

Tratamiento de la filariasis *bancrofti* con *Hetrazán*¹

(Cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina)

Por D. SANTIAGO STEVENSON, J. OLIVER GONZÁLEZ
y REDGINAL I. HEWITT

De los Departamentos de Medicina Clínica y de Zoología Médica, de la Escuela de Medicina Tropical, San Juan de Puerto Rico, y de la División del Laboratorio de la casa Lederle, *American Cyanamid Co.*, Pearl River, N. Y.

Los esfuerzos realizados para curar radicalmente por medio de agentes quimioterápicos las parasitosis, debidas a la *Wucheria bancrofti*, han sido intensificados en gran medida durante los últimos cinco años. El *National Research Council* tiene en lista ciento veinte productos químicos que ya para el año 1945 habían sido ensayados clínicamente en el tratamiento de la filariasis humana.² De todos los medicamentos, sólo los compuestos de antimonio parecen haber dado buenos resultados terapéuticos. Entre ellos, el neostibosán, compuesto pentavalente de antimonio, es el que ha demostrado poseer mayor actividad contra los vermes filáricos.³ Los compuestos antimónicos, según parece, actúan sobre los gusanos filáricos adultos, y hacen desaparecer paulatinamente los embriones circulantes en la sangre. La desaparición completa de las microfilarias tarda varios meses en verificarse en algunos enfermos, pero en otros este período es más dilatado. Todavía no se había descubierto un medicamento que poseyese una acción más eficaz y rápida sobre las microfilarias al mismo tiempo que sobre los vermes adultos.

Hewitt⁴ y sus colaboradores han comunicado recientemente sus

1. Recibido en redacción el 21 de julio de 1947. Ésta es la traducción al español del artículo aparecido en el *Journal of the American Medical Association*, 135:708-712, 1947.

El medicamento que se necesitó para estos estudios nos fué suministrado generosamente por la División de Laboratorios de la casa Lederle de la *American Cyanamid Co.*, Pearl River, N. Y. Al cuidado de los enfermos estuvieron los doctores E. J. Marchand y C. J. Margarida. Los análisis de los exámenes químicos fueron hechos por el Dr. R. Ruiz Nazario.

2. O. Temkin, A report on the medicinal treatment of filariasis *bancrofti*. *National Research Council, Office of Medical Information, Washington, D. C.*, Septembér, 1945.

3. J. T. Culbertson, H. M. Rose, and J. Oliver González, Chemotherapy of human filariasis by the administration of neostibosan. *Am.J.Trop.Med.*, 25:271-274, 1945.

J. T. Culbertson, H. M. Rose, F. Hernández Morales, J. Oliver González, and C. K. Pratt, Experimental chemotherapy of filariasis *bancrofti*. *Puerto Rico J.Pub.Health & Trop.Med.*, 22:174-209, 1947.

4. R. Hewitt, W. Wallace, D. E. White, and Y. Subbarow, Experimental chemotherapy of filariasis. 1. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J.Lab.and Clin.Med.* En prensa.

R. Hewitt, D. E. White, W. Wallace, H. Stewart, S. Kishner, and Y. Subbarow, Experi-

observaciones sobre la notable acción filaricida, en la filariasis espontánea en las ratas de las plantaciones de algodón y de los perros, de un nuevo compuesto: el cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina. El medicamento se administró por vía bucal y las dosis terapéuticas que se utilizaron en estos animales no demostraron poseer efectos tóxicos. Realizaron estos autores estudios rigurosos de la toxicidad del medicamento en animales⁵ y en sujetos adultos en buen estado de salud, a los cuales se les administraron diversas dosis,⁶ hasta un máximo de 8 mg. por kilo de peso, sin haber podido observar ninguna reacción medicamentosa perjudicial, grave o duradera. El próximo paso sería ensayar el medicamento en la filariasis humana para observar sus propiedades terapéuticas. Unas de las acciones que habría que determinar serían: (a) su toxicidad en el sér humano, (b) acción filaricida en la parasitosis humana, (c) dosis óptima y (d) duración mínima del tratamiento.

Los datos que aquí presentamos indican que el *Hetrazán*, administrado por vía oral, hace desaparecer rápidamente las microfilarias de la circulación sanguínea, sin que se produzcan graves manifestaciones tóxicas y, además, es muy posible que los parásitos adultos sean susceptibles a la acción antifilarica del medicamento.

Método de investigación

Los 26 enfermos objeto de estudio eran todos naturales de Puerto Rico; entre ellos, seis hembras y veinte varones, cuyas edades fluctuaban de 15 a 30 años. Entre todos los sujetos figuraban 23 casos asintomáticos, pero con microfilarias en la sangre, cuyos frotis resultaron positivos en las muestras tomadas durante la noche. Eran estos sujetos estudiantes que concurrían a las escuelas nocturnas de San Juan, encontrados positivos en una investigación practicada por uno de nosotros,⁷ y algunos jóvenes que habían sido rechazados del servicio militar obligatorio por haberse descubierto⁷ en ellos la parasitosis. Los otros tres casos presentaban ciertas manifestaciones clínicas que parecían indicar la existencia de filaria-

mental chemotherapy of filariasis. 2. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *Idem.* En prensa.

R. Hewitt, S. Kishner, H. Stewart, D. E. White, W. Wallace, and Y. Subbarow, Experimental chemotherapy of filariasis. 3. Effect of 1-Diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine Hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *Idem.* En prensa.

5. B. K. Harned, R. Cunningham, S. Halliday, R. Vessey, N. Yuda, and Y. Subbarow, Experimental chemotherapy of filariasis. 6. A pharmacodynamic study of 1-Diethylcarbamil-4-methylpiperazine Hydrochloride. *Idem.* En prensa.

6. *Ibid.*

7. J. O. G.

sis, y en efecto, se descubrió que tenían microfilarias circulantes en la sangre periférica durante la noche.

Se llevó a cabo la administración del medicamento estando todos los sujetos internados en el hospital. Al ingresar se tomaba la historia médica completa y se les hacía una exploración física minuciosa, investigando con especial atención el sistema linfático. Al mismo tiempo, verificábamos los exámenes de laboratorio siguientes: (1) recuentos hemáticos y cómputo diferencial, (2) determinaciones químicas de la sangre, (3) uranálisis, (4) examen coprológico y (5) prueba serológica de Kahn. Repetíanse los análisis químicos de la sangre, los recuentos hemáticos y el uranálisis cada tres días, durante todo el período de hospitalización.

La noche antes de iniciar la administración del medicamento, y a intervalos regulares en el curso del tratamiento, se tomaron nuevas muestras de sangre circulante. La hora de tomar la muestra de sangre en todos los enfermos fué siempre entre las 7:45 y las 8:30 de la noche. El frotis de sangre sobre portaobjetos se lavaba en agua para separar la hemoglobina y después, con alcohol absoluto y éter a partes iguales; se teñía con hematoxilina y se decoloraba con alcohol-ácido. Procedíase entonces a contar las microfilarias bajo el microscopio a 100 diámetros de magnificación. Las cifras anotadas en el recuento representan el número total de embriones por cada 60 mm.c. de sangre.

Se administró el medicamento por la boca, tres veces al día, antes o después de las comidas, o cada ocho horas. La dosis de toma fluctuó entre 0.5 mg. y 2 mgm. por kilo de peso corporal, y el tratamiento tardó cierto número de días: desde 3 a 21 (v. tabla). A diez de los casos se les administró una toma de 2 mgm. por kilo de peso, tres veces al día; a dos enfermos, 0.5 mgm. por kilo, tres veces al día. A los demás, 1 mgm. p.k. d.p., en la misma forma. Se examinaron todos los enfermos diariamente y se anotó cualquier síntoma aparecido o cualquier signo físico observado.

RESULTADO Y COMENTARIOS

El medicamento fué siempre bien tolerado. Las reacciones anti-medicamentosas nunca fueron de tal intensidad que obligase a suspender la administración del medicamento.

He aquí, en orden de frecuencia, las reacciones más corrientemente observadas y el número de enfermos en que aparecieron: fiebre (16 casos), cefalalgia (12), malestar general (9), lumbago (7), anorexia, náuseas y vómitos (5), inflamación dolorosa en el sistema linfático (4), artralgias (3), debilidad (2), manifestaciones cutáneas

(2), dolor testicular (1), respiración entrecortada (1) y dolor abdominal (1).

Fiebre. Fué siempre leve, no pasando, de 100° F en ocho casos; en seis osciló entre 100° y 101° F, y sólo en 2 casos ascendió hasta 103° F. En casi todos los enfermos el estado pirético se inició al segundo día de comenzar la medicación y duró de uno a seis días (un solo caso de esta última duración), con un promedio de 48 horas (el período febril. Uno de los enfermos piréticos aquejaba respiración entrecortada. La fiebre se acompañaba de la correspondiente taquicardia, cuya curva era paralela a la de la reacción febril. No se observaron arritmias ni alteraciones de la presión arterial.

Cefalalgia. Nueve enfermos tuvieron, durante el mismo día de iniciar el tratamiento, o al siguiente, leves dolores de cabeza, que desaparecieron espontáneamente a las pocas horas sin necesidad de administrar medicamento alguno. En tres casos la cefalalgia se prolongó durante dos días.

Malestar general. Nueve enfermos manifestaron cierto grado de malestar general, en cuatro de los cuales duró un día solamente; en otros cuatro, dos días, y sólo en un caso se prolongó tres días. Uno de los casos se vió obligado a permanecer encamado durante un día a causa del malestar. Este enfermo tenía una gran cantidad de microfilarias en la sangre y se le administró la dosis más elevada del medicamento (2 mgm.). Todos los enfermos, menos uno, de los que tuvieron malestar general de más de un día de duración, fueron los que tomaron la dosis más elevada del medicamento.

Lumbago. Cinco enfermos se quejaron de un ligero dolor lumbar que duró un día solamente; en otros dos casos la duración fué de dos y tres días respectivamente. A todos estos casos, excepto a dos, se les administró la dosis máxima.

Anorexia, náuseas, vómitos. Los cinco casos que sufrieron náuseas se quejaban al mismo tiempo de inapetencia, cuyos síntomas duraron un sólo día en tres casos y, en los restantes, dos días. De estos cinco casos tres tuvieron vómitos, que no fueron nunca persistentes y sólo se manifestaron una o dos veces al día.

Engrosamiento de los ganglios y vasos linfáticos. En cuatro casos se presentó cierto engrosamiento local en el sistema linfático mientras se estaba efectuando el tratamiento, o poco después de terminar éste. Dos de estos casos eran asintomáticos antes de iniciar la medicación. Al caso número A-10423 se le administraron dosis consistentes de 2 mgm. por kilo de peso, tres veces al día, durante seis días. Al quinto día de tratamiento comenzó a quejarse de dolor en ambos testículos y en el bajo vientre. Dos días más tarde pudo

notarse un engrosamiento moderado, y algo doloroso a lo largo del cordón espermático, sobre dos nódulos de mediano tamaño, como de una aceitunilla. Todo indicaba que existía una funiculitis bilateral y cierto grado de linfadenopatía inguinal, pero sin fiebre. La hipersensibilidad de la región y la inflamación casi desaparecieron completamente hacia el tercer día, y al examinarle tres semanas más tarde, sólo se notó un nodulillo indoloro del tamaño de un guisante, en el cordón testicular derecho. El caso número A-10778, al segundo día de tratamiento, se quejó de dolores en la cara interna superior del brazo izquierdo y, al día siguiente, se observó en esta región una masa nodular dura, dolorosa e inflamada, acompañada de linfadenitis axilar. El engrosamiento cesó casi completamente al cabo de tres días.

Los otros dos casos habían tenido manifestaciones filariásicas con anterioridad al tratamiento. El caso número A-10596 había estado confinado en otro hospital dos meses antes, con un episodio febril que le duró diez días, durante los cuales sufrió una inflamación dolorosa de los vasos linfáticos de la cara interna superior del muslo izquierdo, lo cual fué diagnosticado como un ataque agudo de filariasis después que se examinó la sangre y se comprobó la existencia de microfilarias. Al cuarto día de comenzado el tratamiento en este enfermo, se le presentó una inflamación nodular dolorosa, con un nódulo ganglionar del tamaño de una nuez, en la misma región, un poco más arriba del muslo, que la vez anterior. La fiebre en este enfermo alcanzó los 103° F. La inflamación fué cediendo gradualmente, siendo cada vez menos dolorosa, hasta que al darle de alta, veinte días más tarde, el tamaño del nódulo, indoloro ya, era el de una aceituna pequeña. El caso número A-8455 venía sufriendo hacía como un año de ataques frecuentes de adenitis inguinal dolorosa, acompañada de funiculitis y fiebre. Practicado el examen biopsico del nódulo existente en el trayecto del cordón espermático derecho, se formuló el diagnóstico anatomopatológico de "hipertrofia y varicosidad . . . con trombosis y organización histológica de causa indeterminada." En la sangre periférica de este enfermo se encontraron microfilarias varias veces. Tras cuatro días de haber iniciado la medicación se quejó el enfermo de dolor en el cordón espermático derecho, el cual estaba sensible, engrosado y de consistencia nodular; todo esto acompañado de fiebre. Al cabo de dos días la fiebre, el dolor y la inflamación habían desaparecido.

Artralgias. Tres enfermos aquejaron dolores en los hombros, codos y rodillas, de carácter leve en dos casos, algo intenso en otro, cuyo síntoma duró unos dos días.

Debilidad. En los dos casos con este síntoma, la duración fué de dos días en uno y de tres en el otro; a ambos se les administró la dosis máxima del medicamento.

Manifestaciones cutáneas. A uno de los enfermos se le presentó, al tercer día de tratamiento, una erupción eritematosa en las palmas de las manos y en la planta de los pies, que se desvaneció completamente al cabo de tres días. Este fué uno de los casos al que se le administró la dosis máxima del medicamento. Otro enfermo tuvo una erupción papular pruriginosa, sobre la superficie anterolateral de la pierna izquierda, que apareció al cuarto día del tratamiento y desapareció dentro de las 24 horas. Este mismo enfermo, cuando estaba con su erupción, se quejaba de inflamación de la mucosa bucal.

Dolor testicular. Al quinto día de tratamiento, un enfermo sintió dolores en la región testicular, que le duraron un día, pero sin que se notase inflamación o nódulos ganglionares en la parte dolorosa.

Es evidente que estas reacciones frente a la acción del medicamento se dieron con más frecuencia en los enfermos a los que se les administró la dosis más elevada. La fiebre y otros síntomas concomitantes aparecieron primeramente, en la mayoría de los casos, hacia el segundo día del tratamiento y al cumplirse las 48 horas ya habían desaparecido espontáneamente para no regresar más, a pesar de la continuación del tratamiento. Los estudios previos realizados sobre la toxicidad medicamentosa en sujetos en estado normal de salud han demostrado que cuando se administra una dosis elevada (8 mgm. por kilo de peso) los sujetos aquejan cefalalgia, malestar general, dolor en las articulaciones y anorexia. Los otros síntomas (fiebre, taquicardia, inflamación dolorosa del sistema linfático, etc.) hemos, pues, de considerarlos dependientes de la acción filaricida del medicamento, probablemente debida al efecto de una proteína extraña, o como una reacción de origen alérgico.

ALTERACIONES OBSERVADAS EN EL HEMATOGRAMA

Leucocitos. Durante o después de la medicación no se observaron alteraciones del cuadro hemático, excepto en lo que se refiere al cómputo leucocitario. El recuento de leucocitos, al ingresar estos casos en el hospital, fluctuó de 4,000 a 11,000, con una media de 5,000 a 7,000. En todos los casos, excepto en uno, el medicamento produjo una verdadera leucocitosis, que comenzó a aparecer generalmente hacia el segundo día, llegando progresivamente a su máximo hacia el cuarto o quinto día de tratamiento. De ahí en adelante la leucocitosis tendió a decrecer paulatinamente, descendiendo las

Núm. del sujeto hospitalizado	Edad	Sero	Dosis del medicamento por kilo de peso, diariamente	Duración del tratamiento (días)	Antes del tratamiento	Segundo día del tratamiento	Exámenes anteriores	
							Días después del tratamiento	Núm. de microfilarias
1	A	M	2	17	30	0	83	0
2	A	M	2	18	7	0	30	0
3	A	M	2	16	220	0	83	1
4	A	M	2	22	1	0	83	0
5	A	M	2	11	27	2	83	0
6	A	M	2	4	399	36	75	22
7	A	M	2	6	142	15	63	0
8	A	M	2	6	97	20	63	3
9	A	M	2	6	14	1	68	0
10	A	M	2	13	49	3	55	0
11	A	M	1	13	130	13	60	0
12	A	M	1	14	114	0	55	0
13	A	M	1	12	100	64	48	1
14	A	F	1	11	34	0	69	0
15	A	F	1	13	538	0	34	0
16	A	F	0.5	11	10	2	33	1
17	A	F	0.5	11	36	11	33	4
18	A	F	1	5	17	0	23	1
19	A	F	1	6	45	0	20	1
20	A	F	1	6	7	0	20	0
21	A	M	1	3	158	18	15	8
22	A	M	1	3	46	3	10	2
23	A	M	1	3	13	4	10	0
24	A	M	1	5	24	2	8	1
25	A	M	1	5	11	2	8	1
26	A	M	1	5	20	3	8	4

*A este enfermo se le administró el medicamento dos días y hubo que suspenderlo porque contrajo una infección de las vías respiratorias; se repitió medicación otros dos días más.

cifras con mucha más lentitud, y, a los veinte o veintitantos días después, el recuento leucocitario daba todavía cifras más elevadas que en el momento en que ingresó el enfermo en el hospital. Cuando las cifras leucocitarias llegaban al máximo, oscilaban de 5,000 a 24,000, con promedio entonces de 9,000 a 11,000 leucocitos. La intensidad de la leucocitosis no parece relacionada con el grado de elevación térmica, así como tampoco con el número de microfilarias observadas en la sangre en el recuento inicial, ni con la dosificación del medicamento.

Eosinofilia. En el momento de ingresar había 24 enfermos con una eosinofilia de más de 5 por ciento, y, en la mayoría de ellos, de 6 a 10 por ciento. La cifra más baja de recuento eosinofílico fué de 1 por ciento y, la más elevada, de 32 por ciento, ocurriendo esta última en un enfermo que padecía además una uncinariasis muy intensa. Solamente en tres de los casos no se observó aumento del número de eosinófilos. En doce enfermos la eosinofilia alcanzó o pasó del 20 por ciento en el curso del tratamiento. En seis de estos casos pasó del 30 por ciento, siendo las más elevadas de 40 y 41 por ciento en dos casos; esta última en un enfermo que en el momento de hospitalizarlo estaba intensamente parasitado de microfilarias (recuento de 220 parásitos). La eosinofilia no pareció tener relación con la altura de la curva térmica, ni con las cifras de microfilarias aparecidas en el recuento inicial. Existe, en cambio, una relación directa entre la eosinofilia y la aparición de la inflamación de forma nodular, pues los cuatro enfermos en que se observó este trastorno dieron cifras de eosinófilos tres, cuatro, seis y ocho veces más elevadas, respectivamente, que en el recuento inicial.

Química de la sangre y uranálisis. No hemos podido observar alteración alguna de la composición química de la sangre ni de la orina durante el tratamiento, ni después de terminado éste.

Acción del medicamento sobre las microfilarias. En la tabla puede verse cómo, sin excepción alguna, las cifras de microfilarias descenden notablemente dentro de las 48 horas después de comenzar a administrar el medicamento. En nueve enfermos (34.6% del total), las muestras de sangre resultaron negativas de microfilarias al cabo de 48 horas y, en los otros diecisiete enfermos (65.4%), las cifras del recuento microfilarico se redujeron de manera notable.

Los exámenes de sangre verificados ulteriormente a todos los enfermos, (desde los 8 hasta los 83 días después de terminado el tratamiento), resultaron negativos de microfilarias en trece enfermos (50%). En los demás casos las cifras de los recuentos fueron enormemente bajas, hasta tal punto que ello nos inclina a pensar que quizás

podría demostrarse en fecha más o menos lejana la desaparición completa de las microfilarias en la sangre circulante. Solamente uno de los enfermos (núm. A-10354), que tuvo la cifra más alta de microfilarias (339) en el primer recuento, tenía todavía un número relativamente elevado (22 parásitos) a los 75 días de finalizar el tratamiento. Este enfermo había estado sometido a la acción del medicamento durante dos días y sufrió entonces una infección grave de las vías respiratorias, por cuya causa hubo que suspender la medicación. Una semana después se la reanudó y estuvo tomando el medicamento dos días solamente. Según esto, parece ser que, para obtener máximo resultado terapéutico, el medicamento debe ser administrado sin interrupción.

Es sobremanera interesante observar que el efecto del medicamento sobre las cifras de microfilarias aparecidas en los recuentos es prácticamente el mismo, y los parásitos van disminuyendo de la circulación de manera progresiva y constante, independientemente de la dosificación y del tiempo que dure su administración. Así, por ejemplo, cuando se administraron dosis pequeñísimas, de 0.5 mg. por kilo de peso corporal, tres veces al día, durante cinco días seguidos, el número de microfilarias se redujo en la misma proporción que cuando se administró la dosis máxima, en la misma forma, durante igual período de tiempo. Esto parece demostrar que el parásito es enormemente sensible a la acción del medicamento.

Acción sobre los vermes adultos. Los cuatro casos en que aparecieron reacciones inflamatorias dolorosas en los vasos linfáticos y linfadenitis en su proximidad nos inclinan a pensar que quizás existan vermes adultos en las regiones afectadas. Corrobora esta suposición el hecho de que esos cuatro enfermos tuvieron una notable reacción eosinofílica, y que, en tres de ellos, la temperatura se elevó bruscamente, siendo el período febril más prolongado que en los demás enfermos. Aunque estuvimos tentados a extraer los nódulos inflamados, no quisimos hacerlo pues la experiencia nos dice que, en la mayoría de los casos, la inflamación desaparece espontáneamente y la intervención quirúrgica puede ocasionar daños irreparables en los linfáticos.⁸ Además, el temor a la intervención habría de producir cierto efecto psicológico sobre este grupo de enfermos sometidos voluntariamente al ensayo de un medicamento nuevo. Los exámenes biopsicos de nódulos linfáticos en enfermos filáricos, que aquí y en

otros sitios se han llevado a cabo, han demostrado la presencia frecuente de vermes muertos en dichos nódulos.⁹

Para obtener la prueba definitiva del efecto del medicamento sobre los vermes hembras adultos, creemos necesario continuar observando los casos tratados durante un buen período de tiempo, de un año por lo menos. Esto es lo que tardaría, aproximadamente, la maduración y reproducción de los parásitos que hubieran podido penetrar en el cuerpo del enfermo poco antes de empezar a medicinarle. Si la sangre de estos enfermos continúa siendo negativa de microfilarias durante un período relativamente prolongado (de un año, por los menos), podríamos afirmar entonces con bastante seguridad que todos los vermes adultos han sido destruidos o son ya incapaces de reproducirse.

RESUMEN

Expónese en este artículo el resultado obtenido con la administración con fines terapéuticos del *Hetrazán* (cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina) a veintiseis sujetos parasitados con microfilarias *Wuchereria bancrofti*. Se administró el medicamento por vía oral, a dosis variables de 0.5 a 2 mgm. por kilo de peso corporal, tres veces al día. Todos los sujetos estuvieron recluidos en hospital durante el tratamiento, durante períodos de tres a veintidós días.

No se observaron reacciones tóxicas en ninguno de los sujetos. Algunos, sobre todos en los que se utilizó la dosis máxima del medicamento, tuvieron fiebre, en ocasiones acompañada de síntomas leves, los cuales se manifestaron durante las primeras 48 horas del tratamiento. De ahí en adelante quedaban libres de manifestaciones sintomáticas, independientemente de la duración del tratamiento. En cuatro casos se observó engrosamiento linfático nodular en las extremidades o en el cordón espermático, acompañado de linfadenitis.

Observóse en todos los sujetos tratados una notable disminución del número de microfilarias circulantes en la sangre periférica, hacia el segundo día de comenzada la medicación. En nueve sujetos (34.6%), los recuentos de microfilarias eran ya negativos en ese momento. En trece sujetos (50%), la negatividad persistió en los exámenes de sangre practicados, desde los 8 hasta los 83 días después

8. E. Koppisch, Comunicación personal.

B. G. King, Early filariasis diagnosis and clinical findings. A report of 268 cases in American troops. *Am.J.Trop.Med.*, 24:285-299, 1944.

W. B. Wartman, Lesions of the lymphatic system in early filariasis. *Am.J.Trop.Med.*, 24:299-313, 1944.

8. A Manual of Tropical Medicine, National Research Council, Division of Medical Sciences (Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1945).

de iniciado el tratamiento. En doce sujetos (75%), entre dieciseis, a los que se administraron dosis de 1 a 2 mgm., por kilo de peso, tres veces al día, durante seis o más días seguidos, la sangre continuó siendo negativa hasta el último examen practicado.

Las observaciones clínicas parecen indicar que el medicamento puede que posea además una acción letal sobre los vermes filáricos adultos. La sospecha de que puede existir esta última acción medicamentosa se funda en el hecho de que algunos de los sujetos sufrieron reacciones inflamatorias linfáticas como resultado directo de la medicación, y estas reacciones quizás coincidan con la región anatómica en que estén alojados los vermes muertos.

Todo lo observado hasta aquí indica que el *Hetrazán* (cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina), cuando se administra por la boca, produce la rápida desaparición de las microfilarias en la corriente circulatoria. Los hechos parecen demostrar que el medicamento ejerce una acción parasiticida sobre los vermes filáricos adultos.

En vista de esta gran actividad terapéutica específica en los casos filariásicos, y tratando de evaluar la potencia preventiva del medicamento, hemos ampliado las observaciones a grupos de sujetos residentes en sitios donde la filariasis presenta un carácter hiperendémico, comenzando primero por instituciones públicas que puedan ser bien inspeccionadas, tales como orfanatos, asilos, cárceles, etc. Los datos que se obtengan en futuras investigaciones podrán entonces correlacionarse con el índice de parasitismo filárico entre los mosquitos vectores de la enfermedad, antes y después de instituir el tratamiento *Hetrazán*.