

La síntesis de remedios contra el Paludismo

*Por el Prof. Dr. W. Schulemann,
de Wuppertal-Elberfeld.*

Cuando mis colaboradores y yo empezamos a ocuparnos en el problema de la fabricación de remedios sintéticos contra el paludismo, pudimos basarnos en varios conocimientos de importancia reunidos grano a grano, por decirlo así, por una labor muy larga y celosa de los investigadores anteriores.

En el año de 1880 descubrió Laveran el agente del paludismo; en 1891 encontraron Grassi y Feletti, en las aves, un parásito muy parecido al agente del paludismo humano. Animado y aconsejado por Manson, descubrió Ross, en 1895, el modo de transmisión del paludismo por el mosquito. Kopanaris y los hermanos Sargent ensayaron el empleo del paludismo aviario para fines terapéuticos. Nuestro colaborador en los dominios quimioterápicos, el Dr. Roehl, cuya prematura muerte sentimos tanto y cuya honrosa memoria hemos de guardar siempre, determinó en 1924 el método de investigación en canarios, el cual se adapta en

lo posible a las condiciones de la terapéutica práctica y permite comprobar en el laboratorio, en forma comparativa- y por series, numerosas sustancias, sobre su método informó ya Roehl mismo detenidamente en 1926 en Dusseldorf. Wagner-Jauregg descubrió el tratamiento de la parálisis general progresiva con la infección artificial de paludismo. Esto animó a Colonel S. P. James a introducir la infección natural por mosquitos, proporcionando así un método que permite comprobar también en los climas nórdicos, clínica y terapéuticamente, un antipalúdico en el hombre.

Los indígenas del Perú conocían desde tiempos, inmemoriales la acción terapéutica de la corteza de la quina en la fiebre palúdica. El médico Vega, quien en 1638 trató con la torteza de quina las fiebres palúdicas de una Condesa de Chinchón, dio a conocer a Europa esta preciosa droga. En 1820, Pelletier y Ca-

ventou obtuvieron de ella la quinina. En muchos años de trabajo de numerosos investigadores, fue aclarada su constitución. La fórmula que hoy se admite para la quinina, la representa la tabla I (fórmula 1). Unida a un anillo quinolínico, descubierto en 1879 por Skraup, se encuentra una parte básica heterocíclica (meroquina o loipona) cuya constitución fue aclarada en 1894 por Königs. Estas dos partes se hallan unidas entre sí por un eslabón. Apoyado en un dato de Horlein, expuso Rabe en 1907 esta fórmula constitucional de la quinina hoy generalmente admitida.

A partir de este momento fueron empezados numerosos experimentos para descubrir atrás combinaciones de acción antipalúdica. Pero solamente el azul de metileno y el salvarsán, cuya constitución está representada en la tabla II, demostraron cierto efecto en este sentido. La acción del azul de metileno fue descubierta por Ehrlich y Guttman en 1891 (fórmula 2a); la del salvarsán, por Werner en 1910 (fórmula 2b). Más adelante, comprobó Marchoux la acción antipalúdica del estovarsol (spirocidparoxil), preparado obtenido por Fournau de un producto intermedio del salvarsán (fórmula 2c).

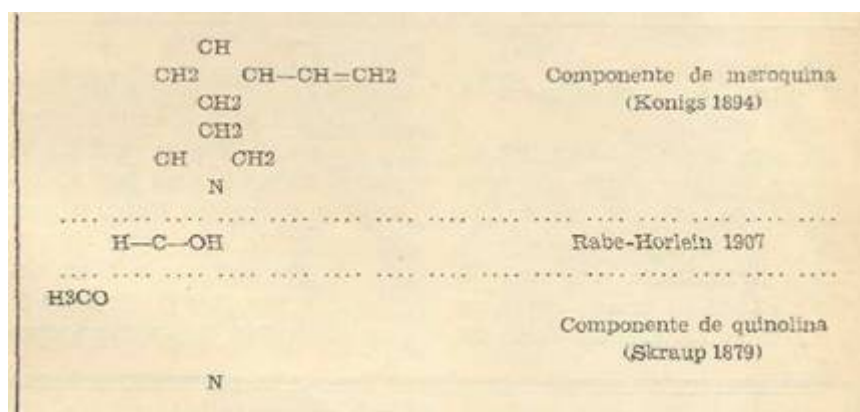


Tabla I.—Fórmula 1.

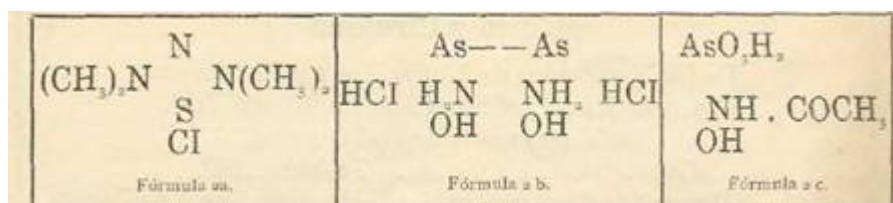


Tabla II.—Fórmula 2 a. 2 b. 2 c.

Basándose en la constitución de la quinina, muchos investigadores **realizaron** numerosas síntesis, en la espera de obtener un compuesto activo contra el paludismo. En general se creía que un antipalúdico eficaz debía contener un núcleo quinolínico unido en cuarto lugar a una parte basico-alifática por un eslabón de carbono. Sin embargo de las muchas síntesis excelentes

alquil —uno de los grupos metilénicos— por un grupo basico-alifático (fórmula 3).

Roehl comprobó que esta combinación poseía actividad sobre el paludismo aviario, pero tenía un carácter muy pronunciado de colorante. Por esta razón trasladamos al grupo de la quinolina los resultados obtenidos con el azul de metileno. En oposición a las anteriores hipótesis de otros

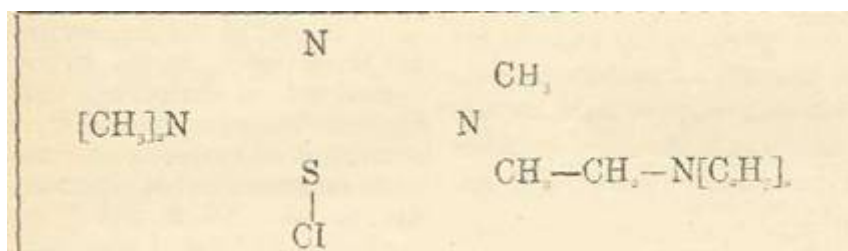


Tabla III. Fórmula 3

que se realizaron, no pudo ser alcanzado este fin.

Mis dos colaboradores Schonhofer y Wingier y yo, partimos, en nuestros trabajos, del azul de metileno. En uno de los amino-grupos aromáticos del azul de metileno, sustituimos, según se ve en la tabla III, un resto del

autores no unimos el resto básico-alifático, al núcleo quinolínico, por un eslabón de carbono en cuarta posición, sino por un eslabón de nitrógeno. Como primer compuesto de esta serie obtuvimos un derivado de la 3-amino-**quinolina**, que Roehl encontró de gran actividad terapéutica **con-**

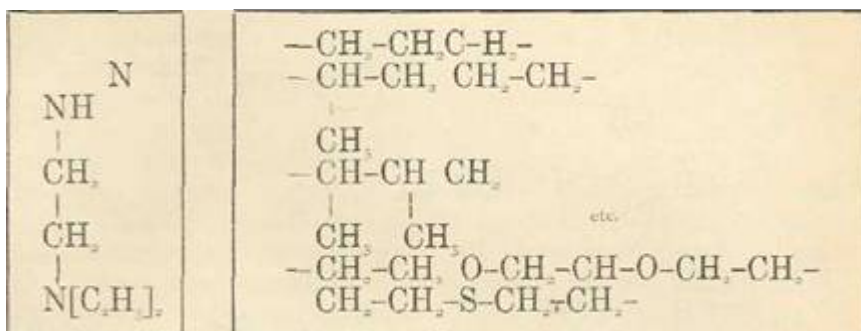


Tabla IV.—Fórmula 4

Tabla IV a.—Fórmula 4 a.

tra la infección de los canarios por **proteosomas** y cuya sal clorhídrica sólo era amarilla, pero sin carácter de colorante. La constitución de esta combinación está representada en la tabla IV (fórmula 4).

Este nuevo conocimiento fue la base de trabajos ulteriores.

Gracias a la igualmente valiosa colaboración de médicos y químicos, fueron ampliándose cada vez más estos comienzos realizados a la vez.

Variamos la posición de los **aminogrupos** en el anillo quinolinico; además del grupo amino, introducimos todo género de **sustituyentes** en el núcleo de quinolina y además empleamos para la constitución muchos otros sistemas anulares heterocíclicos.

Además variamos las cadenas laterales y por último el grupo básico-alifático.

Algunos ejemplos de las variaciones introducidas en las cadenas laterales, están representados en la tabla IVa (fórmula 4a). La longitud de las cadenas de

carbono fue variada y ramificada de los más diversos modos. Interrumpimos estas cadenas por uno o varios átomos de oxígeno o azufre en combinación etérea y por grupos aminos intercalados. Introducimos en las cadenas de carbono grupos hidroxil libres o esterificados, creando cada vez nuevas variaciones.

La actividad de todas estas combinaciones fue comprobada por Roehl en el experimento en animales. De éstas fue elegida, para la comprobación práctica, la **plasmoquina**. La tabla V representa las fórmulas constituyentes de la quinina y de la plasmoquina (fórmulas 5a y 5b). Para permitir una comparación clara, en la fórmula de la plasmoquina ha sido puesto el anillo quinolinico a la cabeza. Tanto la quinolina, como la plasmoquina, se basan en la 6-m.etoxiquinolina. En la quinina, se encuentra en cuarta posición un eslabón de carbono; en la plasmoquina, el eslabón está formado por un grupo amino en octava

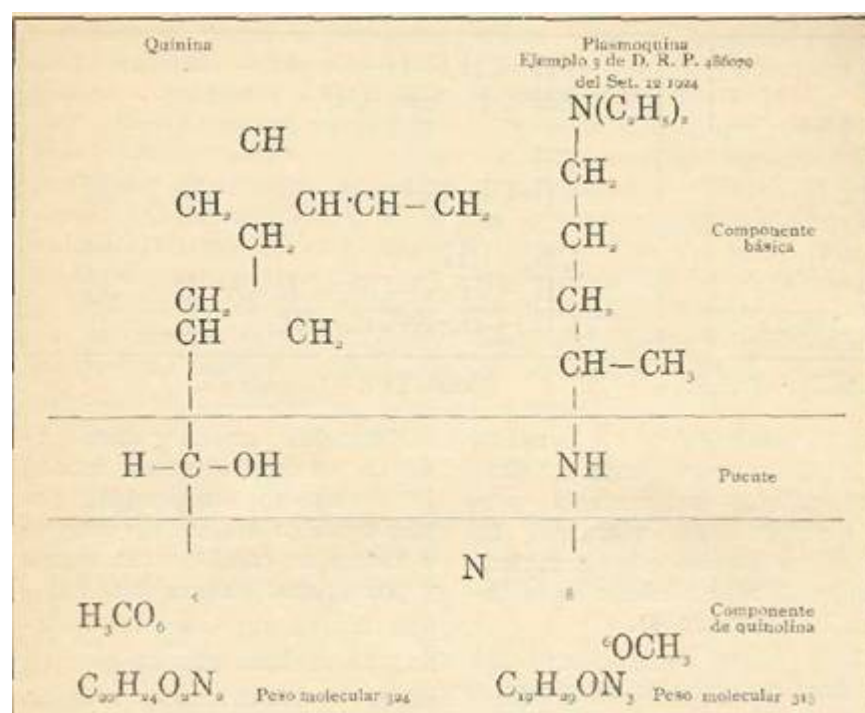


Tabla V.—Fórmulas 5a y 5 b.

posición. Tanto en la quinina, como en la plasmoquina, la cadena lateral añadida es un resto básico alifático. En la quinina, este resto es una amina terciaria en la que el nitrógeno alifático se halla unido a un anillo heterocíclico. La parte básica de la plasmoquina contiene un nitrógeno terciario sin formación de anillo. Interesante es además el hecho de que la fórmula de sumas y el peso molecular de ambos compuestos varía muy poco entre sí:

En vista de las propiedades toxicológicas y quimioterápicas, elegimos, pues, en 1925, la plasmoquina. Sioli comprobó la ac-

ción terapéutica de esta sustancia en el paludismo de inoculación de los paralíticos.

La actividad de la plasmoquina sobre la infección palúdica natural humana, fue comprobada por Roehl. El fue también el primero que descubrió que la plasmoquina extermina en pocos días los gametos del *Plasmodium falciparum*, lo que no es posible con la quinina. Este fue una comprobación sorprendente. De modo que nuestro trabajo no había dado por resultado un sucedáneo de la quinina. La plasmoquina es, ciertamente, un medicamento sintético de actividad antipalúdica, pero tiene propie-

dades terapéuticas diferentes de las de la quinina.

Los primeros ensayos clínicos fundamentales con la plasmokuina, en un gran material de pacientes, fueron realizados por Mühlens y sus colaboradores Manson-Bahr y muchos otros investigadores más. En rápida sucesión y con la intervención de muchos investigadores, se desenvolvió el plan terapéutico apropiado para la plasmokuina. No quiero hablar aquí de los trabajos publicados hasta ahora a este propósito, ni del valor terapéutico de la plasmokuina en el paludismo. Me parece más interesante tratar sólo de los hechos que a mi juicio tienen valor para los trabajos futuros. Mas, antes de hacer esto, debo exponer algunas advertencias generales.

Está demostrado que los tres tipos del agente palúdico: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie* y *Plasmodium falciparum*, reaccionan de manera muy distinta a los medicamentos, aunque las reacciones no difieren en principio. Sabemos, p. ej., que los compuestos arsenicales poseen cierta acción terapéutica sobre el *Plasmodium vivax*, pero que son poco activas sobre el *Plasmodium falciparum*. A su vez, el *Plasmodium malarie* es influido hasta cierto punto por el azul de metileno. al paso que esta influencia resulta insignificante en el *Plasmodium vivax* y no se comprueba en absoluto en el *Plasmodium falciparum*. A la quinina reaccionan los parási-

tos de la fiebre terciana mejor que los de la cuartana; los parásitos de la fiebre perniciosa son los menos asequibles a la quinina. Esto se refiere en particular al ataque agudo de la fiebre palúdica. Respecto a la recidiva, sobre todo a la tardía, la quinina resulta menos activa contra el *Plasmodium vivax* que contra el *Plasmodium falciparum*, es decir, después de la quinoterapia el índice de recidivas es más elevado en la fiebre terciana que en la perniciosa. Esta diferente acción de la quinina sobre las distintas especies de plasmodios en el estado agudo y crónico, señala ya, que las diferentes formas de desarrollo de los parásitos palúdicos deben de reaccionar de diversa manera a los medicamentos. Las investigaciones realizadas con la plasmokuina, vinieron a confirmar esto. Los trabajos de médicos de la India Inglesa, de los que menciono en particular los de Sinton, Knowles, Wallace y Manifold, demostraron que después del tratamiento por la plasmokuina o por el empleo combinado de plasmokuina y quinina, puede ser reducida de aprox. 50% a 2—5% el índice de recidivas de la fiebre terciana que se registra con la quinoterapia ordinaria. En la fiebre perniciosa, los resultados no son tan satisfactorios en este sentido, aunque también aquí parece observarse cierta reducción de la cifra de recidivas, empleando la plasmokuina. En cambio se registran resul-

tados sumamente interesantes en la fiebre perniciosa, respecto a la acción sobre los gametos. En la fiebre terciana, las **observaciones** no han proporcionado todavía resultados exactos sobre la acción de la plasmoquina sobre los gametos. Solamente se ha confirmado que la plasmoquina tiene acción tanto sobre los esquizontes como sobre los gametos del **Plasmodium vivax**. Pero todavía no se ha conseguido un juicio claro sobre la acción de la plasmoquina sobre los gametos de la terciana, por lo que hemos de esperar los resultados de los trabajos que se están realizando en el Instituto de Kuala Lumpur por Kingsbury y Amies. Sólo en la fiebre perniciosa se ha llegado por ahora a un resultado claro. En la infección por el *Plasmodium falciparum*, la quinina actúa bien sobre los esquizontes y hace desaparecer los síntomas clínicos, pero es incapaz de evitar la formación de gametos; al contrario, hasta parece fomentar la formación de

los gametos. A la inversa., la plasmoquina no tiene casi acción sobre los esquizontes de la perniciosa, pero extermina con seguridad y en pocos días todos los gametos que se hayan podido formar. La sospecha abrigada al principio, que la plasmoquina pudiera impedir la formación de los gametos, no se ha confirmado. Pero los trabajos de Barber, Komp y Newman, Withmore, Roberts y Jantzen, en los Hospitales, dirigidos por Deeks, de la United Fruit Comp., de América Central, proporcionaron la prueba segura de que ya cantidades pequeñísimas de plasmoquina, insuficientes todavía para hacer desaparecer los gametos de la fiebre perniciosa, bastan para anular la infecciosidad de los gametos para el mosquito. Gracias a la plasmoquina fue posible así, por primera vez, interrumpir el círculo vicioso del contagio "**hombre** — mosquito — hombre". Con esto se pudo pensar en la realización de un saneamiento antipalúdico, con el

empleo de la plasmoquina, que no fue posible con la quinina sola. De poderse impedir, mediante medicamentos, la infección del mosquito por el enfermo, teóricamente tenía que resultar imposible la propagación del paludismo.

Según me informó Barber por carta hace poco tiempo, logró llevar a la práctica con éxito, en África Occidental, estas conclusiones teóricas. Dice que publicará en breve sus resultados.

Pero el práctico habrá de tener presente siempre, que sólo en casos excepcionales será posible tratar tan a fondo y regularmente, con medicamentos, la población de una región palúdica, que resulten comprendidos todos los portadores de gametos y no se puede infectar ya mosquito alguno. Estoy de **completo** acuerdo con Sir Malcom Watson, **quien** dice que la plasmoquina no excluye las demás medidas de saneamiento que tienen por fin la lucha contra el mosquito. Pero

la plasmoquina será una nueva e importante arma, también para la obra de saneamiento.

Al examinar el esquema del ciclo evolutivo del parásito palúdico, tal como se encuentra en la tabla VI, aquí me limito con intención a la fiebre perniciosa —vemos cómo del esquizonte se desarrolla primero un parásito semiadulto. El mismo puede seguir desarrollándose en dos sentidos: o se forman merozoitos —contra los que la quinina es activa y la plasmoquina inactiva—, o se forman gametos —contra los que solamente la plasmoquina es activa, pero no la quinina—. Según lo que acabo de manifestar, podemos admitir como seguro que en la fiebre perniciosa la quinina interrumpe el ciclo evolutivo en el punto señalado con una línea de rayuelas y puntos; el punto de acción de la plasmoquina está señalado con rayuelas.

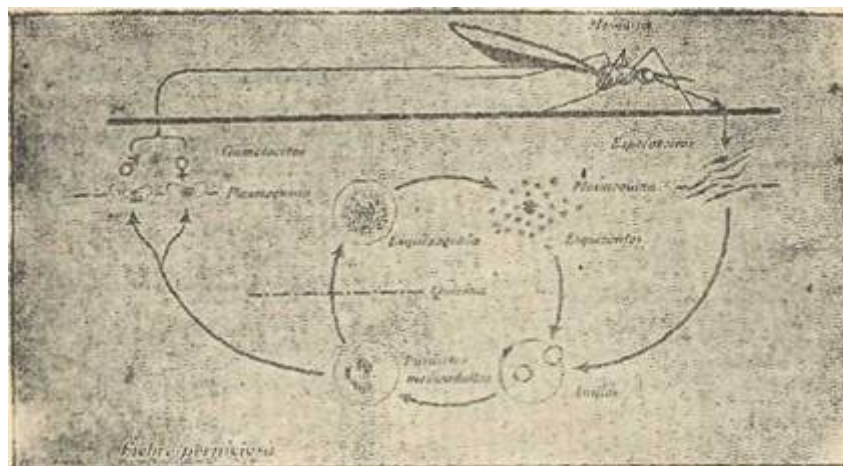
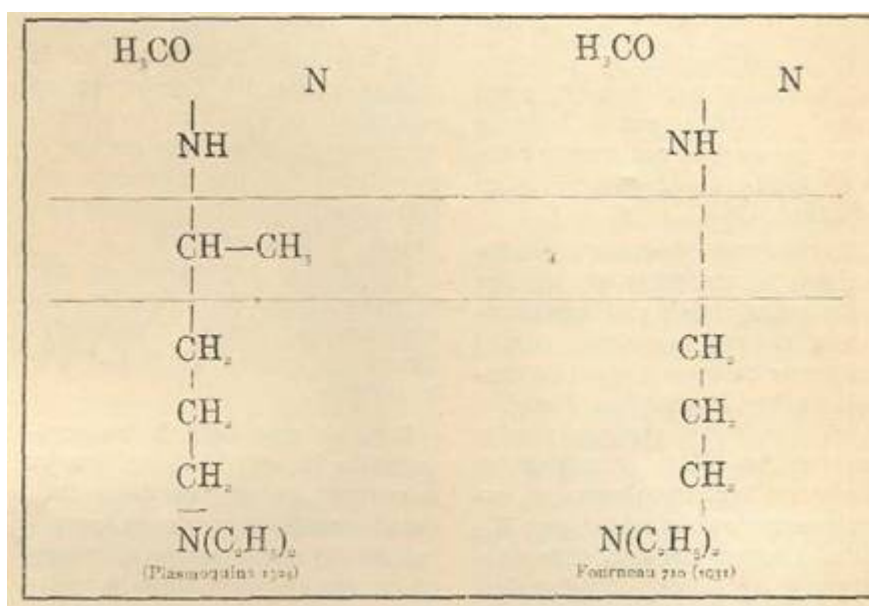


Tabla VI

Pero en este esquema han pasado inadvertidos hasta ahora dos puntos de vista: el primero, que no sabemos de qué forma de parásito parte la recidiva, especialmente la tardía (recurrente), y qué medicamento entra en acción en este punto; el segundo es la cuestión del medicamento que pueda intervenir en el desarrollo a forma anular del esporozoi-to inoculado al hombre por el mosquito. En este sitio empiezan los trabajos de Warrington York, **Macfie** y James, Estos autores han podido demostrar que en la transmisión del paludismo de parolático a parolítico, si se intercalan mosquitos no se puede conseguir una acción profiláctica, aunque se empleen dosis máximas de quinina al día. Así demostraron exactamente estos investigadores, que la quinina no es un profiláctico causal contra el paludismo. La quinina sólo es

capaz de evitar los síntomas, pero no de impedir que se produzca una infección. Hace poco demostró James que la plasmoquina administrada durante 6 días en dosis de 0,06 gr. al día, actúa, en cambio, como un profiláctico causal, o, procediendo según la nomenclatura de James, como un quimioprofiláctico. De acuerdo con estos trabajos, tenemos que marcar en el esquema un segundo punto de acción de la plasmoquina, como lo demuestra la segunda línea de rayuelas. La importancia práctica de esta comprobación sólo se podrá juzgar después de la terminación de estos trabajos. Pero hoy ya está asegurada la importancia científica de los mismos, pues nos señalan muchos derroteros nuevos para 2a continuación de la labor científica. Así tendrá que ser posible, por ejemplo, encontrar nuevos medicamentos que difie-



ran de la quinina y de la plasmoquina y actúen a su vez sobre otros sitios del ciclo evolutivo de los parásitos palúdicos.

Que estas reflexiones son acertadas, lo demuestran los nuevos trabajos que hemos realizado en nuestros laboratorios de Elberfeld. Sobre los mismos quiero decir algo, pero debo mencionar antes lo que en este dominio han realizado otros investigadores.

De los Estados Unidos de Norteamérica, Hegener, Shaw y Manwell; de Inglaterra, Berger y Robinson con Macfie y Keilin, fueron los principales autores que informaron en la literatura sobre los resultados de sus trabajos científicos. En Francia publicó Fournneau en 1931 un compuesto sintético de actividad antipalúdica, al cual llamó: "Fournneau 710", entregándolo a la

comprobación práctica. En la tabla VII (fórmulas 6a y 6b) se ven, una al lado de la otra, las fórmulas de la plasmoquina y del "Fournneau 710". Como se advierte, la diferencia consiste en un acortamiento de la cadena de carbono.

Los experimentos efectuados por Bramachari en Calcuta, no han dado hasta ahora resultados prácticos. Sobre los resultados prácticos de **Collier**, Warstadt y Krause, no se han publicado todavía **comunicaciones** confirmativas.

Según una breve comunicación en la revista **Sowjetskaya** Pharmazia (marzo de 1931), parece que los rusos han conseguido hallar compuestos quinolínicos de actividad antipalúdica, que actualmente se están sometiendo a la comprobación clínica, en

el "Instituto de Investigación **químico-farmacéutica** científica". Los rusos declaran que estos trabajos entran, como toda la labor que se está realizando ahora en Rusia, dentro del "Plan de los cinco años".

En nuestros laboratorios de investigación de **Elberfel**, los dos químicos Mietzsch y Mauss obtuvieron nuevas combinaciones al continuar desarrollando los trabajos sobre la plasmoquina, basándose en otro sistema anular heterocíclico. Estas combinaciones han sido comprobadas, en experimentos en animales, por Kikuth, director del Instituto Quimioterápico "Bayer-Meister Lucius" de Elberfeld. Kikuth se sirvió al efecto de una nueva forma de experimentación, por él

ideada, sobre la cual informará más adelante. Con ayuda de la misma consiguió demostrar no solamente que las **nuevas** combinaciones eran activas contra el paludismo sino que su acción era fundamentalmente distinta de la de la plasmoquina. Kikuth manifestó la esperanza de **que** el nuevo preparado contra los **esquizontes** tendría probablemente la misma actividad que la quinina.

Después que Soili hubo comprobado la actividad del nuevo preparado en el paludismo inoculado artificialmente de los paralíticos, hemos puesto el mismo en manos de **numerosos** investigadores de los países cálidos, para su ensayo práctico. Nuestras esperanzas se confirmaron.

El lluevo compuesto actúa contra los esquizontes del paludismo y es inactivo sobre los gameos. Todavía no estamos orientados sobre su acción como profiláctico.

El 'mecanismo de acción del nuevo compuesto viene a confirmar otra vez que los medicamentos antipalúdicos tienen propiedades muy específicas. Tal vez, y esto lo demostrará el porvenir, tenga además el preparado propiedades de otra naturaleza, el mismo parece ofrecer ventajas respecto a la dosificación y la duración del tratamiento. Hoy sólo quiero informar en forma general sobre la impresión que hemos sacado del producto en la práctica. La comprobación y publicación de los detalles, han de quedar reservados al trabajo y a las publicaciones de los investigadores que ya disponen del preparado y que lo estudiarán más adelante.

No debo dejar pasar la oportunidad que aquí se me ofrece de mencionar el gran aprecio de nuestro instituto de Elberfeld a

la colaboración que le han venido prestando los otros colaboradores. Esta colaboración será siempre de la mayor importancia para todo progreso. En particular me satisface el comprobar el notable apoyo que nos han prestado los hombres de ciencia del Imperio Británico. Muchas sugerencias del laboratorio y de la práctica debemos a esta colaboración.

Al informar sobre los progresos realizados en los dominios de la síntesis de los remedios contra el paludismo, me he esforzado en demostrar cómo todo progreso se basa en los resultados del trabajo realizado en el pasado. Apoyándonos en éste, tal vez hayamos podido dar un paso adelante. Pero el concepto "progreso" significa que deben seguir y que seguirán otros trabajos, siendo indiferente el que éstos procedan de otros investigadores o de nosotros mismo*¹. En este terreno sólo han de decidir el lema de la ciencia y la obligación de socorrer al enfermo.