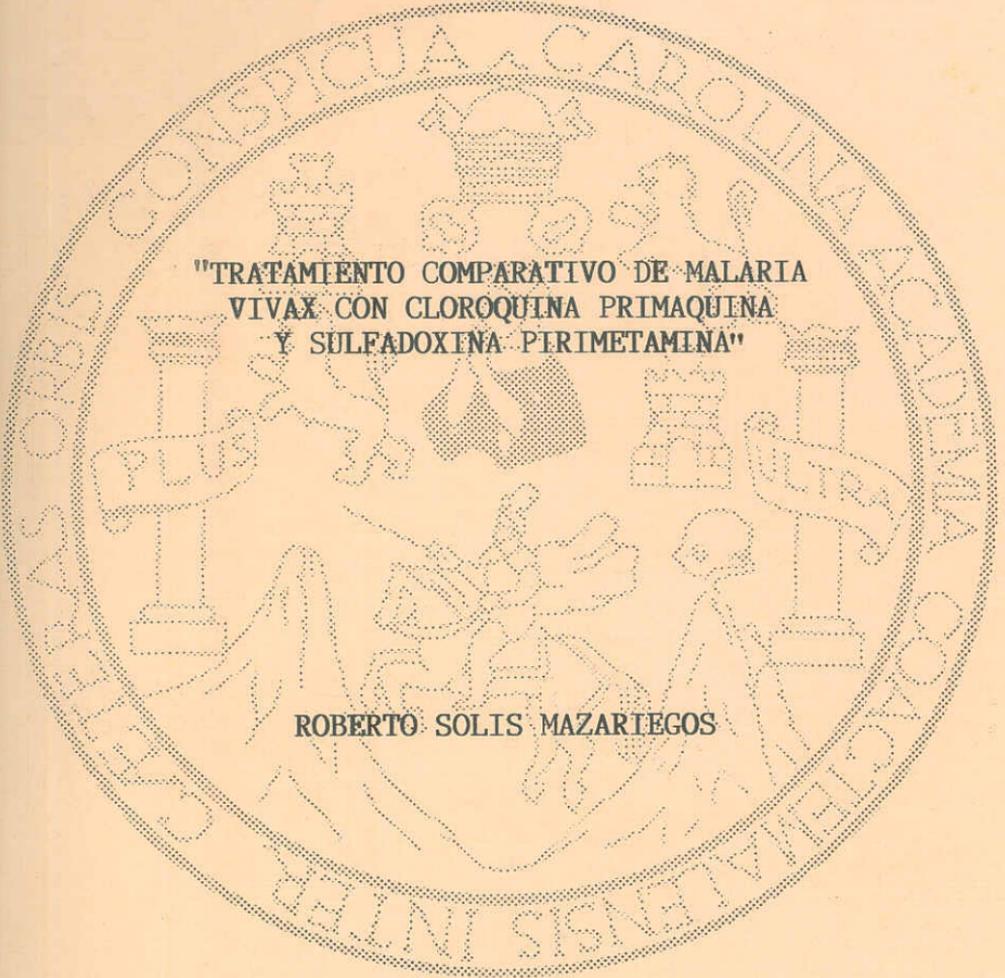


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a large circular emblem. It features a central shield with a crown on top, flanked by two figures. The shield is supported by two columns. The columns have banners that read "PLUS" and "ULTRA". The outer ring of the seal contains the Latin text "SICUT ERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACIEMALENSIS INTER".

"TRATAMIENTO COMPARATIVO DE MALARIA  
VIVAX CON CLOROQUINA PRIMAQUINA  
Y SULFADOXINA PIRIMETAMINA"

ROBERTO SOLIS MAZARIEGOS

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1,985

## PLAN DE TESIS

	Página
I. INTRODUCCION.....	1
II. OBJETIVOS.....	3
III. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA .....	5
IV. MATERIAL Y METODOS.....	7
V. DISCUSION E INTERPRETACION DE RESULTADOS..	21
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41

## I N T R O D U C C I O N

El paludismo es una de las parasitosis más frecuentes en Guatemala, suele ser una patología que se observa en todas las edades y su diagnóstico es relativamente factible en pacientes que acuden a la consulta médica.

En el presente trabajo de tesis se efectúa una revisión bibliográfica sobre el paludismo en general y se orienta al uso de medicamentos combinados que ofrecen una alta confiabilidad de curación. Se efectúa un estudio de las drogas sulfadoxina pirimetamina en dosis única, frente a cloroquina primaquina en dosis múltiples que ha sido el tratamiento de elección. La investigación se realizó en el hospital regional de Coatepeque en cien pacientes de ambos sexos y en edades de cuatro años en adelante, en un período de seis meses comprendidos entre Marzo-Agosto de 1984.

Se presentan los resultados de dos grupos de pacientes internados a los cuales se les comprobó por medio de gota gruesa paludismo a Plasmodium vivax. Habiéndose comprobado que no existe en esta área ningún grado de resistencia al tratamiento con cloroquina primaquina y que el uso de sulfadoxina pirimetamina es altamente eficaz como alternativa.

## O B J E T I V O S

### GENERAL:

- 1.- Evaluar la eficacia de Sulfadoxina Pirimetamina en el tratamiento de Plasmodium vivax en relación a Cloroquina Primaquina.

### ESPECIFICOS:

- 1.- Evaluar el porcentaje de curación de malaria vivax utilizando la asociación sulfadoxina pirimetamina.
- 2.- Determinar las complicaciones que se puedan tener al utilizar un esquema de dosis única (sulfadoxina pirimetamina) en el tratamiento de malaria por plasmodium vivax.
- 3.- Establecer si existe algún grado de resistencia en el tratamiento de malaria a Plasmodium vivax con cloroquina primaquina en el área de estudio.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Debido a su distribución mundial, el paludismo siendo una de las enfermedades transmisibles importantes del hombre. Según datos estadísticos padecen de 15 a 20 millones de personas (14), propagación de zonas de endemia a zonas en donde se observaba con poca frecuencia se debe a una gran variedad de factores entre los cuales incrimina a la migración constante del ser humano.

Nuestro país se encuentra en una zona tropical tanto endémica y la malaria tiene altos índices de ataque y que según datos estadísticos del SNEM tiende a incrementarse. El incremento de casos reportados se acompaña de datos de resistencia al tratamiento con Cloroquina Primaquina, por lo que se considera que es necesario evaluar el empleo de otras drogas que nos brinden una alta seguridad tanto a curación. En este estudio se investigará la eficacia de Sulfadoxina y Pirimetamina en un modo combinado que ha sido utilizado en otras partes para el tratamiento de casos resistentes al tratamiento. La Sulfadoxina es una sulfonamida de acción prolongada y la Pirimetamina es un derivado de las diamino-pirimidinas, y su mecanismo de acción se basa sobre una potencialización recíproca de los dos componentes, bloqueando secuencialmente las enzimas que catalizan la biosíntesis de ácido fólico en el plasmodium. La sulfadoxina desplaza al ácido p-aminobenzoico, interfiriendo con la producción de ácido dihidrofólico. La pirimetamina inhibe la enzima responsable de la síntesis del ácido dihidrofólico, la reductasa dehidrofólica, por lo que la síntesis de purinas no ocurre.

Además se efectúa un estudio utilizando el tratamiento tradicional en Guatemala a base de

Cloroquina Primaquina para evaluar si existe algún grado de resistencia en esta área del país y en los casos que se pudieran presentar poder utilizar los medicamentos de alternativa.

Es de hacerse notar que en este estudio se evaluará un tratamiento de dosis única, frente a un tratamiento de dosis múltiples.

## MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo de tesis se procedió a tomar una muestra de cien pacientes al azar en un estudio prospectivo, en ambos sexos y en edades de 4 años en adelante que consultaron por enfermedad febril, a los cuales se les hospitalizó para efectuar estudios de laboratorio correspondientes habiéndose excluido mujeres gestantes y pacientes que hubieran recibido tratamiento previo. El internamiento se llevó a cabo en el hospital regional de Coatepeque.

Una vez que se comprobó por medio de gota gruesa que se trataba de un caso de paludismo a *Plasmodium vivax* se dividió a los pacientes en dos grupos de cincuenta cada uno y a uno de ellos se le dió tratamiento curativo con Cloroquina Primaquina por vía oral siguiendo el esquema del SNEM y al otro grupo se le administró tratamiento con Sulfadoxina-Pirimetamina por vía intramuscular en dosis única. En ambos grupos se vigiló la curva térmica, sin administrar antipiréticos, únicamente medios físicos, posteriormente se procedió a efectuar control de gota gruesa en 48 horas para conocer si existía persistencia de la parasitemia, en los casos en los cuales existía parasitemia se efectuó un nuevo control a las 72 horas y luego si aún persistía casos positivos se administraría en caso de la sulfadoxina pirimetamina tratamiento con cloroquina primaquina. Finalmente se citó a los pacientes para un control de gota gruesa a los 30 días de haberse iniciado el tratamiento. Al haberse completado el número de pacientes propuestos para la investigación se procedió a la tabulación, interpretación, análisis, conclusiones y recomendaciones.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO

### SULFADOXINA PIRIMETAMINA

**FORMULA:** 1 ampolla de 2.5 ml contiene la substancia activa de 500 mg de N-1-(5,6-dimetoxy-4-pyrimidil)-sulfamida. (Sulfadoxina). 25 mg de 2,4-diamino-5-(p-chlorofenyl)-6-ethyl pyrimidina (pirimetamina).

**ADULTOS:** Se administró de 5 a 7.5 ml de sulfadoxina pirimetamina por vía intramuscular profunda a dosis única.

**NIÑOS:** De 4 años de 1 a 1.5 ml. De 4 a 8 años 2.5 ml y de 9 a 14 años 5 ml. siempre por vía intramuscular profunda.

### CLOROQUINA PRIMAQUINA (1)

**ADULTOS:** Fosfato de Cloroquina  
1er. día 4 tabletas (600 mg de base)  
2o. día 3 tabletas (450 mg de base)  
3er. día 3 tabletas (450 mg de base)  
Primaquina  
15 mg por vía oral diario por 8 días.

**NIÑOS:** Cloroquina  
3 a 6 años 1 tableta (150 mg de base) por vía oral al día por tres días.  
7 a 11 años 1er. día 2 tabletas  
2o. día 1 y media tabletas  
3er. día 1 y media tabletas  
12 a 15 años 3 tabletas 1er. día y luego 2 tabletas 2o. y 3er. días.  
Primaquina  
3 a 6 años 1 tableta de 5 mg vía oral al día por 8 días

(1) Esquema de tratamiento del SNEM.

7 a 11 años 2 tabletas de 5 mg al día por 8 días  
12 a 15 años 1 tableta de 15 mg por vía oral al día por 8 días.

### PALUDISMO

El paludismo es el parasitismo más importante por su frecuencia, morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por escalofríos, fiebre remitente, postración, esplenomegalia y anemia.

Luego de la enfermedad inicial, el proceso puede seguir una evolución crónica o de recaídas. Lo causan cuatro especies del género plasmodium: P. Vivax, P. Falciparum, P. Malariae y P. Ovale. La infección es persistente por los hábitos de alimentación de mosquitos hembras del género anopheles, en los que la esporogonia tiene lugar al alimentarse de sangre humana y produciendo así la esquizogonia y gamacitogonia. El retraso en diagnosticar y tratar el paludismo puede producir las complicaciones siguientes: coma, insuficiencia renal aguda, anemia grave, edema pulmonar o choque. (3).

### HISTORIA

Tuvo su origen en el siglo XVII en Italia donde se atribuyó la muerte de los soldados al aire malo de los pantanos. Estas fiebres ya eran conocidas en China, India y Mesopotamia; pero el primer registro de fiebres cotidianas, tercianas y cuartanas fue hecho por Hipócrates en siglo V A.C. y se asociaron a los pantanos. La corteza de la Quina se comprobó era eficaz contra las fiebres en 1600 en Perú, luego se usó en Europa. Tarti en 1712 fue el primero en distinguir que fiebres cedían con quinina y cuales no. El protozoario se describió en la sangre de un

paciente por Charles Laveran en 1880. En 1891 Romanowxky creó una técnica con el fin de estudiar frotis y estudiar la etapa eritrocítica del paludismo. En 1897 Williams McCallum describió el ciclo sexual del paludismo (3).

## EPIDEMIOLOGIA

Es endémico en Africa, Asia, Centro y Suramérica, los factores ambientales contribuyen a ello (temperatura, humedad, agua estancada). La enfermedad origina una alta mortalidad infantil y síndromes de paludismo crónico. Existe un índice esplénico que mide la frecuencia de paludismo en zonas endémicas o bien la proporción de personas con frotis sanguíneos positivos para plasmodios: índice de parásitos (3, 1). Se ha comprobado que cada año aparecen 100 millones de casos nuevos, solo el 1 por 100 fallece. (3). La enfermedad aguda puede presentarse cuando personas no inmunes penetran zonas endémicas. Entre los mosquitos vectores los que transmiten los plasmodios primariamente está el anopheles quadramaculatum y A. frevansi. Las formas de falciparum y Vivax están dispersos en todas las zonas tropicales y subtropicales. El Malariae es menos uniforme, el Ovale es más visto en Africa Oriental.

Ultimamente se ha comprobado el paludismo asociado geográficamente con otros diversos procesos, incluyen anomalías en eritrocitos y linfoma de Burkitt, otros vectores son transfusiones o jeringas en toxicómanos. El paludismo congénito es muy raro. El programa de lucha por erradicar la malaria se divide en cuatro fases: preparatoria, de ataque, de consolidación y de conservación. Debido a su múltiple variedad de factores los programas se concentran en el control del paludismo más que en su erradicación. De allí el interés por la inmunidad

palúdica, tanto por mecanismos de resistencia natural o adquirida, como por el desarrollo de vacunas potentes y útiles (19).

Hay más de cien especies de Plasmodios, varios centenares de especies anopheles. La hembra requiere productos de la sangre para producir los huevos, y solo cincuenta especies participan en la transmisión del paludismo humano. Mientras se alimenta el mosquito inyecta el líquido de sus glándulas salivales y se liberan esporozoitos con la misma, si el mosquito tomó de 2 a 4 semanas antes sangre que contenía gametocitos palúdicos machos y hembras.

Los esporozoitos penetran en la circulación y hay parasitemia pasajera que dura menos de una hora. Los esporozoitos penetran células del parénquima hepático y se inicia la etapa preeritrocítica constituyendo un esquizonte hepático primario su duración es breve. P. Falciparum 5 a 7 días; P. Vivax 6 a 8 días; P. Ovale 9 días y P. Malariae 13 a 16 días. Luego la liberación de los merozoitos de la célula hepática y penetración de eritrocitos circulantes (si el número es bajo tarda meses o años hasta su inicio).

El Merozoito penetra en el glóbulo rojo formando endocitosis del mismo y se desarrollan dentro de una vacuola en el eritrocito. Con colorante de Giemsa o de Wright se puede identificar el parásito como una forma anular; el ciclo eritrocítico se completa con las células se rompen liberando los merozoitos, éstos invaden otros eritrocitos, tardan 48 horas en P. Falciparum, P. Vivax y P. Ovale y 72 horas en el P. Malariae. Los síntomas de fiebre y escalofrío coinciden con la liberación de merozoitos. Por algún mecanismo algunos merozoitos continúan el ciclo de esquizogonia sino que se transforman en machos y

hembras, apareciendo en sangre periférica, al picar el mosquito toma sangre e ingiere los gametocitos hembras y machos en el estómago del mosquito existen condiciones y se producen procesos de fertilización y forma el Oocineto que atraviesa la pared del estómago y se multiplica constituyendo un Ooquiste voluminoso. La rotura de este quiste permite la liberación de esporozoitos que se depositan en las glándulas salivales. La formación de esporozoitos completa el proceso de esporogonia.

#### **PATOGENIA E INMUNIDAD**

No hay lesiones importantes del huésped o respuesta del mismo en los períodos de esporozoitemia o esquizogonia hepática, aunque hay presencia de anticuerpos antiesporozoitos. Sin embargo una vez que se liberan esporozoitos hay cambios importantes, respuesta de anticuerpo Ig M e Ig G.

#### **RESISTENCIA DEL HUESPED**

Algunas hemoglobinopatías y defectos enzimáticos de los eritrocitos hacen que los pacientes sean menos vulnerables a graves complicaciones del paludismo. Se desconoce por qué la raza negra es menos sensible a P. Vivax. La inmunidad adquirida para el paludismo requiere mecanismos de defensa de tipo celular y humoral. Los anticuerpos circulantes son importantes para controlar la infección aguda, Ig G antipalúdica es protectora.

#### **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Escalofríos, fiebre, cefalea frontal y mialgias, en períodos tempranos la fiebre es persistente, no periódica sincrónica ej. terciana, cuartana, ritmo típico: escalofríos, fiebre de 40 a 41 grados, cefalea y mialgia, luego sudor difuso y disminución

de la fiebre. En Vivax paroxismo cada 48 horas (terciana benigna). El inicio es inespecífico: Faringitis, tos seca, dolor abdominal, náusea y anorexia. Al exámen físico: taquicardia, piel caliente y congestionada hepatomegalia, esplenomegalia más frecuente en etapa temprana de vivax.

Al examen de sangre periférica, anemia normocítica normocrómica ligera. El número de reticulocitos normales. Luego la fiebre produce reticulocitosis, los glóbulos blancos son normales, monocitosis, eosinofilia. Es posible la reacción de VDRL positiva falsa.

#### **COMPLICACIONES**

Las más importantes son coma, anemia grave, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar agudo. Orienta la confusión con la letargia creciente y luego coma. Raros los síntomas neurológicos focales pero si hiperreflexia y signo de Babinski, LCR con aumento de presión y proteínas. El tratamiento masivo con quinina puede provocar hemólisis intravascular masiva y con disminución de glucosa 6 fosfato. Edema pulmonar es raro, signos de colapso (paludismo álgido). Complicación rara es la rotura del bazo (Vivax).

#### **DIAGNOSTICO**

Se debe sospechar en todo paciente con fiebre, coma o choque que viene de zonas palúdicas, recibió transfusiones o es toxicómano. Se identifica el plasmidium en frotis de sangre con tinción de Giemsa o de Wright.

#### **PRUEBAS DE ANTICUERPOS**

No son útiles para el diagnóstico de enfermedad aguda. Las pruebas de anticuerpos fluorescente directo, hemaglutinación se usan para seleccionar donadores de sangre.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es muy variable de acuerdo a las zonas geográficas. Entre ellos podemos mencionar Dergue, Arbovirus, Tifus, Amebiasis, Tifoidea, Fiebre recurrente, golpe de calor, Alergia medicamentosa, Influenza, Neumonía bacteriana, Infecciones de heridas. Otras parasitosis, endocarditis bacteriana y linfomas.

## TERAPEUTICA

Supresivo: el fin es eliminar la etapa eritrocítica ya que los síntomas agudos proceden de ella. Cloroquina (4-aminoquinoleinas) se considera la droga de elección ya por vía oral o parenteral. Su acción interfiere los mecanismos digestivos vacuolares de los protozoarios y se fija fuertemente a los nucleótidos. No inhibe la esquizoginia tisular. Con dosis tóxicas se produce delirio, reacciones psicóticas y convulsiones. Puede utilizarse durante la gestación. Se ha reportado resistencia de nivel de cloroquina RI, RII, RIII. Pirimetamina y sulfa puede causar supresión de la médula ósea y reacciones alérgicas.

La recaída de malaria a P. Vivax puede depender de la persistencia de la esquizogonia hepática, la cual cede con primaquina a dosis de 15 mg de base por 14 días en adultos y 0,25 mg kg. de peso por 14 días en niños (6).

## DIAMINOPYRIMIDINAS

De las varias 2-4-diaminopirimidinas la pirimetamina se ha utilizado como antipalúdico y el trimetropin como antibacteriano. Originalmente son sustancias afines a los componentes heterocíclicos de los ácidos nucleicos antagonistas por competencia de los ácidos fólico y folínicos. La pirimetamina

se usó por primera vez en 1952 como profilaxis y supresiva.

La pirimetamina es un polvo blanco insoluble en agua. Sus acciones antipalúdicas son idénticas a las de la cloroguanida, pero con potencia mucho mayor y con tiempo de acción mayor.

## ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS

Ensayos con varias combinaciones de pirimetamina y sulfonamidas han confirmado el efecto aumentativo de la supresión en el tratamiento de infección aguda por P. falciparum y P. vivax. El valor de tales asociaciones no reside en la reducción de las dosis, puesto que las dosis terapéuticas tienen poca a ninguna toxicidad, sino en la posibilidad de evitar que cepas de plasmodios se hagan resistentes a estos medicamentos (6, 9, 11).

## ABSORCION DESTINO Y EXCRECION

La pirimetamina se absorbe en el intestino. Smith e Ihing (1959) observaron que en el organismo quedaba todavía 1 mg. a los 30 días de haber administrado a voluntarios una dosis de 100 mg. (6). La Pirimetamina es excretada por la leche materna y por la orina.

## TOXICIDAD

Se puede temer anemia normocítica causada por la disminución de ácido fólico, la cual es reversible al suspender el tratamiento o agregar ácido fólico.

## USOS TERAPEUTICOS

Por si sola tiene valor poco, es lenta en aclarar la parasitemia, pero evita la aparición de gametocitos fértiles, pero en combinación a sulfadoxina es eficaz

en el tratamiento de todas las formas de malaria.

### SULFADOXINA

Sulfonamida de acción ultraprolongada, fue sintetizada por Bretschneider en 1960, es una sulfá eficaz (2) en dosis bajas y con un tiempo de eliminación medio de 100 a 200 horas aproximadamente. La dosis única de 1 Gr. de Sulfadoxina permite mantener concentraciones de eficacia durante más de una semana.

Luego de administrar 2 gr. de sulfadoxina a las 2 a 4 horas, se detecta concentración plasmática de 18 a 20 mg. por 100 ml. Al fin de esa semana persiste por arriba de 8 mg. por 100 ml. Se elimina del organismo muy lentamente, el efecto ultra retard se debe a su eliminación renal, pues solo se acetila al 5 por ciento y el 2 a 3 por ciento se encuentra en forma gluconjugada. Por ello el 92 a 93 por ciento de la sulfá permanece inalterada y terapéuticamente activa.

### PIRIMETAMINA

La pirimetamina fue sintetizada por Russel y Hitching en 1951 (21) forma parte como se dijo de las sustancias que impiden al biosíntesis de ácido folínico de los parásitos. Es un inhibidor de la reductasa de ácido dihidrofólico. Su actividad se ejerce sobre las formas pre-eritrocíticas de *P. vivax* y *P. falciparum*. También es activa sobre sus gametocitos, la duración de esa esterilización parece ser de más o menos tres semanas luego de dosis única. Tiene eliminación de 96 a 192 horas. Permite por tanto mantener en el organismo concentraciones eficaces durante tiempo útil. Después de dosis orales de 50 mg. se identifica su presencia en orina a los catorce días después.

### VENTAJAS DEL USO DE SULFADOXINA MAS PIRIMETAMINA

Los dos medicamentos actúan bloqueando las enzimas que intervienen en la biosíntesis del ácido folínico en el parásito. Uno de los puntos de más importancia es una ausencia de resistencia cruzada con los antimaláricos del grupo de la quinina o con los de las amino-4-quinoleínas (cloroquina). Estos dos compuestos pueden ser empleados en *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*. (22) Desde 1964 varios miles de casos de malaria han sido tratados por medio de la asociación de sulfadoxina más pirimetamina en adultos, niños y lactantes.

La dosis a emplear han sido varias pero se llegó a comprobar que 1,500 mg. de Sulfadoxina y 75 mg. de Pirimetamina (a razón de 3 comprimidos o bien tres ampollas), en dosis única para adultos es bien tolerado. Existen reportes de fracasos en un 4 por ciento de todos los casos tratados. Varios autores han demostrado que la asociación hace desaparecer rápidamente a los parásitos asexuados y cura todos los accesos maláricos y los síntomas de la malaria. Estadísticamente la media de desaparición de la parasitemia es de 2.5 días y la duración de la pirexia de dos días. Los efectos secundarios registrados por los clínicos fueron sorprendentes, a pesar de que ciertos investigadores han empleado dosis excesivas. Aun en pacientes predispuestos a accidentes hemolíticos por deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa este medicamento fué bien tolerado. Solo se ha reportado sensación de plenitud gástrica, urticaria y una reacción alérgica asmátiforme. En niños se reportó sensación de peso en el estómago y cansancio. Está contraindicado en la gravidez pero esta eventualidad debe ser sopesada sabiendo lo que representa la malaria para la mujer embarazada y para el feto. Un estudio de la OMS en 800 individuos que utilizaron el medicamento como

tratamiento supresivo durante un año y otros 600 por dos años de 30 niños nacidos en los cuales la madre recibió tratamiento profiláctico durante la gravidez no se observó casos de malformación, (22) en cuanto que en un grupo testigo tratado por medio de Cloroquina se observó un caso de malformación cardíaca. No debe usarse en recién nacidos y prematuros debido a la inmadurez de sus sistemas enzimáticos. En un estudio doble ciego se administró sulfadoxina más pirimetamina contra sulfato de quinina, los dos tipos de tratamiento fueron administrados intramuscularmente y los resultados fueron favorables a sulfadoxina más pirimetamina, con apirexia y desaparición de los síntomas, así como desaparición de la parasitemia antes de 3 días en relación a la Quinina. Se ha reportado eliminación de la parasitemia por 28 días en africanos semi inmunes y de 15 días en individuos no inmunes.

Existen numerosas publicaciones que evalúan el uso curativo de Sulfadoxina más pirimetamina, administrados en una dosis oral o intramuscular única, para el tratamiento de todas las formas de malaria.

Lo anterior es más válido para infecciones por cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Se reporta un grado de cura general de 95 por ciento. En un estudio de 2,576 casos de malaria el período de latencia hasta la desaparición de la parasitemia asexual, varió de uno a cinco días (promedio 2.5 días) dependiendo de la intensidad de la parasitemia (23). El período de defervescencia y latencia son similares: de los 5 días (promedio 2.2 días). Los efectos colaterales reportados son mínimos pues de 2,784 pacientes se presentó efectos secundarios en 31 casos, de ellos 4 se debieron a exantemas, 1 caso de prurito, 1 caso de anemia y 25 casos de dolor en el sitio de inyección. También se han

reportado casos aislados de resistencia a *P. falciparum* a esta asociación, según datos del X congreso internacional sobre medicina tropical y malaria (Manila, Nov. 9-15, 1980). (23). Estos casos se presentaron en algunas regiones de Tailandia y Brasil. En malaria vivax en un estudio comparativo en Tailandia en los años de 1975-1978 la asociación probó tener aproximadamente la misma eficacia que la cloroquina. El promedio de cura obtenido con Cloroquina (tratamiento de 3 días con 1.5 gr.) en 190 pacientes, suma más del 99 por ciento y el alcanzado con sulfadoxina más pirimetamina en 175 pacientes es de 98 por ciento (10).

En el estudio de Ebisava en 1974 sobre el tratamiento de pacientes con parasitemia por *P. vivax* y *P. ovale*, sulfadoxina más pirimetamina produce una esquizogonia retardada, lo cual es manifiesta en cambios morfológicos característicos en los trofozoitos y preesquizontes lo que eventualmente produce a la muerte de los esquizontes. Debido a su acción sobre el ácido fólico, la deficiencia de éste puede resultar en displasia megaloblástica en la médula ósea, igual que en el sistema digestivo y resultar en anemia macrocítica y glositis (9). En algunos estudios la resistencia al tratamiento con proguanil y pirimetamina sola obliga a cambiar a una sulfa más pirimetamina, (11).

En Guatemala el paludismo ocupa el segundo lugar en la morbilidad en 1982. Habiéndose reportado el departamento de Escuintla con un total de 18,957 casos, lo que constituyó el 24.5 por ciento del total del país. La tasa de malaria es del 60.6 por 1000 habitantes (19). El SNEM define a Escuintla como el epicentro de los problemas de malaria en el país. En 1983 se reportaron 10 casos sospechosos de resistencia a cloroquina por *falciparum* en Alta Verapaz y Escuintla (19). Un estudio efectuado en Tiquisate Escuintla en 1983 empleando Trimetropin (desde 1975

se usa como antipalúdico, antes únicamente como antibacteriano) Sulfametoxazol en 100 casos se comprobó su eficacia en un cien por ciento (19).

## DISCUSION E INTERPRETACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

EDAD DE 100 PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA Y CLOROQUINA PRIMAQUINA CON DIAGNOSTICO DE PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX TRATADOS EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO 1,984

EDAD	No. de Pac.	(S-P) %	(C-P)	%
4 - 13	14	28	6	12
14 - 23	17	34	16	32
24 - 33	7	14	16	32
34 - 43	7	14	5	10
44 - 53	0	0	4	8
54 - 63	4	8	1	2
64 -	1	2	2	4
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

(S-P) Sulfadoxina Pirimetamina (C-P) Cloroquina Primaquina

Fuente: Papeletas archivo hospital Juan J. Ortega Coatepeque.

En el cuadro No. 1 se presenta las edades de un total de cien pacientes divididos en dos grupos de cincuenta cada uno, habiendo consultado más pacientes en las edades de 4 a 43 años en ambos grupos. Siendo mayor el porcentaje en las edades de 14 a 23 años con un 34 y 32 por ciento respectivamente.

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES POR SEXO TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA Y CLOROQUINA PRIMAQUINA CON DIAGNOSTICO DE PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO DE 1,984

SEXO	No. de Pac. (S-P)	%	(C-P)	%
FEMENINO	23	46	20	40
MASCULINO	27	54	30	60
TOTAL	50	100	50	100

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega Coatepeque.

En el cuadro No. 2 se puede observar que en ambos grupos tratados predomina el sexo masculino con mayor cantidad de casos tratados con un 54 por ciento tratados con sulfadoxina-pirimetamina y un 60 por ciento tratados con Cloroquina-Primaquina.

CUADRO No. 3

PROCEDENCIA DE LOS 100 PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA Y CLOROQUINA PRIMAQUINA CON PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO 1,984

MUNICIPIOS	CASOS	PORCENTAJE
Coatepeque	41	41
Pajapita	14	14
Tecún Umán	12	12
Malacatán	12	12
Ocos S. M.	1	1
El Quetzal	4	4
La Reforma	2	2
Nuevo Progreso	4	4
Génova	1	1
Flores C. C.	9	9
TOTAL	100	100

Fuente: Archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque

En el cuadro número tres se presentan los datos de los pacientes que acudieron a la consulta y además nos demuestra el área de influencia del hospital regional de Coatepeque. Se puede observar que el mayor número de casos reportados corresponden al municipio de Coatepeque.

CUADRO No. 4

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA FIEBRE EN CIEN PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA Y CLOROQUINA PRIMAQUINA CON PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE MARZO-AGOSTO DE 1,984

DIAS	No. de pac.(S-P)	%	(C-P)	%
2 - 6	17	34	24	48
7 - 11	22	44	14	28
12 - 16	7	14	4	8
17 - 21	1	2	4	8
22 - 26	2	4	4	8
27 -	1	2	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

En el cuadro número cuatro se presentan los datos en relación a los días que los pacientes refirieron haber padecido de cuadro febril remitente, siendo mayor en 2 a 6 días previo a la consulta. En el grupo de (S-P) con un 34 por ciento y en el grupo con (C-P) con un 48 por ciento.

CUADRO No. 5

CUADROS INFECCIOSOS ASOCIADOS CON MAS FRECUENCIA A LOS PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA Y CLOROQUINA PRIMAQUINA EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO DE 1,984

DIAGNOSTICO	CASOS	PORCENTAJE
Infección urinaria	4	33.33
Tuberculosis Pulmonar	4	33.33
Gastroenterocolitis	1	8.34
Fiebre Tifoidea	1	8.34
Celulitis	2	16.66
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100.00</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

Se describen los cuadros infecciosos detectados en pacientes con paludismo causado por plasmodium vivax, habiendo encontrado que las patologías con más frecuencia son infección urinaria y Tuberculosis pulmonar.

CUADRO No. 6

EXAMEN DE GOTA GRUESA EN 100 PACIENTES QUE CONSULTARON POR CUADRO FEBRIL EN EL HOSPITAL REGIONAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE.

MARZO-AGOSTO DE 1,984

LABORATORIO	CASOS	PORCENTAJE
Gota gruesa positiva a P. vivax	100	100
TOTAL	100	100

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

Unicamente se detalla que a los cien pacientes en ambos grupos de estudio se demostró la enfermedad a plasmodium vivax.

CUADRO No. 7

TRATAMIENTO EMPLEADO EN 100 PACIENTES CON PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE.

TRATAMIENTO	CASOS	PORCENTAJE
SULAFADOXINA PIRIMETAMINA	50	50
CLOROQUINA PRIMAQUINA	50	50
TOTAL	100	100

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepequ.

En este cuadro se presentan dos grupos de pacientes de 50 cada uno habiendo recibido tratamiento con Sulfadoxina Pirimetamina el primero y Cloroquina Primaquina el segundo.

CUADRO No. 8

TIEMPO EN HORAS DE REMISION DE LA FIEBRE EN CINCUENTA PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA CON PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE.

HORAS	TRATADOS CON (S-P)	PORCENTAJE
4 - 8	44	88
9 - 13	3	6
14 - 18	3	6
19 - 23	0	0
24 -	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

Se demuestra que en cuatro a ocho horas al 88 por ciento de pacientes tratados con sulfadoxina pirimetamina en dosis única desapareció la fiebre.

CUADRO No. 9

TIEMPO EN HORAS DE REMISION DE LA FIEBRE EN CINCUENTA PACIENTES TRATADOS CON CLOROQUINA PRIMAQUINA CON PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE.

HORAS	TRATADOS CON (C-P)	PORCENTAJE
8 - 12	39	78
13 - 17	2	4
18 - 22	6	12
23 -	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

En este cuadro se presentan los datos en horas en que remitió la fiebre en pacientes con paludismo a P. vivax tratados con cloroquina primaquina por vía oral, observamos que la fiebre en un 78 por ciento desapareció en 8 a 12 horas.

CUADRO No. 10

CONTROL DE GOTA GRUESA EN CINCUENTA PACIENTES TRATADOS CON SULFADOXINA PIRIMETAMINA POR PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO DE 1,984

EIDADES	No.	48 Hrs.		72 Hrs.		30 Días	
		Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.
4 - 13	14	-	1	-	1	-	-
14 - 23	17	-	1	-	-	-	-
24 - 33	7	-	-	-	-	-	-
34 - 43	7	-	1	-	-	-	-
44 - 53	0	-	-	-	-	-	-
54 - 63	5	-	-	-	-	-	-
64 -							
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

En el cuadro No. 10 se puede observar que de los cincuenta pacientes tratados con sulfadoxina pirimetamina un paciente comprendido en las edades de 4 a 13 años persistió positivo aun a las 72 horas, por lo que se le aplicó tratamiento con Cloroquina Primaquina y se negativizó luego; otros dos pacientes en edades de 14 a 23 años y de 34 a 43 años se negativizaron a las 72 horas y persistieron negativos a los 30 días.

CUADRO No. 11

CONTROL DE GOTA GRUESA EN CINCUENTA PACIENTES TRATADOS CON CLOROQUINA PRIMAQUINA POR PALUDISMO A PLASMODIUM VIVAX EN EL HOSPITAL JUAN J. ORTEGA DE COATEPEQUE. MARZO-AGOSTO DE 1,984

	No.	48 Hrs.		72 Hrs.		30 Días	
		Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.
4 - 13	4	-	-	-	-	-	-
14 - 23	18	-	-	-	-	-	-
24 - 33	17	-	-	-	-	-	-
34 - 43	4	-	-	-	-	-	-
44 - 53	4	-	-	-	-	-	-
54 - 63	1	-	-	-	-	-	-
64 -	2	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Fuente: papeletas archivo hospital Juan J. Ortega de Coatepeque.

Se presenta en este cuadro los pacientes tratados con cloroquina primaquina a los cuales se les efectuó control de gota gruesa a las 48 y 72 horas y a los 30 días no habiéndose detectado ningún caso resistente al tratamiento y negativizándose a las 48 horas.

## DISCUSION DE RESULTADOS

Se presenta un análisis de los resultados obtenidos en esta investigación, en relación a la edad de los pacientes divididos en dos grupos de cincuenta pacientes cada uno encontramos que las edades más afectadas fué mayor en los dos grupos de los 4 a los 13 años, con un 28 y 12 por ciento que en total hace un 40 por ciento, así como en las edades de 14 a 23 años, lo cual va en relación a la epidemiología, pues afecta más en las primeras décadas de vida. Por sexo se pudo comprobar que el sexo masculino fué el más afectado en ambos grupos tratados con un 54 y 60 por ciento respectivamente, en la literatura no se hace mención a predominio de un sexo afectado sobre el otro, quizá en esta área los varones consulten en un mayor grado.

El área de influencia del hospital regional de Coatepeque abarca toda la costa de Quetzaltenango y San Marcos, habiéndose tenido más influencia en el área del mismo municipio de Coatepeque.

En ambos grupos de pacientes sometidos a estudio el tiempo de evolución de la fiebre varió de 2 a 27 días, lo cual va en relación a estudios previos en donde los pacientes consultan de 10 a 20 días. Habiendo consultado en el grupo de sulfadoxina pirimetamina de 7 a 11 días un 44 por ciento y en grupo de cloroquina primaquina de 2 a 6 días un 48 por ciento del total de pacientes. En los dos grupos de pacientes con enfermedad febril además de paludismo a *P. vivax* se detectó otros cuadros infecciosos los que fueron tratados posteriormente, entre los más frecuentes se encuentra infección urinaria y tuberculosis pulmonar, algunos cuadros simulan la enfermedad en estudio, por lo cual es importante que se efectúen las pruebas de laboratorio.

En los cien pacientes sometidos a estudio se procedió a efectuar examen de gota gruesa la cual fue reportada como positiva a plasmodium vivax, requisito propuesto para poder efectuar esta investigación.

Los cien pacientes estudiados fueron divididos en dos grupos de pacientes de 50 cada uno, habiéndose administrado al primer grupo sulfadoxina pirimetamina por vía intramuscular en dosis única, previamente establecido por otros investigadores en Africa, Asia y Sur América y al segundo grupo se le administró cloroquina primaquina por vía oral siguiendo el esquema de tratamiento del SNEM.

El 88 por ciento de pacientes tratados con sulfadoxina pirimetamina que correspondió a 44 pacientes tuvo una remisión de la fiebre en 4 a 8 horas, esto está por debajo de otros estudios en los cuales la pirexia disminuye a las 24 hrs. en el grupo de pacientes tratados con cloroquina primaquina la fiebre remitió en 8 a 12 horas, también por debajo de otros estudios, los que indican que la fiebre remite en 24 a 48 horas.

El aclaramiento de la parasitemia en cincuenta pacientes tratados con sulfadoxina pirimetamina se determinó por medio de gota gruesa a las 48 a 72 horas lo que está en relación con la media de desaparición de 2.5 días, además controles negativos a los 30 días esto en áreas de inmunidad adquirida también está en relación a los días en los cuales se han hecho controles seriados en Asia, habiéndose detectado tres casos positivos aun a las 48 horas, dos de ellos se negativizaron a las 72 horas y uno persistió positivo luego de 72 horas por lo cual fue necesario dar tratamiento con cloroquina primaquina, lo anterior representa el 2 por ciento de resistencia a esta asociación medicamentosa. Teniendo una eficacia del 98 por ciento en esta área, resultado acorde con otras latitudes, en donde hay resistencia a tratamiento con cloroquina primaquina.

Los controles de gota gruesa en el grupo que recibió tratamiento con cloroquina primaquina fueron negativos a las 48 horas así como a los 30 días, datos que coinciden con la literatura mundial. Teniendo aún una eficacia del 100 por ciento en nuestra área de estudio.

La única complicación que se obtuvo fue en un paciente de 18 años que recibió tratamiento con sulfadoxina pirimetamina y que presentó un cuadro de hipotensión arterial y rash que cedió con administración de antihistaminicos y soluciones I. V.

Ante todos los datos expresados anteriormente nuestro análisis nos indica que es altamente eficaz el tratamiento con asociaciones medicamentosas sinérgicas y además nos brinda información actualizada en cuanto a que el tratamiento tradicional en Guatemala puede seguirse empleando.

## CONCLUSIONES

- 1.- El 100 por ciento de los pacientes tratados con cloroquina primaquina respondieron al tratamiento, no habiéndose detectado ningún grado de resistencia en esta área del país.
- 2.- Sulfadoxina pirimetamina se consideró eficaz en un 98 por ciento de los cincuenta pacientes tratados con dosis única.
- 3.- La fiebre cedió en 4 a 8 horas en el 88 por ciento en el grupo tratado con sulfadoxina pirimetamina el 78 por ciento consultó por cuadro febril de 2 a 11 días y en el grupo de cloroquina primaquina el 76 por ciento hizo en el mismo tiempo.
- 4.- La fiebre cedió en 8 horas en el 88 por ciento de pacientes tratados con sulfadoxina pirimetamina y en 8 a 12 hora en un 78 por ciento en pacientes tratados con cloroquina primaquina.
- 5.- Asociado a cuadro febril remitente se detectó otras patologías como infección urinaria en un 33.33 por ciento.
- 6.- En relación a la edad en ambos grupos tratados las más afectadas fueron las primeras décadas de la vida.
- 7.- Respecto al sexo en los dos grupos hubo un predominio en el sexo masculino con un 54 por ciento en el primer grupo (S-P) y un 60 por ciento en el segundo grupo (C-P).

1.- El grado de resistencia de los pacientes tratados con Sulfadoxina Pirimetamina al tratamiento con Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

2.- Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es altamente eficaz en el tratamiento de paludismo por Plasmodium vivax.

3.- El grado de resistencia de los pacientes tratados con Cloroquina Primaquina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

4.- El grado de resistencia de los pacientes tratados con Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

5.- El grado de resistencia de los pacientes tratados con Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

6.- En relación a la resistencia de los pacientes tratados con Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

7.- Respecto al grado de resistencia de los pacientes tratados con Sulfadoxina Pirimetamina en dosis única es mínimo, lo que se comprobó en esta área del país.

RECOMENDACIONES

- 1.- El tratamiento con sustancias combinadas es altamente eficaz en nuestro país, ya que el grado de resistencia es mínimo, por lo que se recomienda el uso de Sulfadoxina Pirimetamina por vía intramuscular profunda en dosis única como una alternativa en el tratamiento de paludismo por Plasmodium vivax.
- 2.- Se sugiere continuar evaluando la respuesta de los pacientes que reciban tratamiento de dosis única con sustancias combinadas para comprobar a largo plazo los resultados.
- 3.- Continuar utilizando Cloroquina Primaquina como tratamiento de elección pues el grado de resistencia encontrado en nuestro estudio es del cero por ciento en esta área del país, así como su menor costo y mayor disponibilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alecrim, W.D. et al Resistencia "in vivo" de Plasmodium falciparum a asociacao sulfadoxina pirimetamina a nivel de R III no Amazonas Brazil. Rev Inst Med Trop 1982 Nov-Dic; 24(6) :52-53.
2. Argueta, J.C. Estado actual del paludismo: presentación de 62 casos tratados en el Hospital de Coatepeque. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1979
3. Bretschneider, H. et al Synthesen des 4-sulfanilamido-5,6-dimethoxy pyrimidins neue sulfonamide. Mitt Mh Chem 1965 96:1661-76
4. Clyde, D.F. Infecciones protozoarias sistémicas, paludismo. En: Nelson, E.W. Tratado de pediatría 7.ed. Barcelona, Salvat, 1980 T.1 (pp. 803-808)
5. Doberstyn, E.V. et al Single dose therapy of falciparum malariawith mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine. Bull WHO 1979 Feb; 57(2): 275-279
6. Gracos, M.C. et al Resistencia de Plasmodium falciparum na amazonia brazileira a asociacao sulfadoxina mais pirimetamina. Rev Inst Med Trop 1982 Nov-Dic; 24(6) :44-47
7. Hall, A.P. et al Sequential treatment with quinine and mefloquine or quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. Br Med J 1977 Jun 25; 1(6077) :1626-28
8. Harper, H.A. Vitaminas, enzimas. En su: Manual de química fisiológica 5.ed. México, Manual Moderno, 1976 (pp.131,171)

9. Herzog, C. et al Falciparum malaria resistant to chloroquine and fansidar: implications for prophylaxis. Br Med J 1983 Oct 1; 287 (6397): 947-948
10. James, T.C. Paludismo. En: Cecil-Loeb Tratado de medicina interna 14.ed. México, Interamericana, 1977 t.1 (pp.555-564)
11. Leimer, R. Tratamiento y profilaxis de la malaria. Basilea, F. Hoffmann-La Roche 25p:1-20
12. Onori, E. et al Incipient resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine among a semi-immune population of the united republic of Tanzania. Results of in vivo and in vitro studies and ophthalmological surver. Bull WHO 1982; 60(1): 77-87
13. Reacher, M. et al Drug therapy for Plasmodium falciparum malariarésistant to pyrimethamine-sulfadoxine (fansidar) a study or alternate regimens in eastern Thailand. Lancet 1981 Nov 14; 2(8255):1066-69
14. Robbins, S.L. Paludismo. En su: Patología estructural y funcional México, Interamericana, 1976 (pp.439-441)
15. Rollo, I.M. Medicamentos utilizados en la quimioterapia del paludismo. En su: Goodman, L.S. y A., Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica 5.ed. México, Interamericana, 1978. (pp.875893)
16. Russell, P.B. y G.H. Hitchings 2,4-diaminopyrimidines as antimalarials III, 5-aryl-derivatives. J Amer Chem Soc 1951 Jul; 3763-3770
17. Schwartz I.K. et al Indications for the use of fansidar in malaria. N Engl J Med 1982 Jul 15; 307(3):194

18. Vacunas contra malaria. Mundo Médico, México, 1985 Jul;3-4
19. Verbena, E.R. Tratamiento de malaria Plasmodium vivax con trimetropim sulfametoxazol; 100 casos Hospital de Tiquisate. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1982
20. White, M.J. et al Quinidine in falciparum malaria. Lancet 1981 Nov 14; 2(8255):1069-71
21. Wiedekam, E. et al Plasma concentrations of pyrimethamin and sulfadoxine and evaluations of plasmacokinetic data by computerized curve fitting. Bull WHO 1982; 60(1):115-122

To go  
E. Anguerra

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS  
DE LA SALUD  
( C I C S )

CONFORME:

  
Cesar H. H.  
Dr. ASESOR.

SATISFECHO:

  
Dr. REVISOR.

APROBADO:

  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

  
Dr. Mario René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 09 de octubre de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo  
son responsabilidad únicamente del Autor.  
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).