

Actividad Antihelmíntica del Pamoate de Pirantel

DR. JORGE ARGUEDAS GAMBOA*

DR. VÍCTOR M. VILLAREJOS*

DR. J. CLYDE SWARTZWELDER*

DR. CARLOS ALFREDO EDUARTE**

DR. RODRIGO MUÑOZ MARÍN**

A través de los años y a pesar del mucho esfuerzo realizado para su control, la parasitosis intestinal continúa siendo un importante problema de salud pública en Costa Rica. Las campañas de desparasitación y letrización llevadas a cabo por las autoridades sanitarias del país han logrado reducir la prevalencia de la anquilostomiasis en relación a las décadas pasadas, con resultados transitorios y evanescentes en las otras infecciones por nematodos (Tabla 1). Sin duda la solución definitiva del problema reside en la tríada de saneamiento ambiental, educación sanitaria de la población y elevación de su nivel económico y cultural. Esta meta es difícil de alcanzar y de proceso lento en países de recursos limitados; mientras tanto no queda otro camino que disminuir temporalmente el índice de parasitación de la población en general, para evitar la aparición de infecciones masivas y sus complicaciones y accidentes, que ponen en peligro la vida de los pacientes.

Para realizar una campaña de desparasitación se necesita una droga de alta efectividad, de administración a dosis única, buena tolerancia y precio económico. Los medicamentos usados con este fin hasta el presente no parecen reunir todas estas cualidades, lo cual limita la efectividad del procedimiento, diluye los esfuerzos y, a la postre, resulta antieconómico.

En el presente trabajo presentamos los resultados obtenidos en nuestras experiencias con un nuevo antihelmíntico sintético, el pamoate de pirantel, que químicamente es la sal pamoica de la trans-1 4, 5, 6-tetrahidro-1-metil 1-2 (2-tienil) vinil pirimidina.***

La actividad antihelmíntica del pamoate de pirantel ha sido demostrada experimentalmente en varias infecciones modelo en animales.⁽¹⁾ Pruebas de efec-

* Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana, Apdo. 10155, San José, Costa Rica.

** Hospital Valverde Vega, San Ramón, Costa Rica.

*** Combantrin, Pfizer Corp.

tividad en voluntarios humanos confirmaron su alto poder antihelmíntico y su falta de toxicidad. La droga fue tolerada por adultos en dosis únicas de 3.500 mgrs. y dosis de 2.500 mgrs., repetidas por dos días, sin detectarse efectos adversos sobre ningún sistema orgánico humano.⁽²⁾ Estudios clínicos por Dessowitz *et al*⁽³⁾ y Bumbalo *et al*⁽²⁾ han demostrado recientemente que el pamoate de pirantel es efectivo contra *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* y *Enterobius vermicularis*.

Se llevaron a cabo tres estudios que serán presentados aquí por separado. En todos ellos se emplearon las mismas técnicas parasitológicas, que consistieron en el examen de heces fecales por la técnica de conteo de huevecillos de Stool modificada⁽⁴⁾ y por el método de concentración de Ritchie,⁽⁵⁾ realizados en dos ocasiones consecutivas antes del tratamiento y repetidas en la misma forma a los diez y a los treinta días después de la administración de la droga.

La severidad de la infección fue juzgada por el número de huevos por gramo de heces, de acuerdo a la siguiente escala:

	Ascaris	Anquilostomas	Tricocéfalos
Leve	< 5000	< 2000	< 2000
Moderada	5.000-50.000	2.000-5.000	2.000-5.000
Severa	> 50.000	> 5.000	> 5.000

Para los estudios clínicos se seleccionó a los pacientes de acuerdo al siguiente criterio: Presencia de infección moderada o severa por anquilostomiasis o áscaris o por ambos, sin haber tomado ningún medicamento antihelmíntico durante el mes anterior y ausencia de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, o hemática severa. La anemia por sí sola no fue considerada una contraindicación. No se admitió mujeres embarazadas al estudio, descartándose por medio del test de Gravindex. Los pacientes fueron hospitalizados por un período de 4 a 5 días para su observación y estudio clínico. Se emplearon métodos standard para uroanálisis, hemogramas y bioquímica sanguínea.

Estudio terapéutico a dosis única

El primer estudio clínico estuvo destinado a evaluar la tolerancia y eficacia de una dosis única de pamoate de pirantel en las infecciones por áscaris, uncinarias y tricocéfalos.

Sesenta y siete pacientes de 7 a 63 años de edad fueron seleccionados para el estudio a través de exámenes parasitológicos y clínicos. La línea base de trabajo incluyó uroanálisis, hemograma completo, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina y nitrógeno ureico en sangre.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos, a los que se administró una única dosis de 5, 10, ó 20 mgrs./libra de peso de pamoate de pirantel en suspensión, respectivamente. Los exámenes de orina y sangre se repitieron 48 horas después del tratamiento; todos los pacientes permanecieron bajo observación médica en el hospital hasta completarse los exámenes de laboratorio. Se anotó diariamente la presencia de síntomas secundarios observados. Las muestras fecales de control post-tratamiento se recogieron a domicilio.

Resultados

El pamoate de pirantel en dosis únicas de 5 mgrs/lbr. de peso mostró ser sumamente eficaz para eliminar las infecciones por *Ascaris lumbricoides*, fue moderadamente activo contra el *Necator americanus*, y no tuvo prácticamente efecto detectable contra el *Trichuris trichiura*. (Tablas 2 y 3). Las dosis mayores no aumentaron su actividad contra las uncinarias y tricocéfalos persistiendo su poder ascáricida.

Las dosis únicas de 5 y 10 mgr/lbr. de peso fueron bien toleradas, presentándose sólo leves efectos secundarios. A la dosis de 20 mgr/lbr. se produjo un notable aumento de reacciones secundarias (Tabla 4). No se registraron efectos tóxicos de la droga sobre los sistemas renal, hematopoyético, o hepático en los 67 pacientes estudiados.

Tratamiento en masa de Ascaridiasis

Con los resultados altamente satisfactorios obtenidos en la prueba clínica, se intentó el tratamiento ambulatorio de un grupo de escolares, con el objeto de estimar la eficacia de la droga para la conducción de campañas de desparasitación contra el *Ascaris lumbricoides*.

Para esto se seleccionó una escuela del área rural en las vecindades de San José. El examen parasitológico reveló infección por *Ascaris lumbricoides* en 311 niños de 7 a 15 años de edad, a quienes se administró pamoate de pirantel en forma de suspensión oral o tabletas masticables, en dosis única de 500 mgr., equivalente a una dosis media de 7 mgr/lb de peso. No se ordenó ninguna restricción dietética antes o después del tratamiento. Los exámenes parasitológicos se realizaron con las técnicas y métodos descritos anteriormente. Al 20% de los niños, tomados al azar, se les practicaron los exámenes de orina y de sangre descritos más arriba, antes del tratamiento y 48 horas más tarde.

Para comparación, se seleccionó en otra localidad rural vecina un grupo de 160 escolares infectados por *Ascaris lumbricoides*, a quienes se administró una dosis de 3.000 mgrs. (1 onza) de suspensión de hexahidrato de piperazina, realizándose los mismos exámenes parasitológicos, en la forma ya indicada.

Resultados

En la tabla 5 se presentan los resultados comparativos de eficacia de ambas drogas, en dosis única, sobre infecciones por *Ascaris lumbricoides*.

La droga fue bien tolerada por la mayoría de los niños, observándose síntomas leves y pasajeros en aproximadamente un 20% de ellos. No se observaron manifestaciones tóxicas sistemáticas en el grupo de niños a quienes se practicaron las pruebas de laboratorio.

Estudio de actividad contra las uncinarias

El objetivo de este estudio fue determinar la tolerancia y eficacia del pamoate de pirantel en dosis diarias repetidas, en las infecciones por *Necator americanus*, la uncinaria más común en nuestro medio.

Se seleccionaron 89 personas infectadas con *Necator americanus* ya sea solo o en combinación con *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris-trichiura*. Los exámenes parasitológicos se realizaron en la misma forma que en los estudios anteriores y se practicaron exámenes de orina y sangre antes del tratamiento y 48 horas después. Los 89 pacientes, niños y adultos entre 2 y 78 años de edad, fueron divididos en tres grupos, a los cuales se administró pamoate de pirantel en suspensión oral en dosis diaria de 5 mgrs, 10 mgrs, y 15 mgrs./lb de peso durante 3 días consecutivos, respectivamente. Se repitió este tratamiento a los 15 días en los casos que no se habían negativizado, en los grupos de dosificación de 5 y 15 mgrs./lb de peso.

La administración repetida de pamoate de pirantel en tres días consecutivos, en las dosis usadas, no eliminó las infecciones por *Necator americanus* (Tabla 6) en número significativo, aún cuando produjo una notable reducción del número de huevos (Tabla 7). La repetición del tratamiento de tres días a dosis de 5 y 15 mgrs./lb de peso aumentó el número de curaciones hasta un nivel clínico útil. (Tabla 8).

La frecuencia de aparición de síntomas secundarios no aumentó significativamente con el régimen terapéutico prolongado (Tabla 9).

Discusión

Los resultados obtenidos en tres estudios de efectividad del pamoate de pirantel en las parasitosis intestinales, demuestran una alta eficacia contra el *Ascaris lumbricoides*, moderada acción contra el *Necator americanus* y poca actividad contra los tricocéfalos. En nuestra experiencia la eficacia del pamoate de pirantel en las ascariasis es mayor que la de cualquier otro antihelmíntico usado hasta el presente, incluyendo la piperazina. Su actividad sólo moderada contra el *Necator americanus* excluye su empleo para tratamientos en masa de la uncinariasis podría ser considerado para uso clínico en circunstancias especiales, ya que el tratamiento repetido de 3 días produce un porcentaje de curación igual o ligeramente superior al del tetracloroetileno y otros antihelmínticos, sin sus desventajas.

Sumario

El pamoate de pirantel en forma de suspensión o de tabletas masticables, fue administrado oralmente en dosis única de 5, 10, ó 20 mgrs./lb. de peso a 379 pacientes infectados por *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* o *Trichuris-trichiura*, o combinaciones de estos parásitos. En dosis simple de 5 a 10 mgrs. por libra de peso el medicamento demostró una alta efectividad en las infecciones por *Ascaris lumbricoides*. Su eficacia fue superior que la de otros antihelmínticos en uso, incluyendo la piperazina.

En dosis única el pamoate de pirantel no tuvo efecto terapéutico en la tricocefalosis, y mostró una moderada actividad en la uncinariasis, patente en una significativa reducción del número de huevecillos. La administración del medicamento en dosis diaria de 5, 10, y 15 mgrs. por libra de peso, por 3 días consecutivos, no elevó la efectividad de la droga en la uncinariasis y continuó sin efecto contra los tricocéfalos. La repetición del tratamiento de 3 días aumentó su efectividad contra el *Necator americanus*, haciéndolo comparable a otros agentes terapéuticos actualmente en uso.

El pamoate de pirantel, en suspensión o tabletas masticables, fue aceptado fácilmente y tolerado bien por la gran mayoría de los pacientes, observándose síntomas secundarios leves y pasajeros en un número relativamente pequeño de personas tratadas. No se observaron cambios significativos atribuibles a la medicación en los sistemas hematopoyético, hepático o renal.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr. Joseph Migliardi, por haber proporcionado la droga usada en este estudio y por su constante colaboración, y al Dr. Robert Briggs Watson, Editor de *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, por permitir el uso de algunos datos publicados en dicha revista.⁽⁶⁾

S U M M A R Y

Pyrantel pamoate was administered orally as a single dose of 5, 10, or 20 mgrs/lb. in a suspension or chewable tablet to three hundred and seventy nine patients infected by *Ascaris lumbricoides*, *Necator-americanus*, or *Trichuris-trichiura*, or the combination of these parasites. In single dose of 5 and 10 mgrs./lb., both formulations demonstrated highly satisfactory activity against infections caused by *Ascaris lumbricoides*. Its efficacy was superior to that of other currently available anthelmintics, including piperazine. In single dose Pyrantel pamoate did not have therapeutic effect against *Trichuris-trichiura*, and demonstrated that it has a moderate activity against the *Necator-americanus*, patent in a significant reduction of the number of eggs.

The administration of the drug in a daily dose of 5, 10 and 15 mgrs./lb. for 3 consecutive days, did not increase the effect of the drug against *Necator-americanus* and continued without effect in the treatment of *Trichuris-trichiura*. When the treatment of 3 days was repeated an increased of its effectiveness was observed against the *Necator-americanus*, making it comparable to other therapeutic agents currently in use.

Clinical observations showed that pyrantel pamoate in a suspension or chewable tablet is accepted and well tolerated by all the patients, and only secondary and fugitive symptoms were observed in a small group of patients treated. No significant changes attributable to therapy were observed in the hematopoietic, liver or renal function.

R E F E R E N C I A S

- 1.—HOWES, H. L. AND LYNCH, J. E.
Anthelmintic studies with pirantel. I. Therapeutic and prophylactic efficacy against the enteral stages of various helminths in mice and dogs. *J. Parasitol.* 53:1085-1091, 1967.
- 2.—BUMBALO, T. S. FUGAZZOTO, D. J. AND WYCZALEK, J. V.
Treatment of enterobiasis with pyranetel pamoate. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 18:50-52, 1969.
- 3.—DESSOWITZ, R. S., BELL, T., WILLIAMS, J., CARDINES, R. AND TAMARUA, M.
Anthelmintic activity of pyrantel pamoate. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 19:775-778, 1970.
- 4.—STOLL, N. R.
Recuento de huevos de anquilostomas, ascaris, trichuris y otros helmintos por el método en dilución de heces. *OMS Serv. Inf. Técn.* 225-23-29, 1963.
- 5.—RITCHIE, L. S.
An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bull. U.S. Army Med. Dept.* 8:326, 1948.
- 6.—VILLAREJOS, V. M. ARGUEDAS GAMBOA, J. A. EDUARTE, C. D. AND SWARTZWELDER, J. C.
Experience with a new anthelmintic: Pyrantel pamoate. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 20:842-845, 1971.

TABLA 1
PREVALENCIA DE TRES NEMATODOS INTESTINALES EN
COSTA RICA A TRAVES DE SEIS DECADAS⁽¹⁾

Año	Autor	Tipo de población	Número examinados	Porcentajes de parasitación		
				Uncinarias	Ascaris	Tricocéfalos
1915	Viquez	Hospitalaria (S.J. de Dios)	33.500	50.0	33.0	43.0
1927	Núñez ⁽²⁾	Rural	15.567	64.8	73.8	73.3
1937	Fermoselle Bacardi y Brenes	Escolares (Nicoya)	N.D.	68.9	76.3	52.0
1938	Amador	Escolares (Turrialba)	N.D.	65.0	71.0	99.8
1946	Stiff y Echandi	Niños de 1 a 14 años	92	43.5	54.3	72.0
1953	Lizano y DeAbate	Costa Rica 1-13 años	11.073	27.2	38.7	62.0
1954	Ruiz y Lizano	Niños	200	51.5	65.5	90.0
1957	Ministerio Salubridad	Rural	61.046	30.9	60.0	N.D.
1957	Ministerio Salubridad	Urbana (Lab. Central)	58.397	11.5	62.4	N.D.
1963	ICMRT ⁽³⁾	Costa Rica Urbana y rural	4.036	20.7	37.6	64.5

N.D. = No hay datos.

- (1) Datos tomados de: Programa Nacional de Lucha Contra el Parasitismo Intestinal. Relator: Dr. Arturo Romero. Ministerio de Salubridad Pública, Costa Rica.
- (2) Núñez, Solón. Notas sobre la anquilostomiasis. Ministerio de Salubridad Pública y Protección Social, República de Costa Rica, 1931.
- (3) Kotcher, E., Hunter, G. W., Villarejos, V. M., Swartzwelder, J. C., y Payne, F. J. Bol. of San. Panam. 63:425-430, 1967.

TABLA 2

PORCENTAJE DE CURA PARASITOLÓGICA EN 67 PACIENTES
TRATADOS CON PAMOATO DE PIRANTEL EN DOSIS ÚNICA
DE 5, 10 Y 20 MGRS/LB DE PESO

Pirantel, dosis única por libra de peso	Helminto	Número casos tratados	Número casos curados	% curación
5 mgrs	Ascaris	30	29	96.7
	Necator	26	10	38.5
	Trichuris	33	1	3.0
10 mgrs	Ascaris	13	13	100
	Necator	17	0	0
	Trichuris	16	3	18.8
20 mgrs	Ascaris	8	8	100
	Necator	17	1	5.9
	Trichuris	15	0	0

TABLA 3

TASA DE REDUCCIÓN DE HUEVOS EN PACIENTES TRATADOS CON
PAMOATO DE PIRANTEL, QUE NO CURARON CON DOSIS ÚNICA
DE 5 MGRS, 10 MGRS Y 20 MGRS POR LIBRA DE PESO

Pirantel, dosis única por libra de peso	Helminto	Número de casos	Número de huevos por gramo de heces		% Reducción
			Pre-trat.	Post-trat.	
5 mgrs	Ascaris	1	47.400	750	98.4
	Necator	16	101.200	20.500	79.7
	Trichuris	32	241.000	115.450	52.1
10 mgrs	Ascaris	0	—	—	—
	Necator	17	353.900	43.375	82.9
	Trichuris	13	97.200	55.025	43.4
20 mgrs	Ascaris	0	—	—	—
	Necator	16	146.900	19.000	87.1
	Trichuris	15	249.750	60.950	75.6

TABLE 4
EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS EN LA ADMINISTRACION
DE PAMOATO DE PIRANTEL EN DOSIS UNICA

Síntomas	Dosificación			
	5 - 10 mgrs/lb		20 mgrs/lb	
	Nº	%	Nº	%
Mareo	3	0.8	2	11.8
Cefalea	26	7.2	3	17.6
Náusea	34	9.4	2	11.8
Vómito	12	3.3	1	5.6
Dolor abdominal	81	2.2	—	
Diarrea	28	7.7	9	52.9
Tenesmo	9	2.5	3	17.6
Nº en estudio	262		17	
Nº asintomáticos	289	79.8	5	29.4

TABLE 5
EFICACIA COMPARATIVA DEL PAMOATO DE PIRANTEL Y DE LA
PIPERAZINA EN DOSIS UNICA, EN EL TRATAMIENTO DE LAS
INFECCIONES POR *ASCARIS LUMBRICOIDES*

Grado de infección por <i>Ascaris</i> huevos/gramo heces	Pirantel 500 mgs		Piperazina 3000 mgs	
	Número tratado/curado	% curación	Número tratado/curado	% curación
Leve 10.000	143/143	100.0	118/98	83.1
Moderada 10.001 - 50.000	141/140	99.3	36/27	75.0
Severa 50.001-300.000	27/26	96.3	6/3	50.0
Totales	311/309*	99.4	160/128	80.0

* Dos casos con conteos iniciales de 23.700 y 87.600 huevos por gramo de heces, que se redujeron a 8.400 y 10.300 respectivamente con el tratamiento.

TABLA 6

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PAMOATO DE PIRANTEL
EN DOSIS REPETIDAS DURANTE 3 DIAS

Parásito y dosis	Infecciones tratadas	Infecciones curadas	Porcentaje de curación
5 mgrs/lb x 3 días			
Ascaris	23	23	100.0
Necator	31	15	48.4
Trichuris	28	3	10.7
10 mgrs/lb x 3 días			
Ascaris	18	18	100.0
Necator	33	19	57.6
Trichuris	27	3	11.1
15 mgrs/lb x 3 días			
Ascaris	11	11	100.0
Necator	25	11	44.0
Trichuris	24	1	4.2

TABLA 7

PORCENTAJE DE REDUCCION DE NUMERO DE HUEVECILLOS
EN CASOS NO CURADOS CON TRATAMIENTO DE 3 DIAS

Parásito y dosis	Nº de casos	Nº promedio de huevos por gramo de heces		Porcentaje de reducción
		Pre-tratamiento	Post-tratamiento	
5 mgrs/lb x 3 días				
Necator	16	10.500	1.650	84.3
Tricocéfalos	25	7.730	2.375	59.2
10 mgrs/lb x 3 días				
Necator	14	17.900	2.950	83.5
Tricocéfalos	24	10.050	4.225	58.0
15 mgrs/lb x 3 días				
Necator	14	9.500	850	91.1
Tricocéfalos	23	15.000	13.725	8.5

TABLA 8

RESULTADOS TERAPEUTICOS EN LA ADMINISTRACION REPETIDA DE PAMOATO DE PIRANTEL EN TRATAMIENTOS DE TRES DIAS

Parásito y dosis	Tratamiento inicial		Segundo tratamiento		Porcentaje de curación con dos tratamientos de 3 días	Porcentaje de reducción de huevos en casos no curados
	Nº tratado	Nº curado	Nº tratado	Nº curado		
5 mgrs/lb x 3 días						
Ascaris	23	23	—	—	100.0	—
Necator	31	15	14	8	74.1	85.3
Trichuris	28	3	11	0	10.7	40.8
15 mgrs/lb x 3 días						
Ascaris	11	11	—	—	100.0	—
Necator	25	11	12	6	73.9	89.8
Trichuris	24	1	12	0	4.2	29.3

TABLA 9

EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS EN LA ADMINISTRACION DE PAMOATO DE PIRANTEL EN DOSIS REPETIDAS

Síntomas	DOSIFICACION		
	5 mgrs/lb x 3 días	10 mgrs/lb x 3 días	20 mgrs/lb x 3 días
Mareos	5	8	—
Cefalea	4	6	—
Náusea	2	3	1
Vómito	—	—	1
Dolor abdominal	—	1	—
Diarrea	4	14	3
Tenesmo	2	7	1
Nº pacientes en estudio	31	33	25
Nº asintomáticos	25 80.6%	13 39.4%	20 80.0%