

1045

CORTESIA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

~~CANJE~~

FACULTAD DE MEDICINA

OBSERVACIONES SOBRE EL PODER ANTIHELMINTICO
DEL YODURO DE DITIAZANINA

RAFAEL ANTONIO CEDILLOS

TESIS PRESENTADA PREVIA
OPCION DEL TITULO DE
DOCTOR EN MEDICINA

616.96
c4
1351
19/8/59

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, C. A.

JUNIO 1959.



76
190
59
med.
j.1

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10126390

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector:

DR. NAPOLEON RODRIGUEZ RUIZ

Secretario General:

DR. ROBERTO EMILIO CUELLAR MILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Decanos:

DR. JOSE KURI

Secretario:

DR. ANTONIO MATEU LLORT

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

Primer Examen de Doctoramiento Privado

CLINICA QUIRURGICA:

Dr. Saturnino Cortés Martínez

Dr. Fernando Alvarado Piza

Dr. Roberto Cuéllar

Segundo Examen de Doctoramiento Privado

CLINICA OBSTETRICA:

Dr. Antonio Lazo Guerra

Dr. Raúl Argüello Escolán

Dr. Antonio Mateu Llort

Tercer Examen de Doctoramiento Privado

CLINICA MEDICA:

Dr. Luis Edmundo Vásquez

Dr. Luis J. Escalante

Dr. Gustavo Oriani

Doctoramiento Público:

Dr. Alfonso Trejos Willis

Dr. José Simón Basagoitia

Dr. Buenaventura Nuila y Nuila

S U M A R I O

Página

<i>INTRODUCCION</i>	<i>1</i>
<i>RESEÑA HISTORICA</i>	<i>3</i>
<i>MATERIAL Y METODOS</i>	<i>7</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>11</i>
<i>Frecuencia de los helmintos en los casos tratados</i>	<i>11</i>
<i>Acción terapéutica del yoduro de ditiazanina</i>	<i>11</i>
<i>Efectividad curativa de la droga</i>	<i>11</i>
<i>Control de la terapéutica</i>	<i>24</i>
<i>Expulsión de parásitos</i>	<i>26</i>
<i>Aspecto de las heces durante la medicación</i>	<i>27</i>
<i>Reacciones secundarias al medicamento</i>	<i>27</i>
<i>Poder larvicida in vitro del yoduro de ditiazanina para el <u>Strongyloides stercoralis</u>.</i>	<i>34</i>
<i>DISCUSION</i>	<i>36</i>
<i>Frecuencia de los helmintos en los casos tratados</i>	<i>36</i>
<i>Acción terapéutica del yoduro de ditiazanina</i>	<i>37</i>
<i>Valor del método de BAERMANN en el diagnóstico y control terapéutico de la estrongiloidiasis</i>	<i>44</i>
<i>Reacciones secundarias al medicamento</i>	<i>47</i>
<i>Poder larvicida in vitro del yoduro de ditiazanina para el <u>S. stercoralis</u></i>	<i>49</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>51</i>
<i>RESUMEN</i>	<i>53</i>

CUADROS, TABLAS Y GRAFICAS

Página

Cuadro N ^o 1	<i>Incidencia de helmintos en 43 enfermos examinados antes del tratamiento con yoduro de ditiazanina.</i>	12
Tabla N ^o 1	<i>Casos de helmintiasis tratados con yoduro - de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. - diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.</i>	13
Tabla N ^o 2	<i>Porcentaje de reducción del número de huevos de las heces de enfermos tratados por helmintiasis con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.</i>	15
Tabla N ^o 3	<i>Casos de enterobiasis tratados con yoduro - de ditiazanina, en dosis de 10 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 300 mg. - diarios, durante 5 días.</i>	16
Tabla N ^o 4	<i>Casos de enterobiasis tratados con yoduro - de ditiazanina, en dosis de 10 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 300 mg. - diarios, durante 5 días.</i>	17
Tabla N ^o 5	<i>Casos de estrogiloidiasis tratados con yoduro de ditiazanina.</i>	18
Gráfica N ^o 1	<i>Número de huevos de helmintos, expresados - en porcentaje del número eliminado antes - del tratamiento. en las heces de enfermos -</i>	

tiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

19

Tabla N^o 6

Casos que presentaron reacciones secundarias durante el tratamiento con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, - repartidos en 3 dosis durante 5 días y en relación con las comidas.

28

Tabla N^o 7

Casos que presentaron reacciones secundarias, conforme edades, durante el tratamiento con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. - por kg. de peso por día, sin exceder los - 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

29

Tabla N^o 8

Reacciones secundarias más frecuentes en 16 casos que las presentaron entre 55 casos - tratados con yoduro de ditiazanina, a dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

30

Tabla N^o 9

Análisis de las reacciones secundarias presentadas en 16 casos de 55 tratados con yoduro de ditiazanina, en relación con el día de tratamiento.

31

Tabla N^o 10

Resumen de reacciones secundarias presentadas por 16 casos de 55 tratados con yoduro de ditiazanina.

32

Tabla N^o 11

Datos tomados de diferentes investigadores, sobre la efectividad del Jarabe de Piverazi

*obtenidos por nosotros utilizando ditiazani-
na.*

41

Tabla N.º 12

*Datos tomados de diferentes investigadores,
sobre la efectividad del Jarabe de Piperazi-
na en la ascaridiasis, comparados con los -
obtenidos por nosotros utilizando ditiazani-
na.*

42

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

Debido al enorme problema que representa el parasitismo intestinal por helmintos en el mundo entero, los investigadores han dirigido su atención a la terapéutica en busca de un medicamento antiparasitario de acción más amplia que los usados en el presente.

El medicamento antihelmíntico aparecido últimamente, el 3, 3' yoduro de dietiltiodicarbocianina (Ditiazanina) ha mostrado alta efectividad en cuatro de las cinco helmintiasis más comunes: ascariasis, tricuriasis, enterobiasis y estrongiloidiasis. Además, ha evidenciado una acción parcial en la uncinariasis al reducir el número de huevos en las heces de enfermos en tratamiento.

La eficacia de la ditiazanina reportada en casos de infestación por Strongyloides stercoralis y Trichuris trichiura ha revestido mayor importancia si se considera que no se disponía de un medicamento específico contra tales parásitos.

Por otra parte, se ha señalado que el yoduro de ditiazanina ha producido con alguna frecuencia reacciones secundarias entre los pacientes tratados, aunque dichas reacciones han sido de escasa importancia.

Esta actividad curativa del yoduro de ditiazanina, señalada en diversas publicaciones, está siendo sometida aún a estudio por parte de numerosos investigadores. El interés es el de hacer una valoración completa de su poder antihelmíntico y de las reacciones colaterales que produce en algunos enfermos.

El presente trabajo, llevado a cabo en el Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de El Salvador, tiene como fin primordial contribuir a esa evaluación clínica y terapéutica de la ditiazanina. Su objetivo es el de aportar datos con relación a:

a) la efectividad curativa de la ditiazanina en casos de parasitismo intestinal por helmintos en nuestro medio;

b) el valor de ciertos síntomas de intolerancia que aparecen

rativo con otros exámenes de heces, para el diagnóstico y control de tratamiento en los casos de estrogiloidiasis; y determinar

d) la acción larvicida in vitro del yoduro de ditiazanina para el Strongyloides stercoralis.

Con respecto a este último punto debemos señalar que hasta el momento se ha sospechado que la ditiazanina actúa sobre los parásitos adultos pero no sobre las larvas de Strongyloides stercoralis (SWARTZWELDER et al., 1958). Los experimentos llevados a cabo por nosotros tienen por objetivo determinar si la ditiazanina ejerce alguna acción in vitro sobre las larvas de S. stercoralis.

Deseo expresar sincero agradecimiento a las siguientes personas o entidades que han contribuido a la elaboración de esta tesis:

Dr. Alfonso Trejos W., Director del Departamento de Microbiología, por la orientación impartida durante el desarrollo de este trabajo.

Dr. Luis M. Peñalver, ex-Director del Departamento de Microbiología, por el planeamiento inicial de la investigación.

La Casa Eli Lilly por la ditiazanina y materiales de laboratorio suministrados mediante una Beca de Investigación concedida al Departamento de Microbiología.

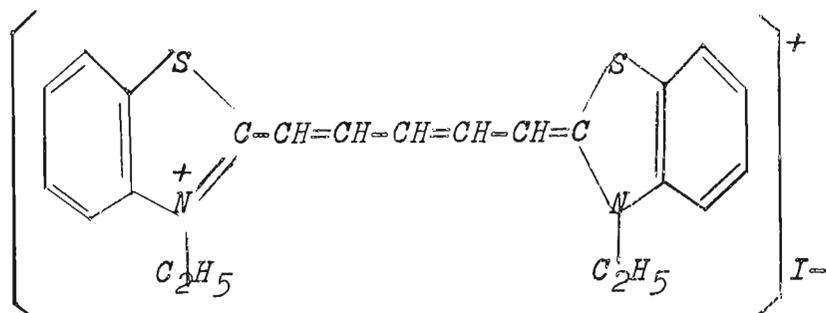
Srta. Miriam Edith Gálvez, Secretaria del Departamento de Microbiología, por la preparación de la copia dactilográfica.

Sr. Fingal Sigfrido Fernández, ayudante de laboratorio del Departamento, por su constancia en la preparación del material de laboratorio.

A todas aquellas personas que en una u otra forma han contribuido a la terminación de esta tesis.

RESEÑA HISTORICA

La ditiazanina es un colorante del grupo de las cianinas. Su fórmula química es: yoduro de 3-etil-2-5-(3-etil-2-benzotiazolilideno)-1,3-pentadienil benzotiazolio, o sea: yoduro de 3,3'-ditiotidodicarbocianina. Su fórmula estructural es la siguiente:



Los colorantes de las cianinas tienen el sistema iónico llamado amidinium, BUEDING & SWARTZWELDER (1957), en el cual un nitrógeno cuaternario está separado de un nitrógeno terciario por una cadena alternante de carbonos de dobles y simples enlaces. Si los 2 nitrógenos se unen en 2 anillos heterocíclicos, los compuestos resultantes reciben el nombre de cianinas.

El yoduro de ditiazanina es un polvo azul, poco soluble en el agua y de escasa toxicidad. Cuando se administra a dosis terapéuticas prácticamente no se absorbe y se excreta la mayor parte por las heces.

La toxicidad de la ditiazanina no es importante cuando se administra a dosis terapéuticas, dada su escasa solubilidad en el agua y su mínima absorción en el intestino. Al respecto, ANDERSON (1958) ha demostrado experimentalmente que la toxicidad disminuye a medida que aumenta el tamaño de los animales. Este autor ha determinado que la DL50 por vía oral para ratones es de 4 a 16 mg. por kilogramo de peso y para ratas de 165 a 192 mg. por kilogramo de peso. A perros se les ha administrado dosis únicas de 200 mg. por kilogramo de peso sin provocar reacciones tóxicas, pero la administración prolongada de dosis diarias mayores de 13 mg. por kilogramo de peso provocó anorexia, desnutrición y muerte. La autopsia de estos animales reveló infiltración adiposa del hígado, pero

te en orina, aún cuando se obtenían concentraciones hasta de 8.3 - μg . de ditiazanina por gramo de tejido renal fresco.

El mecanismo de acción de la ditiazanina no se conoce exactamente. Estudios realizados por BUEDING (1948) con otras cianinas han demostrado que en la filaria de la rata, Litomosoides carinii, actúan inhibiendo el consumo de oxígeno del parásito.

BUEDING & SWARTZWELDER (1957), utilizando también otras cianinas contra el tricuris del perro, Trichuris vulpis, han demostrado que los colorantes de la cianina inhibían reacciones metabólicas - anaeróbicas que son vitales para el parásito. Experimentos realizados por ellos incubando Trichuris vulpis, por cortos períodos de tiempo en concentraciones bajas (50 $\mu\text{g}/\text{cc}$.) del compuesto de la cianina, resultaron en una inhibición del metabolismo anaeróbico - de los carbohidratos. El hecho de que el tricuris habita el colon del perro, donde existe baja tensión de oxígeno, agregado a que la motilidad del parásito no se redujo por su incubación de 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, hizo a los investigadores afirmar - que la vida del Trichuris vulpis dependía más de su metabolismo - anaeróbico que del metabolismo aeróbico. De los experimentos hechos concluyeron que la acción de las cianinas en el metabolismo - de los helmintos no está limitada sólo al proceso oxidativo, sino que también implica alteraciones de sus reacciones anaeróbicas.

Mc COWEN et al. (1957), en trabajos experimentales en animales descubrieron la acción antihelmíntica de la ditiazanina, cuando administrada oralmente contra los oriuros del ratón; los ascárides, uncinaria y tricuris de los perros, y los ascárides y uncinarias de los gatos. Concluyeron que se hacían necesarios estudios ulteriores para valorar el poder antihelmíntico de la ditiazanina en humanos.

Ensayos terapéuticos preliminares en humanos fueron verificados por FRYE et al. (1957), determinando el poder tricuricida del yoduro de ditiazanina cuando administrado oralmente. Señalaron - que los Trichuris trichiura expulsados durante el tratamiento no - recuperaron sus movimientos, aún después de lavados con agua desti-

recuperaron su movilidad cuando se les trató en la misma forma.

Estudios posteriores de SWARTZWELDER et al. (1957) establecieron el poder antihelmíntico amplio del yoduro de ditiазanina, al demostrar su acción curativa en casos de tricuriasis, ascaridiasis, enterobiasis y estrongiloidiasis. Reportaron además la desaparición de la diarrea, la disentería y el prolapso rectal en casos clínicos de tricuriasis. La acción parcial de la ditiазanina en la uncinariasis fue comprobada por la reducción del número de huevos de estos nemátodos en las heces de enfermos tratados. Igualmente observaron la acción irreversible del medicamento sobre los tricuris adultos expulsados y la acción reversible sobre los ascárides.

El éxito del tratamiento con yoduro de ditiазanina en casos de estrongiloidiasis en humanos y en ratas fue reportado por SWARTZWELDER et al. (1958).

MILLER et al. (1958) publicaron el efecto curativo que obtuvieron en 57 casos de enterobiasis tratados con ditiазanina.

Ensayos en pacientes ambulatorios y activos fueron realizados en el estado de California por WAGNER et al. (1958), al someter a tratamiento a 73 trabajadores mexicanos con diversas helmintiasis. Los resultados obtenidos por estos investigadores fueron satisfactorios excepto para infestaciones por uncinarias e Hymenolepis nana.

Recientemente MAZZOTTI et al. (1958) encontraron que, del 1 al 8 por ciento de los huevos de T. trichiura eliminados en las heces de enfermos bajo tratamiento tenían alteraciones en su forma: contorno irregular, formación de salientes en los bordes o aplastamiento de los polos del huevo.

BRUMPT & HO-THI-SANG (1959), han tratado enfermos con helmintiasis con 600 mg. de ditiазanina por día por 5 a 21 días; obtuvieron curación en casos de estrongiloidiasis y enterobiasis; reducción del número de huevos en los de tricuriasis y fracaso en los casos de ascaridiasis y uncinariasis. Estos investigadores son los primeros que no han tenido éxito en el tratamiento con ditiазanina.

AMARAL et al. (1959), reportaron elevados porcentajes de curación en 20 enfermos con *estrongiloidiasis* y en 14 con *tricuriasis* sometidos a tratamiento con *ditiazanina*. Señalaron, además, un porcentaje bajo de curación en 17 enfermos con *uncinariasis* y fracaso en 10 individuos que tenían infestación por *Schistosoma mansoni*.

MATERIAL Y METODOS

Un total de 55 pacientes de ambos sexos, con edades variables de 2 a 60 años, han sido sometidos a tratamiento con yoduro de di-tiazanina. De ellos, 38 pacientes eran hospitalizados y 17 ambula-torios; 26 presentaban síntomas de enfermedad parasitaria y el res-to únicamente huevos de helmintos en los exámenes rutinarios de - las materias fecales, pero en cantidad suficiente para ser conta-dos por el método de STOLL modificado.

De los 55 pacientes tratados en que se basa el presente estu-dio, 43 fueron referidos por el Laboratorio del Hospital Rosales y del Hospital Bloom, seleccionándose para el tratamiento aquéllos - que tenían mayor número de huevos al recuento y que presentaban in-festaciones mixtas por helmintos. Únicamente un caso, una niña de 9 años, tenía el cuadro clínico de la tricuriasis, con 117.000 hue-vos de T. trichiura por gramo de heces antes del tratamiento y di-senteria de 3 semanas de evolución.

Para la investigación de huevos de helmintos en las heces se ha utilizado en todos los casos los siguientes métodos: examen di-recto al fresco; método de sedimentación con formol-éter de RITCHIE (1948) modificado por MALDONADO & ACOSTA-MATIENZO (1953); y recuen-to de huevos de helmintos por el método de dilución de STOLL (1923, modificado (STOLL & HAUSHEER, 1926). En los enfermos con entero-biasis se ha practicado la investigación de huevos de E. vermicula-ris por el método de la cinta adhesiva de GRAHAM (1941), modifica-do por BEAVER (1949).

Para investigar larvas de S. stercoralis en las heces se uti-lizó el método de BAERMANN, según PESSÕA (1958), al igual que el - sondeo duodenal para descubrir huevos o larvas de este parásito. - Para practicar el método de BAERMANN hemos utilizado un aparato - constituido por un embudo de vidrio de 12 cm. de diámetro, al cual se ha unido un tubo de hule con un gotero de vidrio en su extremi-dad distal y una pinza de MOHR haciendo presión en su tercio infe-rior. En el fondo de un colador de malla metálica de 10 cm. de - diámetro y de 36 perforaciones por centímetro cuadrado, se deposi-

en el embudo de vidrio y se vertía agua a 40-42°C por las paredes del embudo, de manera que las materias fecales quedaran en contacto con la superficie del agua. Treinta a sesenta minutos después se extraían 1 a 2 cc. del agua contenida en el cuello del embudo, se colocaban en un vidrio de reloj y se examinaban con el microscopio estereoscópico con 12.5X y 50X.

Para el tamizaje de las materias fecales hemos utilizado 3 coladores de tela metálica, de 20 cm. de diámetro y de 36, 49 y 144 perforaciones por centímetro cuadrado, respectivamente, los cuales se colocaban uno sobre el otro en un soporte de alambre. Por medio de un chorro de agua se practicaba el lavado de las materias fecales depositadas en el primer colador, recuperándose los ascárids allí mismo, los tricuris del segundo colador y las uncinarias de una bandeja situada debajo del último colador, o en la malla metálica del mismo.

En la determinación del poder larvicida in vitro del yoduro de ditiazanina para el S. stercoralis se usó larvas aisladas por el método de BAERMANN, en unos casos de heces de pacientes sin tratamiento y en otros de heces de enfermos que estaban tomando el medicamento, pero que aún eliminaban larvas vivas.

Un examen clínico antes de iniciar el tratamiento les fue practicado a los enfermos en busca de síntomas y signos que pudieran ser atribuibles a determinado parasitismo. Igualmente fueron observados durante la medicación, con el objeto de obtener datos sobre reacciones secundarias producidas por la ditiazanina.

Conforme su peso, los pacientes han recibido el yoduro de ditiazanina en tabletas con revestimiento entérico de 100 y 200 mg. de los compuestos No. 1814 y 1815, y de 50, 100 y 200 mg. de los compuestos CT-1005, CT-994 y CT-1006. El medicamento fue, en todos los casos, administrado personalmente por el autor.

Los casos estudiados con infestaciones por A. lumbricoides, T. trichiura y uncinarias recibieron 20 mg. de ditiazanina por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días. Un tratamiento similar se administró a 5

tes un equivalente a la mitad de la dosis diaria anterior durante 10 días. A los pacientes con E. vermicularis se les indicó un tratamiento de 5 días con 10 mg. del medicamento por kg. de peso y por día, sin exceder los 300 mg. diarios.

Un grupo de 26 pacientes recibieron la ditiazanina 2 horas después de las comidas y otro de 29 enfermos la tomaron inmediatamente después de comer.

A los enfermos con ascaridiasis, tricuriasis y uncinuriasis se les practicó, antes de la medicación, recuentos de huevos por el método de dilución de STOLL y examen de heces por el método de sedimentación con el formol-éter. En el curso del tratamiento se les hizo recuento de huevos diariamente y, una vez finalizado éste, se les controló con 1 a 4 exámenes por el método de sedimentación con formol-éter en un período de 2 a 15 días. Los casos que consideramos curados son aquellos que han tenido exámenes repetidos que se tornaron y se mantuvieron negativos por el método de concentración del formol-éter durante el tratamiento o en el lapso comprendido entre los 15 primeros días después de finalizado éste.

Durante los 5 días que duró el tratamiento se practicó diariamente, y con todas las deposiciones, tamizajes de las materias fecales con el fin de recuperar los helmintos expulsados.

El control terapéutico en la infección por E. vermicularis se basó en un examen diario por el método de la cinta adhesiva en los 5 días de tratamiento y durante los 7 días consecutivos a su finalización. Todos los exámenes se verificaron por la mañana, 3 o 4 horas después que los enfermos se habían levantado de dormir.

A los enfermos con infestación por S. stercoralis se les hizo antes del tratamiento exámenes de heces por los métodos directo, formol-éter y de BAERMANN, los cuales se repitieron durante el curso de la medicación y en el control post-tratamiento que se prolongó hasta 6 y 10 semanas. Un sondeo duodenal se practicó en cada uno de 5 enfermos como control después del tratamiento. El criterio de curación se basó en la persistencia de la negatividad del

vos a la finalización del tratamiento.

Para las pruebas tendientes a determinar la acción *in vitro* - del yoduro de ditiazanina en las larvas rabbitoides del S. stercoralis, se trituró y suspendió una tableta de ditiazanina de 50 mg., compuesto CT-1005, en 25 cc. de solución salina fisiológica, seguido de centrifugación para eliminar el sedimento. No todo el sedimento quedó incoloro después de 2 o 3 centrifugaciones.

Colocamos en cada uno de 5 vidrios de reloj 0.2 cc. de suspensión de larvas y agregamos las siguientes cantidades de la solución de ditiazanina: 0.1 cc. - 0.2 cc. - 0.4 cc. y 0.8 cc. El quinto vidrio recibió 0.4 cc. de solución de NaCl al 0.85% y quedó como testigo. Como criterio para determinar la acción de la droga sobre las larvas se utilizó la pérdida de movilidad de las mismas, - observada periódicamente al microscopio estereoscópico con 12.5X y 50X.

R E S U L T A D O S

FRECUENCIA DE LOS HELMINTOS EN LOS CASOS TRATADOS.

En 43 enfermos seleccionados para tratamiento, no hubo casos con infestaciones únicas. La mayoría presentó infestaciones con tres especies (Cuadro N° 1). Los 7 casos parasitados por Strongyloides stercoralis presentaron infestación concomitante con uncinarias y Trichuris trichiura.

De 96 niños examinados por el método de la cinta adhesiva en busca de huevos de Enterobius vermicularis, 15 estaban positivos, lo que representa una incidencia de 15.6 por ciento.

ACCION TERAPEUTICA DEL YODURO DE DITIAZANINA.

El medicamento ha mostrado actividad terapéutica en las siguientes helmintiasis tratadas: ascaridiasis, tricuriasis, enterobiasis, estrongiloidiasis y, en menor grado, en la uncinariasis.

Esta acción terapéutica se ha evidenciado también en las manifestaciones clínicas de la enfermedad parasitaria que presentaban algunos pacientes sometidos a tratamiento. En 5 casos de ascaridiasis desaparecieron los síntomas de dolor cólico epigástrico y flatulencia. Lo mismo sucedió con la disentería de un caso de tricuriasis, que al finalizar la terapéutica sus cámaras se habían vuelto normales, desapareciendo el abdomen globuloso y mejorando el estado general del enfermo. Los síntomas de prurito anal y sueño intranquilo de la enterobiasis, así como el dolor abdominal, los trastornos dispépticos y la diarrea de los casos de estrongiloidiasis, desaparecieron por completo.

Efectividad curativa de la droga. - En las Tablas 1 a 5 puede apreciarse la efectividad del yoduro de ditiazanina en las infestaciones por las distintas helmintiasis.

En la Tabla 1 se puede comparar los resultados obtenidos por dos tratamientos con ditiazanina en los casos de infestación por A. lumbricoides, T. trichiura, uncinarias, E. vermicularis y S. stercoralis.

Incidencia de helmintos en 43 enfermos examinados
antes del tratamiento con yoduro de ditiazanina.

Helmintos	Nº de casos
<u>Ascaris lumbricoides</u>	0
<u>Trichuris trichiura</u>	0
Uncinarias	2
<u>Strongyloides stercoralis</u>	0
<u>A. lumbricoides</u> + <u>T. trichiura</u>	1
<u>A. lumbricoides</u> + Uncinarias	5
<u>T. trichiura</u> + Uncinarias	8
<u>A. lumbricoides</u> + <u>T. trichiura</u> + Uncinarias	20
<u>T. trichiura</u> + Uncinarias + <u>S. stercoralis</u>	3
<u>A. lumbricoides</u> + <u>T. trichiura</u> + Uncinarias + <u>S. stercoralis</u>	4
Total	43

Casos de helmintiasis tratados con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

Parasito	Nº de casos tratados.	Casos curados después del primer tratamiento		Nº de casos positivos - después del primer tratamiento.	Casos que recibieron segundo tratamiento.		Porcentaje total de - casos curados.
		Nº.	%		Nº.	Curados	
<u>Trichostrongyloides colubriformis</u>	30	26	86.7	4	4	4	100
<u>Trichostrongyloides axei</u>	36	28	77.8	8	5 *	2	83.3
<u>Trichostrongyloides axei</u>	40	6	15.0	34	7	0	15.0
<u>Trichostrongyloides axei</u>	12	12	100	0	0	-	100
<u>Trichostrongyloides axei</u>	7	4	57.1	3	3	1	71.4

* Los 3 casos restantes no recibieron segundo tratamiento por haber abandonado el hospital, uno de ellos tenía 1 huevo únicamente al examen por el formol-éter.

** Los casos de enterobiasis no excedieron los 300 mg. diarios.

*** Dos de los casos de estrongiloidiasis recibieron tratamiento de 10 días la primera vez, uno curó y el otro recibió segundo tratamiento también de 10 días.

La actividad curativa de la medicina, traducida además por reducción del número de huevos eliminados en las heces de los enfermos durante los 5 días de tratamiento, se encuentra expresada en la Tabla 2.

Las Tablas 3 y 4 contienen los resultados del tratamiento de 12 casos de infestación por E. vermicularis. La Tabla 3 muestra los resultados generales y la Tabla 4 la reducción del número de huevos al examen por el método de la cinta adhesiva durante los 5 días de tratamiento.

La Tabla 5 se refiere al resultado de los exámenes por los métodos directo, formol-éter y de BAERMANN, verificados antes y después del tratamiento, en cada uno de los 7 casos de estrongiloidiasis tratados.

En los casos de infestación por A. lumbricoides el porcentaje de reducción del número de huevos ha ido en aumento conforme los días de medicación. Igual ha sucedido en los enfermos con infestación por T. trichiura, excepto el quinto día en el cual hubo una disminución de dicho porcentaje.

En cambio, en la parasitosis por uncinarias el yoduro de di-tiazanina ha tenido una acción parcial, manifestándose principalmente por la reducción del número de huevos en las materias fecales, pero sin que en la mayoría de los enfermos haya desaparecido totalmente la infestación.

La Gráfica 1 expresa en porcentajes el número de huevos antes del tratamiento, el número de huevos de A. lumbricoides, T. trichiura y uncinarias presentes en las heces fecales de los enfermos en los 5 días de tratamiento, y en el control verificado 2 a 15 días después.

La reducción del número de huevos en los niños tratados por enterobiasis ha sido también progresiva y acentuada a partir del primer día de tratamiento, variando conforme la intensidad de la infestación (Tabla 4). Sólo 3 de los 14 casos tratados presentaron positivo el examen al quinto día, mostrando 2 de ellos una cds

Porcentaje de reducción del número de huevos de las heces de enfermos tratados por helmintiasis con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

Helminto	Nº. de casos tratados.	Promedio - del número de huevos pre-tratamiento. *	Porcentaje de reducción del número de huevos durante - los 5 días de tratamiento.					Promedio - del número de huevos post-tratamiento. *	Porcentaje de reducción del - número de huevos.
			1º	2º	3º	4º	5º		
<u>Lumbricoides</u>	30	11.853	41.9	72.3	93.1	98.1	98.3	613	94.8
<u>Trichiura</u>	36	7.276	26.7	72.9	66.8	91.0	79.1	1.525	79.0
<u>Anarias</u>	40	7.711	54.6	37.3	61.3	55.1	66.6	3.640	52.8

* Representa el promedio de la suma de los números de huevos obtenidos por gramo de heces en todos los enfermos tratados.

Tabla Nº 3

Casos de enterobiasis tratados con yoduro de ditiazani
na, en dosis de 10 mg. por kg. de peso por día, sin ex
ceder los 300 mg. diarios, durante 5 días.

Nº de casos tratados	Nº de casos positivos durante los 5 días de tratamiento.					Casos positi vos al 7º día post-trata-- miento.	% de curación
	1º	2º	3º	4º	5º		
12	8	6	4	1	3(x)	0	100

(x) Dos de estos casos presentaban una cáscara de hue
vecillo de E. vermicularis sin formación de larva.

por kg. de peso por día, sin exceder los 300 mg. diarios, durante 5 días.

O el so	Edad en años	Sexo	Peso en kg.	Examen pre-trata- miento	Exámenes por el método de la cinta - adhesiva durante los 5 días de trata- miento.					Resultado al 7º día post-tra- tamiento.
					1º	2º	3º	4º	5º	
5	9	F	32	+++	++	+	+	-	-	-
7	4	M	13	+++	++	+	+	-	-	-
8	8	F	20	++	-	-	-	-	-	-
9	3	M	20	++++	+++	+++	++	++	+	-
0	9	F	22	++	-	-	-	-	-	-
1	8	F	15	++++	++	+	-	-	+ *	-
2	5	F	22	++	-	-	-	-	-	-
3	7	M	16	+++	++	+	-	-	+ *	-
4	7	F	16	++++	+++	+	-	-	-	-
5	11	M	22	+++	+++	-	-	-	-	-
6	9	M	20	+++	-	-	-	-	-	-
7	10	F	24	+++	+	-	-	-	-	-

+ huevos muy abundantes al examen de la cinta adhesiva
huevos abundantes

+ 1 a 3 huevos al examen
+* 1 huevo sin larva

Casos de estrongiloidiasis tratados con yoduro de
ditiazanina.

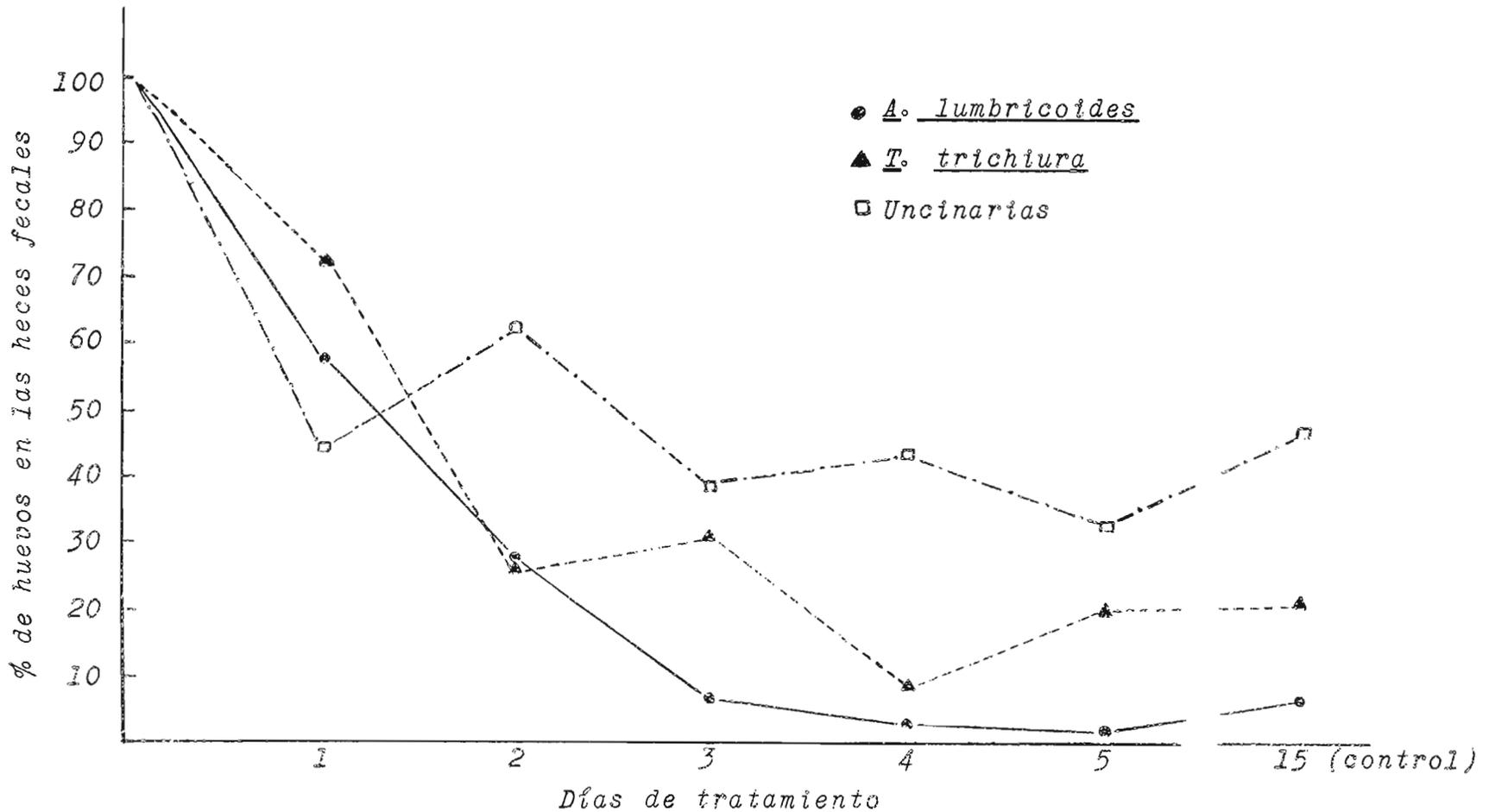
Edad años	Peso kg.	Exámenes pre-tratamiento.			Días de tratamiento	Dosis total gramos	Exámenes post-tratamiento								Duración del control, semanas.	Curado con el primer tratamiento	Curado con el segundo tratamiento
		Examen directo	Formol éter	Método Baermann			Directo		Formol-éter		Método Baermann		Sondeo duodenal				
							Nº	Pos.	Nº	Pos.	Nº	Pos.	Nº	Pos.			
32	62	neg.	neg.	++	5	3.0	29	0	29	0	29	0	1	0	10	Sí	-
12	20	pos.	pos.	+++	5	1.5	14	0	14	0	14	5	1	0	4	No	Sí
32	62	pos.	pos.	++++	5	3.0	16	0	16	0	16	5	1	0	10*	Sí	-
11	25	pos.	neg.	+++	5	2.0	12	0	12	0	12	0	1	0	11	Sí	-
9	17	pos.	pos.	++++	10	1.0	12	1	12	1	12	12**	0	-	6	No	No
13	30	pos.	pos.	+++	5	3.0	12	0	12	0	12	7	1	0	5	No	No
17	40	pos.	neg.	+++	10	3.0	10	0	10	0	10	5	0	-	6	Sí	-

++ Escasas larvas recuperadas; +++ larvas abundantes; ++++ larvas muy abundantes

* Nueve semanas después del tratamiento se recuperaron larvas por el método de BAERMANN, pero por la historia del enfermo puede sospecharse nueva infestación

** Las larvas no desaparecieron en ninguno de los exámenes practicados durante el curso de los dos tratamientos

Gráfica N^o. 1



Número de huevos de helmintos, expresados en porcentaje del número eliminado antes del tratamiento, en las heces de enfermos tratados por helmintiasis con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

podría ser un contaminante. En todos los 12 casos los huevos del parásito no reaparecieron en los 7 exámenes consecutivos del control posterior al tratamiento.

De los 7 casos tratados por estrombiloidiasis, 4 curaron con el primer tratamiento y uno más con un segundo tratamiento administrado en la misma forma que el primero (Tabla 5). Los 2 casos restantes recibieron además un tercer tratamiento que tampoco tuvo éxito.

Por otra parte, se puso en evidencia que en todos los casos de estrombiloidiasis el número de larvas que eliminaban los enfermos disminuía durante el tratamiento, a grado tal que, en uno de los casos no curados, se puso en evidencia la infestación por la presencia de solamente una larva en cada uno de los exámenes por el método de BAERMANN, repetidos durante varios días consecutivos.

Dado el interés que representa el estudio de los casos de estrombiloidiasis se transcribirán los resultados obtenidos en cada uno de ellos:

Caso N.º 39. - Adulto, sexo masculino (tratado con 200 mg. t. i. d. 5 días). Antes de instituir la terapéutica, este enfermo presentaba moderado número de larvas por el método de BAERMANN, siendo que el examen de heces directo y por concentración con formol-éter estaban negativos. Después del segundo día de tratamiento, no se recuperaron más larvas por el método de BAERMANN en exámenes diarios que se repitieron durante 34 días. Únicamente apareció una larva en el examen por concentración con formol-éter el tercer día de tratamiento. A los 20 días de finalizado éste se le practicó un sondeo duodenal que fue negativo para Strongyloides. Entre el 34.º y el 70.º día después del tratamiento se le hicieron 4 controles más por el método de BAERMANN, examen de las heces directo y por concentración con formol-éter, todos con resultados negativos.

Caso N.º 40. - Niña de 12 años de edad y 20 kg. de peso (tratada con 100 mg. t. i. d. 5 días). Antes de iniciar el tratamiento, esta enferma presentaba abundante número de larvas por el método -

A partir del tercer día de tratamiento ya no se encontraron larvas por ninguno de los métodos usados. El segundo día, fueron negativos los exámenes directo y por concentración con formol-éter, pero positivo el BAERMANN. Un sondeo duodenal tres días después de terminado el tratamiento fue negativo para Strongyloides, pero positivo para uncinarias. Se continuaron los exámenes diarios por el método de BAERMANN y a los 15 días de finalizado el tratamiento, reaparecieron las larvas de Strongyloides stercoralis en pequeño número. En los 8 días siguientes se le practicaron 4 exámenes más por los métodos de BAERMANN, directo y formol-éter. Los resultados se mantuvieron positivos por el método de BAERMANN pero las larvas nunca se observaron con los otros 2 métodos usados. Aproximadamente un mes después de haber terminado el primer tratamiento la paciente recibió otro semejante al primero. Al segundo día de tratamiento el examen de heces por el método de BAERMANN fue negativo y se mantuvo así durante los restantes días de medicación y hasta 23 días después de finalizada ésta, en que se practicó el último control. La enferma fue dada de alta del Hospital Rosales.

Caso N.º 41. - Adulta, sexo femenino (200 mg. t. i. d. 5 días). - Se descubrieron abundantes larvas por el método de BAERMANN y tenía los exámenes de heces directo y por concentración con formol-éter, positivos. Al quinto día de tratamiento se hizo negativo el examen por el método de BAERMANN. En cambio los exámenes de heces por el método directo y por concentración con formol-éter fueron negativos al tercer día, pero reaparecieron las larvas en el cuarto día de tratamiento. Del quinto día en adelante ninguno de los métodos de examen señalados demostró la presencia de larvas en 10 controles verificados en un período de 8 semanas. Un sondeo duodenal hecho 4 días después de terminada la medicación fue negativo.

A los 62 días de finalizado el anterior tratamiento apareció una larva de Strongyloides stercoralis por el método de BAERMANN, al igual que en 5 exámenes más verificados en un período de 12 días. Las larvas aumentaron en el último examen por el método de BAERMANN hasta 10, sin que los otros exámenes de heces, directo y por concentración con el formol-éter, hubieran evidenciado la in-

festación. La enferma dio datos suficientes para considerar ésta como otra infestación de origen externo, puesto que había continuado lavando ropa en la orilla fangosa de un río; había tenido picazón en los pies 3 semanas antes y últimamente un cuadro clínico de dolor abdominal, cólico, y cámaras diarréicas y fétidas, semejante al manifestado antes de su tratamiento.

Caso N.º 46. - Niña de 11 años de edad y 25 kg. de peso (tratada con 200 mg. di. i. d. 5 días).

Presentó larvas de S. stercoralis por los métodos de BAERMANN y directo siendo negativo el examen por concentración con formol-éter. El examen directo se volvió negativo a partir del tercer día y el formol-éter estuvo positivo solamente el primer día de tratamiento; el método de BAERMANN se tornó negativo al tercer día y se mantuvo así durante un período de 11 semanas durante las cuales se verificaron 12 exámenes. El sondeo duodenal a los 5 días de terminado el tratamiento fue negativo. El último control, 83 días después de finalizada la medicación, ha mostrado una larva de S. stercoralis por el método de BAERMANN.

Caso N.º 47. - Niña de 9 años de edad y 17 kg. de peso (tratada con 100 mg. una vez al día por 10 días).

Antes del tratamiento presentó los exámenes positivos por los tres métodos. El examen directo de las heces y el formol-éter sólo se tornaron negativos a partir del séptimo día de tratamiento. El método de BAERMANN persistió positivo durante los 10 días de medicación, apreciándose únicamente reducción en el número de larvas. Después de finalizado el tratamiento el número de larvas descubiertas por el método de BAERMANN fue aumentando progresivamente. En 38 días se le practicaron 11 exámenes de control. A los 32 días de haber terminado la medicación, las larvas fueron sumamente abundantes al BAERMANN y reaparecieron también en la concentración por formol-éter. Al 38.º día se encontraron también al examen directo.

A los 38 días después de finalizado el primer tratamiento, se le instituye el segundo en forma semejante al primero. Los exámenes por concentración con formol-éter y directo se volvieron nega-

todo de BAERMANN se mantuvo positivo, excepto el noveno día de tratamiento, y continuó positivo durante 5 exámenes más practicados en una semana. Al cabo de esta semana se le da a la enferma un tercer tratamiento, esta vez de 200 mg. d. i. d. por 5 días por haber aumentado su peso a 25 kg. El método de BAERMANN se volvió negativo solamente el tercero y cuarto días de tratamiento, para continuar positivo durante 13 exámenes posteriores verificados en un período de 3 semanas. Un examen por el método directo mostró una larva activa a los 4 días de terminada la medicación y otro por el del formol-éter también fue positivo en los días 19^o y 20^o después del tercer tratamiento.

Caso N.º 50. - Niño de 13 años de edad y 30 kg. de peso (tratado con 200 mg. t. i. d. 5 días). Presentó muy abundantes larvas por el método de BAERMANN, y los métodos directo y de concentración con formol-éter fueron también positivos. Al segundo día de tratamiento estaban negativos el examen directo y el de concentración con formol-éter. El examen por el método de BAERMANN sólo se tornó negativo al cuarto día de tratamiento y se mantuvo así durante 7 días después de finalizado éste, reapareciendo las larvas al octavo día. Durante todo el mes siguiente se le practicaron 6 exámenes por el método de BAERMANN que fueron positivos. Un sondeo duodenal practicado 29 días después de finalizado el tratamiento dio resultado negativo. Los métodos directo y por concentración con formol-éter no se tornaron positivos durante ese mes.

Después de 33 días de finalizado el primer tratamiento se le instituye otro en la misma forma que el primero y le produce vómitos al segundo día, por lo que se suspende la terapéutica con el fin de reanudarla posteriormente, lo que no se hizo por la persistencia de los vómitos. Al tercer día de haber iniciado este segundo tratamiento desaparecieron las larvas por el método de BAERMANN, pero dentro de los 10 días siguientes a la suspensión de la terapéutica, reaparecieron en un muy pequeño número, manteniéndose positivo el método de BAERMANN en 8 exámenes practicados durante un período de 2 semanas. Dos días después de haber suspendido el segundo tratamiento, y cuando las heces estaban aún coloreadas, se

men por el método de BAERMANN fue negativo. Esto puede deberse a que las larvas que quedaban en las heces estaban muertas, razón -- por la cual no podían emigrar y ser descubiertas por el método de BAERMANN.

Dos semanas después del tratamiento fallido, se le dio al enfermo un tercer tratamiento a dosis de 500 mg. al día por 5 días.- El método de BAERMANN mostró negatividad a partir del primer día, pero al cuarto reaparecieron las larvas y continuaron presentes durante 5 exámenes verificados en 16 días. En esta oportunidad también presentó vómitos que fueron controlados administrándole por -- vía oral, cada 12 horas, 25 mg. de clorhidrato de meclizina y lo--grándose así no tener que interrumpir la medicación.

Caso N.º 51. - Adolescente de sexo femenino, de 17 años de -- edad y 40 kg. de peso (tratada con 100 mg. t. i. d. 10 días).

Antes del tratamiento mostró larvas de S. stercoralis por los métodos directo y de BAERMANN. El sondeo duodenal y el método de concentración con formol-éter fueron negativos.

A partir del primer día de tratamiento no se volvieron a en--contrar larvas en las heces examinadas por el método directo. El -- BAERMANN se hizo negativo a partir del tercer día de tratamiento y permaneció así en los 37 días siguientes a la terminación de éste, lapso durante el cual se practicaron 6 exámenes de control.

A los 40 días de finalizada la administración de la medicina reaparece una larva en cada uno de 4 exámenes por el método de -- BAERMANN, sin que los otros 2 métodos, directo y concentración con formol-éter, hayan evidenciado el S. stercoralis.

Se le dio un segundo tratamiento de 200 mg. t. i. d. por 5 días. El método de BAERMANN se volvió negativo a partir del primer día -- de la toma del yoduro de ditiazanina y continuó igual en 4 exáme--nes posteriores durante un período de dos semanas.

Control de la terapéutica. - El método de concentración de huevos de helmintos en las materias fecales por la técnica del formol-éter por lo general se volvió negativo dentro de la semana que siguió --

Cuando dicho método de concentración permaneció positivo después de esa semana, así continuó posteriormente. Esto ha ocurrido en todos los casos en los cuales fracasó la terapéutica. Y aún más, el número de huevos en este control final aumentó ligeramente en relación al recuento de huevos verificado durante el quinto día de tratamiento (Gráfica 1).

Los recuentos de huevos por el método de STOLL han mostrado una disminución progresiva en el número de huevos de helmintos conforme los días de tratamiento, excepto en los casos parasitados por uncinarias.

Hubo desde luego casos en los cuales los huevos de helmintos no pudieron ser contados por el método de STOLL ya que su número era muy pequeño, pero eran puestos en evidencia por el método del formol-éter. Resultados de este tipo aparecieron a partir del tercer día de tratamiento en 10 casos de infestación por T. trichiura y en 5 casos de infestación por A. lumbricoides.

Exámenes negativos a partir del tercer día de tratamiento, no sólo por el método del recuento de huevos sino también por el método de concentración con formol-éter, los han presentado 4 casos de infestación por A. lumbricoides y 3 casos de infestación por T. trichiura, siendo todos ellos casos de infestaciones leves o moderadas.

Ha habido casos, 6 parasitados con A. lumbricoides y 8 con T. trichiura, que, aún cuando al quinto día de tratamiento sus recuentos de huevos eran positivos, se volvieron negativos durante los 8 días posteriores a la terminación de la terapéutica.

En los casos de enterobiasis, ha habido disminución progresiva del número de huevos del parásito en aquellos enfermos que no se tornaron negativos durante los primeros días de tratamiento. Seis de los casos dejaron de presentar huevos de E. vermicularis a partir del segundo día de la terapéutica y dos más a partir del tercer día. No se encontró positivo ninguno de los 7 exámenes consecutivos verificados en cada caso como control posterior a la medicación.

todos: directo, de concentración por el formol-éter y de BAERMANN. De ellos, únicamente 12 exámenes fueron positivos a larvas de S. - stercoralis por el examen directo de las heces, 12 positivos por el método de concentración por el formol-éter y 24 exámenes positivos por el método de BAERMANN. En ninguna circunstancia se encontró un examen positivo por uno de los dos primeros métodos que no lo estuviera también por el método de BAERMANN.

En cambio, de 105 exámenes verificados por cada uno de los métodos directo, formol-éter y de BAERMANN, como control después de terminado el tratamiento, una vez se descubrió una larva al examen directo de las heces; un examen también fue positivo por el método del formol-éter y 34 exámenes demostraron la infestación solamente por el método de BAERMANN.

Expulsión de parásitos.— Los parásitos comenzaron a ser expulsados a partir del primer día de tratamiento, pero era durante el segundo y tercero días cuando su número aumentaba considerablemente en los tamizajes de materias fecales.

Los A. lumbricoides y los T. trichiura recuperados aparecían inmóviles y flácidos. Los ascárides recuperaban su movilidad cuando eran lavados con agua destilada o en solución salina fisiológica, pero no así los tricuris, que eran expulsados muertos. Por lo general los ascárides eliminados tenían un color verdoso o azul pálido.

Las pocas uncinarias eliminadas recuperaban sus movimientos al ser colocadas en agua corriente después de retiradas de las heces.

Los 30 casos sometidos a tratamiento por infestación con A. lumbricoides en su mayoría con infestaciones leves o moderadas, eliminaron 176 parásitos, 76 machos y 100 hembras, algunos de los cuales eran formas inmaduras.

De 36 enfermos con infestación por T. trichiura se recuperaron en total 4.025 parásitos, de los cuales 1.623 eran machos y 2.402 eran hembras. La mayoría de estos enfermos tenían infesta-

sitos machos y 2.191 hembras. Este enfermo eliminaba antes del tratamiento 117.000 huevos de T. trichiura por gramo de heces y presentaba un cuadro disenteriforme.

De los 40 casos tratados por uncinariasis, 13 casos expulsaron 70 parásitos machos y 56 parásitos hembras. Dos de esos 13 casos tenían una infestación mixta por Necator americanus y Ancylostoma duodenale, recuperándose de las heces de ambos casos 4 parásitos de la especie N. americanus (2 machos y 2 hembras) y 22 de la especie A. duodenale, (15 machos y 7 hembras).

Aspecto de las heces durante la medicación. - A partir de las 24 horas de comenzado el tratamiento las heces del enfermo tomaban un color que variaba del verde pálido hasta el azul intenso, en conformidad a la dosificación del medicamento. Esta coloración desaparecía entre las 36 y las 72 horas después de finalizada la medicación, frecuentemente a las 48 horas.

El olor suigéneris o fétido de las materias fecales era reemplazado, a partir del segundo día de tratamiento, por un olor fuerte, característico.

Los huevos de A. lumbricoides y T. trichiura expulsados tomaban un color azul, pálido o intenso en relación con la menor o mayor dosificación del medicamento. Los huevos de uncinarias no aparecían coloreados.

REACCIONES SECUNDARIAS AL MEDICAMENTO.

El porcentaje general de reacciones puede parecer alto (Tabla N.º 6), pero ello es debido a que se han tomado en cuenta los mínimos trastornos presentados por los pacientes y que pudieron ser atribuidos a la droga. Los porcentajes de reacciones secundarias conforme las edades de los pacientes tratados aparecen en la Tabla 7. Las Tablas 8, 9 y 10 muestran el análisis de las diversas reacciones observadas y los días en los cuales ellas se presentaron.

Al estudiar cada una de las reacciones secundarias vemos que

Tabla N^o. 6

Casos que presentaron reacciones secundarias durante el tratamiento con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis durante 5 días y en relación con las comidas.

e	Nº de casos con reacciones secundarias.	%	Dosis del medicamento tomadas entre las comidas.			Dosis del medicamento tomadas inmediatamente después de comer.		
			Nº de casos tratados.	Casos con reacciones secundarias.		Nº de casos tratados.	Casos con reacciones secundarias.	
				Nº	%		Nº	%
	16	29.1	26	8	30.8	29	8	27.5

Casos que presentaron reacciones secundarias, conforme edades, durante el tratamiento con yoduro de ditiazanina, en dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

Edad en años	Casos tratados	N ^o de casos - con reacciones secundarias.	%
0 - 14	30	4	7.3
15 +	25	12	21.8
Totales	55	16	29.1

Tabla N^o. 8

Reacciones secundarias más frecuentes en 16 casos que las presentaron entre 55 casos tratados con yoduro de ditiazina, a dosis de 20 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días.

Tipo de reacción secundaria	Casos que presentaron cada reacción		
	N ^o	% sobre los 16 casos que presentaron reacciones secundarias.	% sobre el total de 55 casos tratados.
Anorexia	10	62.5	18.0
Náuseas	8	50.0	14.5
Vómitos	5	31.2	9.0
Cólico Intestinal	6	37.5	10.9
Diarrea	3	18.7	5.5
Mareo	2	12.5	3.6

Análisis de las reacciones secundarias presentadas en 16 casos de 55 tratados con yoduro de ditiazanina, en relación con el día de tratamiento.

Reacciones secundarias	N.º de casos que presentaron reac.	Días de tratamiento				
		1º	2º	3º	4º	5º
Anorexia	10	2	9	9	9	9
Náuseas	8	1	5	5	5	7
Vómitos	5	3	2	1	0	1
Cólico Intestinal	6	0	3	1	3	4
Diarrea	3	1	1	0	0	1
Mareo	2	2	0	0	0	0

Resumen de reacciones secundarias presentadas por 10 casos de 55 tratados con yoduro de ditiazanina.

Medicina Compuesto	Anorexia					Náuseas					Vómitos					Cólico Int.					Diarrea					Mareo				
	Días de medicación					Días de medicación					Días de medicación					Días de medicación					Días de medicación					Días de medicación				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1815		X	X	X	X		X	X	X	X		X																		
CT - 1006	X																													
CT - 1006		X	X	X	X																									
CT - 1006	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X									X										
CT - 1006		X	X	X	X																									
CT - 1006		X	X	X	X																									
* 1815							X	X	X	X	X	X																		
1815		X	X	X	X		X				X																			
** CT - 1006																		X	X	X	X	X								
CT - 1006										X									X	X					X					
CT - 1006		X	X	X	X												X													
CT - 1006																			X	X										
CT - 1006		X	X	X	X		X	X	X	X																				
CT - 1006		X	X	X	X					X																				
CT - 1006																	X						X							
CT - 1006							X	X	X			X		X																

* El cólico intestinal leve persistió hasta 6 días después de finalizado el tratamiento

* Suspensión de 2 dosis el segundo día por náusea persistente.

** El cólico intestinal leve persistió hasta dos días después de finalizado el tratamiento.

aparecía al segundo día de la medicación y se prolongaba por lo general hasta una o dos semanas después de terminado el tratamiento. La anorexia era leve o moderada y en ninguno de los casos llegó a comprometer la ingestión total de alimentos. No tuvo características de selectividad y se observó de preferencia en enfermos que presentaban además náuseas y vómitos.

Las náuseas se presentaron en 8 de los 55 casos tratados; aparecieron también alrededor del segundo día de la medicación y por lo general cuando el paciente estaba en ayunas o después que el paciente ingería alimentos. En 5 casos de los 8 que presentaron náuseas, el trastorno persistió durante toda la medicación. En un caso se presentaron únicamente durante el segundo día de tratamiento y en 2 casos solamente después de ingerir la penúltima dosis. El trastorno desapareció en general dentro de las 48 horas después de terminada la medicación.

Los vómitos fueron observados en 5 de los 55 casos tratados. De ellos, los 4 casos que recibieron el yoduro de ditiazanina entre las comidas presentaron el vómito en los 2 primeros días de la medicación. El caso restante, que tomó la medicina inmediatamente después de comer, tuvo vómitos al cuarto y quinto días. En 4 casos la reacción secundaria apareció 2 a 5 horas después de la ingestión de la droga, y en uno sólo se manifestó a los 10 o 15 minutos de la toma del medicamento. Vómito único fue observado en 3 casos y vómitos repetidos en los otros 2 casos. Los resultados pueden pormenorizarse conforme cada caso. El caso N^o 7 presentó el segundo día de tratamiento un vómito en ayunas y antes de tomar la medicina, no volviendo a presentarse este síntoma, por lo cual no fue necesario discontinuar la terapéutica.

El caso N^o 11 presentó también un vómito alimenticio aproximadamente 2 horas después de ingerir la primer dosis. En este caso tampoco hubo necesidad de suspender el tratamiento. El vómito no se repitió.

El caso N^o 14 vomitó unos 10 a 15 minutos después de la primera y después de la segunda dosis de la droga durante el primer día,

sin que el síntoma reapareciera.

El caso N.º 15 presentó un vómito alimenticio después de la primera y después de la segunda dosis de la droga aproximadamente 2 horas después de ingerirlas.

El caso N.º 50 tuvo vómito alimenticio al tercero y quinto días de la medicación, inmediatamente después de cena y antes de ingerir la tercera dosis del día. El enfermo esperó 20 minutos después de haber vomitado, ingiriendo luego su tableta de ditiazanina sin que el vómito se repitiera. Este enfermo recibió un segundo y tercero tratamientos con yoduro de ditiazanina. Aparecieron los vómitos, esta vez persistentes durante el segundo día de la medicación y con iguales características a los vómitos del primero, pero fueron controlados con clorhidrato de meclizina durante el tercer tratamiento.

Los cólicos intestinales han sido observados en 6 de los 55 casos tratados. Se han presentado en 3 de ellos al cuarto o quinto día de tratamiento, persistiendo en uno de estos últimos hasta el final del mismo. El cólico ha sido leve acentuándose antes de las deposiciones y desapareciendo después de las mismas.

Únicamente 3 casos han presentado diarrea, uno al primero, uno al segundo y otro al quinto día de tratamiento. Las deposiciones, que no pasaron de 4 al día, fueron líquidas y voluminosas. Con la diarrea hubo cólico intestinal concomitante.

Los mareos se presentaron en 3 enfermos que no dieron indicación de haberlos padecido con anterioridad. Uno de ellos sintió el mareo durante un segundo tratamiento, acompañándose además de sensación de adormecimiento de las manos y vómitos.

PODER LARVICIDA IN VITRO DEL YODURO DE DITIAZANINA PARA EL STRONGYLOIDES STERCORALIS.

Se comprobó por los experimentos realizados que, una hora después de agregar el yoduro de ditiazanina disminuyó la movilidad de las larvas en los vidrios de reloj con 0.4 cc. y 0.8 cc.; en los vidrios con 0.1 y 0.2 cc. no había cambio apreciable. Cuatro ho-

y a las 21 horas las larvas quedaron inmóviles y estiradas. El grupo testigo presentó reducción de la movilidad, al cabo de 21 horas, aproximadamente semejante a la que se observaba en las larvas con ditiazanina una hora después de entrar en contacto con la droga.

A las 42 horas de iniciado el experimento, las larvas habían muerto en todas las concentraciones, excepto las del grupo testigo en el cual aproximadamente la mitad de ellas se mantenían activas, persistiendo así hasta 72 horas después, cuando fueron descartadas.

Esta experiencia se ha repetido 2 veces con resultados sensiblemente semejantes.

D I S C U S I O N

FRECUENCIA DE LOS HELMINTOS EN LOS CASOS TRATADOS.

Las infestaciones mixtas por helmintos, leves o moderadas, han prevalecido en los casos tratados.

De 43 enfermos sometidos a tratamiento, 20 presentaron al examen de heces una infestación mixta por A. lumbricoides, T. trichiura y uncinarias. Otros 21 enfermos presentaban también infestaciones mixtas por dos y tres helmintos, y 2 presentaron solamente uncinarias.

El T. trichiura y las uncinarias estaban presentes en casi todos los casos de infestaciones mixtas, posiblemente porque entre las drogas que el público consume libremente no ha existido una ciento por ciento eficaz.

De los 55 enfermos tratados, 26 tenían síntomas manifiestos de enfermedad parasitaria; el resto había ingresado al hospital por otra enfermedad distinta de parasitismo intestinal, descubriéndose su parasitosis únicamente por el examen rutinario de las heces.

Llama la atención la incidencia de 15.6 por ciento de enterobiasis en 96 niños examinados. Sin embargo, este porcentaje no puede tomarse como un índice valedero en nuestro medio, ya que la investigación se llevó a cabo en niños ambulatorios, 3 a 4 horas después de haberse levantado de dormir por la mañana y en algunos de ellos después de haber verificado una deposición.

BUMBALO et al. (1958), encontraron en 195 niños examinados en el estado de New York, 133 infestados con E. vermicularis, lo que da una incidencia de 71 por ciento, significativamente mayor que la encontrada por nosotros.

Por lo general en Canadá y Estados Unidos de Norte América el índice de infestación reportado por varios autores varía del 30 al 50 por ciento (CHANDLER, 1955).

En El Salvador, dada la condición social baja que predomina



haciéndose por lo tanto necesaria una encuesta sobre mayor número de casos.

ACCION TERAPEUTICA DEL YODURO DE DITIAZANINA.

La acción terapéutica de la ditiazanina en los casos de infestación por A. lumbricoides y T. trichiura no sólo ha sido evidente por los porcentajes de curación, sino también por los porcentajes de reducción del número de huevos durante los días de tratamiento y al final del mismo. A la par de estos hallazgos se ha comprobado la eliminación de los parásitos durante los días de la medicación.

La acción de la ditiazanina contra el E. vermicularis ha sido notable, ya que 8 de los 14 casos tratados presentaron exámenes negativos a partir del primer día de tratamiento, tornándose el resto negativos durante los 4 días subsiguientes. El porcentaje de curación de 100 por ciento es comprensible, si se recuerda el hábitat del parásito. Los adultos del E. vermicularis viven en el ciego y las hembras emigran por las noches hacia el recto y ano, regiones donde las heces del enfermo en tratamiento tienen mayores concentraciones del colorante.

Se trataron 5 casos de estrongiloidiasis con 200 mg. t. i. d., durante 5 días, con la idea de administrarles 2 tratamientos, bajo el mismo esquema, con un mes de intervalo y no un tratamiento prolongado de 10 a 21 días como lo han recomendado SWARTZWELDER et al. (1958). Se ha preferido dar tratamiento más corto para disminuir los efectos colaterales de la ditiazanina y repetirlo más tarde para dar tiempo a que aquellas larvas que podrían encontrarse en el ciclo de LOOSS, provenientes de una hiperinfestación o autoinfestación interna o de una infestación externa durante el período de la primera medicación, lleguen al intestino y la droga pueda actuar sobre ellas. De estos 5 casos tratados curaron 3 con un solo tratamiento; en los otros 2 las larvas reaparecieron en las heces respectivamente al octavo y 15.^o días de terminada la medicación. Ello hace pensar que posiblemente en estos dos últimos enfermos había larvas de S. stercoralis que estaban verificando su ciclo de LOOSS

casos curados con un solo tratamiento hacen pensar que posiblemente estos enfermos no tenían larvas emigrando por su organismo en ese momento, o que si las tenían, cayeron al intestino mientras había restos del medicamento en el mismo.

De los 2 últimos casos de estrongiloidiasis tratados con una dosis de 10 mg. de ditiazanina por kg. de peso por día y por 10 días, sin exceder los 300 mg. diarios, uno curó y el otro presentó larvas durante todos los días que duró la medicación, apreciándose únicamente disminución del número de larvas recuperadas por el método de BAERMANN. Luego hubo un aumento progresivo del número de larvas en los días subsiguientes a la medicación. A este paciente se le repitió el tratamiento bajo el mismo esquema que la primera vez con resultados similares. Tampoco un tercer tratamiento, con el doble de la dosis y durante 5 días, dio resultados. Esto viene a confirmar lo ya señalado por SWARTZWELDER et al. (1958) respecto a la existencia de casos que son resistentes al tratamiento, no habiéndose determinado todavía por qué causas.

De los 7 pacientes tratados por estrongiloidiasis, en 3 casos (N^o 41, 46 y 51) el método de BAERMANN descubrió larvas en las heces, respectivamente, los días 62, 83 y 39 después de haber finalizado la medicación. Uno de los enfermos (caso N^o 41), dio una historia clínica de prurito en los pies aparecido 3 semanas antes, dolor abdominal, cólico, cámaras diarréicas y el antecedente de haber continuado lavando en las márgenes fangosas de un río. En los otros 2 casos únicamente reaparecieron las cámaras pastosas y fétidas. Tales infestaciones las hemos considerado de origen externo, es decir como nuevas infestaciones, porque han aparecido después de los 28 días de finalizado el tratamiento con ditiazanina, que es el tiempo máximo admitido para que el S. stercoralis efectúe su ciclo de Looss y comiencen a aparecer larvas en las materias fecales.

En los casos de uncinariasis el yoduro de ditiazanina actúa con poca efectividad, determinando una reducción del número de huevos en las materias fecales, pero sin determinar la eliminación de

Si bien el porcentaje de reducción del número huevos de uncinarias arroja al final de la terapéutica un 52.8 por ciento, el porcentaje de reducción diario es variable, no progresivo, y el número de parásitos recuperados por tamizaje de las heces es mínimo. Estos datos parecen indicar que el yoduro de ditiazanina actúa sobre las uncinarias inhibiendo la ovoposición, sin provocar la muerte de todos estos nemátodos.

FRYE et al. (1957), en un trabajo preliminar sobre 16 casos de tricuriasis tratados con 200 mg. t.i.d. de ditiazanina por 5 días, obtuvieron un porcentaje de curación, un mes después de finalizada la terapéutica, de 87.5 por ciento y de 71 por ciento cuando administraron únicamente 200 mg. b.i.d. por el mismo número de días.

SWARTZWELDER et al. (1957), en 42 casos de ascaridiasis tratados con dosis máxima diaria de 600 mg. de ditiazanina, administrada en forma fraccionada, obtuvieron la curación en 28 casos y un porcentaje de reducción de 97 por ciento del número de huevos del parásito eliminados por los enfermos. Los porcentajes de curación reportados por los mismos investigadores, en 164 pacientes tratados por tricuriasis con 200 mg. de ditiazanina t.i.d., fueron los siguientes: tratamiento durante 1 día: 3 por ciento; 2 días: 24 por ciento; 3 días: 77 por ciento y 5 días: 97 por ciento. Y los porcentajes de reducción del número de huevos se elevaron del 52 por ciento en el primer día al 100 por ciento al quinto día. Así mismo, señalaron un 89 por ciento de curación en 18 pacientes con estrongiloidiasis que tomaron 600 mg. de la droga por día, en un período variable de 5 a 21 días.

MILLER et al. (1958), trataron 2 grupos de pacientes por enterobiasis. El primer grupo de 20 pacientes de 8 a 14 años y de 46 a 84 libras, recibió 200 mg. de ditiazanina 3 veces al día por 5 días, con un porcentaje de curación de 95 por ciento. El segundo grupo de 15 enfermos de 9 a 17 años y de 56 a 129 libras, recibió 100 mg. 3 veces al día por 5 días, con un porcentaje de curación de 100 por ciento. No fueron demostrados huevos de E. vermicularis

En un caso del primer grupo que presentó una cáscara de huevo, sin formación de larva, que si bien fue considerada como un contaminante, el caso no se incluyó entre los curados. De allí que aparezca un mayor porcentaje de curación en el segundo grupo que recibió dosis menor, que en el primero.

BRUMPT & HO-THI-SANG (1959), señalan, en cambio, únicamente 2 curaciones en 15 casos de ascaridiasis tratados con 600 mg. de ditiazanina por día y por 5 días. En 14 casos de tricuriasis leve, tratados con igual dosis que los casos anteriores, no comprobaron ninguna curación con el método de enriquecimiento de TELEMANN-RIVAS, pero sí reducción significativa del número de parásitos. De 5 casos con enterobiasis tratados por 5 días con 300 a 500 mg. de ditiazanina, según su peso, 3 enfermos curaron. En los otros 2 casos se descubrió huevos de parásitos al 20º día después de terminar el tratamiento. Finalmente, de 6 casos de estrongiloidiasis - que recibieron 600 mg. del medicamento por 21 días, los mismos investigadores comprobaron 3 curaciones. El control de la terapéutica se hizo por cultivos de las materias fecales y por un sondeo duodenal.

Los resultados obtenidos por estos últimos autores, en lo que respecta a la ascaridiasis y tricuriasis, están en desacuerdo con los datos obtenidos por nosotros y con los de otros investigadores FRYE et al., 1957; SWARTZWELDER et al., 1957; MILLER et al., 1958).

En el Brasil, AMARAL et al. (1959), basándose en el método de AERMANN para el control de la terapéutica en enfermos con estrongiloidiasis, han obtenido 100 por ciento de curación en 20 pacientes tratados con dosis variables de ditiazanina por períodos de 10 a 21 días. Nosotros hemos encontrado un porcentaje de curación mejor.

A continuación reproducimos los datos reportados por varios investigadores, con respecto a la acción terapéutica de la piperazina con el fin de compararla con la actividad de la ditiazanina observada por nosotros.

Tabla N^o. 11

Datos tomados de diferentes investigadores, sobre la efectividad del Jarabe de Piperazina* en la enterobiasis, comparados con los obtenidos por nosotros utilizando ditiazanina.

Observadores	Esquema de dosificación**	N ^o de pacientes tratados	Pacientes curados	
			N ^o	%
BROWN <u>et al.</u> (1956)	1 tratamiento de 7 días (dosis única)	60	58	97.0
BUMBALO <u>et al.</u> (1958)	a) 1 tratamiento de 3 días (dosis única)	34	-	90.6
	b) 2 tratamientos de 1 día cada uno, con 4 días de intervalo (dosis única).	34	-	86.2
BUMBALO <u>et al.</u> (1954)	1 tratamiento de 7 días (dosis t. i. d.)	47	40	85.0
BROWN & CHAN (1955)	a) 1 tratamiento de 10 días (dosis única).	57	51	89.0
	b) 1 tratamiento 14 días (dosis única)	39	38	97.0
	c) 2 tratamientos de 7 días cada uno, con 7 días de reposo (dosis única)	24	22	92.0
<u>Datos nuestros</u>	1 tratamiento de 5 días con yoduro de ditiazanina en dosis de 10 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 300 mg. diarios.	12	12	100.

* Los enfermos recibieron citrato de piperazina, equivalente a 100 mg. de hexahidrato de piperazina por cc.

** Las dosis del medicamento variaron, conforme el peso del en-

Tabla N^o. 12

Datos tomados de diferentes investigadores, sobre la efectividad del Jarabe de Piperazina* en la ascaridiasis, comparados con los obtenidos por nosotros utilizando ditiazanina.

Observadores	Esquema de dosificación**	N ^o de pacientes tratados	Pacientes curados		Porcentaje de reducción del número total de huevos.
			N ^o	%	
BROWN (1955)	a) un tratamiento de 1 día (dosis única).	46	36	74.0	92.0
	b) un tratamiento de 2 días (dosis b. i. d.)	53	50	94.0	99.6
	c) un tratamiento de 3 días (dosis b. i. d.)	36	33	91.0	93.0
BROWN & STERMANN (1954)	a) un tratamiento de 4 días (dosis única diaria).	3	3	100.	-
	b) un tratamiento de 5 días (dosis única diaria).	8	8	100.	-
	c) un tratamiento de 7 días (dosis única diaria).	11	9	81.8	96.
<u>Datos nuestros</u>	1 tratamiento de 5 días con yoduro de ditiazanina en dosis de 20 mg. - por kg. de peso - por día, sin exceder los 600 mg. - diarios.	30	26	86.7	94.8

* Los enfermos recibieron citrato de piperazina, equivalente a 100 mg. de hexahidrato de piperazina por cc.

** Las dosis del medicamento, variaron conforme el peso del en-

Utilizando el hexilresorsinol HOEKENGA (1956) observó un 36 por ciento de curación en 50 enfermos con tricuriasis tratados con un gramo del medicamento los adultos, o menor cantidad los niños.

JUNG (1954), en 16 pacientes con tricuriasis que trató con enemas de hexilresorsinol, 2 tabletas de 0.4 gramos en 400 cc. de agua destilada, obtuvo mejoría del cuadro disenteriforme de los enfermos, curación en un solo caso y en 6 casos, con infestaciones leves, no observó ninguna mejoría aparente.

Nuestros datos, obtenidos del tratamiento con ditiazanina de 36 enfermos con infestaciones por T. trichiura, señalan un 77.9 por ciento de curación y un 79.0 por ciento de reducción del número de huevos, lo que traduce una mayor actividad terapéutica de la ditiazanina en relación al citrato de piperazina y al hexilresorsinol.

En los casos de uncinariasis el yoduro de ditiazanina ha tenido poca actividad terapéutica. El tetracloretileno, el hexilresorsinol y el aceite de quenopodio continúan siendo las drogas de escogencia para su tratamiento, en especial la primera.

PINTO et al. (1956), trataron 165 pacientes con uncinariasis, sin administrar purgante salino, con 0.12 cc. de tetracloretileno por kg. de peso, dosis máxima única de 5 cc., cada 4 días hasta que los parásitos fueron eliminados. Señalan haber obtenido un 95 por ciento de reducción de los parásitos con 4 tratamientos o menos, utilizando el método de WILLIS para control de la terapéutica.

Al respecto, debe señalarse la tendencia actual de suprimir el purgante salino de uso tan frecuente en el tratamiento de la uncinariasis con tetracloretileno. CARR et al. (1954) observaron, en 591.000 tratamientos administrados sin el uso del purgante a 385.000 pacientes, mayor efectividad al medicamento para remover las uncinarias y menor número de pacientes con colapso circulatorio.

MOST (1957), administrando 4 cc. de tetracloretileno por tratamiento obtuvo 66 por ciento de curación para el Necator americana-

tos tales porcentajes se elevaron a 85 y 55 por ciento, respectivamente.

El hexilresorsinol, droga que ocupa el segundo lugar en actividad curativa del parasitismo intestinal por uncinarias, produce aproximadamente 75 por ciento de curación, según FAUST & RUSSELL (1955).

En cambio, durante el tratamiento con yoduro de ditiazanina - de 40 casos infectados por uncinarias, nosotros obtuvimos únicamente un 15 por ciento de curación y un 52.8 por ciento de reducción del número de huevos del parásito eliminados en las heces de los enfermos, lo que indica que el yoduro de ditiazanina tiene una actividad terapéutica en la uncinariasis inferior al tetracloretileno y al hexilresorsinol.

El mayor problema terapéutico entre las helmintiasis lo ha presentado la estrongiloidiasis, ya que el uso de la violeta de genciana, recomendada hasta el momento como la droga de escogencia, ha fracasado en la eliminación completa de la infestación, aún cuando el tratamiento puede ir seguido de una mejoría de los síntomas y de una desaparición temporal de las larvas de las heces, según lo afirman BUEDING & SWARTZWELDER, 1957.

De acuerdo con los datos con que contamos hasta el momento sobre la evaluación del yoduro de ditiazanina, no existe duda de que es éste el medicamento antihelmíntico de escogencia, dada la amplitud de su acción terapéutica sobre cuatro de las cinco helmintiasis más comunes y, sobre todo, si consideramos la frecuencia de la asociación de estas helmintiasis.

Por otro lado, debe recalcar su efectividad curativa manifiesta en los casos de tricuriasis y en los casos de estrongiloidiasis, parasitismos contra los cuales no ha habido una droga suficientemente eficaz en el pasado.

VALOR DEL METODO DE BAERMANN EN EL DIAGNOSTICO Y CONTROL TERAPEUTICO DE LA ESTRONGILOIDIASIS.

De los 7 enfermos tratados por estrongiloidiasis, seis han sido diagnosticados en el Laboratorio del Hospital Real por el -

Departamento de Microbiología para su tratamiento. Al enfermo restante, quien adolecía de dolor abdominal tipo cólico, flatulencia y cámaras diarreicas, se le practicaron los exámenes de heces por los métodos directo y concentración con el formol-éter con resultados negativos. En este caso se descubrieron las larvas del Strongyloides stercoralis únicamente por el método de BAERMANN en dos exámenes consecutivos.

El método de BAERMANN ha resultado igualmente eficaz para el control de la terapéutica de la estrongiloidiasis, puesto que ha sido el único método que ha evidenciado la reaparición de las larvas en las heces después de finalizado el tratamiento.

Si se compara los resultados obtenidos en 45 exámenes por cada uno de los tres métodos, directo, formol-éter y de BAERMANN, durante la medicación con ditiazanina, se observa que el método de BAERMANN demostró la presencia de larvas del parásito en un 53.3 por ciento de los casos en comparación con 26.7 por ciento para cada uno de los otros dos métodos. Si se comparan los resultados en 105 exámenes por cada uno de los anteriores métodos, verificados como control posterior a la terapéutica en los 7 casos, el método de BAERMANN ha sido positivo en un 32.4 por ciento y los exámenes por los métodos directo y de concentración por el formol-éter sólo en el 0.9 por ciento. El sondeo duodenal practicado después del tratamiento a cada uno de 5 enfermos fue negativo, en cuanto que el método de BAERMANN fue positivo en dos de esos casos, demostrando así su mayor eficacia para descubrir larvas de S. stercoralis.

El método de BAERMANN ha sido el único capaz de descubrir las larvas de S. stercoralis en los tres casos que no curaron con el primer tratamiento, casos éstos que por cualquier otro método de examen de control habrían sido declarados como curados. Y lo que es más, dicho método fue el único que puso en evidencia una nueva infestación externa en tres enfermos que curaron y que presentaron nuevamente el cuadro clínico de la estrongiloidiasis respectivamente 6, 9 y 12 semanas después del tratamiento.

Por otro lado, llama la atención el hecho que el S. stercora-

ración con el índice más elevado de las uncinarias. SANCHO (1957) obtuvo, de la revisión de los exámenes de heces practicados a enfermos de todas las edades en el Laboratorio del Hospital Rosales, en los años 1955-1957, una incidencia de 26.85 por ciento para la uncinaria y 0.97 por ciento para el S. stercoralis. La baja incidencia anotada la interpretamos como debida a que no se ha utilizado el método adecuado para investigarla. En otros países tropicales, el estudio de la incidencia de la uncinariasis y la estrongiloidiasis ha presentado valores elevados y sensiblemente semejantes. Así tenemos que de 162.176 niños examinados en el estado de Minas Gerais, Brasil, por la Divisão de Organização Sanitária, - 65.703 resultaron positivos a uncinaria, o sea un 40.5 por ciento; con elevación de tal porcentaje en algunas regiones hasta el 75 y 85 por ciento, Y en el estado de Pernambuco, tal porcentaje fue de 48.7 por ciento sobre un total de 50.363 escolares examinados - (PESSÔA, 1958). MORAIS (1948), en Brasil, quien recomendó el método de BAERMANN para el aislamiento de las larvas del S. stercoralis de las heces para el diagnóstico de la estrongiloidiasis, obtuvo en 1.007 enfermos examinados también en Minas Gerais, un porcentaje de 58.3 por ciento de casos positivos.

Para la determinación de la incidencia de la estrongiloidiasis, muchos investigadores se han basado en el descubrimiento de las larvas del parásito en los exámenes de heces por los métodos directos, formol-éter y de concentración con sulfato de zinc, además del examen del contenido duodenal. En años recientes, en el Brasil, se ha venido utilizando el método de BAERMANN. Los resultados han variado conforme la mayor o menor efectividad del método usado.

JONES & ABADIE (1954), de 1.874 muestras de heces de casos de estrongiloidiasis examinados a fresco por el método directo, encontraron un 27 por ciento de positivos. En 263 líquidos duodenales de casos conocidos obtuvieron un 68 por ciento de positivos.

PESSÔA (1958) menciona las investigaciones de COUTINHO et al. efectuadas en los años 1951-1953 en el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, que

de las infestaciones de estrongiloidiasis en comparación de un 64 por ciento dado por un examen de sedimentación de las heces. En investigaciones sucesivas observaron que con un examen por el método de BAERMANN eran revelados 71 por ciento de los casos positivos; con 2 exámenes, 91.4 por ciento y con 3 exámenes, el resto de los infestados. En un estudio comparativo investigando larvas en las heces por el método de BAERMANN y examen del contenido duodenal, los mismos investigadores encontraron que de los 38 casos que fueron positivos al método de BAERMANN sólo 24 lo eran al examen del contenido duodenal.

Por lo tanto, los datos presentados en este trabajo refuerzan las opiniones favorables a la utilidad del método de BAERMANN como medio de diagnóstico y de control de la terapéutica de los casos de estrongiloidiasis, e indican la necesidad de realizar una encuesta con tal método para fijar su incidencia real en nuestro medio.

REACCIONES SECUNDARIAS AL MEDICAMENTO.

El yoduro de ditiazanina es en realidad una droga poco tóxica, pero ha producido reacciones secundarias en algunos enfermos tratados.

De 55 enfermos sometidos a tratamiento para el presente trabajo, las reacciones colaterales aparecieron en 16 o sea en un 29.1 por ciento. La anorexia ocupa el primer lugar y le siguen las náuseas, vómitos, cólico intestinal, diarrea y mareos.

No se observó ninguna diferencia, con respecto al porcentaje de reacciones colaterales, entre los enfermos que tomaron su medicina al comer y los que la ingirieron entre las comidas.

En cambio, tales reacciones secundarias aparecieron con menor frecuencia en los enfermos menores de 14 años que en aquellos de mayor edad, sin que al momento encontremos explicación alguna, orgánica o psicológica, para tales resultados.

El tipo de reacción secundaria producida por el yoduro de ditiazanina es de poca gravedad, puesto que en ningún momento ha llegado a comprometer el estado general del enfermo. Únicamente un caso

suspendieron una y dos dosis, respectivamente, por vómitos molestos. Lo más frecuente es que el vómito sea único al comienzo del tratamiento y no vuelva a presentarse más.

El vómito aparece posiblemente como consecuencia de una acción irritante de la medicina sobre la mucosa gástrica o duodenal. Y a veces puede, a través de estímulos vagales, excitar el laberinto y producir mareo, tal como se ha observado en tres de nuestros casos.

Otros investigadores han señalado también la producción de efectos colaterales por la ditiaganina, excepto el mareo.

WAGNER et al. (1958) tienen la impresión de que la temperatura ambiente y el trabajo hecho por los pacientes sometidos a tratamiento por ellos, con dosis de 200 mg. de ditiaganina t.i.d. por 4 días y 300 mg. t.i.d. por 3 días, tuvieron alguna influencia en la producción de los efectos colaterales; y afirman que, en general, las quejas y los síntomas más severos se presentaron en los días calientes con mayor frecuencia que en los días fríos. También refieren que ningún trastorno se presentó en los enfermos que no trabajaron directamente expuestos a la luz del sol. De 73 trabajadores tratados, 24 (32.8%) se quejaron de náuseas y 18 (24.7%) de náuseas y vómitos.

Sin embargo, de los 55 enfermos investigados por nosotros, 17 eran ambulatorios y sólo 3 se quejaron de reacciones secundarias. Uno de estos tres casos ha sido el único que ha interrumpido el tratamiento por vómitos persistentes. Es decir, nuestros resultados al respecto dan incidencia de reacciones menor a la señalada por WAGNER et al. (1958), pero ello podría deberse a que 13 de nuestros enfermos ambulatorios tenían una edad inferior a los 14 años, grupo en el cual las reacciones secundarias han aparecido con menor frecuencia.

La diferencia de reacciones secundarias entre enfermos ambulatorios activos y aquellos hospitalizados, se presta a suposiciones no comprobadas todavía. Podría deberse a la aceleración del proceso digestivo por la actividad aunado a la desintegración temprana de las capas de revestimiento entérico que protegen a la di



mucosa duodenal, que es aún más sensible que la mucosa gástrica para provocar el reflejo nauseoso y el vómito.

Por otra parte, en nuestros casos estudiados no se ha observado ningún cambio hematológico apreciable, ni alteraciones urinarias. La mayoría de los enfermos tratados tenían una determinación de la hemoglobina menor de 10 gramos, dos enfermos con 3.6 y 4.1 respectivamente, y recuentos de glóbulos rojos variables desde 1.500.000 a 3.800.000.

PODER LARVICIDA IN VITRO DEL YODURO DE DITIAZANINA PARA EL S. STERCORALIS.

El hecho de que, durante el tratamiento con ditiazanina en los enfermos con estrongiloidiasis, disminuyan las larvas recuperadas - de las heces por el método de BAERMANN y, sobre todo, mostraban una aparente reducción de su movilidad, nos hizo pensar en los efectos posibles del medicamento sobre las larvas del S. stercoralis.

SWARTZWELDER et al. (1958), refieren que la ditiazanina no tuvo efecto aparente sobre la motilidad de las larvas rabbitoides del S. stercoralis en las heces intensamente coloreadas de los enfermos tratados, cuando estas larvas aún estaban presentes en los primeros días del tratamiento. Y afirman que esto podría indicar, al igual que los resultados similares obtenidos por ellos en el tratamiento de ratas infestadas experimentalmente con Strongyloides ratti, que la droga es activa contra los parásitos adultos y que la ausencia - de larvas de las heces no resulta de una acción directa de la ditiazanina sobre las mismas.

Las conclusiones apuntadas por los anteriores autores tenían gran importancia para nosotros, que estábamos utilizando el método de BAERMANN como control del tratamiento con ditiazanina. Si las - larvas de S. stercoralis no sufrieran por la presencia del colorant en las materias fecales, no habría inconveniente en utilizar dicho método durante el tratamiento para el control de la terapéutica; pero si, por el contrario, las larvas se inmovilizaran, este método - no podría ser aplicado.

Al proceder a evaluar la acción in vitro del yoduro de ditiaza

nina contra las larvas rhabditoides del S. stercoralis, encontramos que tuvo efectividad suficiente para reducir primero su movilidad y provocar posteriormente la muerte, lo que indica que el medicamento tiene una acción deletérea, in vitro, sobre las larvas rhabditoides del S. stercoralis y que, el efecto de la ditiazanina no lo es sólo sobre los parásitos adultos sino también sobre las larvas.

Con base en nuestros datos, no debe dársele valor definitivo a los resultados negativos obtenidos en la investigación de larvas de S. stercoralis por el método de BAERMANN en pacientes que están en tratamiento con ditiazanina y eliminando heces coloreadas. Para que tales resultados tengan valor, debe esperarse a que el colorante se haya eliminado totalmente.

C O N C L U S I O N E S

En los casos observados durante el presente estudio, han prevalecido las infestaciones mixtas por dos o tres especies de nemátodos. La asociación más frecuente fue Ascaris - Trichuris - uncinarias.

La incidencia de Enterobius vermicularis en nuestro medio es mayor que lo que se ha supuesto anteriormente ya que el 15.6 por ciento de 96 niños examinados por el método de la cinta adhesiva, presentaron huevos de este helminto.

En nuestro medio la ditiazanina se mostró la droga de elección para el tratamiento de la enterobiasis, la tricuriasis y la estrongiloidiasis, con porcentajes de curación de 100, 83.3 y 71.4 respectivamente. En el tratamiento de la ascaridiasis la ditiazanina se comporta en forma semejante al citrato de piperazina dando ambos porcentajes de curación cercanos a 100. En la uncinariasis - los resultados obtenidos con la ditiazanina son inferiores a los - del tetracloretileno y el hexilresorsinol.

Si bien la ditiazanina produjo reacciones secundarias en algunos de los casos tratados por nosotros, estas reacciones no llegaron en ningún caso a comprometer el estado general del paciente. - Las reacciones fueron menos frecuentes en el grupo etario de menos de 14 años. No se observó relación entre el apareamiento de reacciones y el hecho de que el medicamento le fuera administrado al - enfermo inmediatamente o dos horas después de las comidas.

Se han confirmado las observaciones de autores brasileños sobre la máxima utilidad del método de BAERMANN para el diagnóstico de la estrongiloidiasis resultando, en nuestras manos, el mejor método de comprobar la efectividad del tratamiento empleado. Para - conocer la incidencia real de la estrongiloidiasis en nuestro medio es necesario hacer una encuesta utilizando este método. Las - estadísticas basadas en exámenes de materias fecales por el método directo y por métodos de concentración por centrifugación, así como también las basadas en exámenes microscópicos del líquido duodenal, no indican el porcentaje verdadero de individuos parasitados

De nuestras experiencias preliminares, el yoduro de ditiazan, acción larvicida in vitro sobre las larvas - rabditoides del stercoralis. Por esta razón, cuando se desee evaluar los efectos del tratamiento de la estrongiloidiasis con ditiazan, tenerse a que las heces ya no muestren colorante, para su examen de las mismas por el método de BAERMANN.

R E S U M E N

Estudiamos un total de 55 pacientes de distintas edades, 38 hospitalizados y 17 ambulatorios, que han sido sometidos a la evaluación terapéutica de la ditiазanina por presentar infestaciones múltiples de helmintos. De ellos, 26 tenían síntomas de enfermedad parasitaria y el resto una parasitosis descubierta por el examen rutinario de las heces.

Todos los casos estudiados de ascaridiasis, tricuriasis y uncinariasis recibieron una dosis de 20 mg. de ditiазanina por kg. de peso por día, sin exceder los 600 mg. diarios, repartidos en 3 dosis y durante 5 días. De los casos de estrombiloidiasis, 5 recibieron un tratamiento igual al anterior y 2 tomaron 10 mg. por kg. de peso por día, sin exceder los 300 mg. diarios, durante 10 días. A los pacientes con enterobiasis se les indicó un tratamiento de 5 días con dosis no mayores de 300 mg. diarios.

Comprobamos que el yoduro de ditiазanina ha tenido actividad terapéutica en 4 de las 5 helmintiasis más frecuentes en nuestro medio. En 30 casos tratados por infestación con Ascaris lumbricoides, un 86.7 por ciento curaron con un tratamiento y 100 por ciento con dos tratamientos. De 36 enfermos infectados con Trichuris trichiura, curaron un 77.8 por ciento con el primer tratamiento, elevándose el porcentaje a 83.3 con el segundo. Se trataron 12 niños con infestación por Enterobius vermicularis y se obtuvo 100 por ciento de curación con un solo tratamiento. Siete casos con Strongyloides stercoralis presentaron un 57.1 y 71.4 por ciento de curaciones con uno y dos tratamientos, respectivamente. Por último, 40 casos infectados por uncinarias, que tomaron ditiазanina, tuvieron, al final de la medicación, un porcentaje de reducción del número de huevos en las heces de 52.8 por ciento y 15.0 por ciento de curaciones.

Observamos que el yoduro de ditiазanina produjo, en orden de frecuencia, las siguientes reacciones secundarias: anorexia, náuseas, vómitos, cólicos intestinales, mareo y diarrea. Una o más de estas reacciones se presentaron en un 29.1 por ciento de los enfermos tratados. De 26 pacientes que recibieron el medicamento en

comer, 30.8 por ciento y 27.5 por ciento, respectivamente, sufrieron tales síntomas de intolerancia.

Investigamos el método de BAERMANN como medio de diagnóstico y control terapéutico en los casos de estrongiloidiasis tratados con ditiazanina. En 45 exámenes de heces verificados por cada uno de los métodos, directo, formol-éter y de BAERMANN durante la medicación con ditiazanina en los 7 casos de estrongiloidiasis, el método de BAERMANN descubrió las larvas del parásito en un 53.3 por ciento, en comparación con 26.7 por ciento para cada uno de los otros 2 métodos. De 105 exámenes de heces hechos por cada uno de los anteriores métodos, como control posterior a la terapéutica en los 7 casos tratados, el método de BAERMANN fue positivo en un 32.4 por ciento y los exámenes por los métodos directo y de concentración por el formol-éter sólo en un 0.9 por ciento para cada uno de ellos.

Cinco casos en los cuales se practicó sondeo duodenal después de tratamiento con ditiazanina dieron resultados negativos por este método. Sin embargo, 2 de ellos fueron al mismo tiempo positivos por el método de BAERMANN.

Realizamos experimentos tendientes a determinar el poder larvívulo in vitro del yoduro de ditiazanina para las larvas rabaditoides del S. stercoralis, y pudimos demostrar la reducción de la movilidad de las larvas en un período de 1 a 2 horas. A partir de ese momento las larvas se mantuvieron con movimientos lentos y espasmódicos hasta quedar inmóviles en un período de 16 a 48 horas, en cuanto que las larvas usadas como testigos permanecían vivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AMARAL, A. D. F., C. D. de A. PIRES, V. A. NETO, C. S. FERREIRA & J. M. FERREIRA.
1959. Primeiras observações sobre a actividade anti-helmíntica da ditiazanina, em nosso meio. Rev. paulista Med., 54 (3): 229.
- ANDERSON, R. C.
1958. Yoduro de ditiazanina para el ensayo clínico en el tratamiento de la helmintiasis. Información para los investigadores suministrada por los Laboratorios Lilly para investigación clínica (Inédito).
- BEAVER, P. C.
1949. Methods of pinworm diagnosis. Amer. J. trop. Med., 29 (4): 577 - 587.
- BROWN, H. W.
1955. Therapy of ascariasis with piperazine. Amer. J. trop. Med. 4 (5) : 947 - 952.
- BROWN, H. W. & K. F. CHAN.
1955. Treatment of Enterobius vermicularis infections with piperazine. Amer. J. trop. Med., 4 (2) : 321 - 325.
- BROWN, H. W., K. F. CHAN & K. L. HUSSEY.
1956. Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. J. Amer. med. Ass., 161 (6) : 515 - 520.
- BROWN, H. W. & M. M. STERMAN.
1954. Treatment of Ascaris lumbricoides infection with piperazine citrate. Amer. J. trop. Med., 3 (4) : 750 - 754.
- BRUMPT, L. C. & HO-THI-SANG.
1959. La dithiazanine nouveau vermifuge polyvalent actif contre

BUEDING, E.

1948. Effect of cyanine dyes on the metabolism of the filarial worm, Litomosoides carinii. Ann. N. Y. Acad. Sci., 51 : 115-116 (Cit. en BUEDING & SWARTZWELDER, 1957).

BUEDING, E. & J. C. SWARTZWELDER.

1957. Anthelmintics. Pharmacol. Rev., 9 (3) : 329 - 365.

BUMBALO, T. S., F. J. GUSTINA & R. E. OLEKSIK.

1954. The treatment of pinworm infection (enterobiasis). J. Pediatr. 44 (4) : 386 - 391.

BUMBALO, T. S., L. J. PLUMBER & J. R. WARNER.

1958. The treatment of enterobiasis in children. A comparative study of piperazine (Antepar) and pyruvium chloride (Vanguin), Amer. J. trop. Med., 7 (2) : 212 - 214.

CARR, H. P., M. E. P. SARDA & N. A. NUÑES.

1954. Anthelmintic treatment of uncinariasis. Amer. J. trop. Med. 3 (3) : 495 - 503.

CHANDLER, A. C.

1955. Introduction to Parasitology. 9^o ed., 799 pp. John Wiley & Sons, Inc., New York.

FAUST, E. C.

1949. Human Helminthology. 3^o ed., 744 pp. Lea & Feibiger, Philadelphia.

FAUST, E. C. & P. F. RUSSELL.

1957. Clinical Parasitology. 6^o ed., 1078 pp. Lea & Feibiger, Philadelphia.

FRYE, W. W., J. C. SWARTZWELDER, R. LAMPERT, S. H. ABADIE & C. B. CARSON, Jr.

1957. An effective trichuricide suitable for oral administration

GRAHAM, C. F.

1941. A device for the diagnosis of Enterobius infection. Amer. J. trop. Med., 21 : 159 - 161.

HOEKENGA, M. T.

1954. Experiments in the therapy of human ascariasis. Amer. J. trop. Med., 3 (4) : 755 - 760.

HOEKENGA, M. T.

1956. Experiments in the therapy of human trichuriasis and hookworm disease. Amer. J. trop. Med., 5 (3) : 529 - 533.

JONES, C. A. & S. H. ABADIE.

1954. Studies in human strongyloidiasis. II A comparison of the efficiency of diagnosis by examination of feces and duodenal fluid. Amer. J. clin. Path., 24 (10) : 1154 - 1158.

JUNG, R. C.

1954. Use of a hexylresorcinol tablet in the enema treatment of whipworm infection. Amer. J. trop. Med., 3 (5) : 918 - 921

MALDONADO, J. F. & JOSEFINA ACOSTA-MATIENZO.

1953. A comparison of fecal examination procedures in the diagnosis of schistosomiasis mansoni. Exptl. Parasitol., 2 (3) : 294 - 310.

MAZZOTTI, L., DOLORES GONZALEZ-BARRANCO & ANTONIA ARREDONDO.

1958. Alteraciones morfológicas en los huevos de Trichuris trichiura de pacientes tratados con "Dithiazanine" (yoduro de 3,3' dietilthiodicarbocianina). Medicina (Mex.) 38 : 332-335.

Mc COWEN, M. C., M. E. CALLENDER & M. C. BRANDT.

1957. The anthelmintic effect of dithiazanine in experimental animals. Amer. J. trop. Med., 6 (5) : 894 - 897.

- MILLER, J. H., S. O. ANTHONY, J. C. SWARTZWELDER, W. W. FRYE & R. LAMPERT.
1958. Treatment of enterobiasis with dithiazanine. Amer. J. dig. Dis., 3 (3) : 229 - 231.
- MORAIS, R. GOMES DE.
1948. Contribuição para o estudo do Strongyloides stercoralis e da estrogiloidose no Brasil. Rev. do S.E.S.P., 1 (3) : 507 - 624 (Cit. en PESSÔA, S. B., 1958).
- MOST, H.
1957. Intestinal helminths. En History of the Medical Department of the United States Army in World War II. (Cit. en FAUST, E. C. & P. F. RUSSELL, 1957).
- PESSÔA, S. B.
1958. Parasitologia Médica, 5^o ed., 1101 pp. Libreria Editora Guanabara, Koogan S. A., Rio de Janeiro.
- PINTO, A. R., F. COUTINHO-COSTA, L. V. de MEIRA & J. PACHECO-VIANA.
1956. Effects of tetrachlorethylene without a purge, followed by ferrous sulfate in ancylostomiasis. Amer. J. trop. Med., 5 (4) : 739 - 741.
- RITCHIE, L. S.
1948. An ether sedimentation technic for routine stool examinations. Bull. U. S. Army med. Dep., 8 : 326 (Cit. en FAUST & RUSSELL, 1957).
- SANCHO, G.
1957. Parasitismo intestinal en población hospitalaria de San Salvador. (Inédito).
- STOLL, N. R.
1923. An effective method of counting hookworm eggs in feces. Amer. J. Hyg., 3 : 59 - 70 (Cit. en FAUST, 1949).



STOLL, N. R. & W. C. HAUSHEER.

1926. Accuracy in the dilution egg-counting method. Amer. J. Hyg. 6 (March suppl.) : 80 - 113 (Cit. en FAUST, 1949).

SWARTZWELDER, J. C., W. W. FRYE, J. P. MUHLEISEN, J. H. MILLER, R. LAMPERT, A. PEÑA-CHAVARRIA, S. H. ABADIE, S. A. ANTHONY & R. W. SAPPENFIELD.

1957. Dithiazanine, an effective broad-spectrum anthelmintic, J. Amer. med. Ass. 165 (16) : 2063 - 2067.

SWARTZWELDER, J. C., J. P. MUHLEISEN, S. H. ABADIE, W. W. FRYE, C. A. JONES, P. E. ROBERTSON & J. F. HEBERT.

1958. Therapy of strongyloidiasis with dithiazanine. Arch. inter Med., 101 (3) : 658 - 661.

WAGNER, F. D., F. R. LEMON & H. S. BURNETT.

1958. The use of dithiazanine in the treatment of helminthiasis in Mexican farm laborers. Amer. J. trop. Med. 7 (6) : 600-602.