

## ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS) ENSAYOS TERAPEUTICOS CON ASTIBAN

DR. FRANCISCO J. AGUILAR\*  
DR. JOSÉ A. BERNHARD\*\*

Encontrar un medicamento eficaz contra la infestación por *Onchocerca volvulus* ha sido motivo de preocupación y estudio. En nuestro medio, Giacinto, Díaz y Estévez<sup>1</sup> en 1934, efectuaron ensayos terapéuticos, utilizando inyecciones intratumorales de diversas sustancias químicas: violeta de geniana, fuchina fenicada, hexylresorcinol, atebriana, aceite de quenopodio, etc. En otras filariasis humanas (Wuchererías), a partir de 1945 se emplearon compuestos arsenicales trivalentes y compuestos antimoniales por Rose y col. y Cuberstson, citados por Burch.<sup>2</sup> En 1947, Ruiz-Reyes ensayó el "Naphuride Sodium"<sup>3</sup> y, un año después, Mazzoti publica los resultados obtenidos con el empleo del cloruro de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina (Hetrázán).<sup>4</sup> En 1948, Bartter, Burch, Cowie, Ahburn y Brady,<sup>5</sup> en nuestro país, trataron veinticinco oncocercosos con Stilbophen y tártaro emético. De estos pacientes, tres recibieron antimonio radioactivo, preparado con bombardeo en clyclotrón. Las biopsias cutáneas y el examen de los nódulos postratamiento, no revelaron disminución significativa del número de las microfilarias y la movilidad del verme adulto. En 1949 y 1950, Burch,<sup>2,6</sup> inició el tratamiento combi-

nado de suramina y hetrazán, llegando a la conclusión de que este último, es decir, el hetrazán, "tuvo un efecto rápido y espectacular contra la microfilaria de *O. volvulus*, pero, como no destruye los gusanos adultos, la desaparición de la microfilaria es solamente temporal". En cuanto a la acción de la suramina, confirma la acción letal para los gusanos adultos. Posteriormente, Burch<sup>7</sup> y Burch, Aguilar (German), Barrera y Dalmat<sup>8</sup> realizaron un proyecto piloto de una campaña de tratamiento médico de la oncocercosis, basado en la administración de suramina sódica, comprendiendo: I) Encuesta pretratamiento, y II) Tratamiento y observación subsiguiente. En esa oportunidad obtuvieron "reducción espectacular en la incidencia de individuos infestados", aunque hicieron notar que la suramina empleada en ese trabajo demostró ser considerablemente más tóxica. En 1957 (junio-julio), Fiedheim,<sup>9,10</sup> llevó a cabo experiencias clínicas en pacientes de las fincas, "Los Tarrales" y "Mocá", empleando una sal doble de antimonio y potasio, denominada TwSb y, aunque los resultados no fueron definitivos, sí pudimos observar (ya que seguimos de cerca dichas experiencias) que la administración de la droga producía isquemia del miocardio, que, aunque reversible, incapacitaba temporalmente por 4 a 5 días a los trabajadores, lo que es un factor socio-económico de consideración.

\* PROFESOR DE PARASITOLOGÍA EN LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS. JEFE DE LA SECCIÓN DE PARASITOLOGÍA DEL INSTITUTO DE ENFERMEDADES TROPICALES "DR. RODOLFO ROBLES", SANIDAD PÚBLICA.

\*\* JEFE DE LA SECCIÓN DE ONCOCERCOSIS DE SANIDAD PÚBLICA.

Con estos antecedentes, a principios del año en curso tuvimos noticia que la casa Hoffman La Roche, de Basilea, Suiza, había mejorado la fórmula original del TwSb, substituyendo el potasio por el sodio y reportando su empleo en gran número de pacientes de esquistosomiasis en Africa. Tomando en cuenta que los schistosoma son helmintos extra-intestinales, y en vista de los ensayos de Friedheim, solicitamos el envío de la droga para efectuar la evaluación clínica a que se refiere el presente trabajo.

### MATERIAL Y METODOS

El "Astibán"<sup>11</sup> es la sal sódica del dimercaptosucinato de antimonio; contiene 25-26% de antimonio trivalente y es, aproximadamente, treinta veces menos tóxico que el tártaro emético (toxicidad aguda evaluada en el ratón). El Astibán es una substancia blanca, cristalina, pero, por los procedimientos de elaboración (deseccación por enfriamiento), toma una coloración amarilla clara. Pruebas experimentales en perros no acusaron cambios importantes en el cuadro hemático ni en el trazo electrocardiográfico. Se presenta en frascos de 2 grs. de polvo desecado, al que se agrega 20 c.c. de agua bidestilada, libre de compuestos pirógenos, para obtener una solución al 10%.

Debe administrarse conforme al peso del sujeto. Las dosis recomendadas en el tratamiento de la esquistosomiasis, mismos que seguimos en nuestros pacientes, son de 40 mg/kg. en total, divididas en 4 ó 5 inyecciones intramusculares, aplicadas diariamente o en días alternos. En ningún caso se administró más de 2 grs. 50 de la droga.

Es de notar que hay mayor tolerancia en los niños, quienes soportan 50 mg/kg. Para mayor facilidad, formulamos el siguiente esquema:

ASTIBAN (Sb: 25-26%)

POSOLOGIA DE LA SOLUCION AL 10%,  
VIA INTRAMUSCULAR

PESO EN KILOS - 5 INYECCIONES: CC. - 4 INYECCIONES: CC.

10	1 c.c.	1.3 c.c.
15	1.5 c.c.	1.9 c.c.
20	2 c.c.	2.5 c.c.
30	2.4 c.c.	3 c.c.
40	3.2 c.c.	4 c.c.
50	4 c.c.	5 c.c.
60	4.8 c.c.	6 c.c.

Seleccionamos 10 pacientes con enfermedad de Robles (Oncocercosis), de la finca "Los Terrales", del municipio de Patulul, departamento de Suchitpéquez. Todos ellos presentaban nódulos palpables y biopsias cutáneas, en su mayor parte positivas (oreja y antebrazo). Previo al tratamiento, se les practicó examen clínico (peso, temperatura, presión sanguínea), examen de orina y cuadro hemático. Durante el curso del tratamiento, que fue de una semana, ya que las tres primeras inyecciones se pusieron diariamente y la última o últimas en días alternos, fueron vigilados constantemente por uno de los autores (Bernhard), anotándoseles la temperatura y los fenómenos colaterales que se presentaron. Al final del tratamiento se hizo nuevo control de orina, cuadro hemático y presión sanguínea. A cinco de los diez enfermos se les extirparon los nódulos oncocercosos a los cuarenta y ocho días de iniciado el tratamiento y, a los otros cinco, dos meses más tarde, o sea, un total de ciento ocho días después. En otras palabras, el tratamiento de todo el grupo se inició el 25 de junio/61; terminó el 1º de julio; el 12 de agosto/61 se hizo la extirpación a los primeros cinco pacientes y, el 13 de octubre, a los cinco restantes. Antes de la extirpación de los nódulos, se efectuaron biopsias en oreja, nuca y antebrazo; y, dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Astibán, se les administró Dietilendiamina (Bryrel) en la certeza del alto índice de infestación por *Ascaris* y otros helmintos intestinales.

### RESULTADOS OBTENIDOS

Dividiremos los resultados obtenidos, considerando en primer término la acción del Astibán sobre el organismo de los pacientes y luego la acción directa sobre las filarias adultas, las microfilarias y los huevos del parásito.

En el cuadro 1, consignamos los datos sobre presión sanguínea y exámenes urológicos así:

Como puede apreciarse, en los casos 1, 2, 5 y 7 hubo ligera hipotensión en la máxima; el caso No. 4, acusó elevación de la máxima y, en los restantes, no hubo modificación. Con respecto a la densidad urinaria, en siete casos hubo aumento y, en tres, disminución; solamente en uno se comprobaron trazas de albúmina. En cuanto a estos aspectos

C U A D R O 1

ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS): ENSAYOS TERAPEUTICOS CON CON ASTIBAN

No.	NOMBRE	EDAD	PRESION SANGUINEA				EXAMENES DE ORINA	
			PRE-TRAT.		POST-TRAT.		PRE-TRAT.	POST-TRAT.
			Mx.	Mn.	Mx.	Mn.	DENSIDAD	DENSIDAD
1	V.G.	23	110/60		90/60		1 011	1 022
2	J.A.M.	35	120/70		105/60		1 016	1 015
3	S.G.	28	130/80		130/80		1 016	1 010
4	J.C.S.	26	98/50		120/60		1 018	1 012
5	T.V.P.	25	120/60		110/70		1 002	1 010
6	D.V.P.	18	110/60		110/55		1 010	1 014
7	R.V.	46	140/70		115/80		1 012	1 022
8	A.L.	17	110/60		110/55		1 015	1 023
9	C.O.	16	110/60		110/60		1 012	1 025
10	S.V.P.	22	110/60		110/60		1 012	1 022

tos, podemos concluir que la tolerancia del Astibán fue buena, ya que no hubo cambios considerables en la presión sanguínea ni en el examen urológico.

En el cuadro 2, analizamos los resultados obtenidos en el estudio del cuadro hemático, también antes y después del tratamiento:

C U A D R O 2

ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS): ENSAYOS TERAPEUTICOS CON ASTIBAN: CUADRO HEMATICO

No.	NOMBRE	ERITROCITOS		HEMOGLOBINA (GRS.)		LEUCOCITOS		EOSINOFILOS	
		A	D	A	D	A	D	A	D
1	V.G.	3 190	4 116	15.00	14.50	6 000	9 750	22	11
2	J.A.M.	3 152	3 197	9.00	8.50	6 150	6 100	48	27
3	S.G.	3 116	3 167	13.00	14.00	6 150	5 200	36	17
4	J.C.S.	4 111	3 181	11.50	11.50	6 500	8 200	29	28
5	T.V.P.	3 191	4 147	13.00	13.50	6 400	14 200	52	52
6	D.V.P.	3 138	3 179	11.50	11.00	9 000	9 400	21	19
7	R.U.	4 112	4 151	15.00	14.50	5 850	6 250	28	26
8	A.L.	3 121	3 165	13.00	12.50	9 350	12 450	28	14
9	C.O.	2 198	3 137	12.50	12.50	6 050	9 850	39	20
10	S.V.P.	4 152	4 107	15.00	14.50	13 750	10 350	33	29

Es interesante notar que, salvo en el caso No. 10, en todos los demás hubo ligera elevación en el número de eritrocitos. En la dosificación de hemoglobina, se obtuvo aumento únicamente en los casos 3 y 5; el caso No. 4 permaneció sin variación; y, en los restantes, hubo ligera disminución. En cuanto a la numeración de glóbulos blancos, hubo moderada leucocitosis en los casos 5 y 8; los demás no dieron cambios sensibles. Respecto al conteo de eosinófilos, en primer término, como ya lo hicimos no-

tar en el trabajo que presentamos el año pasado,<sup>12</sup> la cifra es alta y, con excepción de los casos 4, 5 y 7, en todos los demás sí hubo un descenso apreciable.

Para evaluar la acción del medicamento sobre los gusanos adultos, sus huevos y larvas, dividimos a nuestros pacientes en dos subgrupos. Al primero se le efectuó la extirpación de los nódulos a los cuarenta y ocho días de iniciado el tratamiento, con el resultado siguiente:

C U A D R O 3

ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS): ENSAYOS TERAPEUTICOS CON ASTIBAN, PACIENTES A LOS QUE SE LES EXTIRPO LOS ONCOCERCOMAS A LOS 48 DIAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO

No.	NOMBRE	BIOPSIA						ONCOCERCOMA LOCALIZACIÓN	ESTUDIO PARASITOLÓGICO		
		OREJA-NUCA-ANTEBRAZO							MF.	H.	ADULTO
		A	D	A	D	A	D				
1	V.G.	xxx	x	o	o	o	o	O.I.	o	o	POCO MÓVIL TENDENCIA A DESINTEGRARSE.
2	J.A.M.	o	o	o	x	o	x	P.I.	o	o	
3	S.G.	x	xxx	o	xxx	o	xxx	I.D.	xx	x	ASPECTO NORMAL
4	J.C.S.	x	o	o	x	o	x	O.D.	x	o	POCA MOVILIDAD
5	T.V.P.	o	x	o	o	o	o	C.D.	x	x	

ABREVIATURAS: O. I.: OCCIPITO IZQUIERDO  
 P. I.: PARIETAL IZQUIERDO  
 I. D.: ILIACA DERECHA  
 O. D.: OCCIPITO DERECHO  
 C. D.: COSTAL DERECHO

Es de advertir que el examen parasitológico lo efectuamos inmediatamente después de extirpados los nódulos. Estimamos que este es un buen procedimiento, ya que permite apreciar los caracteres vitales del parásito adulto, así como los de las microfilarias y huevos.

También se efectuó examen histopatológico de todos los nódulos, pero no analizamos dichos resultados, porque, a nuestro juicio, en casos de evaluación de drogas terapéuticas, es superior el examen parasitológico.

En este primer grupo apreciamos que el Astibán parecía tener acción sobre los vermes adultos en los casos 1 y 2, en que no encontramos microfilarias ni huevos y el aspecto de la Onchocerca ten-

día hacia la desintegración. En el caso No. 4, encontramos pocas microfilarias y ausencia de huevos, haciendo suponer alguna acción sobre el proceso de fecundación. Los casos 3 y 5 presentaron filarias de aspecto normal. En estas condiciones, contábamos con una droga que actuaba sobre el 50% de vermes adultos. Descontamos la acción sobre las microfilarias circulantes, pues las biopsias fueron positivas después del tratamiento en todos los casos. Dispusimos que del restante grupo de pacientes serían operados posteriormente, para considerar si la acción del medicamento se prolongaba, llegando a la destrucción completa del parásito, o si, por el contrario, después de la acción de la droga, el verme se recuperaba, por así decirlo. Los resultados fueron los siguientes:

C U A D R O 4

ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS): ENSAYOS TERAPEUTICOS CON ASTIBAN, PACIENTES A LOS QUE SE LES EXTIRPO LOS ONCOCERCOMAS A LOS 108 DIAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO

No.	NOMBRE	BIOPSIA						ONCOCERCOMA LOCALIZACIÓN	ESTUDIO PARASITOLÓGICO		
		OREJA-NUCA-ANTEBRAZO							MF.	H.	ADULTO
		A	D	A	D	A	D				
1	D.V.P.	x	x	x	o	o	o	O.M.	xx	xx	ASPECTO NORMAL
2	R.U.	o	o	o	o	o	o	C.	xx	xx	ASPECTO NORMAL
								O.J.	xx	xx	ASPECTO NORMAL
								O.D.	xx	xx	ASPECTO NORMAL
3	A.L.	o	o	x	x	o	xx	C.	xxx	xxx	ASPECTO NORMAL
4	C.O.	o	x	o	o	o	o	O.M.	xx	xx	ASPECTO NORMAL
5	S.V.P.	x	x	x	o	o	o	O.P.	xxx	xxx	ASPECTO NORMAL

ABREVIATURAS: O.M.: OCCIPITO MEDIANO  
 C. : CÓXIS  
 O.I. : OCCIPITO IZQUIERDO  
 O.D.: OCCIPITO DERECHO  
 O.P.: OCCIPITO PARIETAL

Como fácilmente puede verse, tanto por el número, como por la movilidad de las microfilarias, la actividad del Astibán, que en el primer grupo de pacientes parecía llegar al 50%, en este segundo, al encontrarse todos los nódulos con vermes adultos de aspecto normal y con abundantes huevos y microfilarias, la acción de la droga había desapa-

recido, recuperándose las filarias. Como cosa curiosa, el paciente No. 2 de este grupo tenía tres localizaciones, una en el coxis y dos en la cabeza, y tuvo las seis biopsias negativas.

También se estudiaron los efectos colaterales producidos por el medicamento, obteniendo los siguientes datos:

## C U A D R O 5

## ENFERMEDAD DE ROBLES (ONCOCERCOSIS): ENSAYOS TERAPEUTICOS CON ASTIBAN; EFECTOS COLATERALES OBSERVADOS

No.	NOMBRE	SINTOMAS GENERALES			S. GASTRO-INTESTINALES				PRURITO-DERMATITIS	
		FIEBRE	CURVATURA	CEFALEA	NÁUSEA-VÓMI-TOS	GASTRAL-GÍA	ANOREXIA	PRURITO	DERMATITIS EXFLOLIATRIZ	
1	V.G.	o	x	o	o	o	o	o	x	x
2	J.A.M.	o	x	x	x	x	x	x	x	xx
3	S.G.	x	x	x	o	o	o	o	xx	x
4	J.C.S.	x	x	x	x	o	o	o	xx	o
5	T.V.P.	x	x	x	x	x	o	o	xx	xx
6	D.V.P.	x	x	x	x	x	x	o	x	o
7	R.U.	x	x	x	x	x	x	x	xx	xxx
8	A.L.	o	x	x	x	o	o	o	xx	o
9	C.O.	x	x	x	x	o	o	o	x	o
10	S.V.P.	x	x	x	x	x	x	o	xx	o

El prurito fue el síntoma más constante y por su intensidad, el que más molestias causó. En segundo término, la dermatitis exfoliativa, a nivel de los codos y las manos. Siete de los 10 pacientes tuvieron hipertermia; todos se quejaron de dolor de cuerpo y cefalea. Los síntomas gastrointestinales fueron menos constantes, pero predominaron el estado nauseoso en ocho enfermos, y los vómitos, en 5. Finalmente, la gastralgia se observó en cuatro casos, y la anorexia, en dos. A pesar de todo este cuadro, la medicación fue soportada, no habiéndose visto obligado a interrumpir el tratamiento en ningún caso. A los tres meses (es decir, en ocasión de la segunda extirpación), los pacientes estaban totalmente recuperados.

## CONCLUSIONES

El ensayo terapéutico efectuado nos permite afirmar que la sal sódica de antimonio (dimercaptosuccinato) no tiene acción evidente sobre las microfilarias ni sobre los vermes adultos de *Onchocerca volvulus*.

La tolerancia de la droga es mejor si se com-

para con la sal potásica, anteriormente empleada.

Los fenómenos colaterales, aunque abundantes, no fueron de tal intensidad que obligaran a la interrupción del tratamiento.

## RESUMEN

Se hacen consideraciones respecto al tratamiento quimioterápico en la enfermedad de Robles. Se presenta un grupo de 10 pacientes tratados con Astibán por vía intramuscular, droga que fue soportada a pesar de los fenómenos secundarios. Se analizaron los efectos del medicamento sobre la presión arterial, cuadro hemático y urinálisis. Para evaluar la eficacia del Astibán sobre la *Onchocerca*, se efectuó el examen parasitológico inmediatamente después de la extirpación de los oncocercomas, a fin de observar la presencia de huevos, microfilarias y caracteres de los gusanos adultos, método que se propone para esta clase de trabajos. Finalmente, se llegó a la conclusión de que el Astibán no posee acción evidente sobre las microfilarias ni los adultos de *Onchocerca volvulus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GIAQUINTO, M. DÍAZ, F. Y ESTÉVEZ, C.: 1935. *Ensayos terapéuticos en la oncocerciasis*. Bol. Sanit.42,975-986.
2. BURCH, T. A.: 1949. *Experimental Therapy of Onchocerciasis with Suramin and Hetrazan*. Bulletin of the Pan-American Sanitary Bureau. 233-248.
3. RUIZ REYES, F.: 1947. *Tratamiento experimental en la oncocercosis con el "Naphuride Sodium"*, Méd. Rev. Méx., 27: 475-477.
4. MAZZOTTI, L., Y HEWITT, R.: 1948. *Tratamiento de la oncocercosis con el cloruro de 1-dietilcarbamil-4metil-piperazina (Hetrazan)*, Méd. Rev. Méx., 28: 39-42.
5. BARTTER, F. C. BURCH, T. A.: COWIE, D. B., ASHBURN, L. L. Y BRADY, F. J. 1948. *Experimental therapy of Onchocerciasis with trivalent Antimonials*. Ann. New York. Acad. Sci. 50, 89-96.
6. BURCH, T. A.: 1950. *Observaciones referentes al tratamiento de la oncocercosis con suramina y hetrazán*. Rev. "Salud. y Asist.", 3, 4, 3-11.
7. BURCH, T. A.: 1955. *Proyecto piloto de una campaña de tratamiento médico de la oncocercosis, basado en la administración de suramina sódica*. (U.S.P. XIII). I. Encuesta Pre-Tratamiento. Bol. of Sanit. Pan., 38, 1: 20-25.
8. BURCH, T. A.: AGUILAR, G. G., BARRERA, M. Y DALMAT, H.: 1955. *Proyecto piloto de una campaña de tratamiento médico de la oncocercosis, basado en la administración de suramina sódica*. (U.S.P. XIII). II. Tratamiento y observación 38, 2: 141-147.
9. FRIEDHEIM, E. A. H.: 1957. *The Effect of Antimony Dimercaptosuccinato (TwSb) on Onchocerca volvulus*. No publicado.
10. FRIEDHEIM, E. A. H.: 1957. *Preliminary Studies on the Immediate Effect of Arsenic a, d'-dimercaptosuccinate (TwSb) on the Microfilaria of Onchocerca volvulus*. Observations from Finca "Moca", Guatemala, C.A. No publicado.
11. SERVICIO CIENTÍFICO ROCHE.: 1960. *"ASTIBAN" en el Tratamiento de la Esquistosomiasis*.
12. AGUILAR, F. J., BERNHARD, J. A., CIFUENTES, C. E. Y LABBE, F. *Eosinofilia en la enfermedad de Robles (Onchocercosis)*. Rev. Col. Méd., Guatemala, 12, 2, 55-57.