

El tratamiento de la esquistosomiasis¹

Por F. HERNÁNDEZ MORALES

Del Departamento de Medicina Clínica de la Escuela de Medicina Tropical,
San Juan, Puerto Rico

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DESDE QUE BILHARZ² descubrió unos huevecillos con espólón lateral en la orina de unos enfermos egipcios que sufrían de cistitis hematúrica, los médicos han tratado de encontrar un tratamiento específico para la esquistosomiasis, dolencia, que, según la descripción de Rameses Girges, "detiene el desarrollo físico y mental de los jóvenes y derrota a los adultos, arrebatando un gran número de vidas preciosas y predisponiendo a otras a la infección y a la enfermedad."³ Corresponde la gloria de haber descubierto el medicamento largo tiempo buscado, a G. P. Christopherson, quien, en el año 1917, afirmó que con el tártaro emético inyectado intravenosamente había logrado hacer desaparecer los huevecillos esquistosómicos de la orina y de las heces fecales en los enfermos que padecían bilharziosis mansónica o hematóbica.⁴ Revisando la bibliografía referente a la esquistosomiasis nótese, sin embargo, que en nuestro conocimiento sobre esta materia, quedan muchos puntos vacíos que habría que llenar y que todavía falta por descubrirse la droga realmente específica, aún cuando reconozcamos el hecho de que las sales de antimonio constituyen, hasta la fecha, el arma más efectiva que poseemos contra la enfermedad.

Una de las primeras drogas usadas contra la esquistosomiasis mansónica fué la emetina, uno de los alcaloides principales de la ipecacuana, descrito primeramente por Pelletier⁵ en 1917. Según Rogers⁶ (1912), este alcaloide es igualmente eficaz en el tratamiento de la disentería y hepatitis amibianas. La droga usada como medicamento oficial es el clorhidrato de emetina, el cual tiende a acumularse y se elimina lentamente, pudiendo revelarse su presencia en la orina dos meses después de haber sido administrada. Se fija sobre el protoplasma celular y puede provocar cambios degenerativos en el hígado, el corazón, los riñones y los músculos.⁷ Puede también causar una

1. Recibido para Redacción el 23 de mayo de 1944.

2. R. Girges, *Schistosomiasis* (London: John Bale, Sons, and Danielsson, Ltd., 1934).

3. *Ibid.*

4. *Ibid.*

5. C. H. Craig, *Amebiasis and Amebic Dysentery* (Baltimore: Charles C. Thomas, 1934).

6. *Ibid.*

7. L. Goodman y A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (New York: The MacMillan Company, 1941).

miocarditis grave y aún la muerte súbita. Los síntomas de su toxicidad son arritmia cardíaca, miositis, debilidad muscular, náuseas, vómitos y diarrea intensa. La droga está contraindicada durante la preñez.

Craig⁸ prefiere administrarla por vía subcutánea; Goodman y Gilman⁹ aseguran que no debe administrarse por vía intravenosa. El Subcomité de Enfermedades Tropicales del Ejército de los Estados Unidos recomienda su uso por vía intramuscular.¹⁰

Según parece, la dosis máxima diaria no debe pasar de 0.06 gm. y la dosis total de 0.60 gm. Goodman y Gilman¹¹ han recomendado la siguiente dosificación en los niños: "Hasta los 8 años de edad, 20 mgm. diarios como máximo; en los niños bajo peso la dosis no excederá de 10 mgm. al día." Anderson y Leake¹² aconsejan administrar diariamente 1.0 mgm. de clorhidrato de emetina por kilo de peso, pero los enfermos bajo tratamiento deberán permanecer en el lecho durante la administración de la droga, se les deberá tomar la presión arterial dos veces al día, y un electrocardiograma cada tres días para prevenir a tiempo cualquier trastorno miocárdico.

Dice Girges¹³ que la emetina se administraba en el Cairo como un remedio secreto para la esquistosomiasis mucho antes de que Christopherson usara el antimonio en el año 1916, y que Ysamis¹⁴ fué el primero que la ensayó (mayo de 1913) en la esquistosomiasis mansónica. Después la usó Hutchinson¹⁵ en la esquistosomiasis japónica. En 1916 comunicó Diamantis¹⁶ sus experiencias con la emetina inyectada por vía endovenosa, comenzando con 10 mgm. y aumentando la dosis gradualmente hasta llegar a 100 mgm. cada tres días, hasta completar una serie de catorce inyecciones. Irian¹⁷ comunicó entonces sus experiencias utilizando la ruta intramuscular, e inyectando dos granos cada día, repartidos en cuatro inyecciones. En el año 1926 Gordon¹⁸ administró la emetina por vía oral y observa su gran eficacia en el tratamiento de las esquistosomiasis hematóbicas

8. C. H. Craig, *op. cit.*

9. L. Goodman y A. Gilman, *op. cit.*

10. Office of Surgeon General, War Department, Circular Letter No. 56, Notes on the control of certain tropical diseases. Army M.Bull., 58:100-140, 1941.

11. L. Goodman y A. Gilman, *op. cit.*

12. H. H. Anderson y C. F. Leake, Oral toxicity of emetine hydrochloride and certain related compounds in rabbits and cats. Am.J.Trop.Med., 10:249-259, 1930.

13. R. Girges, *op. cit.*

14. *Ibid.*

15. *Ibid.*

16. *Ibid.*

17. *Ibid.*

18. R. M. Gordon, Emetine periodide in treatment of schistosomiasis hematobium infections amongst West African children. Ann.Trop.Med., 20:229-237, 1926.

intensas en los niños, notando que los huevecillos desaparecían pronto de la orina, igual que cuando se administraba el clorhidrato de emetina por vía hipodérmica. La dosis oral usada por este autor era un grano tres veces al día, durante quince días. Creyó Cawston¹⁹ (1927) que la emetina únicamente se tornaba eficaz contra la enfermedad hacia la tercera o cuarta semana de su administración, o sea, después que se acumulaba y comenzaban a aparecer leves reacciones tóxicas. Y aún afirmó este autor que si el tratamiento no se intensificaba, solamente un 25 por ciento de los casos curaría.

En 1929 Peltier y Raynal²⁰ observaron que la emetina era de igual eficacia en la esquistosomiasis mansónica que en la hematóbica. Entre veintiocho casos tratados de esta última enfermedad, cuyo curso se observó durante nueve meses, solo ocho recayeron. Al decir de estos investigadores, el clorhidrato de emetina es tan eficaz como el tártaro emético, si se administra a las dosis siguientes: durante el primer día—0.02 gm. por la mañana y 0.04 por la tarde; al II, III y IV día—0.04 gm. por la mañana y 0.06 por la tarde; al V, VI, VII y VIII día—0.10 por la mañana. O sea: dosis total curativa de 0.96 a 1.06 gm., durante diez u once días.

Emetina.—Tsykalas²¹ trató con emetina dos mil casos y tuvo éxito en el 90 por ciento, por lo que recomendó su administración por vía intravenosa a la dosis de 0.10 a 0.12 gm. diariamente, durante ocho o diez días consecutivos. Dice no haber observado reacciones postmedicamentosas. Girges²² también aconsejó esta ruta de administración, pues las grandes dosis intramusculares resultaban irritantes. La dosis aconsejada es medio grano al comenzar, aumentándola progresivamente hasta dos granos diarios, tres veces a la semana. Recomendó más tarde este autor el uso de la emetina en los casos en que, por dificultades técnicas o complicaciones clínicas, no se podía administrar intravenosamente el tártaro emético; v. g.: (1) en los niños y personas obesas, (2) en los enfermos que no toleran el antimonio, (3) en los esquistosomiásicos con deyecciones disenteriformes en las que se encuentra la *Entamoeba histolytica*, y (4) en los casos con hepatitis o nefritis avanzadas. Con todo, Girges no creyó que la emetina fuese la droga indicada en la esquistosomiasis, ni tampoco para el tratamiento en masa de un grupo de población, porque (a) su acción específica contra el esquistosoma y los huevos

19. F. G. Cawston, Estimation of cure of bilharziasis. Brit.M.J., 1:512, 1927.

20. M. Peltier y J. Raynal, Le chlorhydrate d'émétine en injections sous-cutanées dans le traitement des bilharzioses vésicales et intestinales. Bull.Soc.path.exot., 22:168-175, 1929.

21. R. Girges, *op. cit.*

22. *Ibid.*

esquistosómicos era inferior a la del antimonio, (b) por ser algo tóxica para la musculatura cardíaca, (c) por provocar a veces neuritis periféricas y (d) porque era más costosa que el tártaro emético.

Antimonio.—Entre los distintos derivados del antimonio, los únicos que hoy día se usan en gran escala son el tártaro emético, las sales sódicas y potásicas de antimonio y la fuadina. Los antimoniales son cuerpos pentavalentes y trivalentes, utilizándose en terapéutica estos últimos; a saber: tartrato potásico de antimonio, tartrato sódico de antimonio, tartrato antimonílico-amónico, tartrato antimonílico-quínico, tartrato potásico amónicoantimónico, sulfuro de antimonio, antimosán y neoantimosán o fuadina. Los tartratos sódicos y potásicos de antimonio se han empleado con mucha más frecuencia que los otros antimoniales trivalentes, y, de ellos, más el sódico que el potásico, ambos, por lo general, en inyecciones intravenosas, en soluciones recientes al 6 por ciento, que contienen 36.6 por ciento de antimonio. Esta solución da una reacción ácida muy fuerte y produce un precipitado cuando se mezcla con la sangre, lo que se debe a la formación de un óxido de antimonio. Según Girges,²³ la acción parasitotrópica de estos medicamentos excede en mucho la órganotrópica y ésta es la razón de que sean, relativamente, no muy peligrosos.

En el año 1922 comunicó Carrasquillo²⁴ haber obtenido la curación de seis casos de esquistosomiasis con inyecciones intravenosas de tártaro emético. Meleney, Faust y Wassell²⁵ recomendaban el empleo de la droga en los casos recientes o moderadamente avanzados de esquistosomiasis japónica y advertían su peligro en las cirrosis hepáticas profundas acompañadas de ascitis. Lampe²⁶ también encuentra satisfactorio el empleo de la droga; pero Tootell²⁷ hizo notar lo dilatado del tiempo requerido para la curación y aboga por que se descubra otro remedio más eficaz.

Khalil Bey,²⁸ en 1935, comunicó lo observado por él en el Egipto, en el tratamiento con tártaro emético de mil casos esquistosomiásicos consecutivos. Recomendaba la aplicación de solución al 6 por

23. *Ibid.*

24. H. F. Carrasquillo, Antimony treatment of schistosomiasis. Bol. Asoc. méd. de Puerto Rico, 16:15-17, 1922.

25. H. E. Meleney, E. C. Faust, y C. McA. Wassell, Intensive antimony therapy in schistosomiasis japonica. J. Trop. Med., 28:153-165, 1925.

26. P. H. J. Lampe, Bilharzia treatment; experience gained from more than 3,000 tartar emetic injections; precautionary measures, results obtained. J. Trop. Med., 29:4-10, 1926.

27. G. T. Tootell, Further observations on treatment of schistosomiasis japonica. Chinese M. J., 41:718-722, 1927

28. M. Khalil Bey, Chemotherapy of schistosomiasis. J. Egyptian M. A., 18:284-286, 1935.

ciento, repartida en doce inyecciones, en días alternos, continuando el tratamiento si no se producía la curación. Debería comenzarse inyectando 0.5 cc. el primer día, aumentando igual cantidad cada siguiente día, hasta 2 cc. Algún tiempo después recomendaba este autor no olvidar nunca los siguientes inconvenientes: (a) durante la administración pueden presentarse embolias locales y necrosis subsiguiente de los tejidos; (b) después de la inyección sobreviene tos (observada en 10 por ciento de sus casos, que él atribuye a embolias capilares pulmonares, por la precipitación de la sangre al mezclarse con el tártaro emético), náuseas, vómitos (38.8 por ciento de sus casos), fiebre, mialgias, vahidos, colapsos y, en ocasiones, muerte súbita; pueden aparecer también herpes labial y dermatitis. Las nefritis, insuficiencia cardíaca y los estados febriles contraindican el tártaro emético. Obtuvo este autor 89.4 por ciento de curaciones; en 68.3 por ciento de los tratados se produjo la curación después de recibir doce inyecciones; en 10.3 por ciento, después de trece inyecciones, y, en 10.8 por ciento, después de catorce a diecisiete. Afirma este autor que en 50 por ciento de los enfermos no se pudo terminar el tratamiento por ser éste muy prolongado y por la gravedad de las lesiones provocadas por el medicamento.

Girges²⁹ era partidario de usar solamente la vía intravenosa, pues si bien la droga provocaba vómitos, resultaba ineficaz administrada por la boca. Intradérmicamente producía dolor y eritema; subcutánea o intramuscularmente, dolor y necrosis de los tejidos en el sitio de la inyección. Recomendaba Girges tomar las siguientes precauciones al administrar esta droga: 1) Usar solamente soluciones recientes, conservadas en frascos herméticamente taponados y rechazar cualquier solución contaminada o con el menor indicio de precipitado. 2) Deberá prepararse el enfermo como si fuese a inyectársele neosalvarsán; esto es, sin haber ingerido alimento dos horas antes y habiendo tomado un laxante suave. Si el enfermo padece de anemia, deberá tratarse ésta antes de iniciar el tratamiento. En caso de existir lesiones hepáticas, desistir del tratamiento o vigilarlo de la manera más cuidadosa. 3) Después de inyectado, el enfermo debe permanecer en el lecho varios minutos y no reanudar el trabajo en modo alguno, ni entregarse a ninguna clase de ejercicios físicos. 4) Estará sometido a un régimen dietético simple y nutritivo. 5) Los intervalos entre las inyecciones y sus dosis se calcularán de acuerdo con el estado general del enfermo.

Recomienda Girges para los adultos varones una inyección diaria

29. R. Girges, *op. cit.*

durante siete días, y de ahí en adelante en días alternos; dosis inicial de grano y medio, prosiguiendo con un grano, o de uno a uno y medio. El tratamiento habría de repetirse después de siete días de descanso o tan pronto como se crea necesario, hasta la total desaparición de los huevos esquistosómicos en las deyecciones intestinales. Para los niños recomendaba Girges³⁰ una dosis máxima total de un vigésimo de grano por kilo de peso, o un grano por año de edad después de los dieciocho años. La dosis de toma nunca debería pasar de un grano.

Valencia Parparcen³¹ recomendó para el tártaro emético la dosis total de 2.64 a 3.96 gm., de acuerdo con la regla siguiente: tres dosis de 0.02 gm., tres de 0.03, tres de 0.04 y tres de 0.05; al cabo de un mes, tres dosis de 0.06 gm., tres de 0.07, tres de 0.08 y tres de 0.09. Las primeras doce inyecciones habrían de administrarse diariamente o un día si y otro no, y las próximas doce inyecciones cada dos o tres días. Si los síntomas no desaparecían y las heces fecales seguían siendo positivas después de la segunda serie de inyecciones, debería administrarse una tercera tanda, hasta componer una dosis total curativa de 3.96 gm. Aseguraba este autor que las recaídas fueron raras si la cantidad administrada había pasado de 2.64 gm., y casi no se daban recaídas cuando se aplicaba también la tercera tanda de inyecciones. En esta forma de administración sobrevenían muy pocas reacciones tóxicas. Recomendaba mezclar el tártaro emético y la sangre para que se produjera la precipitación del óxido de antimonio fuera de la circulación.

Fuadina.—Esta droga es el antimonil-pirocatequin-disulfonato sódico y contiene 13.5 por ciento de antimonio. Preséntase en el mercado en forma de solución isotónica transparente, con 6.3 por ciento de la droga, de suerte que 1 cc. representa 8.5 mgm. de antimonio trivalente. Se administra intramuscularmente sin que apenas ocasione molestias. A los sujetos de edad adulta se le suelen dar tres días seguidos las dosis de 1.5 cc., 3.5 cc. y 5 cc. Continúase entonces inyectando 5 cc. en días alternos o cada tres días, hasta componer una dosis total de 45 cc. Después de un descanso de una o dos semanas puede repetirse la medicación. En los niños la dosis inicial es de 0.5 cc. Si el medicamento no provoca reacción alguna, se administra 0.5 cc. por kilo de peso al segundo día y, de ahí en adelante, 1 cc. por cada 10 kilos de peso, cada dos o tres días, hasta que se haya inyectado 1 cc. por kilo.

30. *Ibid.*

31. J. Valencia Parparcen, Tratamiento médico de la schistosomiasis mansoni en los adultos. *Rev. Policlínica Caracas*, 11:293-307, 1942.

El año 1930 Khalil y Betache³² comunicaron sus experiencias en el tratamiento con fuadina de 2,041 casos esquistosomiásicos y llegaron a la conclusión de que éste es el medicamento de elección en la enfermedad por su escasa toxicidad, su gran actividad parasitotrópica y la facilidad de su administración. Entre mil casos tratados se obtuvo un 68.6 por ciento de curaciones totales, mientras que con el tártaro emético el porcentaje fué de 43.2. No se obtuvo la curación después del tratamiento en sólo 4 por ciento de los casos; con el tártaro emético el porcentaje fué de 5 por ciento. Practicados los exámenes coprológicos a 83 casos, tras un período de uno a tres meses de haber sido tratados, únicamente en dos casos aparecieron huevos esquistosómicos en las heces fecales, lo que da un porcentaje de curaciones de 97.6; en cambio, tras la medicación con tártaro emético, 67.2 por ciento de los casos volvieron a tener huevos esquistosómicos vivos en las deyecciones.

La eficacia terapéutica de la fuadina ha sido comprobada por otros investigadores,³³ pero, desgraciadamente, en los casos que se han comunicado no se ha observado el curso ulterior de la medicación. Por otra parte, hay muchas autoridades que piensan que no es la fuadina la droga de elección en la esquistosomiasis. Cawston,³⁴ por ejemplo, afirmaba en 1937 que la mayoría de los sujetos tratados con fuadina no quedaban curados totalmente, y según él, esto se debía a que el medicamento sólo contiene 13.5 por ciento de antimonio metálico, al paso que el contenido en el tártaro emético es de 38.6 por ciento. Así pues, para administrar una concentración mínima de 0.5 gm. por ciento de antimonio metálico, habrá que inyectar, aproximadamente, 60 cc. de fuadina. Valencia Parparcen³⁵ recomendó una dosis total de 100 a 150 cc. de fuadina, pero prefería

32. M. Khalil Bey y M. H. Betache, Treatment of bilharziasis with new compound "fouadin;" report on 2,041 cases. *Lancet*, 1:234-235, 1930.

33. N. Harkaway, La bilharziose humaine dans le cercle de Bangu; essai de traitement par divers composés antiomoniaux. *Ann.Soc.beige de méd.trop.*, 17:17-25, 1937.

C. U. Lee, Treatment of schistosomiasis japonica with fouadin in experimentally infected rabbits. *Chinese M.J.*, 46:1169-1178, 1932.

W. L. Gopsill, Schistosomiasis in Nyasaland and its treatment by means of fouadin. *J.M.A. South Africa*, 5:222-223, 1931.

R. M. Gordon y E. P. Hicks, Fouadin and auremetine in treatment of *S. haematobium* infections amongst West African children, together with observations on after results of treatment with emetine periodide and emetine hydrochloride. *Ann.Trop.Med.*, 24:443-447, 1930.

G. C. Low y R. H. Franklin, New antimony preparations in the treatment of mediterranean leishmaniasis and Japanese (or eastern) schistosomiasis. *Lancet*, 1:395-396, 1932.

H. C. Kan, Preliminary report on specific treatment of schistosomiasis japonica. *Chinese M.J.*, 50:1637-1648, 1936.

34. F. G. Cawston, Recent progress in the cure of bilharzial disease in South Africa. *Parasitology*, 29:1-3, 1937.

35. J. Valencia Parparcen, *op. cit.*

usar tártaro emético por su bajo precio. Khalil Bey³⁶ mencionó las complicaciones que podían presentarse al administrar fuadina: bradicardias, fiebre (avivamiento del paludismo crónico en algunos enfermos, producido por la contracción del bazo), reacciones alérgicas, herpes zoster, exacerbación del eritema pelagroso, vómitos (en 0.36 de los casos), abscesos alguna vez, y, aunque raramente, muerte súbita. En el Instituto de Investigaciones del Egipto³⁷ se han investigado los efectos medicamentosos sobre el hígado, pues Cawston había formulado sus prevenciones sobre las hepatitis y cirrosis que pudiera provocar la droga. He a qué las conclusiones expuestas por los investigadores egipcios:

1. El antimonio a dosis terapéuticas no provoca trastorno alguno en un hígado normal, ni produce trastornos funcionales, ni aumenta las alteraciones orgánicas ya existentes en un hígado esquistosomiásico.

2. En algunos casos en que existen lesiones esquistosomiásicas del parenquima hepático, el funcionamiento de la viscera se normalizó después del tratamiento.

3. En los enfermos con ictericia por alteraciones parenquimatosas, la medicación antimoniales produjo una franca mejoría, lo que demuestra que este metaloide no exagera la patología hepática preexistente.

4. El antimonio no provoca en las ratas la menor disminución del glicógeno hepático, aún cuando se administren grandes dosis.

5. Las pruebas para investigar las funciones hepáticas, realizadas un año después de aplicado el tratamiento antimoniales, no han descubierto lesiones en el hígado que puedan ser imputables al medicamento, y las ictericias observadas en enfermos que habían sido tratados anteriormente, pueden ser debidas a algún otro estado patológico.

En realidad, no se ha podido demostrar que exista gran diferencia entre la fuadina y el tártaro emético, pues ambos remedios actúan de igual modo sobre el hígado. Para investigar el grado de las lesiones hepáticas que puedan existir, utilizáronse distintas pruebas: las de Van den Bergh, del índice icterico, del urobilinógeno, de la bromosulfotaleína, de la tolerancia glucosada y la de Roger. Khalil Bey,³⁸ por medio de la radiografía, pudo observar que la fuadina se absorbía a los seis minutos después de inyectada en los músculos. La elimina-

36. M. Khalil Bey, *op. cit.*

37. *Ibid.*

38. *Ibid.*

ción, sin embargo, resultó muy lenta a través de los riñones y en las heces fecales; tampoco se eliminó a través de la piel, en el esputo o en la leche.

Otros antimoniales trivalentes.—Fargher y Gray³⁹ han creído que el tartrato de litio y antimonio era menos tóxico que los tartratos, sódico o potásico, de antimonio, y por lo tanto, podría ser beneficioso en la esquistosomiasis humana. Girges ha observado que el tartrato amónico-antimónico es el menos tóxico de los tartratos inorgánicos y superior a las sales de tártaro emético. El tartrato de quinina y antimonio, donde se han combinado ventajosamente dos poderosos agentes terapéuticos, parece también menos tóxico que dichas sales.⁴⁰ McDonagh⁴¹ ha recomendado el uso del tartrato potásico amónico-antimónico, o antibutin, y el sulfuro de antimonio, en solución al 2 por ciento. Tootell⁴² después de tratar cinco enfermos con antimosán, que es un compuesto trivalente de antimonio, en que el óxido de antimonio está combinado con un derivado (no tóxico) de pirocatequina, opina que el producto es tan activo como el tártaro emético y las reacciones que provoca son más leves. El antimosán es muy soluble en agua, da una reacción neutra y puede inyectarse intravenosamente en soluciones al 5 por ciento, a dosis de 0.30 a 0.40 gm.⁴³ Según Maciel⁴⁴ es menos activo y más tóxico que el tártaro emético.

Antimoniales pentavalentes.—La toxicidad de estas sustancias es mucho menor que la de los antimoniales trivalentes, pero de menos eficacia contra la esquistosomiasis. Entre los pentavalentes, los más importantes son: el estibosán o estibenilo (p-acetil-amino-fenil-antimoniato sódico), el feniloestibionato sódico, el neoestibosán, la estibamina, la urea-estibamina, el glucósido tibamina y la amino-estibiurea.

Otros medicamentos antiesquistosomiásicos.—Tootell⁴⁵ ha recomendado el mercurocromo como el medicamento de elección en el tratamiento de las primeras etapas de la esquistosomiasis, cuando aún no existen complicaciones graves, siempre que el contenido

39. R. Girges, *op. cit.*

40. *Ibid.*

41. *Ibid.*

42. G. T. Tootell, *op. cit.*

43. G. T. Tootell, *op. cit.*; R. Girges, *op. cit.*

44. H. Maciel, Sobre o tratamento da eschistosomose intestinal. *Sciencia med.*, 6:578-601, 1928.

45. G. T. Tootell, Comparative treatment with mercurio-chrome 220 soluble and tartar emetic in schistosomiasis japonica. *Chinese M.J.*, 40:440-448, 1926.

hemoglobínico sea por lo menos de 70 por ciento. Pero algún tiempo después, este mismo autor⁴⁶ pudo observar que el mercurocromo producía reacciones intensas. Shattuck⁴⁷ obtuvo buenos resultados con el tioglicolato de sodio y antimonio en un caso de esquistosomiasis japónica, a dosis de 0.01 a 0.02 gm., administradas en espacio de doce días. Este antimonial, al igual que el tioglicolamido antimónico, fué usado por Todd,⁴⁸ en el Congo Belga, habiendo obtenido resultados rápidos, sin efectos perjudiciales. Van Slype⁴⁹ ha ensayado la *trystibine* en seis casos, obteniendo la curación en todos ellos, pero no observó su curso ulterior. Fisher⁵⁰ trató cincuentidós casos de esquistosomiasis parasitados con *S. hematobium bovis*, administrándoles por vía oral, diariamente, en ayunas y durante cinco días, una solución acuosa de acriflavina al 2 por ciento, obteniendo buenos resultados inmediatos, sin que se presentase ninguna recaída al cabo de dos meses. Fakhry⁵¹ usó este mismo medicamento, pero sin ningún resultado apreciable.

Gobert⁵² empleó la *anthiomaline* que es una sal lítica del ácido estibiomálico, en inyecciones intramusculares cada dos días, obteniendo muy buenos resultados. El producto es muy poco tóxico y apenas produce reacción local. La dosificación fué de 1 cc. por 20 o 30 kilos, y de 3 ó 4 cc. cuando el peso era, o pasaba, de 45 kilos. En 59 por ciento de los casos tratados se produjo la desaparición de los huevecillos de esquistosoma japonico en las heces fecales.

Cawston⁵³ ha observado que la *anthiomaline* no es irritante y la ha inyectado en las venas, pero Ashkar⁵⁴ dice que esta droga es algo más dolorosa y tóxica que la fuadina, produciendo sed, náuseas, vómitos, cefalea, debilidad y dolores articulares. Después de un mes de terminado el tratamiento no ha habido recidivas.

Las sales de cobre han sido usadas con éxito por Van Nitzen.⁵⁵

46. G. T. Tootell, *op. cit.* (27).

47. G. C. Shattuck, Schistosomiasis treated with antimony sodium thioglycollate and with antimony thioglycollamide. *J.Trop.Med.*, 31:115-116, 1928.

48. *Ibid.*

49. W. Van Slype, Notes sur la trystibine dans quelques affections tropicales. *Ann.Soc. belge de méd.trop.*, 17:285-290, 1937.

50. A. C. Fisher, Treatment of schistosomiasis with acriflavine. *Lancet*, 1:897, 1934.

51. A. Fakhry, The treatment of schistosomiasis and ankylostomiasis with acriflavine (A letter to the Editor). *Lancet*, 2:162-163, 1934.

52. E. Gobert, Traitement de la bilharziose par l'antimoniomaliolate de lithium (anthiomaline) a Gafsa. *Bull.Soc.path.exot.*, 30:393-398, 1937.

53. F. G. Cawston, Vitamin deficiency in bilharzia disease and some successes with anthiomaline. *J.Trop.Med.*, 40:31-32, 1937.

54. M. F. Ashkar, Treatment of schistosomiasis with anthiomaline. *J.Egyptian M.A.*, 21:614-619, 1938.

55. R. Van Nitzen, Contribution a la chimiotherapie du paludisme. *Bruxelles Med.*, 17:587-592, 1937.

Inyectaba intravenosamente un preparado llamado *dicuprene*² (solución al 10 por ciento de dietilamin-disulfo-cupro-oxiquinoleína) a la dosis de 5 cc. diarios. David,⁵⁶ por el contrario, ensayó este mismo preparado sin el menor éxito. Cawston⁵⁷ ha podido observar que los huevecillos esquistosómicos degeneran cuando se administra tetracloruro de carbono por vía digestiva diariamente, pero la droga es muy tóxica y no permite su uso diario. En el año 1938 aseguraba este último autor⁵⁸ que el 90 por ciento de los enfermos esquistosomiásicos se curan sin necesidad de tratamiento. Y por último, Mann⁵⁹ dice haber tenido éxito con el salvarsán administrado intravenosamente durante la etapa febril de la enfermedad.

2. PRESENTACIÓN DE 157 CASOS DE ESQUISTOSOMIASIS DE MANSON TRATADOS CON FUADINA

En los últimos años, nuestro convencimiento de que la esquistosomiasis es una enfermedad frecuente entre las gentes de Puerto Rico ha hallado nueva confirmación. Según se desprende de las comunicaciones de Koppisch⁶⁰ sobre autopsias realizadas en este país, esta enfermedad se padece en un alto porcentaje, más de lo que la observación clínica haría sospechar. Todavía no hace mucho que el Ejército tuvo que separar del servicio militar un gran número de jóvenes aparentemente saludables, porque, aunque sin previa historia de haber padecido de esquistosomiasis, se descubrió en sus deposiciones intestinales el huevo de *S. mansoni*. Estos hechos refuerzan nuestra opinión de que la esquistosomiasis constituye aquí un problema sanitario de máxima importancia y que una de las formas de contribuir a la erradicación de la enfermedad sería tratar y curar los sujetos parasitados.

Ya hace varios años que los médicos en ejercicio en Puerto Rico vienen prescribiendo fuadina a los esquistosomiásicos, pero he aquí que, a despecho de los numerosos enfermos tratados o aún en tratamiento, se oye corrientemente decir a la gente lega en la materia y hasta a algunos médicos, que esa clase de medicación no tiene gran

56. J. David, Note sur l'emploi des sels de cuivre: Dicuprene et Cuprochine dans la schistosomiasis urinaire. *Ann.Soc.belge de méd.trop.*, 18:377-380, 1938.

57. F. G. Cawston, Carbon tetrachloride in schistosomiasis. *Chinese M.J.*, 42:700-701, 1928; *Tr.Roy.Soc.Trop.Med.&Hyg.*, 22:245-248, 1928.

58. F. G. Cawston, Comparison of treatments of kala-azar and schistosomiasis. *J.Trop.Med.*, 41:343-344, 1938.

59. W. L. Mann, Some practical aspects of schistosomiasis as found in the Orient. *J.A.M.A.*, 67:1366-1368, 1936.

60. E. Koppisch, Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto Ricans. *Puerto Rico J.Pub.Health & Trop.Med.*, 16:395-455, 1941.

valor y que, a pesar de ella, sigue su curso progresivo hasta la hora de la muerte. No es necesario advertir que estas opiniones tienen por único fundamento la cifra anual de defunciones por cirrosis hepáticas o por hematemesis, pues hasta la fecha todavía faltan por realizar análisis minuciosos de los hechos, avalorados por observaciones cuidadosas de los enfermos después que éstos han sido medicados.

Nosotros hemos tenido la ocasión de estudiar en estos años últimos un grupo numeroso de enfermos esquistosomíacos que enviaban al Hospital de la Universidad los médicos de todas las regiones del país. Hemos seleccionado, entre todos estos enfermos, 157 casos en los que se ha podido seguir con bastante rigor el curso ulterior del tratamiento. Los datos que en sus historias clínicas hemos recogido, van expuestos a continuación.

Pudimos observar clínicamente 63 enfermos a quienes se había administrado una serie de inyecciones de fuadina. La observación duró a veces—la más corta—un solo día; otras, espacios de tiempo muy variables. La observación más dilatada del curso postmedicamentoso fué de sesenta meses. Entre los 63 enfermos, 26 fueron observados de uno a seis meses; 7, de uno a dos; 9, de tres a cuatro; y 12, de cinco a seis meses. En 11 casos la observación duró de siete a doce meses; en 5, de trece a diecinueve meses; en 4, de veinte a veintiseis meses; en 2, de veintisiete a treintitrés meses; en 3, de treinticuatro a cuarenta; en 3, de cuarentiuno a cuarentisiete; en 3, de cuarentiocho a cincuenticuatro, y en uno por espacio de sesenta meses. Hubo cinco casos en que la observación duró uno, siete, nueve, once y diecisiete meses, respectivamente. En ninguno de los casos, a pesar de repetidos y minuciosos exámenes coprológicos, se pudieron pesquisar huevecillos de esquistosomas.

En 15 casos aparecieron los huevecillos en las heces fecales después de una serie de inyecciones de fuadina. En 4 casos, al cabo de uno a dos meses después de terminar la serie de inyecciones; en 1, después de cuatro meses de haber sido inyectado; en 5, después de cinco a seis meses; en 2, después de siete y ocho meses; y en 3, después de nueve, doce y trece meses, respectivamente, de tratamiento.

Hubo 21 casos en que las heces fecales fueron siempre negativas, a pesar de repetidos exámenes, después que se les habían administrado dos series de inyecciones de fuadina. La segunda serie de inyecciones no se aplicaba sino cuando los exámenes coprológicos eran positivos después de inyectada la primera serie. En 5 enfermos las heces eran negativas después de uno o dos meses de haber sido inyectados; en 4, al cabo de cinco o seis; en 5, al cabo de siete a doce meses; en 4, entre los trece y los diecinueve meses, y en 2, al com-

pletarse los veinte y veintidós de la segunda tanda de inyecciones. En un solo caso el lapso de tiempo transcurrido entre la primera y la segunda tanda fué de veinte días.

En 23 enfermos, las deyecciones intestinales resultaron positivas en épocas variables; entre veinte días y veinte meses después de terminar de inyectar la segunda serie de fuadina. He aquí las observaciones respecto a estos casos: 10 positivos después de uno a dos meses; 5, después de tres a cuatro meses; 3, después de cinco a seis meses; 3, después de siete a doce meses; 1, después de dos meses y 1, después de treintidós meses.

En 5 enfermos se llevó a cabo la observación cuando ya había transcurrido más de un mes (1½, 2, 4, 12 y 17 meses, respectivamente) de haber aplicado la tercera serie de fuadina y a ninguno de ellos se le encontraron huevos esquistosómicos en el excremento.

Hubo, en cambio, 14 enfermos que, a pesar de haber sido inyectados por tercera vez, todavía presentaban las heces positivas: 1, después de dos semanas de inyectado; 2, después de un mes; 2, después de mes y medio; 2, después de dos meses; 1, después de cuatro meses y medio; y 1, después de seis meses y medio.

Otros 3 enfermos a los que hubo que administrar una cuarta serie de fuadina, fueron examinados a los cuatro, cinco y ocho meses, respectivamente, pero no se pudo demostrar la existencia de huevos mansónicos en las deyecciones.

En cambio, en otros 6 enfermos los exámenes coprológicos fueron positivos al cabo de uno, dos, tres, veintisiete y treinta y tres meses, respectivamente. Dos de estos enfermos todavía contenían huevecillos en las heces después de dos y cuatro meses, respectivamente, de haber puesto la quinta serie de inyecciones. Hubo un enfermo a quien se le inyectó por sexta vez, y todavía cuatro meses después contenía huevecillos en sus heces fecales.

Analizando los datos que hemos presentado antes, se ve que en 92 enfermos (58.6%) que habían sido observados durante un período de tiempo razonable, habían desaparecido los huevecillos después que la cuarta serie de fuadina había sido administrada. Entre estos 92 enfermos, 63 (40.1%) no tenían huevecillos esquistosómicos tras la primera tanda de inyecciones; 21 (13.3%), tras la segunda tanda; 5 (3.1%), tras la tercera y 3 (1.9%), tras la cuarta. En estos enfermos en los que fracasó la medicación, resultó muy difícil eliminar la posibilidad de reinfestación.

Practicáronse exámenes coprológicos diarios a 17 casos para poder precisar con exactitud el día en que desaparecían los huevecillos. Lo más pronto que se observó su desaparición fué al cuarto día; el

período más prolongado en desaparecer fué al cabo de veinticinco días. Promedio general, de trece días.

La reacción tóxica consistió mayormente en la aparición de artralgias, por lo general leves, rara vez de tal intensidad que nos obligase a suspender el tratamiento. Las náuseas y los vómitos fueron la excepción. En un enfermo, sin embargo, se declaró un herpes zoster y otros dos sufrieron neuritis periféricas.

3. REACCIONES TÓXICAS PROVOCADAS POR LA FUADINA

Las reacciones tóxicas más corrientes que provoca la administración de esta droga suelen ser náuseas, vómitos, dolores epigástricos, artralgias y enflaquecimiento. Los dolores articulares observados por nosotros recaían frecuentemente en los hombros, en las rodillas y en la región inferior de la espalda; de intensidad variable, por lo general leve, apareciendo después de la quinta o sexta inyección y progresando conforme avanzaba el tratamiento. En algunos enfermos manifiéstanse los dolores articulares con cada nueva inyección del medicamento. Los vómitos y las náuseas son muy raros, y suelen declararse inmediatamente después de la inyección o a las dos o tres horas. El enflaquecimiento es frecuente, perdiendo los enfermos unas pocas libras, lo cual probablemente se debe a la anorexia.

Las neuritis periféricas son las reacciones más graves que a menudo hemos podido observar. Véanse a continuación los historiales clínicos compendiados de dos casos.

CASO 1. A.C.M.—Núm. A-644 del H. de la U. Adulto de 33 años, de raza blanca, nativo de Puerto Rico, ingresa en el Hospital el 24 de octubre de 1940 con esquistosomiasis de Manson, cirrosis hepática y esplenomegalia, ambas de moderada intensidad. Se le aplica fuadina, una inyección cada segundo día, hasta completar una tanda de diez. Se le da de alta el 9 de noviembre del mismo año. Poco tiempo después el enfermo se queja de dolores intensos en los miembros y está incapacitado para la marcha. Reingresa en el Hospital el 6 de diciembre de 1940. Presenta entonces atenuación de los reflejos en los miembros superiores e inferiores. Permanece en el Hospital hasta el día 13 de febrero de 1941, fecha en que se le da de alta sin que haya mejorado lo más mínimo. Mientras estuvo hospitalizado padeció de intensos dolores en los miembros y estuvo todo el tiempo postrado en el lecho. Se le declaró una hemorragia gingival muy profusa y la piel tomó un color icterico. En distintas ocasiones sufrió ataques graves de hipo. Fué decayendo lentamente y falleció en su hogar. Diagnóstico formulado al darle de alta: esquistosomiasis mansónica, con várices esofágicas y neuritis tóxicas de origen antimónico.

CASO 2. J.T.A.—Núm. A-3773 del H. de la U. Joven puertorriqueño de 24 años, de raza blanca, que acude al consultorio del Hospital el día 6 de febrero de 1943, padeciendo de dolores epigástricos después de las comidas desde hace un año. La exploración física no revela nada anormal y únicamente se encuentran huevos mansónicos en las heces fecales. Se le pusieron diez inyecciones de fuadina durante los meses de febrero y marzo. El 26 de junio del mismo año volvió al consultorio traído por un amigo. Presentaba entonces parálisis bilateral de los flexores de los pies. Cuenta el enfermo que el día 29 de marzo de 1943 había sentido adormecimiento en los pies, el cual fué aumentando hasta que quedó impotente de ambas extremidades, a tal extremo que durante los veinte días últimos quedó incapacitado para caminar.

Fuó hospitalizado nuevamente y al examinarle se comprueba una pronunciada parálisis e incoordinación motora en ambas extremidades inferiores, con pérdida sensorial y atrofia muscular de la pierna y muslo derechos. La musculatura de los miembros superiores, muy debilitada. Desaparición bilateral de los reflejos rotulianos y del tendón de Aquiles. Reacciones de Wassermann y Hinton, ambas negativas. En el líquido céfalorraquídeo: Wassermann negativa; recuento celular, proteínas y curva de oro coloidal: normales. Se formula el diagnóstico de neuritis periférica por impregnación tóxica con sales de antimonio.

CASO 3. J.J.—Núm. 655 del H. de la U. Joven de 22 años, natural de Puerto Rico, ingresa el 30 de septiembre de 1931 con dolor en las pantorrillas y dificultad en la marcha. Al examinarle nótase que el enfermo carece de seguridad al caminar. Pocas semanas antes de esta sintomatología se le había administrado fuadina. Con el tratamiento paliativo mejoró lo bastante para darle de alta. En el mes de noviembre de 1932 comenzó a padecer de tenesmo intestinal y se encontraron huevos mansónicos en las deposiciones. Se recomenzó por segunda vez el tratamiento con fuadina, pero después de la cuarta inyección la micción se hizo difícil y frecuente, apareciendo dolores en ambas piernas. Se dejó otra vez de medicinarle, pues cada vez que se intentaba empeoraban los síntomas.

Hemos observado también un caso de herpes zoster y otro de púrpura hemorrágica. Como estas complicaciones son algo raras, transcribimos a continuación un resumen de sus historias clínicas.

CASO 4. R.M.D.N.—Núm. A-3302 del H. de la U. Jovencita, puertorriqueña, de once años de edad, ingresa en el Hospital el día 18 de septiembre de 1942 con las uñas y los labios cianóticos. La exploración física descubre un bazo enormemente abultado, hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo, dedos hipocráticos, cianóticos y cianosis labial. En las heces fecales, huevos de *S. mansoni*. Se inicia el tratamiento el 26 del mismo mes, consistiendo en 3 cc. de fuadina, en días alternos, hasta hacer un total de 54 cc. con la última inyección que se le puso el 31 de octubre de 1942. A los cinco días

aparecieron vesículas típicas de herpes zoster en el lado izquierdo del tórax, a la altura de las VII y VIII costillas, que desapareció totalmente con el tratamiento hacia el 22 de noviembre de 1942.

Nota. Aunque el herpes zoster apareció después de terminado el tratamiento con fuadina, es muy posible que las grandes dosis de droga administradas hayan dado lugar a la acumulación de antimonio en los tejidos.

CASO 5. C.R.M.—Núm. A-3481 del H. de la U. Jovencita puertorriqueña de 16 años de edad, de raza blanca, ingresa el 11 de noviembre de 1942 para ser tratada en el Hospital. Tenía el bazo enormemente hipertrófico y el hígado moderadamente aumentado de volumen. Se comienza a inyectar el 21 del mismo mes y se continúa el tratamiento hasta el día 5 de diciembre de 1942, habiéndosele inyectado una dosis total de 26 cc. El 30 de noviembre del mismo año, después de la sexta dosis de fuadina, aparecieron varias manchas rojas petequiales en ambas extremidades inferiores. La prueba del torniquete fué positiva. La de la protrombina y el recuento de plaquetas, normales. Se formula el diagnóstico de púrpura hemorrágica.

Recientemente hemos podido ver un caso con lesiones tuberculosas pulmonares antiguas, las cuales se exacerbaron tras la administración de fuadina. Como en Puerto Rico la tuberculosis pulmonar es bastante frecuente, creemos que merece la pena tener en cuenta este caso.

CASO 6. J.M.A.R.—Núm. A-4603 del H. de la U. Sujeto de 22 años, blanco, natural de Puerto Rico, que concurre al consultorio del Hospital el 20 de septiembre de 1943 para ser tratado de la esquistosomiasis que padece. Exploración física: casi completamente normal excepto la imagen radiográfica de los pulmones, en la que aparece una lesión cicatricial en el vértice pulmonar derecho. Se le inyecta por primera vez fuadina el 31 de enero de 1944. Después de la IV inyección el enfermo se queja de malestar general, dolores articulares, sintiéndose febril. Se suspendió el tratamiento, pero el enfermo empeora paulatinamente, tiene fiebre todos los días, con alza de la temperatura vespertina, y rebaja 11 libras de peso durante ese tiempo. El 14 de abril del mismo año nótase en la radiografía que se ha reactivado la lesión del vértice derecho, habiéndose formado una infiltración fibrocásica por debajo de la clavícula izquierda. Al examinar el residuo gástrico encontráronse numerosos bacilos ácidosresistentes.

La fuadina en este caso debió reactivar las antiguas lesiones tuberculosas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La bibliografía sobre las diversas clases de medicamentos aplicables al tratamiento de la esquistosomiasis demuestra que los compuestos trivalentes de antimonio son los más eficaces contra esta enfermedad. Entre éstos, las sales sódicas y potásicas de tártaro

emético y la fuadina parecen ser los medicamentos preferidos. Merecería, sin embargo, ensayarse algo más la *anthiomaline*. Al pasar revista a las comunicaciones sobre esta materia presentadas por múltiples autores, salta a la vista que en los casos tratados no se ha seguido como es debido el curso ulterior de la enfermedad, pues la mayoría de las veces los enfermos, supuestamente curados, no retornaron para ser examinados de nuevo, y muchos ni siquiera terminaron el tratamiento iniciado.

De aquí que no haya un criterio fijo para determinar cuándo se obtiene la curación. La desaparición de los síntomas, de la eosinofilia y de los huevos esquistosómicos en las deyecciones intestinales es lo único que puede servirnos de guía para diagnosticar la curación definitiva de un enfermo. Cawston⁶¹ hace notar a este respecto que los vermes machos pueden sobrevivir en las vísceras o en los intestinos, aún cuando no existan ya huevecillos en las heces fecales ni en la orina.

El lapso de tiempo transcurrido entre la época en que se contrae el parasitismo y la fecha en que se inicia el tratamiento, parécenos que tiene una extraordinaria importancia en el tratamiento de esta enfermedad. Cuanto más pronto se comience éste tanto mayores serán las probabilidades de obtener la curación radical, pues las lesiones reactivas que se hayan producido en los tejidos del órgano parasitado no se pueden remediar fácilmente. Al igual que sucede con la sífilis, lo único factible es detener el proceso patológico antes que sobrevengan daños irreparables.

En cuanto a la eficacia de la fuadina, nuestras observaciones concuerdan bastante con las de Khalil y Betache⁶² y Manson Bahr.⁶³ En 1930 comunicó el primero de estos autores haber obtenido 68.6 por ciento de curaciones entre 1,000 casos, aproximadamente, de la enfermedad, en tanto que el porcentaje de curaciones con tártaro emético no fué más que de 43.2. Asegura Manson Bahr que las estadísticas en Egipto del año 1934 dan 53 por ciento de curaciones entre 1,938 enfermos tratados con esta droga. Según este autor, el *S. mansoni* es siempre más difícil de exterminar que el *S. hematobium*.

Nosotros creemos, no obstante, que aunque la eficacia de la fuadina es sólo de 50 a 60 por ciento, aproximadamente, entre los casos en que se administra esta droga, su escasa toxicidad y lo fácil de la

61. F. G. Cawston, Evidence of successful destruction of schistosomes. *Parasitology*, 26: 460-462, 1934.

62. M. Khalil Bey y M. H. Betache, *op. cit.*

63. F. H. Manson Bahr, *Manson's Tropical Diseases*, 11th ed. (Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1940).

administración hacen de ella el medicamento indicado en la esquistosomiasis. Y aún queremos añadir que, si bien la cuantía de la dosis prescrita en el curso de un tratamiento ordinario no parece suficiente en cierto número de casos, no creemos que deban prescribirse las dosis excesivamente grandes que recomiendan Cawston⁶⁴ y Valencia Parparcen,⁶⁵ pues hay que prevenirse contra las intensas reacciones medicamentosas que pueden sobrevenir.

Entre los 157 enfermos tratados por nosotros, 92 tenían aún huevos mansónicos en las heces fecales (58.6%) después de haberseles administrado uno o dos tratamientos.

En cuanto a los efectos tóxicos provocados por la administración de fuadina, creemos que los casos aquí presentados demuestran la clase más importante de reacciones que pueden presentarse. El deber, por lo tanto, del médico tratante es estar siempre vigilante para descubrirlas con la mayor premura posible, pues de no hacerlo así, no solamente exponemos el enfermo a quedar inútil durante largo tiempo, sino que también su vida puede correr un grave peligro.

R. L. trad.

64. F. G. Cawston, *op. cit.* (19).

65. J. Valencia Parparcen, *op. cit.*