acción farmacodinámica de las quininas es bastante compleja, ya que poseen distinta composición de alcaloides.

Hay que considerar dos tipos de acciones farmacológicas; Los tónicos y astringentes de las materias tónicas y la acción específica de los alcaloides.

También existen preparaciones de quininas como amargos, que a pequeñas dosis estimulan el apetito y la digestión, al actuar sobre el peristaltismo intestinal.

Como la acción más interesante

es la de la quinina, ya lo veremos posteriormente al tratar de este alcaloide.

Un preparado galénico de la corteza de quina es el *extracto seco*, que contiene:

Corteza de quina (tamiz III)	1.000 g.
Etanol (60 %)	c. s.

Se obtien por percolación y debe contener, como mínimo, 10 % p/p de alcaloides totales (Farmacopea española).

Como ya habíamos puntualizado la quina es la droga más empleada entre aquellos cuya amaritud secundaria se utiliza como aperitivo o antianoréxico.

La *totaquina* es un extracto seco, purificado, constituido por una mezcla de alcaloides de la quina. Debe poseer por lo menos, 70 % de alcaloides totales, de los cuales un 25 % está constituido por quinina-cincónidina y, como mínimo por 7-12 % de quinina anhidra.

Por su sabor amargo actúa provocando reflejos que nacen de las terminaciones gustativas de la boca y que excitan la secreción y las contracciones musculares del estómago. Su acción es interesante en individuos en los que dicha respuesta está disminuida y, en consecuencia también el apetito.

La *totaquina* fué introducida en 1934 por la Organización de la Salud de la Sociedad de Naciones como sustitutivo de la quinina, fácil de obtener y económico, para el tratamiento masivo del paludismo. Sin embargo, hoy no presenta otro interés que el puramente histórico.

Los preparados galénicos de la corteza de quina administrados en pequeñas dosis e incluso la quinina en soluciones muy diluídas, se han utilizado como amargos aperitivos.

Entre los principales preparados tenemos:

EXTRACTO FLUIDO

Corteza de quina (tamiz III)	1.000 g.
Solución diluida de ácido clorhídrico	200 g.
Glicerol	100 g.
Etanol (60 %)	c. s.

TINTURA

Se prepara al 25 % p/p de extracto fluido en etanol (60 %).
 Contiene 1 % p/p de alcaloides.

La forma de administración más común es el vino de quina que se prepara por dilución de 50 p. del

extracto fluido en 950 p. de vino de jerez, filtrando a continuación. (Farmacopea española). Para asegurar

una buena conservación debe destinarse el vino previamente, con gelatina.

Es frecuente en la práctica asociar amargos de naturaleza diversa, bien en preparados galénicos, gene-

ralmente tinturas compuestas o en forma de administración directa como vinos.

Como ejemplo citaremos el vino tónico:

Extracto de quina	5 p.
Extracto de cola	1 p.
Etanol (95 %)	7 p.
Glicerina	2 p.
Agua purificada	15 p.
Tintura de nuez vómica	5 p.
Tintura de naranjas dulces	50 p.
Jarabe de lactofosfato cálcico	200 p.
Vino tipo Málaga dorado	715 p.

Al contrario de lo que ocurre hoy en día, hemos podido encontrar en diccionarios y anuarios de especialidades farmacéuticas registradas, editados sobre los años 30, bastantes medicamentos a base de quina y que eran administrados con el fin que nos ocupa. Así, la «Quina Laroche», un extracto completo de quina gris, amarilla y roja, indicado para la anorexia, anemia, astenia, convalecencias y como tónico en general, la «Quina Baron», extracto completo de quina, para administrar en todos los casos en que el organismo debe tonificarse; «Quineine», extracto integral de principios activos de quinina; «Quinoidine Duriez», derivado de la quinina; «Quinkola», compuesto de quina, cola, cortezas de naranjas amargas, genciana, cuasia, canela y glicerofosfatos, también eficiente en la anemia, debilidad, agotamiento, etc.

PLASMODICIDAS

Antes de estudiar los alcaloides de la quina, concretamente la quinina y algunos derivados sintéticos, expondremos someramente el ciclo vital del Plasmodium, agente causal del paludismo o malaria.

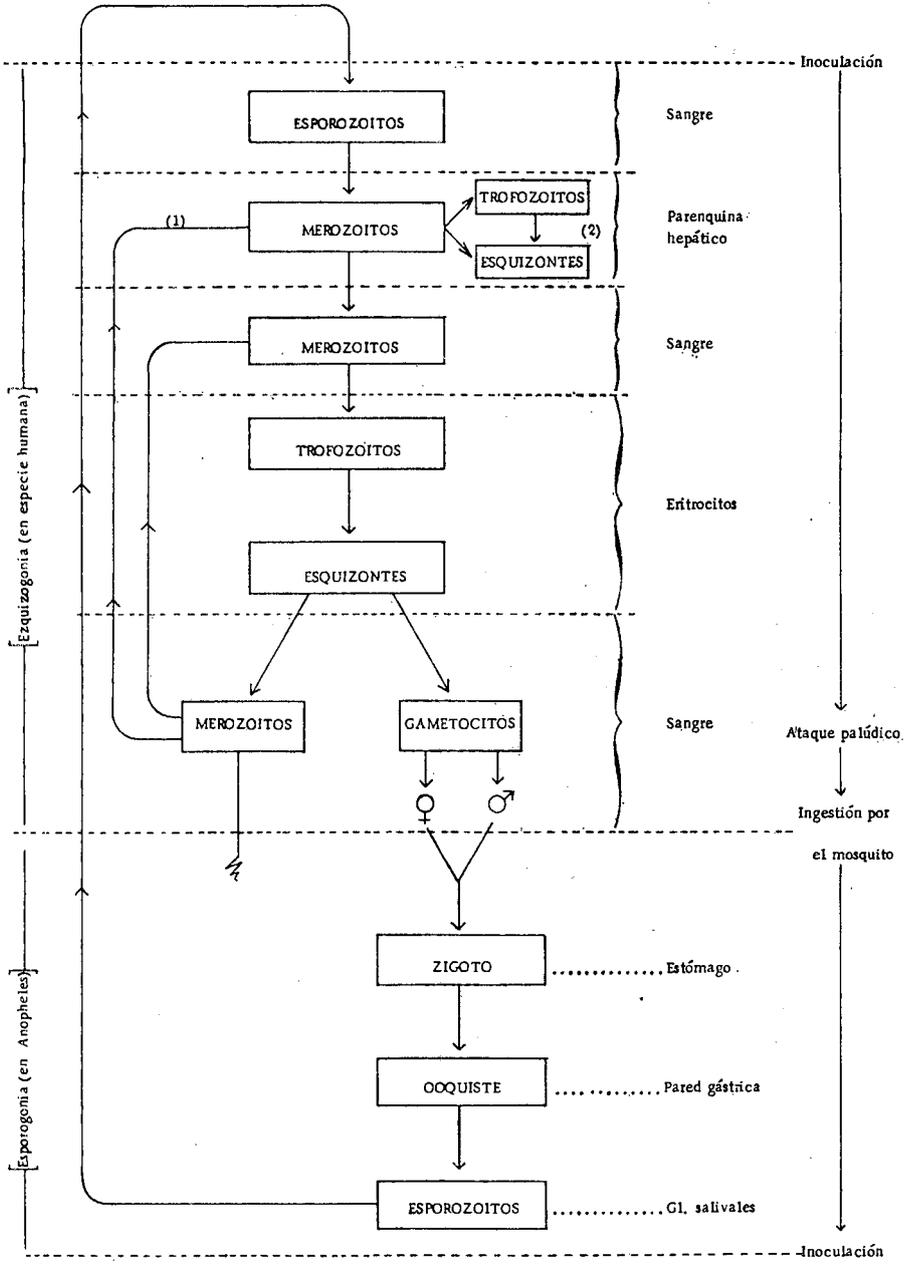
Las especies parásitos humanos del Plasmodium son cuatro:

P. Vivax: Causante de las fiebres tercianas benignas, con accesos febriles cada 48 horas. Es el paludismo más frecuente.

P. ovale: Tiene periodicidad semejante al anterior, pero su curso es más benigno y su curación más fácil.

P. falciparum: Produce las fiebres tercianas malignas con accesos irregulares cada 36 o 48 horas y curso maligno e incluso fatal por invasión parasitaria del sistema nervioso central.

CICLO PARASITARIO DEL PALUDISMO



(1) Fase tisular secundaria (Pl. vivax)
(2) Fase tisular primaria (Pl. falciparum)

Fig. 1

P. malarie: Produce las fiebres cuartanas con accesos cada 72 horas. Es la forma menos frecuente.

El mosquito *Anopheles dáculipennis*, especie cosmopolita es uno de los más importantes vectores mundiales de esta hemoparasitosis, junto con el *A. gambiae* en Africa, y el *A. culifacies* y el *A. subpichis* en el sur de Asia.

Una influencia medicamentosa sobre paludismo pudiera consistir en que la sustancia correspondiente actuara sobre los esporozoítos, pero hasta ahora esto no es practicable. Es por ello que el término de profilaxis causal se aplica a fármacos que actúan sobre las formas pre-eritrocíticas del parásito. Las 8 aminoquinoleínas actúan sobre las formas titulares primarias de *P. ovale* y *P. falciparum* pero en la práctica no se miran como agentes de profilaxis causal por temor a sus efectos secundarios. Se utilizan el «Proguanil» y la «Pirimetamina», medicamentos esporonticidos, no relacionados en absoluto con la quinina.

La acción supresiva consiste en destruir las formas eritrocíticas asexuadas, por lo que suprime los accesos agudos. No curan la terciaria benigna, pero pueden curar la maligna. Son antipalúdicos esquizonticidas sanguíneos, como la quinina y las 4-aminoquinoleínas.

La acción curativa se ejerce al destruir las formas exoeritrocíticas de la fase tisular persistente y además, los gametocitos. Así actúan las

8-aminoquinoleínas. Combinados estos antipalúdicos con los supresivos pueden curar radicalmente la terciaria benigna e impedir las recaídas. Son antipalúdicos esquizonticidas tisulares.

QUININA

La quinina es el principal alcaloide que se encuentra en la corteza de quina. Durante 300 años, hasta que la ocupación japonesa de las plantaciones javanesas de quina intensificó la búsqueda de medicamentos antipalúdicos sintéticos al principio de la II Guerra Mundial, la corteza pulverizada era el único fármaco que podía suprimir efectivamente los síntomas de la malaria. Aunque hoy en día se puede sintetizar la quinina el procedimiento no es rentable para su industrialización y se sigue extrayendo de la quina.

La acción antipalúdica de la quinina se debe a la estructura fundamental quinolina-alcohol secundario-quinuclidina. Las cadenas laterales metoxilo y vinilo no tienen mayor importancia en este sentido. La supresión del grupo metoxilo, como ocurre en la cinchonina y cinconidina, proporcionaría a la quinina propiedades anticonvulsivantes, lo que no ocurre en general con este alcaloide. La esteroisomería también tiene valor, de forma que la quinina y quinidina deprimen la contractibilidad y alargan el periodo refractario del corazón, pero con la qui-

nidina, dextrógira, la primera de dichas acciones es de menor potencia y la segunda es mayor con respecto a la quinina, levógira. En consecuencia, la quinidina es la droga anti-fibrilante de elección.

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN

Administrada la quinina por vía bucal se absorbe completa y rápidamente a nivel de intestino delgado, alcanzando la máxima concentración plasmática a los 60 minutos aproximadamente y desaparece de la sangre a las 4-6 horas. El alcaloide se localiza luego en el hígado, pulmón y riñón, pudiendo pasar también fácilmente al líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de quinina se metaboliza en el hígado y sólo un 10 % se excreta por la orina, donde ese puede descubrirse ya a los 15 minutos de su ingestión. La excreción es casi completa en 24 horas. También pueden aparecer pequeñas cantidades de medicamento en heces y saliva.

Por vía intramuscular o subcutánea la quinina es mal absorbida, ya que a menudo precipita. La inyección es dolorosa pudiéndose inflamar y escefalar. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas.

La administración por vía intravenosa debe ser lenta y diluida.

AFECCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción sobre el paludismo.—El mecanismo de acción se debe a que

la quinina forma un complejo con el DNA, mediante ligaduras de hidrógeno, impidiendo así la autoduplicación del DNA y la transcripción al RNA y en consecuencia la síntesis de proteínas.

Posee la acción de las drogas supresivas en un todo semejante a las 4-aminoquinoleínas y aunque su potencia es inferior a éstas, es ahora una vez más el tratamiento de elección en los accesos clínicos palúdicos por *P. falciparum*, resistente a las 4-aminoquinoleínas.

La quinina es pues un esquizonticida sanguíneo, pudiendo producir la curación radical del paludismo debido al *P. falciparum*, no así el producido por *P. vivax* por no ser esquizonticida tisular secundario y no impide las recaídas en el 96 % de los casos. Aunque no es una droga antirrecivante refuerza la acción de las 8-aminoquinoleínas.

No tiene acción profiláctica causal ni esporonticida.

Acción sobre el sistema nervioso central.—Provoca descenso de la temperatura en individuos febriles al deprimir el centro termorregulador. También posee acción analgésica de origen central, calmando los dolores óseos y musculares.

En la actualidad se emplea muy poco como antipirético por la posibilidad de provocar cinchonismo.

Acción sobre el sistema cardiovascular.—La quinina es un depresor cardiaco y disminuye especial-

mente la excitabilidad con prolongación del periodo refractario. Es menos potente que la quinidina, aunque en casos de urgencia puede sustituirla.

Produce vasodilatación periférica por acción vascular. La inyección intravenosa provoca caída de la presión arterial que obedece a vasodilatación periférica, bloqueo adrenérgico alfa y depresión cardiaca.

Acción sobre la sangre.—La quinina es un factor precipitante de la fiebre hemoglobinúrica, forma clínica del *P. falciparum*, que se caracteriza por crisis hemolítica con hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Acción sobre el tracto gastrointestinal.—Aumenta el apetito y la secreción gástrica.

Acción sobre el útero.—Posee acción ligeramente ocitócica sobre el útero grávido, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. Clínicamente no tiene efecto hasta el momento del parto, pero como puede atravesar la placenta y pasar al feto pudiendo intoxicarlo o producir ceguera congénita, actualmente no se utiliza con este fin.

Acción sobre el músculo esquelético.—Tiene efecto curarizante sobre la placa motora, causando un alargamiento del periodo refractario. Por este motivo el medicamento se ha usado para moderar las contracciones de la miotonía congénita

y aportar una prueba diagnóstica a la miastenia grave.

Por otra parte disminuye la excitabilidad del músculo y antagoniza la acción potenciadora de la eserina y neogostimia sobre la estimulación nerviosa del músculo. Atendiendo a estas reacciones, la quinina puede aplicarse en casos de calambres musculares.

Acciones locales.—Al concentrarse la quinina en la superficie de las micelas coloidales y en el protoplasma celular formando una película, detiene el movimiento browniano de los coloides que tienden a precipitar y disminuye la permeabilidad celular. Por este motivo detiene el movimiento de los infusorios, cilios, espermatozoides y leucocitos.

TOXICOLOGIA

El principal efecto colateral provocado por la quinina es el cinchonismo. Es éste un ligero estado tóxico que aparece cuando el medicamento sobrepasa el nivel plasmático de 10-20 mgrs./l. Los síntomas son: piel sudorosa y ruborizada, visión borrosa, audición defectuosa con zumbidos, mareo, náusea, vómito y diarrea.

En caso grave puede haber erupciones cutáneas papulosas o urticariales, sordera, somnolencia, disminución de la agudeza visual o ceguera debido a la isquemia de los vasos retinianos, dolor abdominal y

trastornos en el ritmo cardiaco y en la conducción. Entre los primeros signos de intoxicación están el ensanchamiento del complejo QRS y la hipotensión.

La quinina puede producir también acciones irritantes locales: por vía bucal provoca náuseas, vómito y gastralgia. Por vía subcutánea o intramuscular causa dolor y a veces abscesos estériles. Por vía intravenosa puede provocar trombosis por lesión de la íntima, lo que se aprovecha para tratar con inyecciones esclerosantes de varices y hemorroides. Por vía rectal produce irritación y rápida expulsión.

Los efectos hemáticos atribuidos directamente a la quinina son mínimos, así la hemólisis puede ocurrir en 0,05 % de los casos tratados contra paludismo agudo.

La fiebre hemoglobinúrica es un síndrome terrible de hemólisis intravascular excesiva, hemoglobinuria, azoemia, obstrucción intravascular y coagulación, insuficiencia renal, uremia y muerte en 25-50 % de los enfermos. Estos casos ocurren en pacientes tratados con quinina y deficientes en G6PD. Sin embargo, pueden ser factores predisponentes la terapéutica irregular o intensa con un antimalárico, las infecciones repetidas, la sensibilización al parásito, la fatiga, el enfriamiento y posiblemente la idiosincrasia a la quinina.

En el tratamiento con este alcaloide pueden sobrevenir erupciones cutáneas, así como edema angioneu-

rótico y accesos de asma. Estos síntomas desaparecen al suprimir el fármaco y administrar antihistamínicos y adrenalina.

En los casos de intoxicación grave a dosis muy altas, bien sea por error o suicidio, aparecen síntomas como el cinconismo, acompañado de cefaleas, estado confusional, delirio, coma y a veces convulsiones, caída de la presión arterial con piel fría, cianosis, oliguria y aún anuria con uremia. La respiración se hace superficial y se detiene por parálisis del centro respiratorio, causa habitual de la muerte.

Para contrarrestar estas manifestaciones es preciso un rápido lavado gástrico o introducir sulfato magnésico con sonda para acelerar la evacuación del tóxico. Se requiere también un tratamiento sintomático de las alteraciones respiratorias y cardiovasculares.

La dosis mortal de quinina se estima en 8 grs. aunque se han salvado personas que ingirieron 30 grs. seguramente debido a absorción incompleta.

PREPARACIONES Y DOSIFICACIÓN

Por vía oral el preparado utilizado es el sulfato de quinina en tabletas, que contiene el 80 % de quinina base. Para tratar ataques agudos se administran 600 mgr., 3 veces al día durante 14 días.

Por vía intravenosa se emplea el clorhidrato de quinina. Se adminis-

tra lentamente por venoclisis en 30-60 minutos. La terapéutica oral debe reponerse tan pronto como sea posible.

La dosis debe ser dada varias veces al día y varía según la edad: para niños menores de 1 año es de 30 mgr.; de 1-2 años, 60 mgr.; de 2-3 años, 120 mgr.; de 3-5 años, 200 mgr.; de 5-7 años, 250 mgr.; de 7-9 años, 300 mgr.; para adultos es de 600 mgr.

La quinina está contraindicada en casos de neuritis óptica, alergia a la droga, trastornos auditivos como zumbidos e hipoacuria y hemoglobi-nuria. También es peligrosa para las mujeres embarazadas por la posibilidad aunque remota, de producir aborto o intoxicar al feto.

COMENTARIO

Si bien la quinina ha sido reemplazada por productos sintéticos más potentes y menos tóxicos, todavía puede ser de gran utilidad en los casos de urgencia, por ser el medicamento que actúa más rápidamente por vía intravenosa, en particular en los accesos perniciosos de *P. falciparum*. Pero sobre todo, sigue siendo la quinina la droga a la que se ha de recurrir cuando aparece la resistencia a las 4-aminoqui-noleínas, concretamente a la cloroquina.

Parecía que desde 1959 la quinina había sido totalmente superada, como antimalárica, por los medica-

mentos de síntesis, pero dos años más tarde Voung y Moore informaron de una malaria falciparum resistente a la cloroquina, en Colombia. Informes semejantes proceden del sudeste asiático, además parece probable que la introducción de gran número de personas no inmunes y el uso generalizado de cloroquina ha desembocado en la proliferación y diseminación de cepas resistentes.

Un caso patente es que en 1965 el 80 % de los soldados americanos tratados con cloroquina en Vietnam recayeron con paludismo resistente al citado medicamento. La quinina parecía ser lo único que podía controlar esta malaria, pero las curaciones radicales sólo se pudieron lograr en 10-30 % de los enfermos tratados con el alcaloide sólo. En 1969 se comunicó que una rápida terapéutica con quinina y pirimetamina había reducido la tasa de recaídas a menos del 1 %. Desgraciadamente en 1968 apareció otra cepa resistente al *P. falciparum*, la cepa Smith, que no respondía al anterior tratamiento. Las infecciones con esta cepa fueron inducidas en voluntarios de las prisiones americanas y dieron como resultado una recaída o bien una total indiferencia al administrárseles combinaciones de quinina, cloroquina, pirimetamina, proguanil y trimetoprim. Resultaron sensibles a la quinina-sulfametopiracina.

Más recientemente HALL y cols. (1975) informaron de excelentes

tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

(Véase mayor información al dorso)

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

Anticuerpos específicos homólogos

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón de goma perforable, conteniendo globulina gamma humana equivalente a 500 U.I. de antitoxina tetánica. Adjunto una ampolla de disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para su aplicación, de un solo uso. P.V.P. 491,10 Ptas.

DOSIFICACION

Profilaxis: El contenido de un frasco, 500 U.I., por vía intramuscular profunda en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

Tratamiento: De 6.000 a 8.000 U.I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas o traumatismos con riesgo de contaminación.

Si se estima conveniente puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complementa a la pasiva proporcionada por la gamma globulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de gamma globulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta globulina gamma específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas, limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar en raras ocasiones a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática, sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los donadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con globulina gamma.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Tel. *321 72 00 - Barcelona-15 (España)

resultados en infecciones graves resistentes, utilizando un régimen de quinina-sulfadoxina-pirimetamina. Estos medicamentos interfieren secuencialmente la síntesis de folato activo por el parásito y existe potenciación de sus acciones individuales cuando se dan juntos.

Veremos a continuación algunos preparados de síntesis útiles contra el paludismo.

4-AMINOQUINOLEÍNAS

La más importante es la *cloroquina* que fué sintetizada originalmente en Alemania en 1934 y ensayada en cuanto a su actividad antipalúdica, pero en 1935 se comunicó que era demasiado tóxica para el uso humano. En abril de 1942, al caer las plantaciones javanesas de quina en manos de los japoneses, se promovió un programa, estruendoso para la investigación de medicamentos antipalúdicos de síntesis. A fines de 1944 los americanos habían sintetizado 25 derivados, seleccionando un compuesto designado SN 7618, después llamado cloroquina, como el más prometedor. Meses más tarde comprobaron que era idéntico al producto patentado en Alemania con el nombre de Resochine. En 1946 la cloroquina se había convertido en un medicamento de elección para el tratamiento de la malaria en todo el mundo.

La acción supresiva depende de la posición 4 del grupo amino en el

anillo de quinoleína, siendo también importante la introducción de un átomo de cloro en posición 7.

La absorción es bastante rápida en el aparato digestivo. Se concentra en el hígado, bazo, riñones y pulmones, por lo que es preciso dar una dosis de carga siempre que se necesite con urgencia un nivel plasmático efectivamente esquizonticida. La eliminación urinaria es muy lenta.

Su mecanismo de acción sobre el paludismo, al igual que sus congéneres, es bloquear la síntesis enzimática de DNA y RNA.

Es esquizonticida sanguíneo para los cuatro tipos de malaria. Sin embargo no actúa sobre los esquizontes tisulares secundarios de las malarías recurrentes y no puede por ello causar curación radical del paludismo causado por *P. vivax*, *malariae* u *ovale*.

La resistencia del *P. falciparum* a las 4-aminoquinoleínas se debe a la aparición de mutantes que tienen disminuída la permeabilidad de la membrana para dichas drogas.

La cloroquina también tiene acción sobre la amebiasis extraintestinal y el mecanismo es presumiblemente el mismo que actúa sobre los esquizontes de los eritrocitos.

Desde el punto de vista toxicológico, no tiene efectos tóxicos cuando se administra para suprimir la malaria. En casos de administración prolongada o a dosis altas aparecen graves complicaciones oculares con cambios corneales en el 10-30 % de los pacientes que desaparecen al

suspender el medicamento. También pueden aparecer cambios retinianos que progresan a menudo después de retirar el fármaco (la configuración que aparece ha sido comparada con un ojo de toro). En casos de intoxicación accidental u ocasionada sobreviene la muerte en dos horas. No existe ningún tipo de antídoto.

La cloroquina se expende en tabletas de fosfato de cloroquina, cada una con 250 mgr. de la sal equivalente a 150 mgr. de cloroquina base. La dosis descrita para adultos es de 4 tabletas al comenzar, 2 tabletas 6 horas más tarde y en los dos días siguientes. Para niños las dosis son menores y varían con la edad.

Otras drogas pertenecientes a este grupo son:

Hidroxiclороquina.—La introducción del hidroxilo disminuye algo la toxicidad en administración prolongada. Se emplea como sulfato, en grageas de 200 mgr. que equivalen a 150 mgr. de la base. La dosis es de 400 mgr. día.

Amodiaquina.—Se utiliza el biclorhidrato. Es en todo similar a la cloroquina, pero entre los efectos tóxicos se ha visto también pigmentación amarilla de la piel, así como color azul-gris de la cara, uñas y manos.

Cicloquina.—Esta droga está recomendada por la OMS como de uso común para la quimioterapia malárica.

Amopiroquina.—Se dice que es un esquizonticida efectivo y menos tóxico que la cloroquina. Se ha conseguido éxito con una sola dosis en el tratamiento de la malaria aguda.

8-AMINOQUINOLEÍNAS

El origen de estos preparados se debe a GUTTMAN y EHRLICH que observaron, en 1891, que el azul de metileno tenía una actividad débil contra la malaria terciaria benigna. Ya en 1926, los investigadores alemanes reemplazaron el anillo de acridina del azul de metileno por un anillo quinoleínico semejante al de la quinina para crear una 8-aminoquinoleína, la Pamaquina, que era sesenta veces más potente que la quinina, pero demasiado tóxica para su uso profiláctico. Posteriormente se sintetizó el Atebrine (designado como Quinacrina en la Farmacopea de los EUA y como Mepacrina, en la Británica) por combinación de la cadena lateral de la Mepacrina con el anillo acridínico del azul de metileno.

Durante la II Guerra Mundial el Atebrine se convirtió en la primera sustancia sintética usada para la quimiosupresión en masa de la malaria.

En el deseo de lograr una curación efectiva del paludismo recurrente se estudiaron de nuevo las 8-aminoquinoleínas, pero sólo la Pentaquina, la Isopentaquina y la Primaquina se encontraron lo sufi-

cientemente atóxicas para ser utilizadas. La Primaquina es la que tiene el índice terapéutico más alto y es la única utilizada en la actualidad.

Primaquina. — La acción curativa depende de la posición 8 del grupo amino en el núcleo de la quinolina siendo también importante el metoxilo en 6.

La absorción en el tracto gastrointestinal es esencialmente completa dos horas después de su administración. Se distribuye principalmente en el hígado y los pulmones, pero se encuentra también en el encéfalo, corazón y músculos esqueléticos.

La eliminación efectiva de los esquizontes tisulares no comienza hasta que el medicamento ha experimentado la biodegradación hasta derivados quinoleínicos-quinónicos, transportadores de electrones capaces de actuar como oxidantes y siendo por tanto los agentes activos.

La Primaquina y las 8-aminoquinoleínas en general ejercen acción curativa ya que destruyen las formas exoeritrocíticas. La Primaquina también actúa sobre los gametocitos. Este medicamento es por tanto un esquizonticida tisular y el único antimalárico capaz de realizar curaciones radicales de las malarias recurrentes. Su acción gametozida también lo convierte en el mejor fármaco para interrumpir la transmisión del paludismo.

Las reacciones tóxicas a menudo observadas cuando se dan grandes dosis de Primaquina (60-240 mgrs.)

incluyen náuseas, cefaleas, trastornos de la acomodación visual, prurito y espasmos abdominales. Las reacciones graves causan leucopenia y metahemoglobinemia, presentándose ésta usualmente como cianosis. Al suspender la droga desaparecen los efectos.

La tableta usual de Primaquina contiene 26,3 mgrs. de fosfato de Primaquina equivalente a 15 mgrs. de la base.

Para obtener una curación radical después de un ataque agudo de malaria recurrente se dan 15 mgrs. de la base una vez al día durante 14 días.

SITUACION ACTUAL DEL PALUDISMO Y CONCLUSION

Sabido es que el Comité de Expertos de la O.M.S. en paludismo sigue llevando a cabo laboriosas operaciones de erradicación, considerando como tal «la supresión de la transmisión de la enfermedad y del reservorio de casos infecciosos mediante una campaña de tiempo limitado llevada con tal perfección que, cuando acabe, no se restablezca la transmisión».

Este programa consta de un proceso de planificación y de cuatro fases, a saber:

- Fase preparatoria: Es el tiempo dedicado a la preparación de las operaciones de ataque.
- Fase de ataque: Es la aplica-

ción en gran escala de medidas antipalúdicas en la totalidad de la zona de operaciones con objeto de interrumpir la transmisión de la enfermedad. Aún cuando los insecticidas bastan para lograr esta interrupción, el éxito se acelera con la administración complementaria de medicamentos, siendo esto último esencial en aquellos países donde la transmisión es intensa y permanente.

- Fase de consolidación: Se caracteriza por una vigilancia activa y completa encaminada a eliminar las infecciones residuales y a comprobar si se ha logrado la radicación. Durante este periodo la quimioterapia reviste una importancia fundamental, ya que el tratamiento presuntivo de todos los casos sospechosos y luego el tratamiento radical de todos los casos confirmados son los principales medios de eliminar las infecciones que subsisten.
- Fase de mantenimiento: Al llegar a este punto los servicios de sanidad ejercen una observación destinada a impedir la propagación del paludismo importado del exterior del área. También en esta fase son esenciales los medicamentos, a fin de evitar que se propague de nuevo la enfermedad.

El último informe que tenemos de la situación del paludismo en el

mundo es el del año 1975, en el que persistieron, al igual que los años anteriores, una serie de factores desfavorables en la buena marcha de los programas antipalúdicos. En efecto, algunos planes se vieron gravemente afectados por la inflación mundial, por la crisis económica y de la energía y por la resistencia de los vectores a los insecticidas, aunque los que siguieron recibiendo el pleno apoyo de los gobiernos continuaron progresando.

A fines de 1975, de los 2015 millones de personas, que según estimaciones vivían en zonas inicialmente palúdicas de todo el mundo, el 41 % residían en zonas de fase de mantenimiento de donde se pretende haber erradicado la enfermedad; el 42 % en zonas donde se aplican medidas de lucha y el 17 % en zonas no protegidas.

Por todo lo expuesto, es evidente pues, que un gran número de personas viven todavía expuestas al azote de la malaria y que muchas de las medidas tomadas al respecto son insuficientes, a pesar de los esfuerzos destinados a tal logro. España, desde luego, figura desde hace años en el registro de las zonas donde se ha erradicado el paludismo, por lo que en principio nada hay que temer en este sentido. Sin embargo, sería interesante conocer el riesgo de los casos importados así como las posibilidades de encontrar preparados específicos si las circunstancias lo requiriesen.

Finalmente, cabe destacar la es-

casez del arsenal quimioterápico, más aún cuando la eficacia del arma principal contra el paludismo por *falciparum*, la cloroquina, se ha visto reducida por la aparición de la resistencia del parásito en extensas zonas de Asia Sudoriental, del Pacífico Occidental y de América del Sur. Como cabe preveer que esta resistencia seguirá propagándose, se requieren con urgencia nuevos agentes antipalúdicos y ha de concederse particular atención a las preparaciones de acción prolongada que den mejor biodisponibilidad de los medicamentos. También es importante mejorar y revisar los medicamentos ya existentes y en todo caso, como hemos venido insistiendo, prestar mayor atención a la droga primitiva y que todavía no ha sido superada: LA QUININA.

* * *

A GUIA DE PENSAMIENTO CLINICO

Que los preparados de quina han tenido importancia suma durante años nadie lo duda. Las sales de quinina, por ejemplo, se necesitaban al intentar prevenir y sobre todo curar los accesos de malaria. Infestación o enfermedad parasitaria que asolaba el globo, atacando mucho bastantes comarcas peninsulares. En los albores del siglo XX, existía posibilidad de contagio —incluso— en las laderas sudoccidentales de Montjuich, en la ciudad de Barcelona. Lo atestiguaría el actual Presidente de la Academia, profesor don

PEDRO DOMINGO, adalid con GUSTAVO PITTALUGA de la lucha antipalúdica en Cataluña.

El uso de la quinina era habitual, como medicamento «específico» anti-malárico, pero también en otras medicaciones de valor sintomático, más que nada a efectos antitérmicos, analgésicos, tónicos y eupéuticos.

Eradicado el paludismo de los actuales territorios españoles, substituída la quina por productos de síntesis en su vertiente específica y en muchas aplicaciones vulgares, ha parecido —de momento, a juicio de bastantes autores— que se había consumado la égida de la quinina.

Afortunadamente, no ha ocurrido esto. Y un antiguo y laureado fármaco de origen vegetal ha de reusarse con brillantez y provecho.

Lo celebramos, por encima de todo, los internistas y los neurólogos. La yatrogénia de más de un trastorno se hallará en crisis y la historia volverá por fueros como en tantas cosas de la vida.

Y si es poco rentable mantener su empleo, qu lo sepa la potente industria químico-farmacéutica. No ganar demasiado o perder un poco, a veces, constituye una obligación.

La O.M.S. habría de opinar al respecto.

Y en las oficinas de farmacia españolas tendrían que disponer de sales de quinina, a pesar de la erradicación del paludismo en nuestro suelo.

La Medicina reclama de la Farmacia la mejor de sus colaboraciones.

BIBLIOGRAFIA

- Anuario de especialidades médico-farmacéuticas. Reus, 1929.
- BOWMAN, W. C.; RAND, M. S., y WEST, G. B.: Farmacología. Barcelona, 1970.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 12.º informe. Ginebra, 1966.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 13.º informe. Ginebra, 1967.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 14.º informe. Ginebra, 1968.
- Comité de expertos de la O.M.S. en paludismo, 15.º informe. Ginebra, 1971.
- Crónica de la O.M.S., vol. 29, n.º 12. Ginebra, 1975.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 6. Ginebra, 1976.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 7. Ginebra, 1976.
- Crónica de la O.M.S., vol. 30, n.º 12. Ginebra, 1976.
- DEL POZO, A.: Farmacia Galénica especial. Tomos II y IV. Barcelona, 1967.
- Dictionaire de Spécialités pharmaceutiques. París, 1926.
- EICHHOLTZ, F.: Tratado de Farmacología. Madrid, 1961.
- GALENO: En torno al descubrimiento de la quina. Jano, n.º 225, 1976.
- LECHAT, P.: Abrégé de Pharmacologie médicale. París, 1973.
- LITTER, M.: Compendio de Farmacología. Buenos Aires, 1972.
- MEYERS, F.; JAWETZ, E.; GOLDTIEN, A.: Manual de Farmacología Clínica. México, año 1974.
- O'BRIEN, W.: Tratamiento del paludismo. The Practitioner. Edic. española, volumen XIII, n.º 124, 1975.
- SAN MARTÍN CASAMADA, R.: Farmacognosia con Farmacodinamia. Barcelona, 1968.
- SAN MARTÍN CASAMADA, R.: Tratado de Farmacodinamia. Barcelona, 1974.