



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA**

**“EFICACIA DE 2 REGÍMENES DE TRATAMIENTO
ANTIPALÚDICO EN LA PREVENCIÓN DE RECAÍDAS
POR INFECCIÓN POR *Plasmodium vivax*”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN:
EPIDEMIOLOGÍA APLICADA**

**PRESENTA:
MARTHA BEATRIZ CÁRDENAS TURRENT**

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE F. MÉNDEZ GALVÁN



**ASESORES:
DR. JORGE F. MÉNDEZ GALVÁN
DRA. GUADALUPE GARCÍA DE LA TORRE
M.V.Z. PABLO BAUTISTA OSORNO**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FECHA 06 Febrero de 2001.

TEMA:

"Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico en la prevención de recaídas por infección por Plasmodium vivax".

ALUMNA:

Martha Beatriz Cárdenas Turrent.

ACADEMICOS

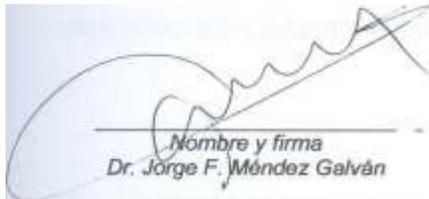
DIRECTOR Dr. Jorge F. Méndez Galván.
TUTOR: Dra. Guadalupe S. García de la Torre.
ASESOR: M.V.Z. Pablo Bautista Osomo.

Dirección de Enfermedades Transmitidas por Vectores (CVE.)

RESUMEN FINAL DE TESIS

La infección por *Plasmodium vivax* ocurre en el 96.5% de los casos de paludismo de las localidades de influencia de la J.S.Nº 6, Palenque, Chiapas. Ocupa el 5to lugar en las causas de enfermedades transmisibles. En México se usa el tratamiento estándar de 5 días para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*, pero no se sabe si la eficacia antirecaídas, del tratamiento, ha disminuido. Ya que cada año aumentan los sujetos que repiten la enfermedad. En México, hay un promedio de repetición de la enfermedad de 3 meses. La eficacia para la prevención de las recaídas del régimen de 14 días, fue comparada con la eficacia del régimen de 5 días en un ensayo clínico controlado a doble ciego. Esperando una diferencia entre ambos por lo menos del 10%. Durante el periodo del 1º de junio al 31 de agosto del 2000 fueron incluidos 62 enfermos de paludismo de la J.S.Nº 6 de Palenque, Chiapas; estos fueron distribuidos de manera aleatoria a uno de los 2 tratamientos antipalúdicos, fueron seguidos (con muestras de gota gruesa) durante 4 meses para medir la incidencia de recaídas. Los datos fueron procesados en Epi-Info V-06 y SPS. Fue realizado un análisis simple. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 regímenes en un periodo de observación de 4 meses. Se sugiere continuar con el estudio por un periodo de por lo menos 1 año más.

APROBACIÓN



Nombre y firma
Dr. Jorge F. Méndez Galván



Nombre y firma
M.V.Z. Pablo Bautista
Osomo.



Formación
DIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

,...

MI GRATITUD Y RECONOCIMIENTO POR SU APOYO A LAS PERSONAS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO:

MVZ. PABLO BAUTISTA OSORNO
DR CARLOS CONTRERAS
DRA. GUADALUPE GARCÍA DE LA TORRE
DRA. MARTHA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
DR. PABLO KURI MORALES
DRA. MA. DE LOURDES MARTÍ NEZ OLIVARES
DR. JORGE MÉNDEZ GALVÁN
DR. HÉCTOR OLGUÍN BERNAL
DR. RODRÍGUEZ RANGEL
DRA. MARISELA V ARGAS CORTÉS

A TODO EL PERSONAL DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE PALUDISMO DE LOS DISTRITOS LA SELVA Y PALENQUE DE LA JURISDICCIÓN SANITARIA N° 6 DE CHIAPAS.

A: LABORATORIOS PROTEIN, S.A DE C.V. POR SU DISPOSICION Y COLABORACION CON LA DONACION DEL PLACEBO.

...

DEDICO ESTE TRABAJO:

A DIOS, QUE ME COLMA DE BENDICIONES
Y ME DA LA OPORTUNIDAD DE SER FELIZ
TODOS LOS DIAS.

A VIC, MI QUERIDO ESPOSO,
PORQUE CON TU AMOR Y COMPRENSION
FUE MEJOR EL TIEMPO DE AUSENCIA.

A BRENDITA, MI HIJA, POR SER EL MOTIVO
DE NUESTRAS VIDAS Y LA MAYOR ALEGRIA
QUE DIOS NOS HA DADO.

A MIS ABUELOS TAN PADRES:
POR HABERME FORMADO
CON SU EJEMPLO, CARIÑO Y EDUCACION.

.1.

A MI HERMANA, BRENDA
POR SER MI AMIGA Y COMPAÑERA
EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS

A MIS SUEGROS, JESUS y YOLANDA
A MIS CUÑADOS: CAVA, MONI y GERA.
A MIS CONCUÑOS: ARELI, AGUS y MAGGI
POR SU APOYO Y CONFIANZA.

A LOS PEQUEÑOS TRAVIOSOS:
QUETZA, PEPE Y CHUCHIN
POR REGALAR NOS SU INOCENCIA Y ALEGRIA.

CON ESPECIAL CARIÑO
A LA DRA. LUPITA GARCIA DE LA TORRE
POR HABER CREIDO EN MI.

_ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	10
2. ANTECEDENTES	11
Antecedentes históricos	12
Antecedentes históricos del tratamiento	15
Ciclo biológico de los anofelinos	16
Ciclo de vida	20
Fisiopatología	23
Paludismo inducido	26
Periodo de incubación	26
Periodo de transmisibilidad	26
Paludismo por <i>Plasmodium vivax</i> recidivante	27
Características inmunológicas	29
Datos clínicos	31
Datos del laboratorio	34
Medicamentos antimaláricos	36
Antecedentes epidemiológicos regionales	43
3. JUSTIFICACIÓN	49
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	50
5. HIPOTESIS	52
6. OBJETIVOS	53
General Específicos	53
7. METODOLOGÍA	54
Diseño	54
Ubicación geográfica	55
Población de estudio	56
Selección de la muestra	57
Criterios de selección	58
Variables de estudio	60
Métodos de recolección de información	64
Estudio piloto	67
Plan de análisis	68
Organización	69
8. RESULTADOS	71

CAPÍTULO	PÁGINA
9. DISCUSIÓN	79
10. RECOMENDACIONES	82
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
12. APÉNDICES	86
Anexo 1: Definiciones operacionales	86
Anexo 2: Variables del estudio	87
Anexo 3: Instrumento de recolección de información	88
Anexo 4: Consentimiento informado	89
Anexo 5: Formato T1	90
Anexo 6: Formato RG4	91
Anexo 7: Formato N1	92
Anexo 8: Concordancia entre observadores	93
Anexo 9: Ventajas y desventajas del estudio	104

ÍNDICE

TABLAS	PÁGINA
2.1. Esquemas de tratamiento antipalúdico en México	48
7.1. Esquema de tratamiento de cura radical en las infecciones por <i>Plasmodium vivax</i>	61
8.1. Distribución de los grupos de estudio por grupo etéreo y género	71
8.2. Distribución por localidad y municipio de los individuos incluidos en el estudio	72
8.3. Características demográficas de los grupos de estudio	74
8.4. Distribución de ocupación en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 5 días ("A")	74
8.5. Distribución de ocupación en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR. 14 días ("B")	75
8.6. Distribución de escolaridad en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 5 días ("A")	75
8.7. Distribución de escolaridad en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 14 días ("B")	76
8.8. Distribución de los signos y síntomas de paludismo por tipo de tratamiento	77
8.9. Características clínicas de los dos grupos de estudio	77
8.10. Distribución de muestras sanguíneas, durante el periodo de seguimiento, según grupo de estudio y resultado	78

GRAFICAS

PÁGINAS

2.1. Casos de paludismo por <i>Plasmodium vivax</i> de 1997 a 1999, Jurisdicción Sanitaria N° 6, Palenque, Chiapas	44
8.1. Distribución por edad y sexo de los casos estudiados. JSN° 6	73

FIGURAS

PÁGINAS

2.1. Larva del mosquito anofeles	20
2.2. Mosquito adulto	20
2. 3. Ciclo biológico del paludismo	25
2.4. Número de casos de paludismo por <i>P. vivax</i> por municipio, J:S:N° 6, Palenque, Chiapas. 1999	45
2.5. Vectores predominantes en la J.S.N° 6, Palenque, Chiapas, México. 1999	46
7.1. Esquema del diseño del estudio	54
7.2. Localización geográfica en donde se realizó el estudio	55
7.3. Ubicación municipal de los casos estudiados en la J.S.N°6, Palenque, Chiapas, 2000	56

1. INTRODUCCIÓN

La infección por *Plasmodium vivax* ocurre en el 96.5% de los casos del total de casos de paludismo en las localidades del área de influencia de la Jurisdicción

Sanitaria W6 de Palenque, Chiapas. Además ocupa el 50 lugar dentro de las primeras causas de enfermedades transmisibles durante 1998 y 1999, después de las IRAS (infecciones respiratorias agudas), infecciones intestinales por otras causas, amibiasis intestinal y ascariasis.

Otra causa de morbilidad en esta jurisdicción son los cuadros de repetición de paludismo. Se sabe que un sujeto repite la enfermedad porque sufre recaídas o reinfecciones. La primaquina es el medicamento que previene las recaídas, eliminando las formas parasitarias extraeritrocíticas, en el individuo.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una terapia de 14 días con la primaquina, El Programa de Control y Prevención del Paludismo en México indica la administración de 5 días.

Además, en los últimos años se ha observado que hay pacientes que han padecido mayor número de episodios repetidos. En estudios de países del Oriente se ha observado que estos cuadros se deben a que la eficacia del régimen de 5 días ha declinado. También se ha observado el aumento de la frecuencia de casos resistentes a la cloroquina, en países como Guatemala.

Por eso es importante realizar un estudio de seguimiento que nos ayude a evaluar la eficacia del régimen de 5 días en nuestro país, ya que no hay información actual que nos indique si los casos repetidores son por recaídas y si estas recaídas son debidas a una disminución en la eficacia del tratamiento.

2. ANTECEDENTES

La malaria (mal aire) o paludismo (palus = laguna) también llamado fiebre intermitente, fiebre de los pantanos o fiebre palustre, es una enfermedad infecciosa, producida por un parásito protozoario del Phylum protozoa, Subphylum apicomplexa, clase esporea, subclase hemosporia y género Plasmodia. Hay diferentes especies de *Plasmodium* que parasitan al hombre y a diversos animales. Las 2 principales especies que parasitan al hombre en nuestro país son *P. vivax* (99 %) Y *P. falciparum* (1 %). El hombre es el único reservorio importante del paludismo humano aunque los monos de especies superiores pueden albergar el *P. malariae*. En la naturaleza los monos se infectan con muchas especies de malaria incluidos el *P. knowlesi*, *P. cynomolgi*, *P. brasilianum*, *P. inui*, *P. schwezi* y *P. simium*, todos los cuales pueden infectar al hombre, pero la transmisión habitual no es común.9,13

Las cuatro formas de paludismo humano pueden ser tan semejantes respecto a sus síntomas que es prácticamente imposible diferenciarlas por especies sino se hacen estudios de laboratorio; se manifiestan por una triada sintomatológica caracterizada generalmente por fiebre, anemia y esplenomegalia. 9,13

El paludismo es transmitido por el mosquito infectado del género. En el país existen dos especies de anopheles responsables de la transmisión y del desarrollo de las epidemias y endemias palúdicas: *A. pseudopunctipennis* (en prácticamente toda el área palúdica) y *A. albimanus*.(en las costas).5

La enfermedad se extiende por casi la mitad del territorio de nuestro país y encontramos áreas de persistencia de la transmisión de esta infección divididas, actualmente, en áreas de consolidación y áreas en ataque, estas se distribuyen en

|

los siguientes estados: Baja California Sur, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Veracruz y Yucatán.5.14.

Antecedentes históricos:

El paludismo es una enfermedad conocida desde tiempos muy remotos, aunque no es posible precisar con detalles la época exacta de su aparición. Del antiguo Egipto existen escritos que hacen alusión a su presencia. Empédocles, filósofo y médico griego, alrededor del año 480 a. C., combatió una epidemia secando un pantano e Hipócrates (370 - 460 a. C.) diferenciaba la enfermedad clínicamente.

Los libros antiguos de la India hacen alusión al paludismo como "La Reyna de las Enfermedades" 9

Los conocimientos con esta enfermedad adquirieron especial significación, desde que la "Corteza de la Quina" fue llevada del Perú a España por Ivan Vego en 1693. 9

Torti descubrió en el año 1712, las formas perniciosas del paludismo. 9

En 1880 el médico francés Laverán descubrió el parásito productor de esta enfermedad. 9

Adovars, entre los años 1808 y 1823, hizo referencia al infarto esplénico, agregando que generalmente se observa en los enfermos palúdicos. 9

Entre 1885 Golgi descubre las distintas fases evolutivas del *Plasmodium*.

La "reproducción sexual" de los parásitos en los anofelinos fue "difícilmente esclarecida" por Manson, Ross. 9

Grassi y Feletti, con el auxilio de los métodos de coloración o de tinción Giemsa, describen al "*Plasmodium uway*".⁹

La impaludación o Malarioterapia fue iniciada por Wagner Van Jauregg en los albores del presente siglo XX. ⁹

En 1897, el científico inglés Sir Ronald Ross demostró en sus investigaciones que los parásitos del paludismo se encuentran y se desarrollan en el mosquito Anófeles, recibiendo el premio Nobel en 1902 por este descubrimiento.⁹

Laverán describió al *P. malarie*, Grassi y Felitti describieron el *P. vivax* y wech el *P. falciparum*. ⁹

En México, Fray Bernardino de Sahagún en su libro "La historia de las cosas de la Nueva España", se refiere al paludismo como un grave problema y causa de muerte de mucha gente. Durante el siglo XVIII y principio del XIX se registraron en el Valle de México varias epidemias de fiebre, que bien pudieron ser debidas al paludismo. Fue un grave problema nacional de salud pública durante la Independencia. La Academia Nacional de Medicina señala que en 1877 se impulsó grandemente la investigación médica, se hicieron estudios importantes sobre el padecimiento en la ciudad de México, desde el punto de vista de manifestaciones, principalmente de la forma perniciosa; sin embargo fue hasta principios de este siglo cuando se tuvieron datos estadísticos de mortalidad, con los cuajes se *tuvo un conocimiento aproximado de la magnitud del padecimiento*.

Entre 1922 Y 1932 *el paludismo ocupó el segundo lugar como causa de defunción con 250,752 muertes*. En 1903, se crearon los primeros servicios contra el paludismo en México, para atender principalmente al Puerto de Veracruz, que fue considera como una importante fuente de infección y fue hasta 1935 cuando la

lucha antipalúdica fue de forma organizada, ya que las autoridades sanitarias reforzaron su atención ante el problema palúdico en México; seguidamente se creó la Oficina de Campaña contra el Paludismo, Oncocercosis y otras Parasitosis.

En 1938 fue aprobado como ley. por la Cámara de Diputados, y se declaró de utilidad pública la Campaña Contra el Paludismo. En 1956 fue delimitada el área malárica en la República Mexicana. Los expertos que realizaron esta limitación usaron los conocimientos desarrollados durante las campañas de Erradicación de la Viruela en Europa. Una de las estrategias que lograron disminuir la mortalidad y morbilidad fue el rociado intradomiciliario, con DDT, en todas las casas de todas las localidades, incluyendo las áreas maláricas en ciudades grandes. Sin Embargo la aplicación de DDT para la eliminación de anofelinos en México ya se usaba desde unos años antes, ya que durante 1945 con la cooperación de la Fundación Rockefeller se realizó un estudio para determinar su aplicación en las paredes de los domicilios. Su aplicación en forma de rociados continuó en la Campaña Nacional contra el paludismo en 1948 en las ciudades de Villahermosa y Frontera, Tabasco; así como en el norte y centro del país.^{21 22}

En 1956 la tasa de mortalidad fue de 58 por cada 100 mil habitantes y en 1962 disminuyó hasta 2 por cada 100 000; esta disminución fue el resultado de las estrategias aplicadas durante la Campaña de Erradicación del paludismo en México, la cual se inicio desde 1957. La última defunción fue registrada en 1994 y en este año fueron registradas 4 defunciones. La morbilidad de paludismo tuvo tendencia a la disminución hasta 1982, posteriormente la tendencia registró un ligero ascenso a expensas de la morbilidad en 2 áreas de persistencia de la

transmisión de la enfermedad, estas áreas maláricas están localizadas en el sureste y norte del país. 5,22

Antecedentes históricos del tratamiento:

- Herodofo (484 - 425 a. C.), observó en Egipto a personas que vivían en altas torres o se protegían con mosquiteros. 9

- En el siglo XIII Marco Polo observó en la India camas encortinadas. 9

- No se sabe con exactitud desde cuando se conocen las propiedades de la chinchona o "árbol de la fiebre". En 1786 un medico recomendó al Rey Carlos 11 de España que la chinchona se vendiera a todos los poblados del Continente Americano. 9

- El paludismo fue un serio obstáculo para la colonización de Africa 9

Ciclo biológico de los anofelinos

El paludismo se transmite principalmente por la picadura de la hembra del mosquito anopheles infectada por parásitos palúdicos. Solo la hembra pica al hombre y se alimenta con su sangre. El macho solo se alimenta de jugos vegetales y no desempeñan ningún papel en la transmisión de la enfermedad. 23

El ciclo biológico de los anofeles tiene cuatro fases: huevo, larva, pupa y adultos. Huevo.- Los lugares de puesta pueden ir desde pequeños charcos de agua residual como las latas viejas de conserva, cáscaras de coco o huellas de cascos de caballos hasta acopios más importantes de agua en arroyos, canales, ríos, reservorios y lagos. Los huevos de los anofelinos son puestos en la superficie del agua y son mantenidos a flote por cámaras de aire llamadas flotadores entre las especies y algunas veces entre los individuos de la misma especie. Esta y otras características de los huevos sirven para identificación. Los huevos son puestos individualmente, ya sea cuando las hembras reposan sobre la vegetación o en detritos en la superficie del agua o simplemente los dejan caer mientras revolotean sobre el criadero. El número de los huevos depositados varía por postura de unos cuantos a varios cientos, pero generalmente suman entre 75 a 150 en total. Los huevos de la mayoría de los anofelinos revientan en dos o tres días a temperaturas de 25 a 30 °C, pero este evento puede tomar más tiempo en algunas especies y a temperaturas inferiores. 23

Los mosquitos hembra siguen poniendo huevos durante toda su vida. La mayor parte de ellas ponen entre una y tres series, si bien se ha observado que algunos individuos ha puesto hasta 13 lotes de huevos. En condiciones óptimas, la vida

media de los anofelinos hembra es de 2 a tres semanas. Al cabo de dos o tres días, los huevos se rompen y emergen las larvas de los mosquitos. 23

Larva.- (*Figura. 2. 1*). Las larvas suelen vivir inmediatamente debajo de la superficie el agua (ya que necesitan respirar aire) y del agua toman su alimento. Si algo las molesta, la mayor parte de las larvas nadan rápidamente hacia el fondo y poco después regresan a la superficie para respirar. Al igual que los demás mosquitos, las larvas de los anofelinos atraviesan por cuatro fases, cada muda denominada estadio. Las formas que adquieren cada una de estas fases se llaman "instars. y son morfológicamente similares excepto por el incremento secuencial en tamaño. Morfológicamente las larvas de los anofelinos se distinguen más fácilmente por la ausencia de un sifón respiratorio posterior que se encuentra en los culicidos. Este sifón es reemplazado por un aparato espiracular situado dorsalmente, que no se proyecta visiblemente del cuerpo. Las larvas de los anofelinos, cuando están vivas, también pueden identificarse con facilidad por su características posición de reposo las cuales se colocan paralelamente a la superficie del agua, en contraste con la de los culicidos que reposan en un ángulo de 45 a 90 grados. El desarrollo de la larva generalmente requiere de 7 a10 días, pero puede tomar de sólo 5 días a varias semanas, dependiendo de la especie, la temperatura del agua, el período de desarrollo es más breve en agua caliente que en fría, y la disponibilidad de alimento. Las larvas de los anofelinos utilizan una amplia variedad de hábitats, pero las especies de América tropical se encuentran en aguas comúnmente en aguas no contaminadas tales como: en las riberas de os lagos, lagunas, arroyos, zanjas de préstamo y hábitats similares. Sus

microhabitats son, generalmente, la vegetación flotante o emergente como algas y jacinto de agua y entre el detrito flotante. 23

Pupa.- Son generalmente inactivas, pero al disturbar el agua pueden nadar vigorosamente. Ellas flotan en la superficie cuando están en reposo y respiran a través de un par de estructuras llamadas trompetillas, que se proyectan hacia arriba del tórax. Las pupas no se alimentan y esta fase por lo general, dura de dos a tres días 23

Adultos.- (**Figura 2.2**). El cuerpo de los adultos, como en todos los insectos, está diferenciado en tres tagmas o regiones perfectamente definidas: cabeza, tórax y abdomen. En todos los mosquitos adultos, los machos pueden diferenciarse de las hembras por tener pelos más largos en las antenas. Las hembras, que son las únicas hematófagas y por lo tanto transmisoras del paludismo, pueden diferenciarse de otros géneros de mosquitos por los palpos maxilares que son tan largos como la proboscis, mientras que en los otros géneros, generalmente, no exceden de más de un quinto de la proboscis. Los anofelinos de ambos sexos son fácilmente diferenciales cuando reposan o se alimentan, ya que sus cuerpos generalmente adoptan una posición formando un ángulo de 30 grados o más relación a la superficie, mientras que los cuerpos de los otros géneros se mantienen casi paralelos a la misma. Adicionalmente, la mayoría de los anofelinos tienen las alas manchadas mientras que los culinicios no. Los adultos al momento de emerger no pueden volar y reposan en el sitio de emergencia durante varias horas para permitir la esclerotización del tegumento. El apareamiento de los anofelinos en general, se lleva a cabo durante el vuelo, formando los machos un enjambre al anochecer sobre un objeto como arbusto o árbol pequeño. Ambos sexos pueden

aparearse varias veces durante su vida, pero los huevos puestos por las hembras son generalmente fecundados por el esperma del primer macho. ²³

Las partes bucales de los machos no están adaptadas para perforar y chupar sangre, encontrándose adaptadas para alimentarse de néctar, jugos de frutas y de otros fluidos vegetales. Las hembras también utilizan esta fuente de alimento, pero adicionalmente requieren al menos de una ingestión de sangre caliente, para el desarrollo de cada lote de huevos. ²³

La hembra que necesita sangre como fuente de proteínas para el desarrollo y maduración de los huevos; ha desarrollado sus órganos bucales de forma que pueda perforar la piel y los vasos sanguíneos para chuparla. ²³

Después de la maduración de los huevos, las hembras se dirigen desde el lugar de su alimentación a las aguas estancadas en que efectúan la puesta de los huevos. La complejidad de los procesos que tienen lugar desde que chupan sangre, hasta que efectúan la puesta de los huevos, constituye el ciclo gonotrófico de la hembra.²³

Todo el ciclo de desarrollo del mosquito, desde la fecundación, el desarrollo del huevo, de la larva y la linfa hasta la aparición del mosquito alado, se efectúa en el transcurso de 2 a 4 semanas. En México el *Anopheles albimanus* se distribuye en las costas del Pacífico y Golfo de México hasta una altura de 200 metros del nivel del mar y el *Anopheles pseudopunctipennis* en prácticamente toda el área malárica hasta unos 1800 metros sobre el nivel del mar. ^{14, 20, 21. 22.}

La mayor de los mosquitos anofelinos pican durante la noche, algunos a la caída del sol y otros a media noche. Algunos entran en las viviendas para picar, mientras que otros suelen picar en el exterior. Tras la picadura el mosquito generalmente

descansa durante un breve período de tiempo. Los mosquitos que pican en el interior suelen posarse sobre una pared, tras los muebles o la ropa colgada. Los mosquitos que pican en el exterior pueden descansar sobre plantas, en oquedades del suelo o en cualquier otro lugar fresco y oscuro.

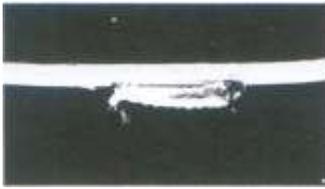


Fig. 2.1. Larva del mosquito anopheles.



Fig.2.2. Mosquito adulto.

Ciclo de vida:

Existen 2 ciclos diferentes, uno que se desarrolla en el mosquito, llamado ciclo esporogónico, en el cual hay reproducción sexual y otro que se efectúa en el hombre, con reproducción asexual, llamado ciclo esquizogónico. Según el tipo de reproducción del parásito, sexual o asexual, el mosquito es, en esta parasitosis, huésped definitivo y el hombre huésped intermediario.

La necesidad de obtener sangre para madurar los huevos ya fertilizados es lo que induce al mosquito anopheles hembra a picar a un animal de sangre caliente. Si ese animal es un hombre que padece una infección de alguna de las especies maláricas, la sangre contendrá formas sexuales del parásito, así como formas asexuales que son las causantes de los síntomas de la enfermedad.

Estas últimas, al llegar al estómago del mosquito, mueren rápidamente y son digeridas, pero las primeras - los gametocitos- escapan de los correspondientes glóbulos rojos humanos ingeridos por los mosquitos. El gametocito macho más

pequeño rápidamente produce elementos espermatozoides móviles llamados microgametos (exflagelación), que se desprenden de su núcleo y se mueven activamente en el líquido del estómago del mosquito. El gametocito hembra más grande sufre un proceso de maduración que capacita a un microgameto móvil a entrar y moverse activamente dentro del citoplasma del macrogameto.

En unas cuantas horas, un oocineto fertilizado se desarrolla y se introduce entre las células de revestimiento del estómago del mosquito, viniendo a descansar bajo la membrana que separa las células de revestimiento de la cavidad del cuerpo del mosquito. Aquí el material nuclear unido comienza a multiplicarse en la célula grande, altamente refringente, que aún conserva el pigmento original del gametocito hembra. El oocineto enquistado, convertido ahora en un ooquiste esférico, comienza a crecer más y más, penetrando más adelante en la cavidad alrededor del tracto intestinal del mosquito. Después de dos o tres semanas el ooquiste, dilatado por miles de cuerpos diminutos como vellos, llamados esporozoitos, conteniendo cada uno un trozo de cromatina, se revienta descargando los esporozoitos maduros en la cavidad llena de fluido del mosquito. La corriente del fluido del cuerpo conduce a los esporozoitos al tórax del mosquito.

Una vez en contacto con las células de las glándulas salivales penetran en ellas y por último llegan a los conductos salivales con la saliva.

Se ha observado que el mosquito, durante el acto de alimentarse, sondea repetidamente con su proboscis la piel de su víctima hasta que llega alumen de un capilar o vena. Durante las operaciones de picar y absorber, el mosquito expulsa saliva y, los esporozoitos de la malaria son inyectados en la víctima, intravascularmente, como lo haría una aguja en una vena. Por subinoculación,

estos se pueden ver circulando hasta 10 minutos, y, raras veces, durante más de 30 minutos. Puesto que toda la sangre del cuerpo humano pasa a través del hígado cada tres minutos, es relativamente fácil que muchos esporozoito penetren en las células del hígado, adyacentes a los sinusoides llenos de sangre.

Indudablemente muchos son atrapados por fagocitos; pero aquellos que logran su objetivo comienzan a multiplicarse inmediatamente en el hígado, y este proceso dura 6,8,9 y 11 días completos, según la especie del plasmodio. La forma creciente en el citoplasma de las células del hígado se extiende y su núcleo se divide repetidamente hasta que se rompe el esquizonte maduro, grande, de forma irregular. Numerosos merozoitos del hígado que resultan de esta ruptura se abren paso entre las células vecinas hasta el sinusoides más cercano que contenga las células rojas. De este modo la fase preeritrocítica termina, y comienza la fase eritrocítica, que produce la enfermedad. Al final del período de 48 ó 72 horas, muchos esquizontes eritrocíticos maduros se revientan y grupos de pequeñísimos merozoitos se apresuran a penetrar en otros glóbulos rojos antes de ser capturados por los monocitos fagocíticos y otras células.^{9, 18}

Fisiopatología:

Los importantes estudios realizados recientemente sobre la quimioterapia y la inmunología del paludismo han puesto de manifiesto la necesidad de conocer con más detalle la fisiología y bioquímica del parásito.

La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra inyecta - al picar para alimentarse - esporozoítos de los plasmodios que permanecen en su glándula salival (*figura 2.3*). Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico son transportadas rápidamente a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un período de reproducción asexual. Mediante este proceso de amplificación (denominado esquizogonia o merogonia intrahepática o preeritrocitaria), un único esporozoíto produce finalmente miles de merozoítos.

Más tarde, la célula parenquimatosa hepática estalla y libera merozoítos móviles hacia el torrente sanguíneo; en este momento se inicia la fase sintomática de la infección. En las infecciones por *P. vivax* y *P. eva/e*, una parte de las formas intrahepáticas no se divide de manera inmediata sino que permanece en fase latente durante meses o años antes de iniciar su reproducción. Estas formas latentes o hipnozoítos, son la causa de las recidivas que caracterizan a la infección producida por estas dos especies. Tras introducirse en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden rápidamente los eritrocitos y se convierten en trofozoítos. Su fijación está mediada a través de un receptor específico localizado en la superficie del eritrocito. En el caso de *P. vivax*, este receptor está relacionado con los antígenos Fya o Fyb del grupo sanguíneo Duffy. Durante la fase inicial del desarrollo intraeritrocitario, las pequeñas «formas de anillo» de

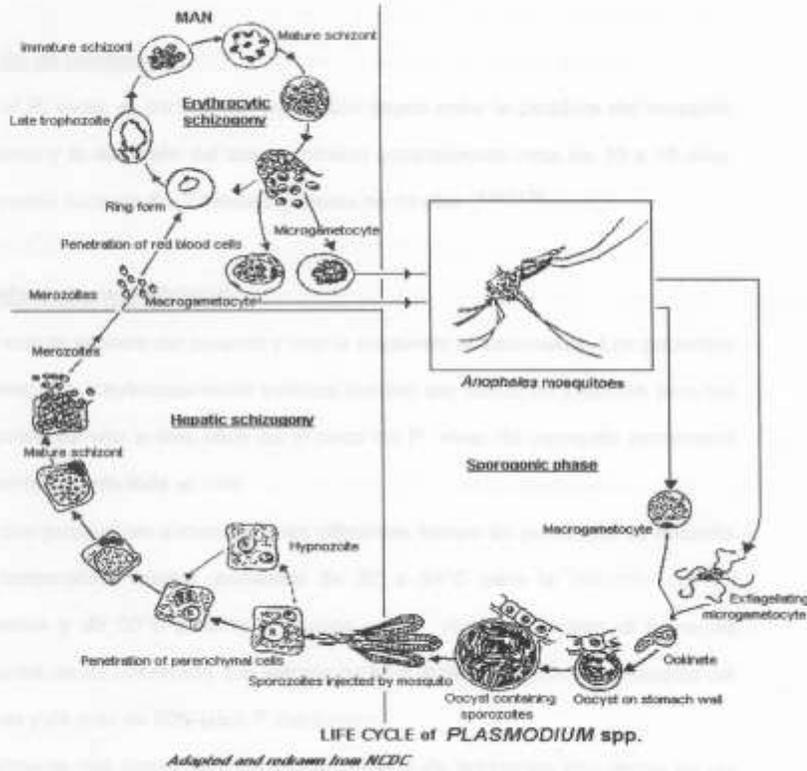
las 4 especies parasitarias presentan características similares cuando se observan en el microscopio óptico. A medida que los trofozoitos aumentan de tamaño, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide. Al final del ciclo de vida intraeritrocitario de 48 horas (para *P. vivax*), el parásito ha consumido casi toda la hemoglobina y ha crecido hasta ocupar la mayor parte del eritrocito. Se producen múltiples divisiones nucleares (esquizogonia o merogonia), y el hematíe se rompe liberando entre 6 y 30 merozoítos, cada uno de los cuales es capaz de invadir un nuevo eritrocito para volver a repetir el ciclo. En el ser humano la enfermedad es producida por efectos directos de la invasión de los eritrocitos, por la destrucción del parásito asexual y por la reacción del huésped. Durante este proceso, algunos parásitos se convierten en formas sexuales con características distintas (gametocitos, todavía en el interior de los eritrocitos) y con una larga supervivencia.

Después de ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un oocineto que se enquistas en la pared del intestino del mosquito. El oocisto resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera miríadas de esporozoítos móviles que migran hasta la glándula salival del mosquito en espera de su inoculación a otro ser humano la próxima vez que se alimenta el insecto.

La fisiopatología del paludismo está basada principalmente en los cambios de los eritrocitos. En algunas especies de *Plasmodium* ocurren mecanismos que se derivan de las alteraciones eritrocíticas y que tienen lugar en diversos órganos. La

severidad de la enfermedad es directamente proporcional a la concentración parasitaria, principalmente en *P. falciparum*, en el cual existen procesos fisiopatológicos más complejos y llevan a efectos graves.^{5,9,18}

Fig.2. 3. Ciclo biológico del paludismo.



Fuente: CDC, Atlanta, USA. Publicación en página de internet.

Paludismo inducido:

El paludismo puede ser transmitido por inoculación de sangre fresca por medio de agujas contaminadas utilizadas por adictos a las drogas o personal de los servicios de salud. También puede ser inducida por transfusión de sangre o sus derivados. 18,24,25.

Período de incubación:

Para el *P. vivax*, el período de incubación (lapso entre la picadura del mosquito infectante y la aparición del cuadro clínico) generalmente varía de 10 a 18 días, pero puede durar de 8 a 11 meses y media en 14 días 13,18,24,25.

Período de transmisibilidad:

Varía con la especie del parásito y con la respuesta al tratamiento. Los pacientes no tratados o insuficientemente tratados pueden ser fuente de infección para los mosquitos de uno a tres años en el caso de *P. vivax*. El mosquito permanece infectante durante toda su vida.

Para que puedan ser transmitidas las diferentes formas de paludismo se necesita una temperatura mínima ambiental de 22 a 24°C para la infección por *P. falciparum* y de 20°C para la producida por *P. vivax*, en cuanto a la humedad ambiental, se ha observado que valores de 60 a 80% favorecen la transmisión del *P. vivax* y de más de 80% para *P. falciparum*.

Actualmente, las cepas de *Plasmodium vivax* y de *falciparum* circulantes en las áreas maláricas mexicanas no son agresivas o letales, por lo cual la mortalidad

por paludismo es de cero. No sabemos con exactitud que tipo de cepas son las circulantes, ya que no hay estudios recientes de serotipificación. 13,18,24,25.

Paludismo por *Plasmodium vivax* (malaria terciana benigna) recidivante: El paludismo por *P. vivax* se caracteriza por su evolución a largo plazo, fiebre intermitente con paroxismos en días alternados, anemia y esplenomegalia. Es capaz de presentar recidivas después de un periodo variable de latencia.

El ataque primario comienza con cefalea, fiebre, dolores (principalmente en la espalda), postración y náuseas.

En pacientes que ya tuvieron paludismo, dichos síntomas son discretos o pueden estar ausentes.

Las recidivas son frecuentes después del ataque inicial. Aunque pueden ocurrir

dentro de un período extremadamente variable, generalmente lo hacen de 8 a 40 semanas después del primer episodio.

Se han propuesto dos posibilidades para explicar el origen de la recurrencias o recidivas, la teoría clásica cíclica y la teoría del hipnozoito.

Las recurrencias de parasitemia son producidas por el desarrollo espontáneo de esquizontes a partir de formas uninucleadas que permanecen latentes de semanas a meses en el hígado y se denominan hipnozoítos.

13,18,24,25.

Recaídas 17,18,24,25. Desde *hace* mucho tiempo los clínicos conocen las recaídas en el paludismo. En la definición de la OMS (1963) hay dos tipos de renovación de parásitos y actividad clínica, es decir, de recaídas.

La primera es llamada *recrudescencia* y se debe a un incremento de una población sobreviviente de plasmodios eritrocíticos en el *torrente* sanguíneo, *esta* se presenta en la infección por *Plasmodium falciparum*.

17,18,24,25

A la segunda se le llama recidiva, o recaída "verdadera", y es debida a parásitos eritrocíticos que surgen de la esquizogonia exoeritrocítica secundaria, algunas veces llamada esquizogonia paraeritrocítica. En *P. vivax* y *P. ovale* la esquizogonia exoeritrocítica produce un ataque clínico inicial, el cual después de uno o más paroxismos se vuelve latente cuando el huésped ha desarrollado una barrera inmune. Eso tiene como resultado la desaparición de los parásitos del torrente circulatorio, frecuentemente sin la desaparición de la esquizogonia exoeritrocítica. Cuando la barrera inmune se debilita, los merozoitos exoeritrocíticos de la esquizogonia exoeritrocítica secundaria, que permanecieron latentes en el hígado, invaden nuevamente los eritrocitos, llevando a cabo la esquizogonia eritrocítica, que se manifiesta con la recidiva de síntomas clínicos, es decir, con una recaída "verdadera". Estos merozoitos exoeritrocíticos pueden surgir de un proceso continuo de esquizogonia exoeritrocítica secundaria o bien, a partir de los parásitos invasores primarios que permanecen latentes. 17,18,24,25

El *Plasmodium falciparum*, según las pruebas que se dispone, no tiene esquizogonia exoeritrocítica secundaria. La fase hística no persiste una vez terminada la primera fase sanguínea. En consecuencia no hay recaídas en el paludismo por *P. falciparum*, aunque a menudo hay recrudescencias cuando, después de un período de baja parasitemia, los parásitos de eritrocitos son lo bastante numerosos para causar nuevamente signos y síntomas clínicos.

Debido a que la esquizogonia exoeritrocítica parece originarse solamente a partir de esporozoítos, no habrá recídivas o recaídas verdaderas en el paludismo inducido por inoculación de sangre en la que los esporozoítos no participan. 17,18,24,25

....

Características inmunológicas principales:

- Anticuerpos protectores IgG específicos producidos contra los merozoitos, después de múltiples infecciones.
- Valores elevados de inmunoglobulinas en el suero en las regiones endémicas debidas en parte sólo al paludismo.
- Inmunosupresión de otros antígenos durante el curso de la enfermedad.
- Los parásitos despliegan variación antigénica.

La respuesta inmunitaria que conduce a la protección se cree, por lo general, que se debe a la producción de anticuerpos independientes del complemento, los cuales inhiben la entrada merozoitos en el interior de los eritrocitos del huésped. Se ha demostrado que en los individuos que residen en las zonas endémicas, disminuye su parasitemia a medida que avanza su edad y que los niños nacidos en estas regiones parecen que están protegidos durante su primer año de vida por las inmunoglobulinas IgG que atraviesan la barrera placentaria, provenientes de la madre durante el embarazo. Aunque todas las clases de inmunoglobulinas se hallan elevadas en el suero de los enfermos de paludismo, son las cifras de inmunoglobulinas IgG las que parecen proporcionar la mejor protección. No obstante, la resistencia innata no debida a las respuestas inmunitarias puede contribuir a la protección.^{9,13}

En la infección palúdica, el sistema reticuloendotelial está hiperactivo, resultando la eliminación de los eritrocitos desgastados, los parásitos, los eritrocitos parasitados y los productos metabólicos intermediarios del parásito. Puede requerirse un bazo intacto, además de los anticuerpos, para la protección del

huésped, debido al aumento de la depuración del sistema reticuloendotelial a la cual es inespecífica.

Durante el crecimiento del parásito se forman productos derivados de su digestión.

Algunos de estos son completamente inocuos, pero otros pueden ser antigénicos (y provocar en el huésped la formación de anticuerpos específicos) e incluso ser claramente nocivos.

Ciertas respuestas inmunitarias también pueden proteger a los parásitos; por lo tanto, el curso subsiguiente de la enfermedad es la resultante de un equilibrio dinámico de las respuestas inmunitarias.

En resumen, parece que los anticuerpos IgG no dependientes del complemento contra los antígenos de los merozoítos constituyen la fuente principal de protección en la infección palúdica en el hombre adulto, aunque los diversos antígenos producidos durante la infección dan por resultado otros tipos de inmunidad aún no entendida. La **IgM** está elevada en las formas crónicas.

Además, la inmunidad parcial adquirida por una infección anterior o un tratamiento subcurativo con medicamentos antimaláricos podría modificar el cuadro clínico de la enfermedad. 9,13.

Datos clínicos:

Bases para el diagnóstico:

- Antecedentes de exposición en un área endémica de paludismo.
- Ataques periódicos de escalofrío, fiebre y sudación secuenciales.
- Cefalea, mialgia, esplenomegalia; anemia hipocroma, leucopenia.
- Parásitos característicos en los eritrocitos, identificados en frotis de sangre gruesos o delgados.

Síntomas y signos:

Los ataques típicos del paludismo presentan escalofrío intenso secuencial (etapa fría); fiebre (etapa caliente) hasta 41° C o más y diaforesis intensa (etapa de sudación). Un ataque completo dura 4 a 8 horas y puede acompañarse de fatiga, cefalea, mareos, síntomas gastrointestinales (anorexia, náusea, diarrea ligera, vómitos, cólicos abdominales), mialgias, artralgias, dolor de espalda y tos seca. En el paludismo por *P. vivax*, desde el inicio de los síntomas, o con la progresión de la enfermedad, los ataques pueden mostrar periodicidad con días alternos (fiebre terciana). La periodicidad regular indica la maduración de los parásitos, rotura de eritrocitos y liberación de merozoítos sincrónicas. Por lo regular existe esplenomegalia cuando los síntomas agudos se han presentado durante cuatro días o más; el hígado por lo general está un poco crecido. El paludismo se diferencia, además, de la gran mayoría de las infecciones por importante síntoma: la aparición de la anemia, después de repetidos accesos febriles.

El diagnóstico del paludismo se deduce de las manifestaciones clínicas que presenta o relata el paciente y se confirma mediante la verificación de la parasitemia en exámenes de laboratorio.

En las zonas de hiperendemicidad la confirmación de laboratorio desempeña una función limitada en el diagnóstico del paludismo debido a la alta prevalencia de parasitemias asintomáticas. En estas zonas se debe hacer uso del examen microscópico de forma racional para detectar y confirmar los fracasos del tratamiento y el paludismo grave, así como para confirmar el diagnóstico de ataques clínicos no complicados durante la estación de transmisión baja.

Examen clínico básico. Se necesita un examen clínico básico para detectar a los pacientes con paludismo grave. El examen debe incluir una evaluación de lo siguiente:

La función del Sistema Nervioso Central, incluida la presencia o antecedentes de convulsiones y una evaluación del estado mental del paciente.

- La presencia de dificultad respiratoria, que puede indicar una enfermedad de paludismo grave, anemia descompensada grave o neumonía coexistente. Los investigadores usan distintas definiciones, entre ellas aumento de la frecuencia respiratoria específica para la edad, aleteo nasal, tiraje torácico (intercostal o subcostal), quejido espiratorio, respiración profunda y uso de los músculos accesorios de la respiración.

- El estado de hidratación: la deshidratación puede deberse a la hiperpirexia, los vómitos, la diarrea y la anorexia.

- La presencia de hiperpirexia, que se determina tomando la temperatura.

La presencia de anemia, diagnosticada mediante una prueba de laboratorio o por los signos clínicos. Se ha comprobado en estudios en varias áreas que la palidez palmar o del lecho ungueal tiene más sensibilidad para la detección de la anemia grave o moderada en los niños que la palidez conjuntival.

Diagnóstico diferencial:

El paludismo no complicado debe diferenciarse de otras diversas causas de fiebre, esplenomegalia, anemia o hepatomegalia. Con frecuencia, hay que considerar influenza, infecciones de vías urinarias, fiebre tifoidea, hepatitis infecciosa, dengue, kala-azar, absceso hepático amebiano, leptospirosis y fiebre recidivante.

Complicaciones:

La anemia es una de las complicaciones más importantes, principalmente en niños que viven en áreas endémicas, y la causa más seria de morbilidad en adultos infectados por *P. falciparum*. La anemia es producida por hemólisis.

La coagulación intravascular diseminada (CID), que es de difícil comprensión en la infección malárica. La aparición de CID coincide con alta parasitemia, anemia marcada y descompensación pulmonar. 9.23.24.

Datos de laboratorio:

La clave para el diagnóstico de paludismo es el frotis de sangre grueso y delgado teñido con Giemsa. La película delgada se utiliza principalmente para la diferenciación de especies después de descubrir la infección en una película gruesa. La extracción de sangre conviene hacerla después de los escalofríos, durante las 6 horas siguientes, pero en el caso de *plasmodium vivax*, el parásito puede observarse en la sangre en cualquier momento ^{9.13.},

También puede encontrarse el parásito en la médula extraída por punción esternal.

El exámen estándar de una gota gruesa consiste en la observación de 200 campos del microscopio con 600 a 700 aumentos, que equivale aproximadamente a 0.25 ml de sangre²⁰. Debe haber aproximadamente 10 a 20 parásitos por microlitro de sangre para que la detección sea posible, cantidad que corresponde a una parasitemia del 0,004%, aproximadamente.

El diagnóstico microscópico es de buena calidad y está disponible en absoluto en el Sistema Nacional de Salud de México, Además la tecnología sencilla y los costos directos relativamente bajos para su mantenimiento y capacitación del personal de salud y control de calidad, hacen que la prueba de gota gruesa sea de elección para el diagnóstico de paludismo en nuestro país.

En la terciana, el *Plasmodium vivax* aparece dentro de los hematíes en su forma juvenil como «anillos de sello», en su forma madura como «cuerpo ameboide» y en su fase de división como «mórula» o roseta de 15-20 elementos. Todos ellos suelen acompañarse de la granulación de Schüffner. Las

formas sexuadas aparecen después de 3 ó 4 accesos, son redondeadas y llenan casi el hematíe.

El método cuantitativo nuevo de capa leucocítica para detectar parasitemia es ligeramente más sensible que el frotis grueso, pero es costoso y requiere microscopia fluorescente.

Con excepción de las causadas por *P. falciparum*, en todas las infecciones la cifra de eritrocitos parasitados rara vez excede del 2% de la totalidad de las células.

Durante los paroxismos, puede haber leucocitosis pasajera; posteriormente se desarrolla leucopenia con un relativo incremento de células mononucleares grandes. Las pruebas de función hepática con frecuencia son anormales, pero se normalizan con el tratamiento o la recuperación espontánea.

No existe una prueba específica de seroaglutinación y por lo tanto no se usan pruebas serológicas en el diagnóstico del paludismo agudo, pero pueden tener valor ocasional en la investigación de enfermedades febriles recurrentes y en la identificación de la infección en personas que regresan de un área palúdica. Un título de 1:64 en la prueba de inmunofluorescencia indirecta indica que el paciente adquirió paludismo en alguna época pasada. 9,13.

Medicamentos antimaláricos:

En este caso sólo vamos a referirnos a los dos medicamentos usados en nuestro país y que son de interés para el estudio, estos son la cloroquina y la primaquina.

La finalidad primordial del tratamiento antipalúdico es tratar el paludismo de forma inmediata, eficaz y segura. Según la situación epidemiológica y operativa, un "tratamiento eficaz" puede consistir en la curación clínica, es decir la eliminación de los signos y síntomas clínicos y la prevención de recaídas, o la cura radical, es decir la curación clínica con la eliminación de los parásitos.

Cloroquina.

- Formas farmacéuticas:

Comprimidos de 50 mg, 100 mg y 150 mg de base (como difosfato o sulfato).

Jarabe que contiene 50 mg de base (como difosfato o sulfato) por cada 5 ml.

Λ Eficacia:

La cloroquina es una 4-aminoquinolina de acción esquizonticida marcada y rápida contra las infecciones por *P. malarie* y *P. ovale* y contra las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* sensibles a la cloroquina. Ejerce también acción gametocida contra *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale*, así como contra los gametocitos inmaduros (etapas 1 a 3) de *P. falciparum*. No es activa contra las formas intrahepáticas.

En los lugares donde todavía se usa como medicamento de primera línea, el hecho de que no se logre una curación radical y una recuperación hematológica en los niños puede ser uno de los primeros signos de resistencia a la cloroquina.

En algunos lugares, como en México, el uso de la cloroquina se combina con otros antimaláricos, como la primaquina, en vista de su efecto antipirético y antiinflamatorio y de acción contra la malaria por *P. vivax*. Los ataques clínicos de *P. vivax* resistente a la cloroquina pueden tratarse con mefloquina o quinina, pero estos medicamentos deben combinarse con primaquina para lograr la curación radical.

- Uso durante el embarazo:

No se ha notificado ningún efecto abortígeno o teratógeno de la cloroquina, de modo que puede considerarse inocua para el tratamiento o la profilaxis durante el embarazo.

- Farmacocinética:

La cloroquina se absorbe eficientemente cuando se administra por vía oral. La concentración plasmática máxima se alcanza en el plazo de 3 horas (con un plazo mínimo de 2 horas y un máximo de 12). La concentración que se alcanza en el plasma 30 minutos después de la administración de una dosis única de 10 *mg/kg*. generalmente es mucho mayor que el nivel terapéutico para los *P. falciparum* sensibles a la cloroquina. El medicamento se fija a los tejidos con mucha facilidad, especialmente en los tejidos cutáneos y oculares, que contienen melanina. Se concentra preferentemente en los eritrocitos, y la concentración es mayor en los eritrocitos parasitados.

La cloroquina se metaboliza lentamente mediante desetilación de la cadena lateral, conduciendo sucesivamente a la formación de desetil y

bisdesetilcloroquina, después de los cuales se produce la desalquilación.- Se elimina lentamente; el medicamento no alterado y sus metabolitos se detectan en la sangre 56 días como máximo, con una vida media de eliminación de alrededor de 10 días, según la sensibilidad de los métodos de valoración que se usen.

- Efectos adversos:

Los efectos adversos graves a la cloroquina son raros con las dosis antimaláricas usuales, el prurito, puede ser intolerable, es común en las personas de piel oscura; a veces se puede aliviar con loción de calamina. También se pueden presentar cefaleas transitorias, náuseas, síntomas del tubo digestivo y visión borrosa, que pueden evitarse administrando la dosis después de una comida. Muy raramente se producen fenómenos adversos tales como leucopenia, decoloración del cabello Y. en rarísimas ocasiones, aplasia sanguínea y trastornos neurológicos, entre ellos polineuritis, ototoxicidad, crisis convulsivas y neuropatía. Los trastornos visuales irreversibles causados por acumulación de cloroquina en la retina son una complicación rara pero reconocida del tratamiento de larga duración con dosis altas.

- Contraindicaciones:

La administración de cloroquina está contraindicada en los siguientes casos:

- a) Personas con antecedentes de epilepsia.
- b) Personas con psoriasis.

- **Sobredosificación:**

La cloroquina tiene un margen de seguridad bajo. La intoxicación aguda por cloroquina es sumamente peligrosa y puede llevar a la muerte en pocas horas.

Puede ocurrir después de la ingestión por los adultos de una dosis única de 1,5 a 2.0 g, es decir, el doble o el triple de la dosis terapéutica diaria. Los síntomas de intoxicación son: cefalea, náuseas, diafeea, mareos, debilidad muscular y visión borrosa, que puede ser marcada y llegar incluso a la pérdida de la visión. Sin embargo, el efecto principal de la sobredosificación es la toxicidad cardiovascular, con hipotensión y arritmia cardíaca que progresan al colapso cardiovascular, las convulsiones, el paro cardíaco y respiratorio, y la muerte.

Si el paciente es atendido pocas horas después del episodio, se debe provocar el vómito O realizar un lavado gástrico cuanto antes. En los demás casos, el tratamiento será sintomático y estará dirigido en particular al mantenimiento de la función cardiovascular y respiratoria.

Primaquina.

- **Formas farmacéuticas:**

Comprimidos que contienen 5.0 mg, 7.5 mg y 15.0 mg de base como difosfato.

- **Eficacia:**

La primaquina es una 8-aminoquinolina sumamente activa contra los gametocitos de todas las especies de parásitos maláricos humanos y los hipnozoítos de los

parásitos maláricos recidivantes *P. vivax* y *P. ovale*. Es el único fármaco que se usa actualmente para el tratamiento de las recidivas de malaria, aunque se están realizando ensayos clínicos de otras 8-aminoquinolinas, WR 238 605 Y CD 80/53.

Hay variaciones geográficas en la sensibilidad de los hipnozoítos de *P. vivax* a la primaquina.

El efecto antirrecidivas de la primaquina depende de la dosis total y no de la duración del tratamiento. Como gametocida para *P. falciparum*, es eficaz durante varios días en una dosis única de 30 - 45 mg de base (0.5 - 0.25 mg de base por kilogramo).

La primaquina actúa también contra las etapas sanguíneas asexuadas, pero sólo en dosis altas que serían tóxicas.

- **Tratamiento antirrecidivas:**

El tratamiento antihipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* debe limitarse a dos categorías de pacientes:

- a) Los que vivan en lugares con transmisión baja o nula, y
- b) Los que reciban tratamiento durante epidemias o en programas de control de la malaria para interrumpir o reducir drásticamente la transmisión, en los casos en que pueda recurrirse a la administración masiva de medicamentos como complemento de medidas de lucha antivectorial.

- Uso en el embarazo:

La primaquina está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo de hemólisis en el feto, puesto que este tiene siempre una deficiencia relativa de G-6-PD

- Farmacocinética:

La primaquina se absorbe fácilmente cuando se toma por vía oral pero el perfil farmacocinético varía considerablemente de una persona a otra. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1 a 3 horas, con una vida media plasmática de alrededor de 5 horas. Se metaboliza rápidamente en el hígado y solo una cantidad pequeña se excreta inalterada en la orina, lo cual indica un extenso reciclado intrahepático.

- Efectos adversos:

Los efectos adversos, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cólicos, son proporcionales a la dosis y relativamente raros con dosis diarias mayores de 0.25 mg de base por kilogramo como máximo. También pueden acompañarse de síntomas vagos tales como debilidad y molestias en el tórax.

Las reacciones adversas más graves a las dosis mayores están relacionadas con el efecto de la primaquina sobre los elementos formes de la sangre y la médula ósea, que conduce a leucopenia, anemia, supresión de la actividad mieloide y metahemoglobinemia. La primaquina no causa granulocitopenia en las dosis que se usan normalmente para el tratamiento de la malaria. La acción hemolítica de la

primaquina es mayor en las personas con deficiencia de G-6-PD. Las reacciones adversas generalmente se resuelven espontáneamente, pero en los casos graves pueden necesitarse transfusiones de sangre.

- **Contraindicaciones:**

La primaquina está contraindicada en los siguientes casos:

- a) Embarazadas y niños menores de 4 años, debido al riesgo de hemólisis.
- b) Cualquier enfermedad que predisponga a la granulocitopenia, como la artritis reumatoide activa y ellupus eritematoso.

- **Interacciones medicamentosas:**

La primaquina no debe administrarse con otro medicamento que puede provocar trastornos hematológicos.

- **Sobredosificación:**

Puede producirse síntomas del tubo digestivo, debilidad, metahemoglobinemia, cianosis, anemia hemolítica, ictericia y depresión de la médula ósea. No hay un antídoto específico y el tratamiento es sintomático 4,9,13, 14,16, 17,23, 24,25.

Antecedentes epidemiológicos regionales:

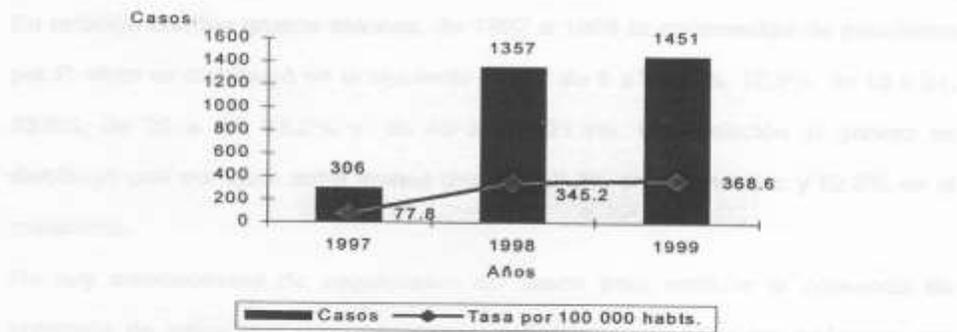
Hay antecedentes de estudios de seguimiento en Chiapas, de 1993 y 1994, en donde se determinó un Riesgo relativo del 3.10, con 95% de LC y $P = <0.05$, de padecer la enfermedad asociada a la historia de paludismo anterior. Además, en estos últimos años se ha observado que las personas que tienen conocimiento previo de la enfermedad, han padecido mayor número de episodios repetidos. Hay otros registros de 1994 a 1999, de Chiapas, Tabasco y Oaxaca en donde se ha estimado que, en promedio, cada persona tuvo 2,5 episodios de paludismo durante tres años 14.

De acuerdo al informe de casos nuevos semanales de la Jurisdicción de Palenque, el paludismo ocupó el 5° lugar dentro de las primeras causas de enfermedades transmisibles durante 1998 y 1999, después de las IRAS (infecciones respiratorias agudas), infecciones intestinales por otras causas, amibiasis intestinal y ascariasis.

El área endémica de paludismo está distribuida en los 9 municipios (*figura2. 4*) de la Jurisdicción Sanitaria N°6 de Palenque, Chiapas que son: Catazajá, La Libertad, Palenque, Ocosingo, Sabanilla, Salto de Agua, Tila, Tumbalá y Yajalón, (esta distribución geográfica corresponde a la existente antes de la remunicipalización de Chiapas y es la que se usa actualmente para efectos operativos del Programa de Prevención y Control de Paludismo). En 1999, la presencia de paludismo se distribuyó en 256 (15.3%) de 1675 localidades, de los 9 municipios; en el mismo año, hubo 1502 casos de paludismo, de los cuales 1451

corresponden a infección por *Plasmodium vivax* con una incidencia de 368.6 por cada 100,000 habitantes (gráfica 2.1) y el municipio de Ocosingo tiene la mayor de incidencia de casos por *P. vivax* con 866 casos. En 1999, con relación a la proporción de paludismo por tipo de infección, la causada por *P. vivax* corresponde al 96.5% y por *P. falciparum* el 3.5%; cabe mencionar que en este año no hubo casos de tipo mixto como en 1997 y 1998, en los cuales hubo 1 caso en cada año.

Gráfica 2.1. Casos de paludismo por *Plasmodium vivax* de Jurisdicción Sanitaria N° 6, Palenque, Chiapas. 1997-1999.



Fuente: Programa de Prevención y Control de Paludismo, J.S. N° 6. Palenque, Chiapas.

Fig. 2.4. Casos de paludismo por *P. vivax* por municipio J. S. N° 6, Palenque, Chis. México. 1999.



FUENTE: Programa de Prevención y Control de Paludismo, J.S.N° 6 Palenque

En relación con los grupos etáreos, de 1997 a 1999 la enfermedad de paludismo por *P. vivax* se distribuyó en el siguiente orden: de 5 a 14 años, 10.9%; de 15 a 24, 33.6%; de 25 a 44, 25.2% y de 45 a 64, 21.4%. Con relación al género se distribuyó casi por igual entre ambos grupos: 47.4% en el femenino y 52.6% en el masculino.

No hay antecedentes de seguimiento de casos para verificar la presencia de enfermos de paludismo con recaídas, y así diferenciar entre los enfermos con recaídas y los reinfectados.

Entre otro antecedente de importancia del área de influencia de la jurisdicción es la elevada inmigración, hacia las localidades fronterizas con Guatemala, de personas infectadas con *P. vivax* y *P. falciparum*, originarios de Centroamérica, en donde ya hay una alta prevalencia de casos por *P. vivax* resistentes a los

tratamientos convencionales que existen en nuestro país. Todos estos antecedentes hacen que el paludismo sea un problema prioritario de salud pública en la Jurisdicción de Palenque, por lo cual se ha elegido a esta área para realizar el presente estudio.

El *P. vivax* es un parásito que desarrolla recaídas producidas por las formas hepáticas latentes, denominadas hipnozoitos. Estas recaídas varían de acuerdo a la cepa prevalente, pero en México muestran un período de aparición entre 3 meses y 3 años²¹.

Relacionado con los antecedentes entomológicos de la región (Fig.2.5) y de acuerdo con los registros jurisdiccionales, observamos que: en los municipios de Sabanilla, Salto de Agua, Tila, Tumbalá y Yajalón el vector predominante es el *Anopheles pseudopunctipennis* y en los municipios de Ocosingo, Palenque, Catzaja y La Libertad predominan el *Anopheles seudopunctipennis* y *Anopheles albimanus*.

Fig. 2.5. Vectores Predominantes en la J. S. N° 6, Palenque, Chis. México. 1999.



FUENTE: Programa de Prevención y Control de Paludismo.
J.S.N° 6 Palenque

Antecedentes del tratamiento antipalúdico. El tratamiento de elección para los pacientes con paludismo, tanto de *P. vivax* como *P. falciparum*, de la Jurisdicción de Palenque es el TCR de 5 días con cloroquina y primaquina, este esquema también se administra a sus colaterales.

En la tabla 2.1 está esquematizado el tratamiento antimalárico usado en nuestro país.

Tabla 2.1. Esquemas de tratamiento antipalúdico en México. 1999.

<p>Cura radical, con esquema de 5 días.</p> <p>Este es administrado a los casos confirmados, a sus colaterales y, si es necesario ampliarlo, según el resultado de la investigación epidemiológica del caso, si el tiempo del resultado de la muestra es mayor en dos semanas.</p>	<p>Cloroquina 150 mg</p> <p>1er, día: cloroquina en dosis de 10 mg por kg de peso ó: En < de 6 meses a 1 año de edad: y.. de tableta De 6 meses a 1 año: ½ tableta. De 2 a 5 años: 1 tableta. De 6 a 12 años: 2 tabletas. De 13 años y más, con menos de 60 Kg de peso: 3 tabletas. De 13 años y más, con más de 60 kg de peso: 4 tabletas.</p> <p>Del 2do. al cuarto día: Cloroquina a dosis de 5 mg por kg de peso ó: En < de 6 meses: y.. de tableta. De 6 meses a 1 año: Yo tableta. De 2 a 5 años: % de tableta. De 6 a 12 años: 1 tableta. De 13 años y más, con menos de 60 Kg de peso: 1 y Yo tabletas. De 13 años y más, con más de 60 kg de peso: 2 tabletas.</p> <p>Del 1ro al 5to. Día: Primaquina de 5 mg. Se administra primaquina a la dosis de 0.25 mg por kg de peso, por día o según grupo de edad. A < de 6 meses: O. De 6 meses a 1 año: Yo tableta, De 2 a 5 años 1 tableta. De 6 a 12 años: 2 tabletas. De 13 años y más, con < de 60 kg de peso: O De 13 años y más, con > de 60 kg de peso: O.</p> <p>Del 1ro al 5to. Día: Primaquina de 15 mg. A < de 6 meses: O. De 6 meses a 1 año: 1 tableta de 5 mg. De 2 a 5 años 1 tableta de 5 mg De 6 a 12 años: 2 tabletas de 5 mg. De 13 años y más, con < de 60 kg de peso: 1 tableta de 15 mg. De 13 años y más, con > de 60 kg de peso: 1 tableta de 15 mg.</p>
<p>Cura radical en esquema de 14 días consecutivos.</p>	<p>Debe administrarse a enfermos y sus colaterales, cuando se presentan brotes en áreas con baja transmisión de la enfermedad: 1er día cloroquina en dosis de 10 mgs por kg de peso; del 2do al 4to días, cloroquina a dosis de 5 mg por kg de peso; y del 1ro al 14avo día, primaquina a dosis de 0.25 mg por kg de peso, o según grupo de edad.</p>

Fuente: Norma Oficial Mexicana de Emergencia para la Vigilancia, Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vector. Octubre de 1999.

3. JUSTIFICACIÓN

En las áreas palúdicas de México, el 20% de los pacientes que padecen paludismo por primera vez y que son tratados con el régimen de 5 días, sufren recaídas. Las áreas endémicas de paludismo del país, son áreas en las cuales hay persistencia de la transmisión de esta enfermedad, como en al área de la jurisdicción de Palenque, y uno de los factores que la causan es la ocurrencia de recaídas que, de acuerdo con la bibliografía, son consecuencia de enfermos no bien tratados. En nuestro país se utiliza el tratamiento de cura radical (TCR) de 5 días con primaquina y cloroquina para los casos de primera vez y el de 14 días, solamente en presencia de brotes en áreas de baja transmisión de paludismo^{2f}. La OMS recomienda el tratamiento de cura radical de 14 días, en áreas de alto riesgo para la transmisión del paludismo^{16,17, 23,24.25..} Por lo tanto hay necesidad de revisar la presente estrategia para controlar las recaídas por *P. vivax*. El área geográfica, las características sociales y los antecedentes epidemiológicos regionales del paludismo en la Jurisdicción de Palenque, Chiapas, hace que esta área haya sido elegida para realizar el presente estudio.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hay antecedentes de estudios epidemiológicos hechos en otras áreas endémicas de paludismo en el país, en los cuales se ha demostrado el alto riesgo que existe para que un individuo que ha padecido paludismo por primera vez, sufra una recaída; sin embargo, estos estudios están hechos con poblaciones con características sociales y demográficas diferentes a las existentes en la población del área de influencia de la Jurisdicción de Palenque.¹⁴ Por otro lado se ha observado que en esta área hay persistencia de la enfermedad, es decir que el paludismo se ha mantenido en modo constante y ha sido difícil disminuir su frecuencia. Se sabe, que para controlar el paludismo se deben hacer acciones simultáneas para la prevención y control del padecimiento, de las cuales incluye la ministración de tratamientos y se sabe que la aparición de recaídas es una causa contribuyente para la persistencia de la transmisión de la parasitemia; hay antecedentes de un 20% de recaídas en la infección por *P. vivax* debidas al tratamiento actual (TCR de 5 días). También tenemos conocimiento del tratamiento completo de elección que corresponde al esquema terapéutico de TCR de 14 días, en que la cloroquina se administra los primeros 4 días y la primaquina durante 14 días (de acuerdo a edad y peso del paciente) y se espera una proporción de recaída de por lo menos el 10% ^{1,3,6,8,9,12,13,16,17,19,20;23,24.} entonces este tratamiento se puede usar para comparar el régimen de 5 días (TCR-5 días) y medir la eficacia, de ambos esquemas, para la prevención de recaídas en la infección por *P. vivax* en un ensayo clínico. Por lo tanto:

¿El tratamiento estrictamente supervisado de cura radical de 14 días puede disminuir el riesgo de recaer por paludismo en los enfermos infectados por *P.vivax* en las áreas de alto riesgo para la transmisión, de este padecimiento, en Palenque, Chiapas?

5. HIPÓTESIS

Los sujetos infectados con *Plasmodium vivax* de las áreas de alto riesgo para la transmisión de paludismo y que van a ser tratados con el esquema de cura radical de 14 días van a sufrir menos recaídas con respecto a los pacientes que serán tratados con el esquema de cura radical de 5 días.

6. OBJETIVOS.

Objetivo general:

Evaluar los 2 tratamientos convencionales para la cura radical de paludismo en los municipios de la Jurisdicción Sanitaria de Palenque, Chiapas.

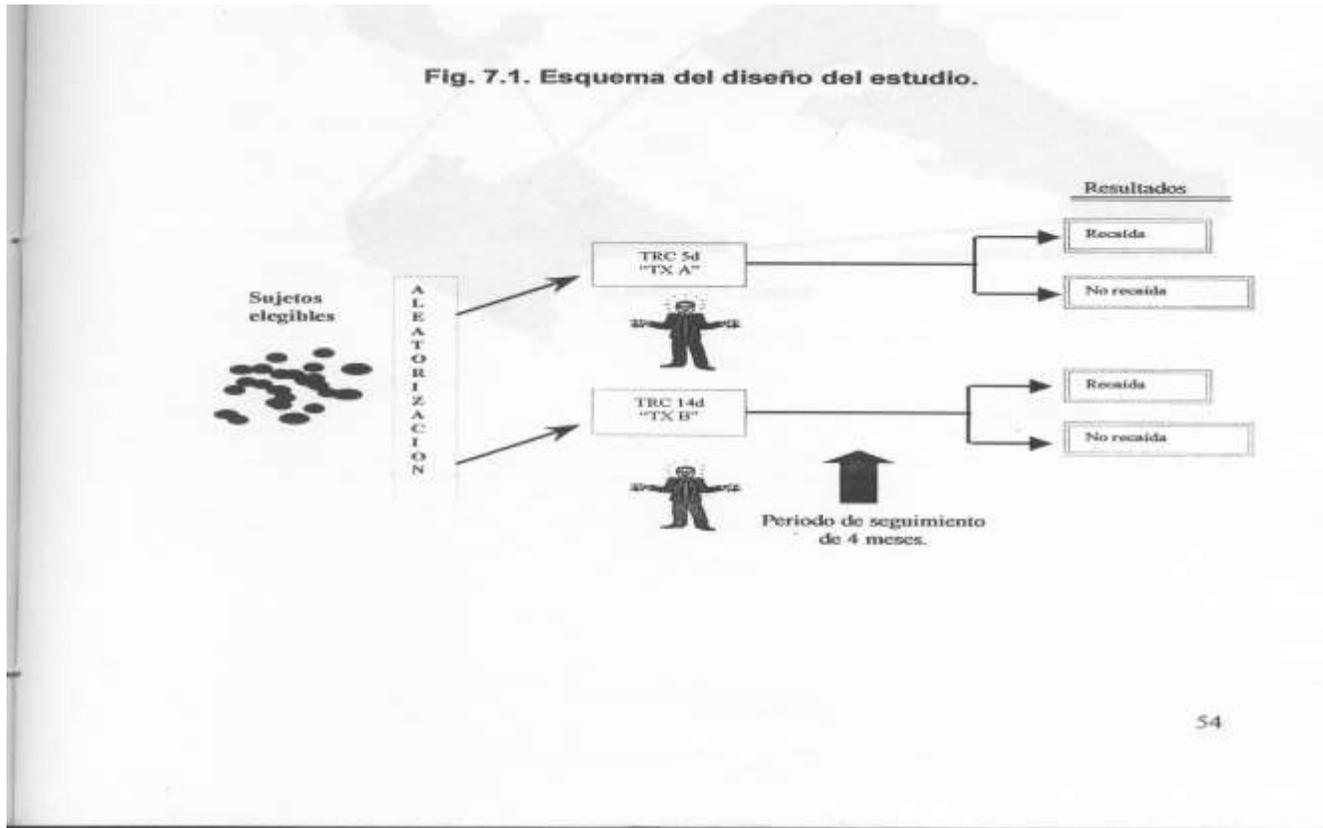
Objetivos específicos:

- 1) Determinar la incidencia de recaídas en los sujetos de estudio, asignados a cada uno de los tratamientos.
- 2) Medir la adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes enfermos de paludismo.
- 3) Describir las razones principales para la no-adherencia al tratamiento asignado en los sujetos de ambos grupos.

7. METODOLOGÍA

Diseño:

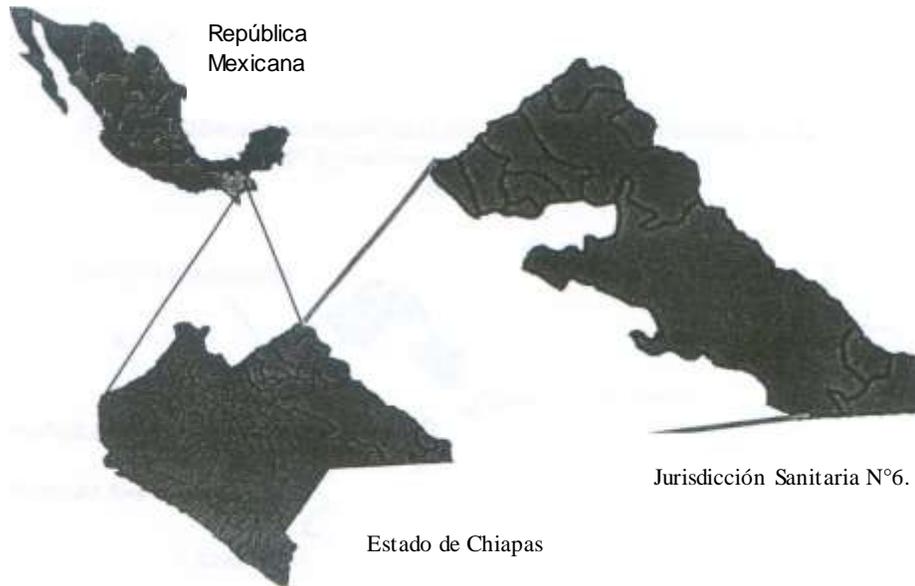
Fue realizado un Ensayo Clínico Controlado en paralelo, en el cual los individuos fueron asignados de manera aleatoria a uno de los 2 regimenes de tratamiento de cura radical: 1. Tratamiento de cura radical con primaquina y cloroquina durante 5 días y 2. Tratamiento de cura radical durante 14 días, los cuales serán aplicados a ciegas, previo consentimiento informado del paciente. (Figura 7.1).10,11,15.



Ubicación geográfica en donde se realizó el estudio:

El estudio fue realizado en las localidades de área de influencia de la Jurisdicción Sanitaria W 6 de Palenque, Chiapas.
(Figura.7.2).

Fig. 7.2. Localización geográfica donde se realizó el estudio. 2000.



Población de estudio:

Se tomó como referencia a los sujetos enfermos de paludismo por *P. vivax*, detectados por el Programa de Prevención y Control de Paludismo, ocurridos en las localidades de las jurisdicciones de Palenque, Chiapas durante los meses de junio a agosto de 2000. Durante este periodo fueron detectados 281 enfermos de paludismo de los cuales fueron incluidos y aceptaron entrar al estudio, 79 pacientes (*Figura.7. 3*).

Fig.7.3. Ubicación municipal de los casos estudiados en la J. S. N° 6, Palenque, Chiapas, México. 2000.



FUENTE: Estudio; "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *P. vivax* "

Selección de la muestra:

1. La muestra será calculada con la siguiente fórmula 15:

$$N/\text{grupo} = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 + 2n(1-N)}{A^2}$$

A²

Donde:

N/grupo= tamaño de la muestra en cada grupo, por tanto, 2N es el tamaño total de la muestra.

Z_α= Valor de p dentro de la curva normal de probabilidades. Su valor corresponde a 1.960.

Z_β= Valor de p dentro de la curva normal de probabilidades. En este caso el valor es de 0.10 que corresponde a un valor de 1.282, lo cual da un poder de prueba de 1-B, o sea, 0.90.

π =Corresponde al promedio de t1 y t2.

π 1= Corresponde a la proporción de recaídas que se ha observado en estudios anteriores y que es igual al 20%.

π 2= Corresponde a la proporción de recaídas esperadas en los sujetos que recibirán el tratamiento de 14 días y es igual al 10 %.

Δ 11 =La diferencia esperada de recaídas debida a los tratamientos, la cual es igual al 10%.

Sustitución de la fórmula con los valores reales:

$$N/\text{grupo} = 2 \frac{(1.96 + 1.282i + 2(0.15)(1- 0.15))}{(0.10x^2)} = 107 \text{ sujetos por grupo}$$

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Fueron incluidos los individuos con diagnóstico confirmado de paludismo por *Plasmodium vivax* de primera vez en el año.
- Sujetos de cualquier sexo.
- Con 5 años o más de edad.
- Residentes de 6 meses o más en las localidades de la Jurisdicción Sanitaria de Palenque, Chiapas.

. Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas.
- Individuos que padezcan cualquiera de las siguientes enfermedades concomitantes como lupus eritematoso, úlcera péptica, psoriasis y epilepsia.
- Sujetos que radican en localidades de la Jurisdicción de Palenque, pero son de origen extranjero.

. Criterios de eliminación:

- Para el objetivo de medir la adherencia al tratamiento no fueron eliminados, del estudio, los sujetos que no cumplieron con los esquemas del tratamiento en tiempo y dosis establecidos para este estudio; sin embargo fueron eliminados

para medir la eficacia de los tratamientos y por lo tanto no se les dio seguimiento con la toma de muestras sanguíneas.

- Los sujetos que se hubieran perdido durante el estudio, ya sea por cambio de residencia o por que no quieran continuar en él.

- Sujetos que no recibieron medidas de control para evitar la reinfección por *P. vivax*, ya sea en el lugar de residencia o en el área de trabajo (sí esta es considerada como área de riesgo para la transmisión de la enfermedad).

Variables de estudio:

- **Variable independiente**

Los dos tratamientos antipalúdicos (Tabla 7.1).

Tratamiento de cura radical (TCR) de 5 días o Tratamiento "A".

Tratamiento de cura radical (TCR) de 14 días o Tratamiento "B".

Placebo:

Fueron usadas tabletas con características similares a las que contienen primaquina y cloroquina, pero sin el principio activo.

- **Variable dependiente:**

Recaída: Para fines de este estudio fue definida como recaída a todo caso confirmado de paludismo por *Plasmodium vivax* que presenta un segundo ataque agudo subsecuente, en un periodo de 4 meses.

La eficacia de los tratamientos será medida con la tasa de incidencia de recaídas en los sujetos de ambos grupos de estudio.

Criterios para considerar a un paciente con recaída.

Aquel sujeto incluido en el estudio, con apego al tratamiento y que durante el periodo de 4 meses de seguimiento se identifica plasmodios en la sangre, acompañado o no con sintomatología febril y que además recibió medidas de control y de prevención para evitar la reinfección por *Plasmodium* en su comunidad y área de trabajo, como es el rociado intradomiciliario, el uso de pabellón para dormir y nebulización.

Tabla 7.1. Esquema de tratamiento de cura radical en las infecciones por *Plasmodium vivax* 2000.

DIAS DE ADMINISTRACIÓN	DE 5 AÑOS A 12 AÑOS Y 11 MESES.		DE 13 AÑOS Y MAS			
			Menos de 60 Kg.)		De 60 Kg. Y más.	
	Cloroquina 1 comp. 150 mg	Primaquin a 1 comp. 5 mq	Cloroquina 1 comp. 150 mg	Primaquin a 1 comp. 5 mq	Cloroquina 1 comp. 150 mg	Primaquin a 1 comp. 5mq
1°	2	2	3	1	4	1
2°	1	2	1%	1	2	1
3°	1	2	1%	1	2	1
4°	1	2	1%	1	2	1
5°	O	2	O	1	O	1
DOSIS 5 DIAS	5 Comp. 750 mg	10 Comp. 50 mq.	7.5 Comp. 1125 mq	5 Comp. 75 mg	10 comp. 1500 mg	5 Comp. 75mg
6°	O	2	O	1	O	1
7°	O	2	O	1	O	1
8°	O	2	O	1	O	1
9°	O	2	O	1	O	1
10°	O	2	O	1	O	1
11°	O	2	O	1	O	1
12°	O	2	O	1	O	1
13°	O	2	O	1	O	1
14°	O	2	O	1	O	1
DOSIS 14 DIAS	5 Comp. 750 mg	28 Comp. 140 mq	7.5 Comp. 1125 mq	14 Comp. 210 mq	10 Comp. 1500 mg	14 Comp. 210 mg

Nota: a los pacientes del grupo A (TCR de 5 días) del 6° al 14° día, se les administró tabletas de placebo y a los pacientes del grupo B (TCR 14 días) se les administró el tratamiento completo como está indicado en la tabla.

Variables del individuo:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Peso.
4. Talla.
5. Domicilio.
6. Tiempo de residencia.
7. Estado civil.
8. Ocupación.
9. Escolaridad.
10. Antecedentes personales patológicos:
- 11 . Antecedente de una enfermedad concomitante
12. Antecedente de otros cuadros de paludismo.
13. Fecha del cuadro anterior de paludismo.
14. Otros antecedentes:
15. Antecedente de un viaje o visita a otra localidad.
16. Tiempo de estancia en el lugar visitado.
17. Causa de la visita a otra localidad.
18. Presencia de mosquitos y de enfermos de paludismo.
19. Antecedente de enfermos de paludismo.
20. Tiempo en el que se presentó el último caso de paludismo en su casa.
21. Diagnóstico clínico.
22. Fiebre

23. Escalofríos.
24. Sudoración.
25. Cefalea.
26. Mialgias.
27. Artralgias.
28. Diagnóstico de laboratorio.
29. Tratamiento.
30. Causas de abandono del tratamiento.
31. Efectos secundarios del tratamiento.
32. Quien administró el tratamiento.
33. Medidas de control para la transmisión de paludismo.
34. Rociado intradomiciliario.
35. Fecha de aplicación del rociado intradomiciliario.
36. Pabellón para dormir.
37. Fecha de nebulización de la localidad.

Métodos de recolección de información:

Etapa 1:

Fue elaborado un cuestionario (**anexo 3**), que fue validado con una prueba piloto, para la obtención de la información de las variables del estudio.

La información inicial de la detección de los casos nuevos de paludismo, fue recolectada de los laboratorios del Programa de Prevención y Control de Paludismo (PPCP) de los Distritos La Selva y Palenque de la Jurisdicción Sanitaria de Palenque, Chiapas. Los casos fueron estudiados inmediatamente después que fueron diagnosticados, por medio del frotis y gota gruesa, la cual fue tomada por el personal o auxiliar del programa de paludismo, cuando el individuo era sospechoso de padecerlo. La primera información que sirvió para seleccionar a los individuos que fueron incluidos en el estudio, fue recolectada de los formatos de registro de casos de los 2 laboratorios de paludismo, que existen en la jurisdicción. Una vez seleccionados los individuos, les fue asignado de manera ciega y aleatoria un régimen de tratamiento, es decir, de acuerdo al orden de aparición de los pacientes en el listado de los microscopistas, les fue asignado, por el investigador, en forma alterna un tratamiento "A y uno "B". Los pacientes que no quisieron aceptar entrar al estudio, fueron reemplazados por otros pacientes de la siguiente manera: si un paciente con asignación al tratamiento "A" ó "B" rechazaba entrar al estudio durante la entrevista directa en su domicilio (la cual fue hecha por los ministradores del tratamiento antipalúdico), este era reemplazado por el siguiente caso nuevo que se detectaba en el laboratorio, de tal manera que el tratamiento "A" fue asignado a la mitad del número de los individuos incluidos en el

estudio -Y el tratamiento "B" fue administrado a la otra mitad. Los ministradores de tratamientos no fueron enterados que un tratamiento tenía tabletas placebo. Para cumplir este objetivo cada tratamiento estaba dividido en tres frascos; el tratamiento "A" contenía: 2 frascos para los días 1 al 5, el primero con tabletas de primaquina de 5 Ó 15 mg, de acuerdo a la edad del paciente y el segundo el otro con cloroquina de 150 mg, el tercer frasco contenía tabletas similares a las de la primaquina (placebo) que fueron administradas de los días 6to. al 14vo del régimen. El tratamiento "B" contenía en los frascos 1 y 2 lo mismo que el tratamiento "A" pero, el tercer frasco contenía tabletas de primaquina, también en las presentaciones de 5 y 15 mg.

Previa obtención del consentimiento informado de los pacientes (**anexo 4**) Y, en caso de los menores de edad, previo consentimiento de los padres o tutores , los tratamientos fueron administrados, por los técnicos administradores de medicamentos antipalúdicos de la Jurisdicción de Palenque, Chiapas, previa capacitaron para este estudio. La administración del tratamiento fue supervisada por los jefes de distrito, jefes de sector e investigador. Para la verificación de la buena administración del tratamiento se utilizó la entrevista directa con el paciente, así como el registro T1 (**anexo 5**) en donde se obtienen los datos de días, dosis y tipo de tabletas que fueron administrados al paciente.

El apego o adherencia al tratamiento fue medido todos los días del tratamiento. La supervisión de ka administración de los tratamientos y seguimiento de los pacientes estuvo a cargo del investigador

Eapa 11.

La información del cuestionario fue obtenida mediante entrevista directa de los pacientes en su lugar de residencia. Los datos de los apartados de laboratorio, tratamiento y medidas de control fueron cotejados con los datos registrados en los RG4 (**anexo 6**) que esta incluido en el registro de actividades del personal del Programa de Paludismo.

El seguimiento de los pacientes duró 4 meses posteriores al término del tratamiento y fue realizado con la toma de muestras sanguíneas (frotis y gota gruesa) cada 20 días, las cuales fueron tomadas por el personal del programa jurisdiccional de paludismo en los domicilios de los pacientes. Las muestras fueron referidas a los laboratorios con su respectivo formato **N1 (anexo 7)**. Todas las muestras fueron procesadas y leídas por un microscopista del Laboratorio de Paludismo de la Jurisdicción Sanitaria de Palenque y estas fueron nuevamente leídas por un microscopista de paludismo del laboratorio estatal del Instituto de Salud del Estado de Chiapas y el cual desconocía el resultado emitido por el primer microscopista; con el resultado de las dos lecturas se realizó una prueba de concordancia entre observadores (**anexo 8**).

I

Estudio piloto:

Durante el mes de mayo se realizó una prueba piloto para validar las preguntas del instrumento de recolección de información.

Esta prueba fue realizada en las siguientes 7 comunidades del municipio de Ocosingo: Benemérito de las Américas, Pico de Oro, Playón la Gloria, Frontera Corozal, Emiliano Zapata, Boca de Chajul, Quiringüicharo y Cabecera Tulijá. Estas comunidades fueron elegidas por el número de casos de paludismo que presentan cada año. Fueron elegidos 25 pacientes de estas comunidades, a los cuales se les aplicó el cuestionario. Se observó que este no presentaba ningún problema para su aplicación y reproducción.

Plan de análisis:

Método de registro y procesamiento de datos.

Los datos, previamente validados, fueron capturados en la base de datos de los Programas Estadísticos Epi-Info V-O4 y SPSS; la base de datos fue editada y previamente corregida. Durante la captura de datos, estos fueron respaldados con una copia de seguridad.

Análisis estadístico.

Se realizó una descripción estadística de las variables demográficas y de las consideradas como de riesgo para abandonar el tratamiento (de no-adherencia al tratamiento). Y se realizó una descripción de la muestra a partir de la descripción de frecuencias de las variables.

j

Organización:

Programa de actividades:

- a) Reconocimiento geográfico de las localidades positivas en el año 2000.
- b) Selección de los casos nuevos de acuerdo al listado de los laboratorios de paludismo.
- c) Ubicación geográfica de los casos.
- d) Investigación de antecedente de administración de algún otro esquema de tratamiento o profilaxis recibido.
- e) Solicitar el consentimiento informado de los pacientes para ingresar al estudio.
- f) Ministración de tratamientos bajo estricta supervisión.
- g) Verificar las actividades de control de transmisión de la enfermedad, alrededor del caso seleccionado.
- h) Inicio de recolección de datos con la aplicación del cuestionario.
- i) Seguimiento con la toma de muestras sanguíneas durante 4 meses posteriores al término del tratamiento.
- j) Recolección de resultados de laboratorio.
- k) Clasificación de los casos (con recaída y no recaída).
- 1) Captura de los datos de los cuestionarios.

Recursos materiales:

- Vehículos para traslado en las comunidades.
- Cuestionarios para recolección de información.
- Lápices, gomas, sacapuntas y tablas.

1 equipo de cómputo.

Tabletas placebo.

107 tratamientos para el régimen de TCR de 5 días.

107 tratamientos para el régimen de TCR de 14 días.

429 frascos de 50 mg de plástico, color ámbar y con tapa de rosca.

Etiquetas adhesivas.

3000 laminillas (portaobjetos).

1500 lancetas.

Algodón.

Alcohol.

Algodoneras de plástico de 250 mi

Bolsas de polietileno para desechos.

Formatos N1, RG4 Y n.

Cintas métricas.

Recursos humanos:

Médico residente de epidemiología.

Personal técnico y operativo del Programa de Prevención y Control de Paludismo de nivel Jurisdiccional.

2 Microscopistas.

—

8. RESULTADOS

Durante la primera etapa del estudio fueron incluidos 79 pacientes de originarios de 36 localidades de la Jurisdicción Sanitaria de Palenque, Chiapas; de los cuales, durante la segunda etapa, 17 (21.5%) fueron eliminados del estudio por pérdida durante el seguimiento, ya que emigraron de sus lugares de origen por conflictos sociales de la región. De estos pacientes, 1 es originario del municipio de Tila y, 16 pertenecían al municipio de Ocosingo. Es importante mencionar que de los 17 pacientes eliminados, 5 lograron terminar el esquema de tratamiento asignado y el resto no lo terminó. Al final del estudio quedaron 62 pacientes (78.5%), los cuales fueron seguidos durante 4 meses con muestras sanguíneas. De los 62 pacientes estudiados el 54.8% pertenecieron al sexo masculino y el 45.2% al sexo femenino; con relación a la distribución etárea, el promedio de edad fue de 19.4 años, con una desviación estándar de 12.4, con edad mínima de 5 y máxima de 51 años.

(Gráfica 8.1 Y tabla 8.1).

Tabla 8.1. Distribución de los grupos de estudio por grupo etáreo y género según tipo de tratamiento. Palenque, Chis. 2000

TRATAMIENTO "A"					TRATAMIENTO "B"				
GRUPO	F	M	TOTAL	%	GRUPO	F	M	TOTAL	%
5a9	3	3	6	19.4	5a9	1	2	3	9.7
10 a 14	5	3	8	25.8	10 a 14	1	7	8	25.8
15 a 19	2	4	6	19.4	15 a 19	2	3	5	16.1
20a29	2	1	3	9.7	20a29	3	1	4	12.9
30 a 39	2	4	6	19.4	30 a 39	2	2	4	12.9
40 y más	0	2	2	6.5	40 y más	5	2	7	22.6
Total	14	17	31	100.0	Total	14	17	31	100.0

Fuente: base de datos del estudio.

Los individuos son originarios de diferentes localidades de los municipios de Yajalón, Tumbalá, Salto de Agua, Tila, Sabanilla, Palenque y Ocosingo, como se

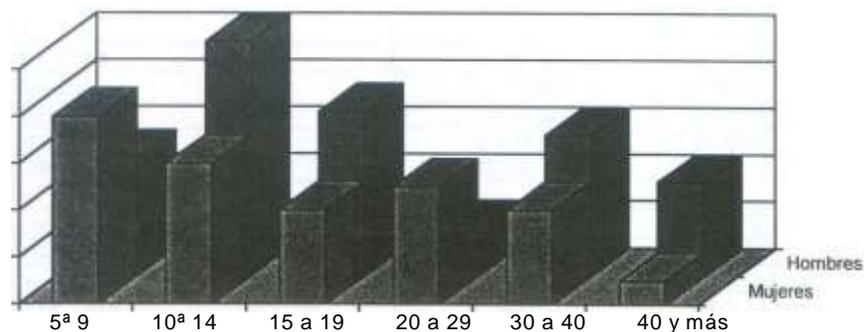
indica en la **tabla 8.2**.

Tabla 8.2. Distribución por localidad y municipio de los individuos incluidos en el estudio. Palenque, Chis. 2000

LOCALIDAD	MUNICIPIO	NUMERO	%
Alvaro Obregón	Tila	1	1.61
Boca de Chajul	Ocosingo	2	3.23
Flor de Marquez de Comillas		2	3.23
La Nueva Unión		1	1.61
Nuevo Reforma		1	1.61
Nuevo Chuhuahua		5	8.06
Nuevo Mariscal		2	3.23
Nuevo Orizaba		3	4.84
Nuevo Paraiso		2	3.23
Nuevo Reforma		1	1.61
Playón de la Gloria		1	1.61
Quetzalcoatl 2da. Sección.		1	1.61
QuirinQuicharo		2	3.23
Reforma Agraria		1	1.61
Tulijá		2	3.23
Chancalá	Palenque	2	3.23
Palenque		1	1.61
Ursulo Galván		2	3.23
El Vergel	Sabanilla	1	1.61
Emiliano Zapata		2	3.23
Eben - Ezer	Salto de Agua	2	3.23
Paso Punta Brava		1	1.61
Poblado San Javier		2	3.23
Progreso Agua Azul		1	1.61
Recuerdo Ixtelja		5	8.06
San Juan Tuliá		2	3.23
San Rafael		3	4.84
Teanijá		1	1.61
Vicente Guerrero		1	1.61
Lázaro Cárdenas	Tumbalá	4	6.45
Nuevo Chuchucruz		1	1.61
Nuevo Progreso Aqua Azul		1	1.61
Progreso Aqua Azul		2	3.23
Mazatlán	Yajalón	1	1.61
TOTAL		62	100.00

Fuente: Ensayo clínico. "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*"

Gráfica N°8.I. Distribución por edad y sexo de los casos estudiados. JSN° 6. 2000.



Grupos de edad

Fuente: Ensayo clínico, "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por P. vivax".

De los 62 sujetos que quedaron al final del estudio, 31 fueron asignaron al tratamiento "A" y, 31 al tratamiento "B". En ambos grupos más del 90% de los sujetos ya tenían más de un año de residencia en el domicilio referido. **(Tabla 8.3).**

Con relación al estado civil, en el grupo "A", 10 (45.5%) eran casados y 8 (36.4%) eran solteros; en el grupo "B", 8(36.4%) eran casados y el 11 (50.0%) eran solteros. **(Tabla 8.3).**

Los hombres en edad económicamente activa (de 12 años y mayores) se dedican principalmente a la agricultura (84.6 %), seguida de los estudiantes (23.0 %); las mujeres se dedican principalmente a las labores del hogar (77.8%) seguida de la agricultura (11.1%), empleadas (11.1 %) y estudiantes (11.1%). **(Tablas 8.4 y 8.5).**

Tabla 8.3. Características demográficas de los grupos de estudio. Palenque, Chis. 2000.

VARIABLES	TRATAMIENTO	
	TCR - 5 días ("A")	TCR - 14 días("B")
Edad		
Media	19.6 años	19.2
Mediana	17 años	15 años
Min. - Máx.	5 a 50 años	5 a 51 años
Desv. Est.	12.15	12.92
Sexo.		
Femenino	14 (45.2)	14 (45.2%)
Masculino	17 (54.8%)	17(54.8)
Tiempo de residencia		
<de 1 año	2 (6.5%)	1 (3.2%)
> de 1 año.	29 (93.5)	30 (96.8%)
Estado civil (12 años y más)		
Casado (a)	10 (45.5 %)	8 (36.4%)
Soltero (a)	8 (36.4%)	11 (50.0%)
Viudo (a)	1 (4.5%)	0(0.0%)
Unión libre.	3(13.6%)	3 (13.6%)

Fuente: Base de datos.

"Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Tabla 8.4. Distribución de ocupación en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 5 días ("A"). Palenque, Chis. 2000

OCUPACION	FEM.		MASC.		TOTAL	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%
Ama de casa	6	66.7	0	0	6	27.3
Agricultura	1	11.1	11	84.6	12	54.5
Ganadería	0	0	0	0	0	0
Comercio	0	0	0	0	0	0
Empleado	1	11.1	0	0	1	4.5
Otro (estudiante)	1	11.1	2	15.4	3	13.7
TOTAL	9	100	13	100	22	100

Fuente: Base de datos. "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Tabla 8.5. Distribución de ocupación en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR-14 días (B'). Palenque, Chis. 2000

OCUPACION	FEM.		MASC.		TOTAL	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Ama de casa	8	88.9	0	0	8	36.4
Agricultura	1	11.1	9	69.2	10	45.4
Ganadería	0	0	0	0	0	0
Comercio	0	0	0	0	0	0
Empleado	0	0	0	0	0	0
Otro (estudiante)	0	0	4	30.8	4	18.2
TOTAL	9	900	13	100	22	100

Fuente: Base de datos. "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

En cuanto a escolaridad, la mayoría de los individuos de la muestra tiene primaria incompleta (59.1%), el 18.2% son analfabetas, el 13.6% apenas si sabe leer y escribir y sólo el 9.1 % ha terminado la primaria. La escolaridad con relación al género las mujeres predominan como analfabetas ya que por cada hombre hay 3 mujeres. (tabla 8.6 y 8.7).

Tabla 8.6. Distribución de escolaridad en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 5 días ("A"). Palenque, Chis. 2000

ESCOLARIDAD	FEM.		MASC.		TOTAL	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Ninguna	3	37.5	1	7.1	4	18.2
Sabe leer y escribir	1	12.5	2	14.3	3	13.6
Primaria incompleta	3	37.5	10	71.5	13	59.1
Primaria completa	1	12.5	1	7.1	2	9.1
Secundaria	0	0	0	0	0	0
Preparatoria o técnica	0	0	0	0	0	0
licenciatura	0	0	0	0	0	0
Postgrado	0	0	0	0	0	0
TOTAL	8	100	14	100	22	100

Fuente: "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Tabla 8.7 Distribución de escolaridad en mayores de 12 años, según género en el grupo de estudio de TCR- 14 días ("B"). Palenque, Chis. 2000.

ESCOLARIDAD	FEM.		MASC.		TOTAL	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Ninguna	1	12.5	1	7.1	2	9.1
Sabe leer y escribir	1	12.5	1	7.1	2	9.1
Primaria incompleta	5	62.5	8	57.2	13	59.1
Primaria completa	1	12.5	3	21.5	4	18.2
Secundaria	0	0	1	7.1	1	4.5
Preparatoria o técnica	0	0	0	0	0	0
Licenciatura	0	0	0	0	0	0
Postgrado	0	0	0	0	0	0
TOTAL	8	100	14	100	22	100

Fuente: "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Cuadro clínico:

De la población estudiada, todos (100%) presentó fiebre, de los cuales 44 (71%) tuvo fiebre terciana y el resto fue la presentó todos los días. En cuanto al horario, 35 (56%) inicio la fiebre en las tardes, 24 (39%) en la mañana y 3 (5%) en la noche. La fiebre se acompañó de escalofríos en el 98% de los casos, sudoración en el 93%, artralgias y mialgias en el 93% y cefalea en el 95%. (Tabla 8.8).

En la mayoría de los pacientes era la primera vez que padecían paludismo (95.2%) Y sólo en 3 (4.8%) ya habían repetido la enfermedad hace más de un año. (Tabla 8.9).

Tabla 8.8. Distribución de los signos y síntomas de paludismo por tipo de tratamiento. Palenque, Chis. 2000.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRATAMIENTO				TOTAL	
	TCR- 5		TCR-14.			
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Fiebre"	31	100	31	100	62	100
Cada tercer día	20	64.5	24	77.4	44	71
Diario	11	35.5	7	22.6	18	29
Mañana	14	45.2	10	32.3	24	39
Tarde	15	48.4	20	64.5	35	56
Noche	2	6.4	1	3.2	3	5
Escalofríos	31	100	30	96.8	61	98
Sudoración	29	93.5	29	93.5	58	93
Cefala	29	93.5	30	96.8	59	95
Mialgias	29	93.5	29	93.5	58	93
Artralgias	29	93.5	29	93.5	58	93

"Duración en días:

Grupo de TCR-5: media= 5.7 días, Desv. Est.= 3.4, mediana=5, valor mínimo de 1 día y valor máximo de 15 días.

Grupo de TCR-14: media= 5.2 días, Desv. Est.= 2.4, mediana= 5, valor mínimo de 2 día y valor máximo de 12 días.

Fuente: "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Tabla 8.9. Características clínicas de los dos grupos de estudio Palenque, Chis. 2000.

	TRATAMIENTO	
	TCR - 5 días ("A")	TCR - 14 días ("B")
. Peso (kQ)		
Media (D.E)	43.8 (15.3)	43.9 (16.6)
Mediana	49	46
Rango.	15-65	15.5 - 70
. Talla (rnts)		
Media m.E)	1.44 (0.18)	1.43 (0.19)
Mediana	1.50	1.50
Rango.	1.02-1.66	1.01 -1.65
.Sujetos con un ataque de paludismo, Nº y %.	28 (90.3%)	31 (100%)
.Sujetos con 2 ó mas ataques de paludismo, Nº v %.	3 (9.7%)	0(0%)

Fuente:"Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*".

Seguimiento de pacientes:

Los 31 pacientes de los 2 grupos de estudio terminaron su periodo de observación en el estudio; todos aportaron 4 meses de seguimiento y completaron su número de muestras sanguíneas (6 muestras por paciente). En el 100% de los individuos, al término del tratamiento, ya había disminuido su parasitemia con gota gruesa negativa. En ambos grupos de estudio no hubo recaídas en un período de 4 meses y esto fue demostrado con el resultado de las gotas gruesas, las cuales todas fueron negativas. (tabla 8.10).

Tabla 8.10. Distribución de muestras sanguíneas, durante el período de seguimiento, según grupo de estudio y resultado. Palenque. Chis. 2000

TRATAMIENTO DE TCR-5 ("A")						
RESULTADOS	1ra. Muestra	2da. muestra	3ra. muestra	4ta. Muestra	5ta. Muestra	6ta. muestra
Negativo	31	31	31	31	31	31
Positivo	0	0	0	0	0	0
TRATAMIENTO DE TCR -14 ("B")						
RESULTADOS	1ra. Muestra	2da. muestra	3ra. muestra	4ta. Muestra	5ta. Muestra	6ta. muestra
Negativo	31	31	31	31	31	31
Positivo	0	0	0	0	0	0

Fuente: "Eficacia de 2 regímenes de tratamiento antipalúdico para la prevención de recaídas por infección por *Plasmodium vivax*",

9. DISCUSIÓN

Actualmente no se puede distinguir entre los eventos de recaídas y reinfecciones en la infección por *Plasmodium vivax*. En diversos estudios de otros países se ha observado que la ocurrencia de recaídas inicia desde el primer mes de haber terminado el régimen de 5 días. En nuestro país se dice que el tiempo promedio en aparecer es de 3 meses, con un periodo de 3 meses hasta de 3 años; sin embargo, hay falta de información y no hay estudios de seguimiento que nos describan el comportamiento de las recaídas en las áreas palúdicas. Por lo anterior se decidió realizar este estudio a partir de un diseño que nos permitiera conocer la eficacia del régimen de 14 días, con cloroquina y primaquina, para la prevención de recaídas en este tipo de infección; ya que partimos de la suposición que una de las causas de repetición de la enfermedad, en tan breve periodo, es la disminución de la eficacia del esquema de tratamiento actual ó régimen de 5 días con cloroquina y primaquina.

Este estudio fue útil para conocer la incidencia de recaídas en el periodo de 4 meses, en la población estudiada, la cual fue de cero. Es importante mencionar que este resultado no es concluyente, ya que el periodo de seguimiento de los pacientes fue limitado por la premura del tiempo y además no se pueden hacer inferencias para el resto de la población que padece paludismo, ya que el tamaño de la muestra fue pequeño, pues se había calculado un total de 214 pacientes como tamaño mínimo y sólo se pudieron reclutar a 62. Pero a pesar de ser pequeña la muestra, las características de los individuos de ambos grupos de estudio, se distribuyen de una manera uniforme; esta es una ventaja de este tipo de estudios.

También es importante resaltar que a pesar de que no se puede rechazar o confirmar la asociación entre la eficacia del TCR de 5 días y la ocurrencia de recaídas, este tipo de diseño sirvió para conocer una parte del curso clínico del paludismo en el periodo de 4 meses en los sujetos de estudio.

Hay que reconocer que el diseño limitó la búsqueda de otras causas que contribuyan a la aparición de las recaídas, ya que por el resultado obtenido, se puede suponer que tal vez sean otras causas, las que intervienen en la aparición de éstas. Estas pueden ser: la forma de administrar el tratamiento, es decir en las condiciones normales de trabajo de campo ¿realmente se supervisa el TCR durante los 5 días?, ¿Están administrando la dosis suficiente para curar al paciente?, O puede ser que, el periodo que pasa entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento a veces es muy largo (hasta de 30, 60 días o más).

Dentro de las limitaciones operativas a considerar es la dificultad para el seguimiento de pacientes en un área de conflicto social, como lo es el municipio de Ocosingo, ya que de los 79 pacientes que iniciaron el estudio, 17 (21.5%) fueron perdidos porque emigraron a otros pueblos (como desplazados de sus lugares de origen). De estos, 12 no terminaron el tratamiento por la misma causa, por lo tanto, la principal y única causa de no adherencia al tratamiento en la población de estudio fue el movimiento poblacional.

Otra dificultad del estudio fue el control de variables confusoras para diferenciar a los pacientes con recaídas y con reinfección, ya que sólo entraron al estudio aquellos pacientes que contaban con medidas de control de paludismo como: el uso de pabellón para dormir, el antecedente de rociado intradomiciliario y la nebulización de sus localidades.

El estudio tuvo la ventaja de aplicarse con los recursos propios del Programa de Control y Prevención de Paludismo, a excepción del placebo, por lo que puede aplicarse y ampliarse por el tiempo que se requiera para obtener mejores resultados.

Cabe considerar que, si el resultado obtenido de (cero evento de recaída) fuera concluyente, entonces es una razón para continuar con el TCR de 5 días en el área de estudio, aparte de que este tiene la ventaja de tener más bajo costo para el gobierno por el menor número de días, número de dosis por paciente y tiempo requerido para su administración. Sin embargo si se llegará a demostrar que con este tratamiento hay más recaídas que con el de 14 días, entonces habría que valorar el costo-beneficio de uno y otro tratamiento a largo plazo.

10. RECOMENDACIONES:

Con base a las observaciones realizadas durante la realización de este estudio; es recomendable dar importancia al seguimiento de pacientes infectados con el *P. vivax* para describir la incidencia de recaídas en las áreas de persistencia de la transmisión de paludismo en nuestro país y además agregar el estudio de otras causas que están asociadas al uso y administración de los tratamientos antipalúdicos para tener un panorama real de lo que está aconteciendo y tomar las medidas pertinentes.

De continuar con el seguimiento de estos pacientes, debería ser por lo menos un año y además habría que reclutar más pacientes, de tal manera que se alcance un tamaño mínimo de muestra para poder sacar conclusiones que sean válidas para el resto de población enferma de paludismo.

El estudio puede continuar ya que no representa altos costos para su realización.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias R AE, Corredor A: Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol* 40:21, 1989.
2. Argimon Palias JM, Jiménez Villa J. *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*. 2da. Edición. Madrid, España. 1999.
3. Baird JK, Basri H, Purnomo: Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 44:547. 1991
4. Bruce-Chwatt LJ (ed): *Chemotherapy of Malaria*, rev ed 2. Geneva. World Health Organization, 1986
5. *Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, Tratamiento y Distribución Geográfica*. José Luis Valdespino y Cols. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. INDRE, SSA, agosto de 1994.
6. Fevre EM, Barnish G. Malaria-treatment policies: when and how should they be changed? *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*: 93 (6),549-560: 1999.
7. GaraveJJi PL, Coro E: *Chloroquine resistance in Plasmodium vivax: The first case in Brazil*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86:128. 1992
8. Gotay NJ, Desai S, Kamtekar KD et al. Efficacies of 5- and 14- day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Journals of Tropical Medicine & Parasitology*, Vol 93, W 8, 809-812 (1999).
9. *Internacional de Enfermedades Transmisibles*. Managua, Nicaragua. 1993. 10. Jenicek Milos, Cleroux Robert. *Epidemiología*. España 1990.
11. Laporte JR, Tognoni G, *Principios de epidemiología del medicamento*. 2da. Edición. Barcelona.

12. Looareesuwan BS, Wilairatana P, Krudsood S, et al. Chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Annals of Tropical & Parasitology*, 93 (3), 25-230 (1999).
13. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Abraham S. Benenson. Publicación Científica No. 564, XVI Edición, OPS.
14. Méndez-Galván J.F. Y cols. Evaluación de un esquema alternativo de tratamiento para el control del paludismo. *Salud Pública de México*, 26(6):561-572.
15. Moreno AL, Cano VF, García RH. *Epidemiología Clínica*. 2da. Edición. México. 1994.
16. OMS, Quimioterapia Práctica del Paludismo. Informe del Grupo Científico de la OMS. Informe Técnico 805, Ginebra, 1993.
17. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la malaria no complicada y uso de medicamentos antimaláricos para la protección de los viajeros. Informe de la primera reunión oficiosa, Ginebra, 18 al 21 de septiembre de 1995.
18. OPS/OMS. Diagnóstico de Malaria. Publicación Científica 512, Washington, D.C., 1990.
19. Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC. Failure of Combined Chloroquine and High Dose Primaquine Therapy for *Plasmodium vivax* Malaria Acquired in Guyana, South America. *Clinical Infectious Diseases*; 23 1171-73.
20. SSA. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA2-1999.
21. SSNCNEP. Proyecto para la Erradicación del Paludismo en México, México, DF. 1955.

22.SSAICNEP, Breve Reseña Histórica de la Lucha Antipalúdica en México" México, DF. 1979.

23.white NJ, The Treatment of Malaria. The New England Journal of Medicine.1996.

24.WHO, A Global Strategy For Malaria Control. Geneve, 1993.

25.WHO. Management on uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs forthe protection oftravellers.
WHO/MAU96.1075 Rev. 1. 1997.

ANEXO 1

DEFINICIONES OPERACIONALES

Paludismo: Enfermedad transmisible producida por la presencia en la sangre del parásito *Plasmodium* y que se manifiesta con fiebre intermitente, cefalea, mialgias, escalofríos, sudor y puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea e ictericia.

Caso confirmado de paludismo: Sujeto en el cual se identifique el *Plasmodium vivax* en su sangre, mediante observación microscópica de un mínimo de 100 campos por gota gruesa, tenida con Giemsa, con o sin sintomatología.

Caso nuevo de paludismo: Caso confirmado, que se diagnostica por primera vez en este año.

No adherencia: Falta de cumplimiento de la dosis, la secuencia y el horario indicado. Esta será medida diariamente, durante el tiempo de duración de los tratamientos y será registrada en el formato T1.

Seguimiento. Seguimiento de la evolución del paciente cada 20 días durante 4 meses, con vigilancia de la sintomatología fébril y toma de gota gruesa, para determinar el ocurrencia de recaídas.

Apego al tratamiento. Es la disciplina con la que el paciente seguirá las instrucciones del técnico administrador de medicamentos en cuanto a tomar los medicamentos en la cantidad, la secuencia y el horario indicado.

ANEXO 2

VARIABLES DE ESTUDIO

Edad. Periodo comprendido entre la fecha de nacimiento del paciente a la fecha en la cual fue incluido en el estudio. Variable cuantitativa discreta. Sus indicadores fueron años cumplidos.

Sexo. Condición orgánica que distingue a los individuos en hombres y mujeres.

Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Sus indicadores fueron masculino y femenino.

Peso. Unidad de volúmen del cuerpo del individuo. Variable cuantitativa continua. Sus indicadores fueron: kilogramos.

Talla. Altura del individuo. Variable cuantitativa continua. Sus indicadores fueron: metro y centímetros.

Domicilio. Lugar en donde pernocta el paciente. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: localidad, municipio, estado y número de casa de la CNEP (Campaña Nacional para la Erradicación del Paludismo) o de SSA (Secretaría de Salud y Asistencia).

Tiempo de residencia. Es el tiempo que el paciente ha radicado en el domicilio referido. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron 0 a 5 meses, 6 a 11 meses y más de un año.

Estado civil. Situación de hecho de la población de 12 años y más en relación con las leyes y costumbres matrimoniales del país. Variable cualitativa nominal politómica. Sus indicadores fueron: casado (a), soltero (a), viudo (a) y unión libre.

Ocupación. Tipo de trabajo, oficio o profesión específica desempeñado por el individuo; si la persona desempeña varios oficios, se especificará el que el paciente reporte como principal. Variable cualitativa nominal politómica. Sus indicadores fueron: hogar, agricultor, ganadero, comerciante, empleado y otro (especificar).

Escolaridad. Número de años o grados que acredita los estudios de los individuos, en cualquiera de los niveles del sistema de enseñanza de nuestro país. Variable cualitativa nominal politómica. Sus indicadores fueron: ninguna (analfabeta), sabe leer y escribir, primaria incompleta, primaria completa, secundaria, preparatoria o carrera técnica, licenciatura, postgrado y otro (especificar).

Antecedentes personales patológicos:

Será investigado el antecedente de alguna enfermedad que padezca el paciente, principalmente aquellas que no están consignadas en los criterios de exclusión para este estudio, con la finalidad de conocer si hay alguna asociación entre el abandono del tratamiento antipalúdico y ésta.

Antecedente de una enfermedad concomitante. El paciente tiene otra enfermedad, además de paludismo, sin embargo no tiene relación con éste. Variable cualitativa nominal dicotómica. Sus indicadores fueron: sí y no. Especificar el tipo de enfermedad.

Antecedente de otros cuadros de paludismo. Se refirió al número de veces que el individuo ha padecido paludismo a parte del actual. Variable cuantitativa discreta. Fue el número de veces que ha padecido paludismo.

Fecha del cuadro anterior de paludismo. Se refirió a la fecha en la que el individuo se enfermó de paludismo, antes de la infección reciente, por la cual esta en seguimiento; esto fue para determinar que el individuo sea un caso nuevo.

Variable cuantitativa continua. Sus indicadores fueron mes y año en los cuales el paciente enfermó.

Otros antecedentes:

Los siguientes antecedentes de este rubro se investigaron con la finalidad de conocer la probabilidad de que el paciente se halla infectado en otro lugar diferente al de su domicilio.

Antecedente de un viaje o visita a otra localidad. Se refiere al hecho de haber realizado un viaje o visita a otra comunidad, 20 días antes de haber enfermado.

Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: sí y no. Además se especificó el lugar visitado.

Tiempo de estancia en el lugar visitado. Número de días que estuvo el paciente en la localidad. Variable cuantitativa discreta. Su indicador fue: número de días.

Causa de la visita a otra localidad. Motivo por el cual el individuo viajó a esta localidad. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: trabajo, paseo, de visita y otro (especificar).

Presencia de mosquitos y de enfermos de paludismo. Se refiere a la presencia de mosquitos y de enfermos de paludismo en la localidad a la cual viajó. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: sí y no.

Antecedente de enfermos de paludismo. Se refiere al número de personas que conviven con el paciente y que han enfermado de paludismo, al menos una vez. Variable cuantitativa discreta. Su indicador fue el número de personas convivientes que han padecido paludismo.

Tiempo en el que se presentó el último caso de paludismo en su casa. Se refiere al último día, mes y año en que hubo un enfermo conviviente con el paciente. Variable cuantitativa continua. Sus indicadores fueron: día, mes y año.

Variables de interés para el estudio clínico:

Diagnóstico clínico:

Se integró con la investigación de los signos y síntomas de paludismo. Para lo cual fueron recolectados siguientes datos:

Fiebre. Elevación de la temperatura corporal por arriba de 37.5°C. Se interrogó acerca de la presencia o ausencia de este signo. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

También se le midió: frecuencia, variable cualitativa nominal y sus indicadores fueron cada tercer día y diario; horario en que se presentó, variable cualitativa nominal y sus indicadores fueron mañana, tarde o noche; tiempo de duración, variable cuantitativa discreta y sus indicadores fueron número de días.

Escalofríos. Sensación de enfriamiento corporal. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Sudoración. Se consideró presente cuando el individuo manifestó haber sudado durante el tiempo que estuvo enfermo. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Cefalea. Sensación de dolor de cabeza. Se midió su presencia o ausencia en el individuo. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Mialgias. Dolor de músculos. Se midió su presencia o ausencia en el individuo. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Artralgias. Dolor de articulaciones. Se midió su presencia o ausencia en el individuo. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Diagnóstico de laboratorio:

Fue integrado con la identificación de *Plasmodium vivax* en la sangre, mediante los frotis grueso y delgado (gota gruesa) teñido con Giemsa. El individuo se detectó como enfermo de paludismo cuando el resultado del frotis fue positivo. El seguimiento del paciente con la toma de muestras fue durante 4 meses, con intervalos de toma de muestras de 20 a 30 días cada una. Variable cualitativa nominal y sus indicadores fueron positivo y negativo.

Tratamiento. Esquema de medicamento administrado al paciente con la finalidad de curarlo de paludismo. Variable cualitativa nominal. También se registró la fecha de inicio y de término del tratamiento así como el número de comprimidos recibidos con la finalidad de verificar que el individuo haya recibido el esquema completo. Sus indicadores fueron Tratamiento "A" y tratamiento "B".

Causas de abandono del tratamiento. Se refiere a los signos y síntomas que puede padecer el paciente secundario a la administración del tratamiento antipalúdico y por lo cual el individuo puede abandonar tratamiento. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: alergia, náuseas, vómito, comezón, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo y otros (especificar).

Efectos secundarios del tratamiento. Se refiere a los síntomas y signos causados por la ingesta de la cloroquina y primaquina. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: alergia, náuseas, vómito, comezón, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo y otros (especificar).

Quien administró el- tratamiento. Se refiere a la persona que ministró bajo supervisión el tratamiento al paciente. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron: notificante, auxiliar de salud, personal de paludismo y otro (especificar).

Medidas de control:

Se refiere a las actividades que se realizan alrededor de un caso de paludismo con la finalidad de controlar y disminuir el riesgo de transmisión de paludismo. Las medidas con la finalidad de conocer la probabilidad de reinfección en los pacientes, durante el periodo de seguimiento en el estudio. Por lo tanto fueron investigados los siguientes datos:

Rociado intradomiciliario. Se refiere a la aplicación de insecticida dentro del domicilio del paciente. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Fecha de aplicación del rociado intradomiciliario. Se refiere al día mes y año en que fue aplicado el insecticida en el domicilio. Variable cuantitativa continua. Sus indicadores fueron día, mes y año.

Pabellón para dormir. Colgadura de tela que resguarda a un individuo en la cama o sitio en donde duerme, con la finalidad de protegerse de las picaduras de los mosquitos. Fue registrado su uso cuando el paciente así lo refirió. Variable cualitativa nominal. Sus indicadores fueron sí y no.

Fecha de nebulización de la localidad. Aplicación de insecticida en forma de neblina en la localidad en donde reside el paciente. Se tomó como que si había sido aplicada la nebulización de acuerdo a la fecha de la última aplicación, la cual debió ser dentro de los tres meses anteriores a la fecha de inicio de fiebre del paciente, por lo tanto se registró día, mes y año en que ésta fue realizada Variable cuantitativa continua y sus indicadores fueron: día, mes y año.

ANEXO 3

CUESTIONARIO

SECRETARIA DE SALUD
COORDINACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA
DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA
DIRECCION DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR

Estudio epidemiológico: "Eficacia de 2 regimenes de tratamiento"

DATOS DE LA UNIDAD:

Fecha:

Expediente:

Institución: S.S.A IMSS

FOLIO:

Distrito: _____

Jurisdicción Sanitaria: _____

<p>1. FICHA DE IDENTIFICACION</p> <p>1.1 Nombre: <u>Apellido paterno</u> <u>Apellido materno</u> <u>Nombre (s)</u></p> <p>1.2 Edad: Años <input type="text"/> <input type="text"/> Meses <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>1.3 Sexo: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/></p> <p>1.4 Domicilio: <u>Localidad</u> <u>Municipio</u> <u>Estado</u></p> <p style="text-align: center;"># de casa CNEP ó SSA</p> <p>1.5 Peso: _____ 1.6 Talla: _____</p>	<p><input type="text"/> 1.2</p> <p><input type="text"/> 1.3</p>
<p>2. DATOS GENERALES:</p> <p>2.1 Tiempo de residencia en esta localidad:</p> <p>1. 0-6 meses <input type="checkbox"/> 2. 6 meses a 1 año <input type="checkbox"/> 4. más de 1 año <input type="checkbox"/></p> <p>2.2 Estado civil:</p> <p>1. Casado (a) <input type="checkbox"/> 2. Soltero <input type="checkbox"/> 4. Viudo <input type="checkbox"/> 8. U. Libre <input type="checkbox"/></p> <p>2.3 Ocupación:</p> <p>1. Hogar <input type="checkbox"/> 2. Agricultor <input type="checkbox"/> 4. Ganadero <input type="checkbox"/> 8. Comerciante <input type="checkbox"/></p> <p>16. Empleado <input type="checkbox"/> 32. Otro <input type="checkbox"/></p> <p>2.4 Escolaridad:</p> <p>1. Ninguna <input type="checkbox"/> 2. Sabe leer y escribir <input type="checkbox"/> 4. Primaria incompleta <input type="checkbox"/></p> <p>8. Primaria completa <input type="checkbox"/> 16. Secundaria <input type="checkbox"/> 32. Preparatoria <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">o Técnica</p> <p>64. Licenciatura <input type="checkbox"/> 128. Postgrado <input type="checkbox"/> 256. Otro <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="text"/> 2.1</p> <p><input type="text"/> 2.2</p> <p><input type="text"/> 2.3</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> 2.4</p>
<p>3. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:</p> <p>3.1 ¿Tiene otra enfermedad a parte de paludismo?</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/></p> <p>3.2 ¿Cuál? _____</p> <p>3.2 ¿Cuántas veces le ha dado paludismo? <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>3.3 ¿Cuándo fue la última vez que tuvo paludismo, antes de este cuadro?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">Mes Año</p>	<p><input type="text"/> 3.1</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> 3.2</p> <p><input type="text"/> 3.3</p>
<p>4. OTROS ANTECEDENTES:</p> <p>4.1 ¿Realizó algún viaje o visita a algún lugar 20 días antes de iniciar la enfermedad?</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/></p> <p>4.2 ¿A qué lugar fue? _____</p> <p>4.3 ¿Cuánto tiempo estuvo en este lugar? _____</p> <p>4.4 ¿Porque fué a esta localidad?</p> <p>1. Trabajo <input type="checkbox"/> 2. Paseo <input type="checkbox"/> 4. De visita <input type="checkbox"/></p> <p>8. Otra <input type="checkbox"/></p> <p>4.5 ¿Había mosquitos?</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/></p> <p>4.6 ¿Había algún enfermo de paludismo?</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/></p> <p>4.7 ¿Cuántas personas más se han enfermado de paludismo en su casa? <u> / ___ /</u></p> <p>4.8 ¿Cuándo fue el ultimo caso de paludismo en su casa antes que usted?</p> <p><u> / ___ /</u></p> <p style="text-align: center;">Día Mes Año</p> <p>4.9 ¿Quién fue el enfermo? _____</p>	<p><input type="text"/> 4.1</p> <p><input type="text"/> 4.4</p> <p><input type="text"/> 4.5</p> <p><input type="text"/> 4.6</p> <p><input type="text"/> 4.7</p>

ANEXO 3

CUESTIONARIO (2da. Parte)

5 CUADRO CLINICO:				
5.1 Calenturas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: Dia Mes Año	<input type="checkbox"/> 5.1
5.2 Frecuencia de la calentura: 1. Cada tercer día <input type="checkbox"/>	2. Diario <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 5.2
5.3 Horario de la calentura: 1. Mañana <input type="checkbox"/>	2. Tarde <input type="checkbox"/>		4. Noche <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 5.3
5.4 ¿Cuántos días duró la calentura?	/ _ /			<input type="checkbox"/> 5.4
5.5 Escalofríos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 5.5
5.6 Sudoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 5.6
5.7 Cefalea (Dolor de cabeza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 5.7
5.8 Mialgias (Dolor de músculos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 5.8
5.9 Artralgias (Dolor de coyunturas o)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 5.9
6 DATOS DE LABORATORIO:				
	Si	No	Fecha de toma	Resultado: (Nivel de parasitemia)
6.1 Gota gruesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.2 Primera (de Dx)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.3 1ra. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.4 2da. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.5 3ra. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.6 4ta. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.7 3ra. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
6.8 4ta. de Control	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/ / / / / / / / / /	/ / / / /
7 TRATAMIENTO:				
7.1 TCR-A <input type="checkbox"/>	TCR-B <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 7.1
7.2 Fecha de inicio:	/ / / / / / / / / / Dia Mes Año			
7.3 Fecha de término	/ / / / / / / / / / Dia Mes Año			
7.3 Número de comprimidos tomados	Cloroquina / _ / Primaquina / _ /			
7.4 Tratamiento completo:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 7.4
7.5 Causa de abandono del tratamiento:				<input type="checkbox"/> 7.5
1. Alergia <input type="checkbox"/>	2. Náuseas <input type="checkbox"/>	4. Vómito <input type="checkbox"/>	8. Comezón <input type="checkbox"/>	
16. Dolor abdominal <input type="checkbox"/>	32. Diarrea <input type="checkbox"/>	64. Cefalea <input type="checkbox"/>		
128. Mareo <input type="checkbox"/>	32. Otros <input type="checkbox"/>			
7.6 ¿Quién le administró el tratamiento?				<input type="checkbox"/> 7.6
1. Notificante	2. Auxiliar de salud	4. Personal de paludismo		
8. Otro: _____				
7.7 Causas secundarias del tratamiento:				<input type="checkbox"/> 7.7
1. Náuseas <input type="checkbox"/>	2. Vómito <input type="checkbox"/>	4. Comezón <input type="checkbox"/>		
8. Dolor abdominal <input type="checkbox"/>	16. Diarrea <input type="checkbox"/>	32. Cefalea <input type="checkbox"/>		
64. Mareo <input type="checkbox"/>	128. Otros <input type="checkbox"/>			
8 MEDIDAS DE CONTROL:				
8.1 ¿El personal de paludismo a rociado su casa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 8.1
8.2 ¿Cuándo fue la última vez?	/ / / / / / / / / / Dia Mes Año			
8.3 ¿Utiliza pabellón para dormir?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 8.3
8.4 ¿Cuándo fue la última vez que nebulizaron la localidad?	/ / / / / / / / / / Dia Mes Año			
Nombre del encuestador: _____	Firma: _____	Fecha: _____		

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A cada uno de los individuos que participaron en el estudio se les solicitó su aprobación para participar en el estudio, previa explicación de cómo participaría. Para ingresar a los menores de edad, se solicitó la aprobación de la madre, padre o tutor. El consentimiento consistió en lo siguiente:

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE CHIAPAS JURISDICCION SANITARIA W6. PALENQUE CHIAPAS.
PROGRAMA DE CONTROL Y PREVENCION DE PALUDISMO.**

Solicitud de consentimiento para participar en un estudio de salud:

Palenque, Chiapas a _____
Día, mes y año.

Por medio del presente le informamos que usted está enfermo de paludismo, ya que su muestra de sangre fue positiva y le solicitamos su colaboración ya que ha sido elegido para administrarle uno de los 2 tratamientos que estamos estudiando. Si usted acepta participar con nosotros, una persona del Personal de Paludismo le administrará uno de estos dos tratamientos, le indicará cómo lo tiene que tomar y además se lo dará a tomar todos los días.

Después de que termine el tratamiento, el personal de paludismo le tomará una muestra de sangre (gota gruesa) cada 20 días para verificar que realmente este curado.

Pero, si usted siente algún malestar, por favor comuníquese inmediatamente a la persona que lo está atendiendo o acuda al centro de salud

más cercano.

Su participación es muy valiosa para nosotros, así que le suplicamos que cuando decida ya no seguir participando, por favor comuníquelo a la persona que lo está atendiendo.

Gracias por colaborar con nosotros.

ANEXO 7 (N1)

DEPTO. DPCETV	NOTIFICACION	N-1
1.- DATOS DE LA PERSONA A QUIEN SE LE TOMO LA MUESTRA DE SANGRE		
NOMBRE COMPLETO		SEXO EDAD
DOMICILIO CALLE Y NUMERO	NUM. CNEP. CASA	Ocupacion FECHA INICIO CALENTURA
MEDICAMENTO Y NUMERO DE COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS		NOMBRE DEL PADRE O TUTOR
EXP.	CASAS HABTS.	LOCALIDAD MUNICIPIO ESTADO
2.- DATOS DE LA PERSONA QUIEN TOMO LA MUESTRA DE SANGRE		
NOMBRE DE LA DEPENDENCIA Y TIPO		INSTITUCION A LA QUE PERTENECE
NOMBRE DE QUIEN TOMO LO MUESTRA		Ocupacion FECHA DE TOMA DE SANGRE
EXP.	LOCALIDAD	MUNICIPIO ESTADO
ENVIE ESTA MUESTRA DE SANGRE INMEDIATAMENTE		

ANEXO 8

EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE OBSERVADORES

EN LA LECTURA DE LAS GOTAS GRUESAS.

La presencia de parásitos de *Plasmodium vivax* en la sangre, fue el criterio para diagnosticar y clasificar a los individuos como enfermos de paludismo por *P. vivax*, antes de ser seleccionados para ingresar al estudio. Durante el periodo de reclutamiento de pacientes fueron tomadas 13,484 muestras de gota gruesa en la población sospechosa de paludismo y, de estas 113 muestras fueron positivas a la presencia de *Plasmodium vivax* y el resto fueron negativas.

Las 13,484 gotas gruesas, tomadas a los sujetos sospechosos de paludismo, fueron leídas por un microscopista (Observador #1) de la Jurisdicción Sanitaria W 6, de Palenque, Chiapas, el cual dio el resultado de cada una de las muestras (negativas o positivas) y de las 13,371 muestras negativas, se eligieron al azar al 10% (1,337) Y al 100% de las muestras positivas (113) para que fueran leídas por un segundo observador, que fue un microscopista (Observador #2) del Instituto de Salud del Estado de Chiapas (ISECH), que accedió a volver a leerlas, previo desconocimiento de los primeros resultados de las muestras. Se realizó una prueba de concordancia entre observadores (Kappa), para evaluar la confiabilidad de las lecturas. Se tomó como estándar de oro al microscopista del ISECH.

El criterio evaluado fue la presencia o ausencia de *Plasmodium vivax* en la gota gruesa y sus indicadores fueron negativo y positivo.

A continuación se presenta la tabla de contingencia a partir de la cual se obtuvo la Kappa (K)

$$K = \frac{P_a - P_o}{1 - P_o}$$

$$P_a = \frac{a + d}{n}$$

$$P_o = \frac{(m_1 n_1) + (m_0 n_0)}{n_2}$$

Plasmodium vivax:

		Observador #2		
		Positiva	Negativa	
Observador #1	Positiva	113	1	114
	Negativa	0	1336	1336
		113	1337	1450

Por lo tanto:

$$K = \frac{P_a - P_o}{1 - P_o}$$

$$K = \frac{0.999 - 0.8557}{1 - 0.8557} = 0.9931 = 99\%$$

La concordancia observada de las observaciones de las muestras de gota gruesa realizadas por los microscopistas, fue de 99% es decir casi perfecta, lo cual quiere decir que la lectura de las gotas gruesas no fue producto del azar sino de un método bien establecido, lo que la hace una prueba reproducible.

ANEXO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Ventajas.

- 1- Se pudo comparar un grupo de sujetos asignados al tratamiento "A" (TCR - 5) con el grupo "B" (TCR -14) en el mismo tiempo de seguimiento.
- 2- Por ser un estudio paralelo no se necesitó un periodo de descanso para los sujetos.
- 3- La duración del estudio se puede adecuar al efecto que esperado.
- 4- Fue fácil mantener la "ceguera" del investigador, de los ministradores del tratamiento y de los pacientes.
- 5- Su análisis estadístico es muy sencillo.

Desventajas.

- 1- Se necesita un grupo más grande de pacientes.
- 2- Se tuvo una tasa elevada de abandono. (21.5%).
- 3- El tiempo de seguimiento fue corto para obtener conclusiones finales.