

Diclorvos, un antihelmíntico de amplio espectro. Su gran eficacia, su seguridad terapéutica y su enorme importancia sanitaria*

Antonio Peña Chavarría**,
Victor M. Villarejos**,
Jorge Arguedas G.**

J. Clyde Swartzwelder**,
Emil Kotcher**,
Rodrigo Loria***

Las infecciones helmínticas intestinales producidas por la "trinidad parasitaria", uncinarias, ascárides y tricocéfalos, constituyen, a pesar de medio siglo de luchas sanitarias, un problema de salud pública, especialmente en las zonas tropicales del globo.

Por la intensidad y prevalencia de estas infecciones y desde luego sin posponer la importancia de las medidas sanitarias ortodoxas, cualquier avance de la terapéutica contra los parásitos intestinales, tiene significaciones prácticas desde el punto de vista sanitario y médico como contribución al saneamiento de las colectividades en donde el problema es endémico.

Durante los últimos sesenta años se han llevado a cabo en Costa Rica, campañas sanitarias de saneamiento ambiental contra la parasitosis intestinal y algo se ha logrado. Sin embargo la incidencia de las infecciones sigue siendo alta aun cuando las infecciones individuales masivas de antaño, son cada vez menos frecuentes en las salas de nuestros hospitales. Por tal motivo, para contribuir a la solución de este problema, hemos dedicado muchos años a la investigación de nuevas drogas antihelmínticas, que además de muy eficaces contra los parásitos, sean bien toleradas, de fácil administración y no produzcan síntomas tóxicos a los pacientes. Estos principios son de capital importancia para la selección de drogas, no sólo en la práctica médica y hospitalaria, sino para los tratamientos comunitarios dentro de los programas de salud pública. De ahí nuestro interés en el estudio del Diclorvos, una droga que administrada en dosis única, resulta efectiva contra la "trinidad intestinal".

Existen pocas publicaciones sobre su uso en la terapéutica humana (5, 6, 7), aunque se utiliza corrientemente en veterinaria desde hace algunos años (1, 2, 3).

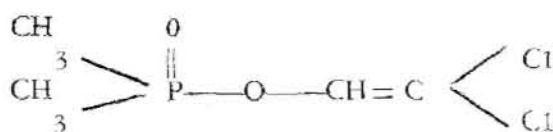
* Este trabajo fue realizado, en parte, con ayuda de Shell Chemical Co. y del Grant T W 00148 del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de Norteamérica.

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

*** Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica.

MATERIAL Y METODOS

Diclorvos es el 2,2-diclorovinil dimetil fosfato, al que corresponde la siguiente estructura química:



Desde el punto de vista farmacológico es un inhibidor de la colinesterasa.

Nuestros estudios con esta droga, los realizamos en los Hospitales San Juan de Dios y Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de Costa Rica.

Primero se trató a un grupo de 110 pacientes adultos, para cerciorarse de su eficacia y seguridad terapéutica y luego 80 niños, a los cuales se refiere este trabajo.

En ambos grupos se seleccionaron pacientes con parasitismo moderado o intenso, con base en un número de huevos por gramo de heces, de 50.000 para *Ascaris lumbricoides* y 5.000 para uncinaria* y *Trichuris trichura*.

Los pacientes de ambos grupos se hospitalizaron durante la primera semana para observación cuidadosa. El de los adultos estaba constituido por 51 hombres y 59 mujeres, entre 16 y 75 años de edad, con pesos de 40 a 70 kilos y el grupo de niños lo formaban 36 varones y 44 niñas, de 3 a 15 años de edad, que pesaban entre 12 y 47 kilos. El peso en más de la mitad de los casos era menor de 20 kilos.

A todos se les practicaron exámenes clínicos y de laboratorio, para descartar enfermedades hepáticas, renales y del sistema nervioso. La historia personal excluyó antecedentes de enfermedades alérgicas y de exposición a la acción de insecticidas fosforados. Se tuvo en cuenta además, que los pacientes no hubieran tomado ningún antielmíntico dentro del mes anterior al estudio.

En las mujeres adultas se eliminó por antecedentes y pruebas de laboratorio, la posibilidad de embarazo.

La droga, incorporada a una resina granulada, se dio en cápsulas a los adultos y en suspensión a los niños. La medicación se administró en ayunas—sin ningún alimento en las doce horas anteriores—, en una dosis única que los pacientes deglutían con una taza de café negro o agua azucarada. No se permitió la ingestión de alimentos antes de dos horas.

Antes del tratamiento se hicieron dos exámenes parasitológicos de heces en días sucesivos, para conteo de huevos por el método de Stoll.

Después del tratamiento, a los 7, a los 10, a los 25 y a los 30 días, se hicieron otros dos con la técnica de sedimentación éter-formalina, para comprobar la acción antielmíntica. Cuando por este procedimiento se encontraron huevos,

* Estudios parasitológicos hechos en Costa Rica (8), señalan que el porcentaje de *Necator Americanus* y de *Ancylostoma duodenale*, es de 95 y 5 respectivamente, disminuyendo estos últimos con el correr de los años; para el *N. americanus* fue de 98 % en la última investigación llevada a cabo.

se efectuaron nuevos conteos por el método indicado. Conviene señalar que los parásitos eliminados siempre se encontraron muertos.

Para cada paciente se practicaron cuidadosos estudios de laboratorio, antes y veinticuatro horas después de la administración de la droga, incluyendo hemograma, orina, función hepática, tiempo de protrombina, urea nitrógeno de la sangre y colinesterasa del plasma y de los glóbulos rojos por el método de Michel (7).

Cuando se apreció descenso del nivel inicial de colinesterasa se repitió la determinación cada 24 ó 48 horas, hasta comprobar el retorno a las cifras anteriores al tratamiento.

Para la administración de la droga, se dividió a los adultos en dos grupos, uno de 14 hombres y 12 mujeres y el otro de 37 hombres y 47 mujeres. La dosis para el primero fue de 6 mg/Kg y para el segundo, de 12 mg/Kg. Los niños se dividieron en cuatro grupos. Seis pacientes recibieron 1 mg, nueve recibieron 3 mg, a treinta se les dio 6 mg y a treinta y cinco, 12 mg/Kg de peso.

Las primeras dosis, de 1 a 3 mg/Kg, se suministraron para establecer la dosis antihelmíntica de la droga. Se consideró como dosis antihelmíntica, la cantidad mínima de la droga que produce el mayor efecto y la menor intolerancia del paciente.

RESULTADOS

A pesar de que la droga determinó una reducción de los niveles de colinesterasa, mayor en el plasma que en los glóbulos rojos, no se presentó —salvo ligero dolor de cabeza—, ningún síntoma de naturaleza anticolinérgica en los pacientes hospitalizados, los cuales estuvieron bajo estricto control. La recuperación del nivel de colinesterasa requirió generalmente de 24 a 48 horas y en unos pocos casos tardó hasta 72 horas.

La depresión del nivel de la colinesterasa de los glóbulos rojos fue mucho menor que la del plasma y también el período de recuperación fue más corto.

Es conveniente mencionar que el proceso de recuperación de los niveles de la enzima, fue más rápido en el niño que en el adulto.

Hay que hacer énfasis en el hecho importantísimo de la ausencia de síntomas clínicos y tóxicos provocados por la droga. Como se indicó antes, esto tiene una enorme significación clínica, pues a pesar de que la droga causa reducción de los niveles de colinesterasa, ninguno de los pacientes tratados con ella presentó los síntomas de toxicidad que provocan los compuestos fosfatados, como son vómito, hipermotilidad gastrointestinal, diarrea, tenesmo, salivación, etc. La ausencia de estos síntomas característicos se puede explicar por la lenta liberación del diclorvos de la resina plástica a lo largo de todo el tracto intestinal, de la boca al recto.

Debemos señalar que los granos de la resina plástica no sufren ninguna acción digestiva, ya que se les encuentra intactos en las heces.

En el grupo de 26 pacientes adultos (14 hombres y 12 mujeres), que recibieron la dosis única de 6 mg/Kg, la cura fue radical en un 62 % en el caso de las uncinarias, en un 73 % en ascárides y en un 77 % en los tricocéfalos

(Cuadro 1); entre los que se mantuvieron positivos, la reducción de los huevos en las heces fue de 97, 95 y 93 % respectivamente, para esos tres parásitos (Cuadro 2).

CUADRO 1

Casos curados

Dosis única mg/Kg. peso	Helmineto	ADULTOS		NIÑOS	
		Curados	%	Curados	%
6	<i>Uncinarias</i>	16/26	62	17/30	57
	<i>A. lumbricoides</i>	19/26	73	20/30	67
	<i>T. trichura</i>	20/26	77	7/30	23
12	<i>Uncinarias</i>	68/84	81	20/35	57
	<i>A. lumbricoides</i>	65/84	77	25/35	71
	<i>T. trichura</i>	74/84	88	16/35	46

CUADRO 2

*Porcentaje de reducción de huevecillos
en los casos no curados totalmente*

Dosis única mg/Kg. peso	Helmineto	ADULTOS		NIÑOS	
		Reducción %		Reducción %	
6	<i>Uncinarias</i>	97		87	
	<i>A. lumbricoides</i>	95		85	
	<i>T. trichura</i>	93		72	
12	<i>Uncinarias</i>	99		85	
	<i>A. lumbricoides</i>	94		87	
	<i>T. trichura</i>	99		83	

En el grupo de 84 pacientes (37 hombres y 47 mujeres) que recibieron 12 mg/Kg de peso, se logró la curación en el 81 % para uncinarias, en el 77 % para ascárides y en el 88 % para tricocéfalos (Cuadro 1). En los pacientes de este grupo que no curaron completamente, la reducción de huevos fue de 99 % para el primer parásito, de 94 % para el segundo y de 99 % para el tercero (Cuadro 2).

Como es fácil de comprender, en el grupo infantil la acción antihelmíntica fue mínima con la dosis de 1 y 3 mg/Kg, que se administró sólo para efectos de observación y fue muy bien tolerada por los pequeños pacientes.

En el grupo de 65 niños incluidos en este estudio, entre los 30 casos tratados con la dosis de 6 mg/Kg se obtuvo cura radical en el 57,1 % para uncinarias, en el 67 % para ascárides y en el 23 % para tricocéfalos, mientras que en los 35 tratados con la dosis de 12 mg/Kg los resultados fueron: cura radical en un 57 % para el primero, en un 71 % para el segundo y en un

46 % para el tercer parásito. En los casos que no respondieron al tratamiento, la reducción de huevos fue de 87 %, 85 % y 72 % respectivamente, en el grupo que recibió 6 mg/Kg de peso y de 85, 87 y 83% respectivamente, en el grupo tratado con 12 mg/Kg de peso.

Nos ha parecido interesante destacar que de los 110 pacientes adultos, 43 presentaban anemia severa, con niveles de hemoglobina entre 3,0 y 9,9 g %; sólo 12 pacientes (7,4 %) tenían 12 g % o más.

DISCUSION

La evaluación de la acción antihelmíntica de la droga, demostrada tanto en la cura radical como en la reducción muy apreciable de los huevos en las heces, prueba su magnífico efecto contra uncinarias, ascárides y tricocéfalos en las dosis únicas de 6 y 12 mg/Kg de peso.

La cura radical y el porcentaje de reducción de huevos, confirman que la dosis óptima contra la trinidad parasitaria mencionada, es la de 12 mg/Kg de peso.

La desaparición o reducción casi total de los huevos contaminantes del suelo, es de una extraordinaria significación en sanidad pública.

La tasa más baja de cura radical en los niños, se debe probablemente a que la dosis que reciben es menor debido a su poco peso, pues la determinación de la dosis de acuerdo con el peso en kilos, hace que los adultos reciban una dosis total mayor, lo cual abona nuestra tesis de que cada droga tiene lo que hemos llamado "dosis antihelmíntica", que debe establecerse no sólo con relación al peso del paciente, sino de acuerdo con su acción contra el parásito.

Este es uno de los primeros estudios sobre el uso del diclorvos como antihelmíntico de amplio espectro. Recientemente en Puerto Rico, CERVONI et al (5) ensayaron la droga y obtuvieron resultados que concuerdan con los nuestros en cuanto a efectividad contra esos tres parásitos. Ellos tampoco observaron ningún signo de intoxicación fosforada. En Africa, CERF et al. (4), usando otro compuesto fosforado, Diptrex^(R), comprobaron también su efecto antihelmíntico.

El nuestro es el primer experimento que se hace empleando la droga en Pediatría.

Nuestro estudio demuestra la notable acción antihelmíntica contra las uncinarias y el tricocéfalo, tanto en adultos como en niños. Aún cuando administrada en una sola dosis tiene menor acción sobre *A. lumbricoides* que sobre los otros dos, los resultados comparan favorablemente con los ascaricidas conocidos.

Basados en nuestra experiencia de muchos años en la evaluación de drogas antihelmínticas administradas en dosis única o combinadas, el diclorvos incorporado a una resina sintética es el compuesto antihelmíntico más eficaz que hemos usado contra la "trinidad parasitaria" común en nuestros países tropicales. Sin duda es el antihelmíntico oral más efectivo contra la trichuriasis. También es cierto que la liberación de la droga activa incorporada a la resina plástica es lo bastante lenta como para no producir síntomas tóxicos en los paciente; pero lo suficiente para actuar sobre los gusanos que parasitan el tracto intestinal.

La droga fue muy bien tolerada, aún por los pacientes con anemia severa. Los bajos niveles de hemoglobina se explican por la pérdida de sangre, determinada por las uncinarias y por la deficiencia de hierro en la alimentación de los pacientes.

El estudio de los parásitos eliminados después de 24 horas de tratamiento, mostró que todos estaban muertos. No se halló indicio de necrosis en las estructuras de los mismos, como sucede con algunas otras drogas antihelmínticas.

La acción antihelmíntica del diclorvos puede ser enzimática, suposición que se fundamenta en la analogía con la que se ha demostrado en larvas de algunos parásitos, cuando se usan insecticidas para controlar las larvas de *Hypoderma bovis* e *Hypoderma pinnatus* en el ganado vacuno.

RESUMEN

Las parasitosis intestinales debidas a uncinarias, ascárides y tricocéfalos, representan un grave problema de salud pública, sobre todo en las zonas tropicales, lo que le confiere una enorme importancia a los progresos terapéuticos, que junto con las medidas sanitarias ortodoxas, contribuyan a resolverlo.

Nuestro estudio comprende 190 casos: 110 adultos y 80 niños seleccionados entre pacientes con parasitismo moderado o intenso.

Las edades límite fueron 3 y 75 años.

Se descartaron antecedentes de enfermedades hepáticas, renales y del sistema nervioso, de padecimientos alérgicos y exposición a insecticidas fosforados.

Se tuvo como requisito el que los pacientes no hubieran ingerido drogas antihelmínticas siquiera un mes antes. En las mujeres adultas se eliminó la probabilidad de embarazo.

En el grupo adulto se administraron a 14 hombres y 12 mujeres, 6 mg/Kg de peso y a 27 hombres y 47 mujeres, 12 mg/Kg de peso.

Entre los niños, 6 recibieron 1 mg, 9 recibieron 3 mg, a 30 se les dio 6 mg y a 35, 12 mg/Kg de peso.

A pesar de la reducción de los niveles de colinesterasa, ningún paciente presentó síntomas de naturaleza anticolinérgica.

La recuperación del nivel de colinesterasa se produjo a las 24 ó 48 horas en la mayoría de los casos; en los niños se presentó más temprano.

La ausencia de síntomas tóxicos puede atribuirse a la lenta liberación del diclorvos de la resina plástica.

En el grupo de 26 adultos curaron con la dosis única de 6 mg/Kg de peso, el 62 % de los que presentaban uncinarias y el 73 y 77 % de los pacientes con ascárides y tricocéfalos, respectivamente.

De 84 casos tratados con 12 mg/Kg de peso, la cura fue radical en un 81 % para uncinarias, en un 77 % para ascárides y en un 88 % para tricocéfalos.

Entre los niños, con la dosis de 6 mg la cura fue radical en el 57 % para uncinarias, en el 67 % para ascárides y en el 23 % para tricocéfalos. De los que recibieron 12 mg/Kg de peso, curaron radicalmente el 57 % de los casos con uncinarias, el 71 % con ascárides y el 46 % con tricocéfalos.

La droga demostró ser eficaz en las dosis únicas de 6 y 12 mg/Kk de peso, siendo esta última la dosis óptima contra la "trinidad parasitaria".

Los efectos fueron menos satisfactorios en los niños, lo cual puede atribuirse a que, por su bajo peso, recibieron dosis totales menores que no correspondían a la "dosis antihelmíntica".

En nuestra opinión esta es la droga más eficaz que hemos usado contra la "trinidad parasitaria".

BIBLIOGRAFIA

1. BAKER, N. F., P. H. ALLEN & J. R. DOUGLAS
Trial with a new organic phosphate as an anthelmintic in cattle. *A. J. Vet. Res.*, 20: 278, 1969.
2. BATTLE, E. F. & A. C. TODD
Critical evaluation of an anthelmintic for swine. *Vet. Med./SM. An. Clin.* 60: 539, 1966.
3. BATTLE, E. G., D. J. MONCOL & R. D. McLAMB
Critical evaluation of an anthelmintic for dogs. *Vet. Med./SM. An. Clin.* 61: 567, 1966.
4. CERF, J., A. LEBRUN & J. DIERICHX
A new approach to helminthiasis control: The use of an organophosphorus compound. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 11: 514, 1962.
5. CERVONI, W. A., J. OLIVER-GONZALEZ, S. KAYE & M. B. SLOMKA
Evaluation of dichlorvos as a single dose gastrointestinal anthelmintic therapy for man. A preliminary report. *The Pharmacologist* 10: 171, 1968.
6. DURHAM, W. F., T. B. GAINES, R. H. McCAULEY, V. A. SEDLAK, A. M. MATSON & W. J. HAYES
Studies on the toxicity of 0,0-dimethyl-2-2 dichlorovinyl phosphate (DDVP). *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 15: 340, 1957.
7. MICHEL, H. O.
An electrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. *J. Lab. & Clin. Med.* 34: 1564, 1949.
8. SWARTZWELEDER, J. C.
Broad-spectrum anthelmintic activity of dithiazanine. *Amer. J. Dig. Dis.* 6: 1061, 1961.